

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗБОРНОМ ВЕЋУ

ПРЕДМЕТ: ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Комисија за оцену научне заснованости докторске дисертације кандидата Др Сандре Тепић формирана на седници Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу од 24. 06. 2009. у саставу:

1. Генерал-мајор Проф. др Миодраг Јевтић, председник
2. Доц. др Владимир Љ. Јаковљевић, потенцијални ментор
3. Проф. др Александар Ђукић, члан

разматрала је предлог теме докторске дисертације под називом "**Ефекти хипербаричне оксигенације (НВОt) на динамику ензима антиоксидационе заштите (АОС) и оксидациони стрес код пацијената оболелих од Diabetes mellitusa тип 2**". На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Изборном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

I. Биографски подаци

Кандидат **Др Сандра Тепић**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању (члан 30) и Статутом Медицинског факултета (члан 151) за израду докторске дисертације.

а) Лични подаци

Кандидат **Др Сандра Тепић** је рођена 14.10.1972. године у Београду. Основну школу и гимназију је завршила у Београду. Медицински факултет у Београду је уписала школске 1991/92 године и завршила јануара 1998. године са просечном оценом 8,28 и тиме стекла звање доктора медицине. Обавезни лекарски стаж је обавила у периоду октобар 1998. године-октобар 1999. године. Специјализацију из интерне медицине започела је на Медицинском факултету у Београду и у КБЦ "Звездара" непосредно након завршетка обавезног лекарског стажа, октобра 1999. године. Специјалистички испит из интерне медицине положила је са највишом (одличном) оценом новембра 2003. године. Од јануара 2005. ради као специјалиста интерне медицине у НВО Medical Centerу до 02.12.2008. године када прелази да ради у Служби за ургетну медицину са специјалистичком поликлиником КБЦ "Звездара" у Београду где се и данас налази.

Последипломске студије, смер КАРДИОЛОГИЈА уписала је школске 1998/99. године на Медицинском факултету у Београду. Септембра 2005 године прелази на последипломске студије, смер КАРДИОЛОГИЈА на медицинском факултету у Крагујевцу. Усмени докторантски испит положила је априла 2007. године са највишом оценом.

Др Сандра Тепић говори енглески језик.

б) СПИСАК ПУБЛИКОВАНИХ РАДОВА Др САНДРЕ ТЕПИЋ

Референце међународног нивоа (M23):

1. Baškot B, Živković M, **Тепић S**, Obradović S. Procena terapijskog efekta hiperbarične oksigenacije i eritropoetina u lečenju hronične srčane insuficijencije primenom perfuzione scintigrafije miokarda G-spekt metodom. Vojnosanitetski pregled 2009; 66 (5): 399-402.

Референце националног нивоа (M51):

1. Zivković M, **Тепић S**, Jakovljević VL, Mujović VM. Kombinovana primena hiperbarične oksigenacije I eritropoetina u lečenju hronične srčane insuficijencije. Med Pregl 2007; 60(1-2): 25-7
2. **Тепић S**, Zivković M, Terzić N, Krivokuća R, Ljesević B, Jakovljević V. Uticaj hiperbarične oksigenacije na oksidacioni stres kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2. Med Pregl 2009; 62(5-6): 225-30

Референце националног нивоа (M52):

1. Živković M, **Тепић S** and Milomir Simović. Physiology of the oxygenous transport in the conditions of hyperbaric hyperoxia. Jugoslav Physiol Pharmacol Acta 2006; 42(1): 41-50

Саопштења на међународним научним скуповима (M34):

1. Živković M., **Тепић S.**, Simović M., Mujović V.M. FIZIOLOGIČESKIE MEHANIZMI ZAŠČITI ORGANIZMA OT GIPEROKSII. Voprosi giperbaričeskoj medicini. U: Vestnik intesivnoj terapii. 1-2, Moskva, 2007.
2. Živković M., Todorović V. **Тепић S.**, Jakovlevič V. GIPERBARIČESKAJA OKSIGENACIJA B LEČENII KOMI VIZVANOJ OTROVLENIEM DIMOM (OKISJU UGLERODA). Voprosi giperbaričeskoj medicini. U: Vestnik intesivnoj terapii. 1-2, Moskva, 2007.
3. Živković M., **Тепић S.**, Jakovlevič V., Mujović V.M. PRIMENENIE GIPERBARIČESKOJ OKSIGENACII I ERITROPOETINA PRI LEČENII HRONIČESKOJ SERDEČNOJ NEDOSTATOČNOSTI. Voprosi giperbaričeskoj medicini. U: Vestnik intesivnoj terapii. 1-2, Moskva, 2007.
4. Živković M., **Тепић S.**, Simović M. i V.M. Mujović. FIZIOLOGIČESKIE MEHANIZMI ZAŠTITI ORGANIZMA OT GIPEROKSII. Giperbaričeskaja fiziologija i medicina. No. 1. Moskva, 2007.

Саопштења на домаћим научним скуповима (M64):

1. **Тепић S**, Živković M. FIZIOLOŠKI OSNOV PRIMENE KISEONIKA POD POVIŠENIM PRITISKOM (HBO) U TERAPIJSKE SVRHE. II Kongres lekara opšte medicine Jugoslavije sa međunarodnim učešćem 1998; Zbornik rezimea: 254.
2. Živković M, **Тепић S**. PRIMENA HIPERBARIČNE OKSIGENACIJE (HBO) U LEČENJU DIJABETIČNOG STOPALA. II Kongres lekara opšte medicine Jugoslavije sa međunarodnim učešćem 1998; Zbornik rezimea: 255.
3. Živković M, Igrački I, **Тепић S**, Dragojević R. KLINIČKA PRIMENA HIPERBARIČNE OKSIGENACIJE U PREVENCIJI I LEČENJU ATEROSKLEROZE. I Jugoslovenski kongres o aterosklerozi s međunarodnim učešćem 2001; Zbornik sažetaka.
4. Živković M, Igrački I, **Тепић S**, Dragojević R. CLINICAL USE OF HYPERBARIC OXYGENATION IN PREVENTION AND TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS. Acta biologiae et medicinae experimentalis 2002; 27(1): A51.
5. **Тепић S**, Živković M. THE EFFECTS OF HYPERBARIC OXYGENATION ON THE ISCHEMIC MYOCARD DISEASE. Acta biologiae et medicinae experimentalis 2002; 27(1): A59.
6. Živković M, **Тепић S**, Jakovljević V, Mujović V. USE OF HYPERBARIC OXYGENATION AND ERYTROPOETIN IN THE TREATMENT OF HEART INSUFFICIENCY. The First Congress of Physiological Sciences of Serbia and Montenegro with International Participation, Belgrade, 2005; Abstract book.
7. Živković M., **Тепић S.**, Simović M. and Mujović V.M. PHYSIOLOGICAL DEFENSE MECHANISMS OF THE ORGANISM AGAINST HYPEROXIA. The 2nd multidisciplinary scientific meeting with international

participation „OXIDATIVE STRESS AND THE MECHANISMS OF PROTECTION“, Kragujevac, 2006; Abstract book..

8. **Тепић S**, Živković M, Sosdean R, Zamfir N, Jakovljević V. EFFECTS OF USE THE HYPERBARIC OXYGENATION ON OXYDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE II. A scientific conference with international participation „Nutrition, treatment and cardiovascular risk management“, Novi Sad 2007; Abstract book:

II. Подаци о предложеној теми

Предложена тема је из области истраживања физиологије хипербаричне оксигенације, са посебним освртом на потенцијалне системске ефекте поремећене редокс равнотеже, индуковане куративном применом кисеоника под повишеним амбијенталним притиском.

а) Предмет рада

Планираним истраживањима у оквиру предложене теме докторске дисертације **"Ефекти хипербаричне оксигенације (ХБО_т) на динамику ензима антиоксидационе заштите (АОС) и оксидациони стрес код пацијената оболелих од Diabetes mellitusa тип 2"**. кандидат Др Сандра Тепић би студијом пресека обухватила 60 пацијената оболелих од Diabetes mellitus-a тип 2, којима би се пре, у току и након завршетка ХБО_т процењивао одговор L-arginin:NO система (праћењем концентрације нитрита (NO₂⁻) у плазми), као и баланс функције антиоксидационог система (АОС) и концентрације реактивних кисеоничних врста (РОС) у плазми, праћењем експресије ензима АОС у еритроцитима (супероксид дисмутазе – SOD и каталазе – CAT), као и индекса липидне пероксидације и супероксид анион радикала у плазми током ХБО_т. Пацијенти би били подељени у две равномерне групе према степену периферне васкуларне болести (са и без васкуларних компликација) Свим пацијентима би се спровео истоветан терапијски третман (15 једночасовних сеанси на просечном притиску од 1.7 АТА). У истраживању се очекује да се добије значајну разлику између две испитиване групе у динамици експресије ензима АОС, као и параметара оксидационог стреса, као и различита корелацију са дефинитивним клиничким исходом у условима идентичних терапијских протокола

б) Научни циљ и основне хипотезе рада

Хипербарична медицина је релативно млада клиничка дисциплина. Основни терапијски супстрат је 100 % кисеоник (O₂⁻), који се удише у условима повишеног притиска изнад 1.0 бара (101 кПа), што се назива хипербаричном оксигенацијом (ХБО) или хипербаричном оксигенотерапијом (ХБО_т), у специјалним уређајима, хипербаричним коморама. Системска хипербарична оксигенотерапија већ дуже време се користи у лечењу дијабетичних рана, са различитим ставовима према њеној ефикасности.

Оксидациони стрес је стање поремећене равнотеже између реактивних врста кисеоника (РОС) и реактивних врста азота (РНС) са једне стране и антиоксидационе заштите са друге стране (АОС). При том долази до иреверзибилних промена у функцији ћелије, које доводе до патолошких промена у ткиву, развоја великог броја болести и убрзаног процеса старења. Код болесника са Diabetes mellitusom је доказано да постоји глобално смањена функција антиоксидационог система (АОС), као последица генерализоване атеросклерозе. Такође, у случајевима компромитоване периферне циркулације, поготову њеног микроциркулаторног дела, компримитована је и оксигенација припадајућег ткива, а самим тим и фаворизовање настанка РОС и РНС, као последица компримитованог АОС.

Бројне експерименталне студије су показале контраверзе у примени ХБО_т у различитим патофизиолошким моделима. У експерименталном акутном панкреатитису, ХБО_т изазива појачану експресију ензима АОС, као и смањење ткивног индекса липидне пероксидације. Такође, претретман са ХБО_т је редуковао величину инфаркта, уз повећану експресију каталазе у експерименталном инфаркту миокарда. Резултати добијени у клиничким студијама су дали опречне резултате: поједине студије су подржавале резултате експерименталних истраживања, док су поједине имале потпуно супротне резултате. Опречни резултати клиничких студија су добрим делом последица врло разнородних испитиваних група.

У литератури, међутим, не постоје доступни подаци о вези између L-arginin:NO система и појединих РОС у току ХБО_т, што је делимично и апсурдно поготову са аспекта брзе оксидационе модификације NO, као и његове доказане јаке интеракције са супероксид анион радикалом (O₂⁻).

У смислу свега горе изнетог, кандидат у свом истраживању има за циљ утврђивање оксидационог статуса и динамике ензима АОС под утицајем ХБОт код пацијената оболелих од Diabetes mellitus-а тип 2 и то оних са и без манифестних периферних васкуларних компликација. У свом истраживању кандидат очекује да добије значајну разлику између две испитиване групе у динамици експресије ензима АОС, као и параметара оксидационог стреса, као и специфичну корелацију са дефинитивним клиничким исходом у условима идентичних терапијских протокола

ц) Пацијенти, и методе рада:

Еспериментална група је добро одабрана, узорак је коректно формиран, а планирана методологија је савремена и адекватна

ц1) Пацијенти.

Студијом би било обухваћено 60 пацијената оболелих од Diabetes mellitus-а тип 2, којима би се пре, у току и након завршетка ХБОт процењивао одговор L-arginin:NO система (праћењем концентрације нитрита (NO_2^-) у плазми), као и баланс функције АОС/РОС, праћењем експресије ензима АОС у еритроцитима (супероксид дисмутаза – SOD и каталаза – CAT), као и индекса липидне пероксидације и супероксид анион радикала у плазми током ХБОт. Пацијенти би били подељени у две групе према степену периферне васкуларне болести (Скала по Wagneru) : **I група** (30) пацијенти оболели од Diabetes mellitusa тип 2 без манифестних васкуларних компликација на доњим екстремитетима, док би **II групу** (30) чинили пацијенти оболели од Diabetes mellitusa тип 2 са манифестним васкуларним компликацијама на доњим екстремитетима. Свим пацијентима би се спровео истоветан терапијски третман (15 једночасовних сеанси (једном дневно) на просечном притиску од 1.7 АТА).

ц2) Методологија.

Узорци крви за биохемијске анализе би били узимани наше између 8-9 часова ујутру, када би се одредиле и основне биохемијске анализе (базални ниво). Након тога би се узорци крви узимали 3, 5, 7 и 10 дана третмана. У таким добијеним узорцима би се спектрофотометријски одређивала концентрација NO_2^- , O_2^- , индекса липидне пероксидације, активности SOD и CAT.

Средња вредност \pm СД ће бити коришћена као дескриптивна мера нормално дистрибуираних варијабли. За неравномерно дистрибуиране вредности биће коришћена Гаусова крива. За компарацију статистичке значајности унутар група, биће коришћен тест диференције за мале зависне узорке, а између група Студентов Т тест и АНОВА. За мултиваријантну анализу користиће се мултипли регресиони модели.

д) Очекивани резултати

Очекују се резултати који показују значајну разлику између две испитиване групе у динамици експресије ензима АОС, као и параметара оксидационог стреса, као и специфичну корелацију са дефинитивним клиничким исходом у условима идентичних терапијских протокола, поготову у II испитиваној групи, којом би били обухваћени пацијенти са различитим степеном васкуларних компликација. То је основа за успостављање мерења вредности активности антиоксидационих ензима/реактивних кисеоничних врста у превенцији услова за развој ових промена у току НВОт и/или суплементацију антиоксидансима и микроелементима.

III Закључак и предлог Комисије

На основу података презентираних у тачкама I и II овог извештаја, Комисија доноси следећи

ЗАКЉУЧАК

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих резултата кандидат Др Сандра Тепић испуњава све услове за добијање теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је оригинална и научно оправдана са циљем испитивања физиологије физиологије хипербаричне оксигенације, са посебним освртом на потенцијалне системске ефекте поремећене редокс равнотеже, индуковане куративном применом кисеоника под повишеним амбијенталним притиском. У прилог актуелности ове теме говоре контраверзни подаци у литератури о овим проблемима, како у експерименталним, тако и примењеним истраживањима, што истраживању и теми даје на актуелности
3. Комисија са задовољством предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата, **Др Сандре Тепић**, са сугестијом да се изврши мања корекција наслова у "**Ефекти хипербаричне оксигенације (НВОt) на оксидоредукциони статус пацијената оболелих од Diabetes mellitusa тип 2**" и да одобри кандидату израду докторске дисертације.

Предлог ментора

За ментора рада Комисија предлаже Доц. др Владимира Љ. Јаковљевића, доцента Медицинског факултета у Крагујевцу.

У Крагујевцу
11. 09. 2009.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Ген. мајор Проф. др Миодраг Јевтић – председник
Ред. проф. ВМА у Београду
(Научна област: Хирургија)

Доц. др Владимир Љ. Јаковљевић - ментор
Доцент Медицинског факултета у Крагујевцу
(Научна област: Физиологија)

Проф. др Александар Ђукић - члан
Ван. проф. Медицинског факултета у Крагујевцу
(Научна област: Патолошка физиологија)
