

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРЕМЕТ	18. 01. 2024
Број:	
05	294

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-967/32 од 15.12.2023. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата Сузана Живојиновић и предложеног ментора за израду докторске дисертације под називом:

„Утицај суплементације омега-3 масним киселинама на редокс статус, серумску концентрацију интерлеукина 33 и ехосонографски налаз мозга превремено рођене деце са хипоксично-исхемичном енцефалопатијом “

Чланови испитне комисије су:

1. **Др Александра Симовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, председник;
2. **Др Јована Јоксимовић Јовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан;
3. **Др Димитрије Николић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Асфиксија представља стање у коме је поремећена размена гасова, праћена прогресивним падом pO_2 , порастом pCO_2 и падом pH вредности крви. Перинатална асфиксија настаје као последица пре, интра и постпарталних догађаја, који доводе до хипоксије и низа метаболичких поремећаја, са последичним оштећењем бројних ткива и орагана. Хипоксично-исхемична енцефалопатија, повезана је са високим стопама морбидитета и морталитета и јавља се код 1-8 на 1000 живорођене терминске новорођенчади. Значајно је већа учесталост асфиксије код превремено рођене деце, чак 4-48 на 1000 живорођених. Показало се да се код превремено рођене деце хипоксично-исхемијска (Х-И) лезија мозга јавља више на нивоу беле масе, са секундарним оштећењем сиве мождане масе.

Х-И лезија мозга која се одвија у дубокој белој маси, око можданих комора назива се перивентрикуларна леукомалација (ПВЛ). ПВЛ се може испољити као фокална некороза дубоке беле мождане масе (цистична и нецистична форма) или као дифузна повреда централне беле мождане масе.

Патофизиолошку основу хипоксично-исхемичне лезије мозга чини смрт неурона која се одвија кроз две фазе: рана (примарна) и одложена (секундарна) смрт неурона. Рана смрт неурона последица је примарног енергетског дефицита, насталог услед смањеног дотока кисеоника у мозак, при чему се активира процес анаеробне гликолизе, ствара знато мања количина АТФ и долази до накупљања лактата. Услед недостатка АТФ, ремети се функционисање Na-K пумпе са последичном акумулацијом интрацелуларне течности (цитотоксични едем). У синаптичким пукотинама се нагомилава ексцитаторни неуротрансмитер глутамат, који активацијом N-метил-D-аспартатних (енгл. *N-methyl-D-aspartate* - *NMDA*) рецептора узрокује отварање калцијумових канала, при чему улазак ових јона у ћелије доводи до активације азот-моноксид синтазе, стварања азот монооксида, супероксидних јона и развоја липидне пероксидације, ћелијских мембрана. Превремено рођена деца имају незреле антиоксидативне механизме и посебно су подложна оксидативном стресу. Уколико се поступцима реанимације поново успостави церебрални проток крви, следи фаза реперфузије. Латентни период може да прогредира у секундарни недостатак енергије, који настаје услед промена у митохондријама, што ће за последицу имати одложену смрт неурона.

Иако је ова латентна фаза релативно кратка (обично траје око 6 сати), развојна неуротоксична каскада је и даље реверзибилна. Зато се, овај критични период сматра кључним „терапијским прозором могућности“ за многе неуропротективне терапије.

Могућност примене неуропротектора у терапији Х-И лезије мозга (мелатонин, еритропоетин, N-ацетилцистеин, алопуринол, селективни инхибитори синтазе азот

монооксида, племенити гасови, као што су ксенон и аргон, магнезијум сулфат) се за сада испитује само експериментално, а студије су се углавном базирале на терминској новорођенчади.

Неуропротективни ефекат интерлеукина (IL)-33 до сада није испитиван на хуманој популацији, али постоје студије о његовој улози у хипоксично-исхемичном оштећењу неонаталног мозга, на анималним моделима.

Омега-3 масне киселине су природни производи са неуропротективним, антиинфламаторним и антиоксидативним ефектима. Ови ефекти се приписују њиховој инкорпорацији у неуронске мембране, преко активације интрацелуларних или недавно откривених рецептора на површини ћелије. Нова истраживања сугеришу да би омега-3 масне киселине могле бити значајна терапија код неуродегенеративних поремећаја. Поред бројних ефеката појединих неуропротективних функција, у употреби је као суплемент.

Докозахексанска киселина, једна од три омега-3 масне киселине је јако важна за нормалан метаболизам и функционални развој мозга и вида код деце. У складу са клиничким доказима EFSA (Европска Агенција за безбедност хране), потврдила је улогу ДХА омега -3 масне киселине у развоју вида, менталних и когнитивних функција мозга и дала предлог за суплементацију. Према препорукама удружења педијатара Србије и неонатолошке секције Србије за примену ДХА омега-3 масних киселина, суплементација је препоручена код све новорођенчади, почевши од 8-ог дана живота, у дози од 100 mg дневно.

Главни циљ овог истраживања је испитивање ефеката тромесечне суплементације превремено рођене новорођенчади омега-3 масним киселинама на редокс равнотежу, серумску концентрацију IL-33 и ултразвучни налаз централног нервног система (ЦНС-а).

2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада

Очекује се да резултати студије покажу да тромесечна суплементација омега-3 масним киселинама, започета 8-ог дана живота, код превремено рођене новорођенчади смањује степен оксидативног стреса и неуро-инфламације, а повећава степен антиоксидативне заштите. Повољни терапијски ефекти омега-3 масних киселина ће бити потврђени кроз:

- смањење вредности маркера оксидативног стреса и интерлеукина-33, (који функционише као „алармни сигнал“ након инфламаторног оштећења ћелија или ткива);
- пораст антиоксидантних молекула;
- смањење степена дензитета, хипоксично-исхемичних лезија ЦНС-а, а тиме и ризика од развоја тежих облика леукомалације, као што је дифузна цистична леукомалација.

2.3. **Наслов, циљеви и хипотезе докторске дисертације**

Наслов: Утицај суплементације омега-3 масним киселинама на редокс статус, серумску концентрацију интерлеукина 33 и ехосонографски налаз мозга превремено рођене деце са хипоксично-исхемичном енцефалопатијом.

Циљеви:

Главни циљ овог истраживања је испитивање ефеката тромесечне суплементације превремено рођене новорођенчади омега-3 масним киселинама на редокс равнотежу, серумску концентрацију IL-33 и ултразвучни налаз ЦНС-а.

Специфични задаци испитивања:

1. Утврдити значајност разлике у вредностима биомаркера оксидационог стреса и активности елемената антиоксидационе заштите код превремено рођене новорођенчади у зависности од тромесечне суплементације омега-3 масним киселинама.
2. Утврдити значајност разлике серумске концентрације IL-33 код превремено рођене новорођенчади у зависности од тромесечне суплементације омега-3 масним киселинама.
3. Утврдити значајност разлике у степену дензитета исхемичних промена мозга добијених ултразвучним прегледом ЦНС.
4. Испитати повезаност између нивоа биомаркера оксидационог стреса, антиоксидационе заштите и IL-33 са ултразвучним налазом ЦНС праћењем степена хиперехогености и појаве циста у паренхиму мозга.
5. Утврдити значајност разлике у степену дензитета исхемичних промена мозга софтверском анализом ултрасонографских снимака ЦНС-а пре и после започете суплементације.

Хипотезе:

1. Вредности маркера оксидационог стреса значајно су веће пре започињања суплементације омега-3 масним киселинама у односу вредности добијене након три месеца од увођења суплементације.
2. Вредности маркера антиоксидационе заштите значајно су ниже пре започињања суплементације омега-3 масним киселинама у односу вредности добијене након три месеца од увођења суплементације.
3. Постоји смањење степена дензитета исхемичних промена беле мождане масе након три месеца од започињања суплементације омега-3 масним киселинама.
4. Вредности нивоа IL-33 су више пре започињања примене омега-3 масних киселина у односу на вредности добијене након три месеца од увођења суплементације.
5. Софтверска обрада снимака ЦНС-а новорођенчади са ХИЕ омогућиће прецизну процену терапијског ефекта примене омега ДХА.

2.4. Методе истраживања

2.4.1. Врста студије

Истраживање је дизајнирано као проспективна, клиничка, опсервациона, аналитичка студија по типу „случај-контрола”.

2.4.2. Популација која се истражује

У истраживање ће бити укључена превремено рођена новорођенчад рођена пре навршене 37-ме гестацијске недеље, која се хоспитализују са територија централне и југозападне Србије (из 13 породилишта) у Центар за неонатологију, Клинике за педијатрију, УКЦ Крагујевац.

Планирано истраживање обухвата групу од 102 испитаника (51 циљна и 51 контролна група). Пре отпочињања студије обезбедиће се одобрење надлежног Етичког комитета као и писани пристанак родитеља испитаника уз очување свих права приватности. Поступање са испитаницима ће се одвијати у складу са начелима етичности (Хелсиншка декларација) и принципима добре клиничке праксе.

Планирано истраживање обухвата 102 превремено рођена новорођенчета која ће бити сврстана у 2 групе:

1) Прва група (n=51) – циљна група (превремено рођена новорођенчад којима је започета суплементација омега-3 масним киселинама од 8. дана живота)

2) Друга група (n=51) – контролна група (превремено рођена новорођенчад код којих суплементација није започета или је она касније укључена - након отпуста).

- Критеријуми за укључење у студију:

1. превремено рођена новорођенчад (рођена пре навршене 37-ме гестационе недеље) са знацима Х-И лезије ЦНС-а

2. превремено рођена новорођенчад која су толерисала ентерални унос, те је суплементација била могућа од 8-ог дана живота

3. превремено рођена новорођенчад чији су родитељи потписали Информисани пристанак за учествовање у испитивању

- Критеријуми за искључивање из студије:

1. превремено рођена новорођенчад са конгениталним аномалијама

2. превремено рођена новорођенчад којима је прекинута примена суплементације након 8-ог дана живота, због потпуно обустављеног пероралног уноса (из медицинских разлога)

3. превремено рођена новорођенчад којима је обустављена примена суплементације по отпусту, а пре навршеног 3-ег месеца живота

4. превремено рођена новорођенчад чији родитељи нису потписали Информисани пристанак за учествовање у испитивању

2.4.3. Узорковање

Начин обраде узорака

За одређивање вредности варијабли које се мере у студији пунктираће се периферна вена 2,5 ml крви у епрувету која садржи натријум-цитрат као антикоагуланс (1:9) и 1 ml крви у епрувету која садржи сепарациони гел. Из добијене плазме ће се одређивати вредности маркера оксидационог стреса. Лизирани еритроцити ће се користити за одређивање активности ензима антиоксидационе заштите. Из издвојеног серума одређиваћемо серумску концентracију IL-33.

- Поступак одвајања плазме:

Крв се центрифугира 10 минута на 3000 обртаја

У супернатанту се издваја плазма

Аутоматском пипетом се плазма пребацује у епендорфе и обележава

Остатак плазме се аспирира како би остали само еритроцити.

- Поступак лизирања еритроцита:

Наставља се након поступка одвајања плазме од еритроцита

Пошто су у епрувети остали само еритроцити, додаје се физиолошки раствор у епрувету (однос 1/3 еритроцита + 2/3 физиолошког раствора)

Промешати добро садржај епрувете

Потом центрифугирати 10 минута на 3000 обртаја.

Након сваког центрифугирања аспирира се супернатант и овај поступак се понавља 3 пута. Након трећег центрифугирања аспирирати супернатант. Затим испипетирати 1 ml еритроцита и пребацити у нову епрувету. У овај узорак се додаје 3 ml хладне дестиловане воде.

- Поступак одвајања серума:

Уколико епрувета садржи сепарациони гел потребно је да крв стоји на собној температури најмање 20 минута пре центрифугирања.

Крв центрифугирати 10 минута на 3000 обртаја

У супернатанту се издваја серум

Аутоматском пипетом серум се пребацује у епендорфе и обележава.

Након центрифугирања, плазма, лизирани еритроцити и серум ће се замрзавати и чувати до обраде узорака. Обрада узорака ће се вршити на Институту факултета медицинских наука у Крагујевцу.

- Трансфонтанеларна неуросонографија ће се спроводити помоћу апарата LOGIQ e –секторска сонда од 8 MHz, у 1. и 7. дану живота и са навршених 3 месеца живота. Обрада трансфонтанеларних ултразвучних снимака ЦНС-а снимака плућа вршиће се уз помоћ софтверског окружења MATLAB пре и после примењене суплементације.

2.4.4. Варијабле које се мере у студији

Одређивање концентрације нитрита (NO_2^-)

Одређивање концентрације азот монооксида (NO) у форми нитрита (NO_2^-) ће се реализовати на основу количине ослобођених нитрита. Принцип ове методе подразумева коршћење *Griess* реагенса, који са нитритима гради диазо-комплекс, који даје љубичасту боју. Мерење се одвија на таласној дужини $\lambda=550\text{nm}$ [методологија описана у референцама 11 и 1].

Одређивање концентрације оксидованог LDL

Оксидовани LDL се одређује помоћу теста, а принцип је ензимски имунотест (елиза), који се базира на реакцији везивања антигена и антитела. Интензитет добијене плаве боје мерен фотометријски корелира са концентрацијом антиген–антитело комплекса. [методологија описана у референцама 11 и 12].

Одређивање концентрације водоник пероксида (H_2O_2)

Метод одређивања концентрације водоник пероксида (H_2O_2) се базира на оксидацији фенол црвеног помоћу водоник пероксид реакције, коју катализује ензим пероксидаза из коњске ротквице (*Horse Radish Peroxidase - HRPO*). Финални резултат ове реакције је формирање једињења са максимумом апсорпције $\lambda_{\text{max}}= 610 \text{ nm}$ [методологија описана у референцама 11 и 12].

Одређивање концентрације супероксид анион радикала (O_2^-)

Принцип одређивања концентрације супероксид анион радикала (O_2^-) у узорцима крвне плазме користи реакцију O_2^- са нитро-тетразолијум плавим (*Nitro Blue Tetrazolium - NBT*) до нитроформаза плавог. Мерење се одвија на таласној дужини $\lambda=550 \text{ nm}$ [методологија описана у референцама 11 и 12].

Одређивање индекса липидне пероксидације (TBARS)

Одређивање индекса липидне пероксидације ће се реализовати индиректно преко продуката реакције липидне пероксидације са тиобарбитурном киселином (*Thiobarbituric Acid Reactive Substances*). Принцип ове методе се заснива на одређивању нивоа липидних пероксида на основу реакције једног од њих, малонилдиалдехида (MDA) са

тиобарбитурном киселином (ТВА). Мерење се одвија на таласној дужини $\lambda=530$ nm [методологија описана у референцама 11 и 12].

Одређивање активности супероксид дисмутазе (SOD)

За одређивање активности SOD ће се користити адреналинска метода. Принцип ове методе, која иначе припада групи метода "негативног" типа, је да се прати смањење брзине аутооксидације адреналина у алкалној средини, која је зависна од O_2^- . С обзиром да се O_2^- уклања од стране присутне SOD, долази до инхибиције реакције аутооксидације адреналина. Систем прати брзину промене аутооксидације адреналина преко промене апсорбанце на 480 nm, која је обрнуто пропорционална активности SOD [методологија описана у референцама 11 и 12].

Одређивање активности каталазе (CAT)

За одређивање активности каталазе ће се користити метода по *Beutler*-у. Принцип методе је спектрофотометријско праћење брзине разградње водоник-пероксида у присуству каталазе на таласној дужини 230 nm, при којој водоник пероксид апсорбује светлост [методологија описана у референцама 11 и 12].

Одређивање активности редукованог глутатиона (GSH)

За одређивање активности редукованог глутатиона (GSH) користиће се спектрофотометријска метода по *Beutler*-у. Принцип методе се базира на на оксидацији глутатиона GSH помоћу 5,5–дитио-бис-6,2-нитробензоеном киселином (DTNB) [методологија описана у референцама 11 и 12].

Израда гасних анализа (лактати)

За израду гасних анализа користићемо капиларну крв узету из пете превремено рођених новорођенчади која ће се потом обрађивати помоћу апарта GEM premier 5000.

Одређивања серумске концентрације IL-33

Одређивање серумске концентрације IL-33 ће се вршити из добијеног серума ELISA методом према утврђеном протоколу произвођача (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Анализе ће се обављати у лабораторијама Центра за молекулску медицину и истраживања матичних ћелија, Факултет медицинских наука у Крагујевцу.

Трансфонтанеларна ехосонографија ЦНС-а.

Трансфонтанеларна ехосонографија ЦНС-а спроводиће се помоћу ултразвучног апарата LOGIQ е –секторска сонда од 8 MHz у првом и седмом дану живота, као и са навршених 3 месеца живота. Акустички прозор – велика фонтанела (снимање ће се

обављати у стандардним короналним и сагиталним пресецима и свим испитаницима ће бити урађен и фотографски снимак ултразвучног налаза).

2.4.5. Снага студије и величине узорка

Прорачун величине узрока је учињен на основу резултата претходно објављене студије која је показала ефекте хроничне суплементације омега -3 полинезасићеним масним киселинама код пацова указујући на њихово неуропротективно дејство у хемипаркинсонском моделу индукованом 6-хидроксидопамином.

Одређивање величине узорка за ово истраживање засновано је на полазним параметрима: снага студије 95%, вероватноће да ће се десети грешка првог типа од 0,05 и величине ефекта омега-3 масних киселина, изражен у виду промене нивоа нитрата у префронталном кортексу забележеног у претходном истраживању. Израчуната величина ефекта је 0,724. Применом двосмерне анализе и односа група 1:1 потребан је минимално 51 испитаник по групи, укупно 102. Коришћен је t-тест за две независне групе у програму G power.

2.4.6. Статистичка анализа

Подаци о основним карактеристикама испитаника биће обрађивани и приказани методама дескриптивне статистике, Биће коришћен Student's t-test за утврђивање разлика у просечној вредности за континуалне варијабле за које ће бити показана нормална расподела вредности. Његова непараметријска алтернатива Mann-Whitney тест , биће коришћен када подаци не буду пратили нормалну дистрибуцију. Разлике између група у учесталости појединих категорија биће одређиване χ^2 - тестом односно Fisher-овим тестом стварне вероватноће, ако учесталост буде мала.

2.5. Значај истраживања за развој науке

Перинатална асфиксија удружена са незрелошћу органских система представља један од главних узрока трајног неуролошког оштећења или смртог исхода, код превремено рођене деце. Индивидуална прогноза, циљна превенција и персонализован третман превремено рођене деце са Х-И лезијом мозга данас, представља приоритет у неонатологији. Све више се инсистира на неинванзивном дијагностичком приступу у неонатологији, па би симултано мерење маркера оксидативног стреса, интерлеукина-33 и дензитета трансфонтанеларних неуросонографских снимака, (прецизном софтверском анализом) могло пружити значајан напредак у разумевању патофизиологије перинаталне асфиксије, а тиме и боље процене њеног значаја. Због тога је развијен иновативни

алгоритам за анализу боја ултразвучних слика мозга деце у CIELAB простору боја, заједно са алгоритмом за одређивање разлика у боји, користећи програмабилно окружење MATLAB. Овај приступ отвара могућности за унапређење дијагностике и персонализације третмана превремено рођене деце са Х-И лезијом мозга. Усклађивање софистициране анализе боја на ултразвучним сликама мозга деце са приступачним и ефикасним методама представља битан напредак у превазилажењу изазова у области дијагностике и терапије.

Код испитаника који нису били на суплементацији омега-3 масним киселинама, ово истраживање би могло олакшати рану предикцију тежих форми перивентрикуларне леукомалације, која узрокује трајне моторичке и когнитивне дефиците (нарочито код изразито незреле деце). Будуће дугорочно праћење ове деце могло би послужити да се предвиди развој других метаболичких, неуропсихијатријских и неуродегенеративних болести, у адултном добу. Многе предности давања омега-3 масних киселина и других биолошки активних супстанци, код превремено рођене деце су углавном недовољно доказане, па би ова студија била од научног, али и клиничког значаја уколико би добијени резултати студије потврдили смањење степена оксидативног стреса и/или неуро-инфламације, а повећање степена антиоксидативне заштите. Ово истраживање би могло да послужи као основ и за друга будућа истраживања, која би се бавила истраживањем оптималног режима дозирања омега-3 масних киселина или трајања суплементације, код превремено рођене деце са Х-И лезијом мозга.

2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Терапијске мере које омогућавају рану интервенцију и неуропротекцију обухватају блокирање различитих потенцијално деструктивних молекуларних путева, укључујући екситотоксичност, инфламацију, оксидативни стрес и ћелијску смрт. Код терминске новорођенчади све више је заступљена употреба умерене терапијске хипотермије, појединачно или у комбинацији са новим фармаколошким и другим терапеутским мерама, које циљају на враћање функционалности неуронских веза, стимулацијом неуротрофичних ендогених својстава неонаталног мозга. Код превремено рођене деце, истраживања оваквог типа су нажалост веома ретка, а контролисана терапеутска хипотермија је непримењива испод 35-те гестацијске недеље. Због тога валидација терапијских ефеката тромесечне суплементације омега-3 масним киселинама, када се оне дају у физиолошки релевантним дозама, у популацији превремено рођене деце са постасфиктичним синдромом има велики клинички значај.

Прегледом литературе прикупљене детаљним и системским претраживањем биомедицинских база података „Medline“, „KoBSON“ и „PubMed“ помоћу следећих кључних речи: „perinatal asphyxia, preterm newborn, omega-3 fatty acids, interleukin-33, oxidative stress“ утврђено је да не постоје рандомизоване клиничке студије или мета анализе о примени омега-3 масних киселина, као начину збрињавања превремено рођене

поворођенчади са Х-И лезијом ЦНС-а. Такође, не постоји ни једна студија сличног методолошког приступа.

2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата

Сузана Г. Живојиновић (рођ. Радовановић) је рођена 09.03.1985. године у Крагујевцу. Основну и средњу медицинску школу је завршила у Крагујевцу. Медицински факултет у Крагујевцу је уписала 2004.године, а 2014. године је дипломирала са просечном оценом 9,45 и стекла звање доктор медицине. Од 14.12.2018. године запослена је у Центру за неонатологију, Клинике за педијатрију, УКЦ Крагујевац. Школске 2015/2016 је започела је специјализацију из педијатрије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. Специјалистички испит положила је 15.10.2020. са оценом одличан и стекла звање специјалиста педијатрије. Школске 2021/22 уписала Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Септембра 2023. године завршила је школу из области трансфонтанеалне неуросонографије под менторством проф. др Слободана Обрадовића. Школске 2023/24 уписала Уже специјалистичке студије из неонатологије на Медицинском факултету у Београду. Сузана Г. Живојиновић се бави научно истраживачким радом, аутор је радова из области неонатологије и педијатрије у часописима од међународног и националног значаја са рецензијом. Као први аутор објавила је један рад у целини у часопису категорије М51, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације:

Prodanovic T, **Zivojinovic S.** Hemihydranencephaly of Premature Infant - Case Report. Experimental and Applied Biomedical Research (EABR). 2023; doi: 10.2478/sjecr-2023-0002. **M51**

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се доц. Др Драгана Савић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Педијатрија. Предложени ментор испуњава све услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Доц. др Драгана Савић - доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Педијатрија.

Референце предложеног ментора:

1. Cekovic JR, Prodanovic NS, Mijailovic SS, Knezevic SM, Vuletic BP, Stojkovic AK, **Savic DM**, Prodanovic TV, Stanojevic MM, Simovic AM. The perinatal factors that

- influence the excretion of fecal calprotectin in premature-born children. *Open Med (Wars)*. 2022;17(1):1275-1281.
2. **Savić D**, Simović A, Ristić D, Stojković T, Živojinović S, Prodanović T, Pavlović S, Stojković A, Igrutinović Z, Pavlović R. Fatal Outcome of COVID 19 in a Newborn. *Indian J Pediatr*. 2021;88(9):949.
 3. **Savić D**, Simović A, Marković S, Kostić G, Vuletić B, Radivojević S, Lišanin M, Igrutinović Z, Pavlović R. The Role of Presepsin Obtained from Tracheal Aspirates in the Diagnosis of Early Onset Pneumonia in Intubated Newborns. *Indian J Pediatr*. 2018;85(11):968- 973.
 4. Simović AM, Stojković AK, Jeremić DM, **Savić DM**. Is it Possible to Predict Mortality in Preterm Neonates, Based on a Single Troponin I Value at 24 h? *Indian J Pediatr*. 2016; 83 (5): 466-7.
 5. Simovic A, Stojkovic A, **Savic D**, Milovanovic D. Can a single lactate value predict adverse outcome in critically ill newborn? *Bratisl Med J* 2015; 116 (10): 591-5.

4. **Научна област дисертације**

Медицина. Уже научне области: Педијатрија и Физиологија.

Предмет истраживања се односи на испитивање утицаја омега-3 масних киселина на развој централног нервног система, редокс статус и концентрацију интерлеукина -33, у популацији превремено рођене деце. Валидација терапијских ефеката извршиће се упоређивањем вредности маркера оксидативног стреса, интерлеукина-33 и степена дензитета трансфонтанеларних неуросонографских снимака (процењеног прецизном софтверском анализом), пре и након тромесечне суплементације омега-3 масним киселинама.

5. **Научна област чланова комисије**

1. **Др Александра Симовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, председник;
2. **Др Јована Јоксимовић Јовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан;
3. **Др Димитрије Николић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија, члан.

Сви предложени чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Сузана Живојиновић имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

Закључак и предлог комисије

На основу увида у резултате досадашњег научно-истраживачког рада Сузана Живојиновић, комисија закључује да кандидат испуњава услове да приступи изради докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна.

Хипоксично-исхемијска енцефалопатија сматра се есенцијалним критеријумом за постнатално дијагностиковање перинаталне асфиксије код терминске новорођенчади или ≥ 35 -те гестациске недеље, па комисија сугерише да се наслов измени.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Сузана Живојиновић под измењеним називом: „Утицај суплементације омега-3 масним киселинама на редокс статус, серумску концентрацију интерлеукина-33 и дензитет неуросонографских налаза код превремено рођене деце“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Др Александра Симовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, председник;



Др Јована Јоксимовић Јовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан;



Др Димитрије Николић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија, члан.



У Крагујевцу, децембар 2023. године