

НАУЧНО НАСТАВНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Научно наставног већа Медицинског факултета у Крагујевцу одржаној дана 28.02.2007. године одређена је Комисија за оцену завршене докторске дисертације под називом "**Испитивање дејства естрадиола на функцију ендотела и оксидативни статус у прееклампсији**" кандидата др Горана Бабића, сарадника Медицинског факултета у Крагујевцу са звањем асистента из предмета Гинекологија и акушерство, специјалисте гинекологије и акушерства у ГАК КЦ "Крагујевац" у Крагујевцу.

У Комисију за оцену докторске дисертације одређени су:

1. Проф. др сци. мед. Слободан М. Јанковић – председник
Редовни професор - Медицински факултет у Крагујевцу
(ужа научна област клиничка фармакологија)
2. Проф. др Радослав В. Жикић - члан
Редовни професор – ПМФ у Крагујевцу
(ужа научна област анимална физиологија)
3. Проф. др сци. мед. Мирјана Р. Варјачић -ментор
Ванредни професор - Медицински факултет у Крагујевцу
(ужа научна област гинекологија и акушерство)
4. Доц. др сци. мед. Владимир Љ. Јаковљевић - члан
Доцент - Медицински факултет у Крагујевцу
(ужа научна област физиологија)
5. Доц. др Снежана Д. Марковић - члан
Доцент - ПМФ у Крагујевцу, Научни сарадник
(ужа научна област анимална физиологија, биохемија и молекуларна биологија)

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Бабића и подноси Већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају.

Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду су остали исти.

Одобрена и примењена методологија у раду је остала иста.

Докторска дисертација др Горана М. Бабића "Испитивање дејства естрадиола на функцију ендотела и оксидативни статус у прееклампсији", написана на 99 странице, садржи следећа поглавља: увод, циљ рада, пацијенти и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. Рад садржи и 5 шема, 10 графика и 16 табеларних приказа, а у поглављу Литература цитирано је 327 референци из савремене домаће и светске литературе.

У уводу кандидат даје јасан и информативан преглед досадашњих сазнања из области оксидативно-антиоксидативног метаболизма са освртом на реактивне врсте кисеоника (*reactive oxygen species - ROS*), реактивне врсте азота (*reactive nitrogen species - RNS*) и азотни моноксид (*nitric oxide - NO*), као и на антиоксидативни заштитни систем (*antioxidative defence system - AOS*). Оксидативни стрес и његова улога у оштећењу ћелије је јасно објашњен. У истом поглављу дат је преглед савремених и историјских сазнања о прееклампсији. Посебна пажња је посвећена улози оксидативног

стреса и дисфункцији ендотела у патогенези прееклампсије. Јасан преглед терапијских приступа у овом озбиљном синдрому, као и савремена схватања о механизмима започињања порођаја са методологијама и индикацијама за изазивање порођаја су обрађена у уводном делу. Значај и механизми дејства естрогена у организму су обрађени у завршном делу увода, са посебним освртом на улогу естрадиола у механизму антиоксидативне заштите и његову вазопротективну улогу.

У другом поглављу јасно су изложени циљеви истраживања и дат преглед параметара и метода који су коришћени у овој клиничко-експерименталној студији. Главни циљ овог рада био је изучавање ефеката краткотрајне (тродневне) терапије естрадиола на функција ендотела и оксидативни статус у прееклампсији и код трудница са пренешеном трудноћом, о чему у литератури, као што се може закључити и на основу података изнетих у уводном делу, нема доступних података.

У трећем поглављу, Пацијенти и методе, дат је детаљан приказ клиничко-лабораторијских карактеристика како трудница са пренешеном трудноћом (контрола), тако и трудница са прееклампсијом. С обзиром да је основни циљ рада био да се испитију терапијски ефекати естрадиола на оксидативни статус и функцију ендотела, аутор је у овом поглављу дао кратак, али веома садржајан и компетентан коментар клиничких и лабораторијских налаза код обе групе испитиваних трудница. Испитивањем су обухваћене 22 труднице са пренешеном трудноћом и 20 трудница са умереним обликом прееклампсије, хоспитализоване у ГАК КЦ Крагујевац. Дијагноза прееклампсије је постављена према препорукама *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*.

Аутор даље даје детаљан приказ метода и техника које су коришћене за испитивање терапијских ефеката естрадиола [узимање крви, припрема серума за одређивање концентрација естрадиола, припрема плазме за одређивање концентрација ROS, RNS, lipidnih peroksida (*Thiobarbituric acid reactive substances -TBARS*), vitamin E (*Vit E*), редукована форма глутатиона (*GSH*), оксидована форма глутатиона (*GSSG*) и активности глутатион-С-трансферазе (*GST*)], као и начин мерења и одређивања средњег артеријског притиска (*MAP*). Такође је објаснио и методологију одређивања параметара протока кроз артерију пупчаника (*RiAU*).

Пре започињања, као и током тродневне терапије естрадиолом, код испитиваних трудница, у циљу процене ефеката на функцију ендотела и оксидативни статус су одређивани следећи параметри: серумски ниво естрадиола; средњи артеријски притисак (*MAP*); Уз мерење резистентног индекса кроз артерију пупчаника; концентрације RNS (нитрити и пероксинитрити), ROS (супероксидањон радикал - O_2^- и водоник пероксид - H_2O_2), TBARS, неензимских компоненти AOS (*Vit E*, *GSH*, *GSSG*) и активност у плазми GST. Ово поглавље показује да је др Бабић у реализацији планираних истраживања поред класичних, користио и модерне, специфичне и прецизне технике и методе.

Четврто поглавље посвећено је опису добијених резултати који су представљени на 12 табела и 10 графика и обилује бројним подацима о параметрима релевантним за процену ефеката естрадиола на функцију ендотела и оксидативни статус. Према приказаним резултатима може се закључити да се серумски ниво естрадиола, код испитиваних трудница, пре терапије не разликује. Током терапије у контролној групи ниво естрадиола расте, док се у прееклампсији серумска концентрација естрадиола не мења. *MAP* је у прееклампсији за 20 % већи у односу на контролну групу, да би током терапије дошло до значајног пада вредности *MAP* код трудница са прееклампсијом у односу на предтерапијске вредности, док у контролној групи трудница није дошло до значајног пада *MAP*-а. *RiAU* је значајно већи у прееклампсији, али се током испитивања не мења, док у контролној групи трећег дана долази до пада вредности *RiAU*. Концентрација нитрита је за 80% већа у прееклампсији у односу на контролу. Током терапије естрадиолом у контролној групи нема измена у концентрацијама нитрита, док

у прееклампсији долази до значајног смањења. Разлика у концентрацијама пероксинитрита првог дана између испитиваних група нема. Након прве терапијске дозе долази у прееклампсији до значајног пада пероксинитрита, како у односу на контролу (40%), тако и на предтерапијске вредности. Током терапије, разлике међу испитаницама и даље постоје, али нису толико изражене. Пре терапије естрадиолом концентрације O_2^- (за 35%) и H_2O_2 (за 50%) су веће у прееклампсији. Естрадиол значајно утиче на смањење концентрација O_2^- и H_2O_2 у прееклампсији (40% и 35%), док у контролној групи значајно утиче на пад концентрације O_2^- (30%) без значајног утицаја на H_2O_2 . Концентрације *TBARS* се током испитивања не мењају у обе групе, што указује да је процес липидне пероксидације под утицајем естрадиола вероватно заустављен. Концентрација *Vit E* се под утицајем естрадиола не мења. Концентрације *GSH* су у прееклампсији дупло веће у односу на контролу, али естрадиол утиче на значајно повећање концентрација *GSH* у контролној групи, без утицаја на концентрације *GSH* у прееклампсији. *GSSG* се у плазми испитиваних трудница не разликује. Естрадиол значајно повећава концентрације *GSSG* у обе групе трудница. Активност *GST* се не разликује у испитиваним групама, али у прееклампсији под утицајем естрадиола се јавља значајно повећана активност, како у односу на контролну групу, тако и у односу на предтерапијске вредности.

У поглављу Дискусија др Бабић дискутује резултате својих истраживања, пореди их са савременим и ранијим налазима и истовремено даје критичан коментар сопствених резултата. Таква дискусија несумњиво показује да др Бабић добро познаје патогенетске механизме прееклампсије (са великом улогом оксидативног стреса и дисфункцијом ендотела, уз препознавање значајне улоге естрадиола), као важног али још увек недовољно испитаног синдрома од веома великог значаја за акушерство.

Закључци су приказани у последњем, шестом поглављу овог обимног рада. На основу резултата добијених у овој студији аутор закључује да је интензитет оксидативног стреса знатно већи у прееклампсији, а последица тога је поремећена функција ендотела, која се клинички испољава повећаним артеријским притиском. Терапија естрадиолом у знатној мери редукује интензитет оксидативног стреса, као и артеријски притисак. Поред тога, на основу добијених резултата, аутор студије указује да и поред високих серумских концентрација естрадиола током трудноће, у прееклампсији постоји функционални недостатак овог хормона, који током трудноће има веома важну улогу у заштити мајке и фето-плацентне јединице од оксидативног стреса.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену завршене докторске дисертације сматра да докторска дисертација др Горан М. Бабића под насловом "Испитивање дејства естрадиола на функцију ендотела и оксидативни статус у прееклампсији" представља обимну и модерну клиничко-експерименталну студију која се бави терапијским ефектима естрадиола на функцију ендотела и оксидативни статус у трудница са прееклампсијом и пренешеном трудноћом. По својој идеји и циљу, техникама и методама, а посебно по добијеним резултатима, докторска дисертација др Бабића представља једну од најобимнијих и најквалитетнијих студија ове врсте, не само у нас, већ и у свету. Због тога чланови Комисије са задовољством предлажу Научно-наставном већу Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација "Испитивање дејства естрадиола на функцију ендотела и оксидативни статус у прееклампсији" буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. Проф. др сци. мед. Слободан М. Јанковић – председник
Редовни професор - Медицински факултет у Крагујевцу
(ужа научна област клиничка фармакологија)

2. Проф. др Радослав В. Жикић - члан
Редовни професор – ПМФ у Крагујевцу
(ужа научна област анимална физиологија)

3. Проф. др сци. мед. Мирјана Р. Варјачић -ментор
Ванредни професор - Медицински факултет у Крагујевцу
(ужа научна област гинекологија и акушерство)

4. Доц. др сци. мед. Владимир Љ. Јаковљевић - члан
Доцент - Медицински факултет у Крагујевцу
(ужа научна област физиологија)

5. Доц. др Снежана Д. Марковић - члан
Доцент - ПМФ у Крагујевцу, Научни сарадник
(ужа научна област анимална физиологија, биохемија и молекуларна биологија)

У Крагујевцу, 20.03.2007. године