

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЛЕНА ДАТУМ	20. 11. 2024.
Орг. јед.	05 12474
Број одл.	
Вредност	

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 30.10.2024. године (број одлуке: IV-03-812/12) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Инфламационо-оксидациони статус трудница које болују од тромбофилије”, кандидата Александра Димитријевић, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за коју је именован ментор проф. др Јанко Ђурић, редовни професор, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
Инфламационо-оксидациони статус трудница које болују од тромбофилије
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација кандидата Александре Димитријевић представља оригинално научно дело чији су циљеви били орјентисани ка проучавању инфламационо оксидативног стреса код трудница које болују од тромбофилије. Ова докторска дисертације је написана на 65 страна и садржи 5 поглавља (Увод, Материјал и метод, Резултати, Дискусија и Закључак). Резултати студије су приказани кроз 10 слика и 19 табела. Библиографске податке чини 156 референци.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Предмет истраживања ове докторске дисертације био је да разјасни суптилна преклапања параметара редокс статуса код трудница које болују од тромбофилије са цитокинима који су доминантно експримирани у инфламаторним стањима, фактором некрозе тумора и интерлеукином-6. Детаљним испитивањем маркера оксидационог стреса и антиоксидативног одбрамбеног система током сва три триместра трудноће, наша студија је имала за циљ да пружи увид у динамичку интеракцију између тромбофилије и оксидативног стреса и инфламације током развоја трудноће. Ово истраживање је осмишљено да процени потенцијалне разлике у динамици производње прооксидативних и антиоксидативних маркера, као и цитокина у периоду

гестације у нормалној трудноћи и трудноћи са тромбофилијом.

1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

Полазне хипотезе ове докторске дисертације биле су:

Методолошки приступ истраживању у оквиру ове докторске дисертације је одговарајући, описан је јасно и транспарентно и у потпуности усаглашен са постављеним циљевима и хипотезама. Истраживање је спроведено као клиничка, експериментална, контролисана студија на материјалу хуманог порекла.

Студија је обухватила 120 испитаница, подељених у две једнаке групе. Контролну групу су чиниле хематолошки здраве труднице (без дијагнозе тромбофилије), док су експерименталну групу чиниле труднице које болују од тромбофилије.

Труднице из обе групе су писаном сагласношћу, добровољно прихватиле учешће у студији. Наведено испитивање је одобрено од стране Етичког одбора Клиничког центра (број 01/2862), од 02.03.2016. године.

- Акушерска анамнеза (број претходних трудноћа са тромбофилијом, број претходних побачаја)
- Године живота
- Паритет
- Врста тромбофилије
- Телесна маса, дужина и пол новорођенчета на рођењу
- Конзумирање цигарета
- Примена нискомолекуларних хепарина код доказане тромбофилије

Антиоксидантни статус у нормалној трудноћи и болестима везаним за трудноћу привукао је све већи интерес у последње време. Познато је да антиоксидантни статус представља физиолошку баријеру против напада слободних радикала у одређеним деловима тела. Како би се одржали физиолошки услови, као што је нормална трудноћа, треба да постоји равнотежа између прооксидативних и антиоксидативних механизма. Нарушавање ове равнотеже, која нормално иде у корист антиоксидативне активности, доводи до патолошких клиничких стања као што је побачај. Тренутно етиологија понављајућег спонтаног побачаја није јасна и представља научни изазов, али оксидативни стрес може играти улогу.

1.5.Анализа примењених метода истраживања:

Методолошки приступ истраживању у оквиру ове докторске дисертације је одговарајући, описан је јасно и транспарентно и у потпуности усаглашен са постављеним циљевима и хипотезама. Истраживање је спроведено као клиничка, експериментална, контролисана студија на материјалу хуманог порекла.

Студија је обухватила 120 испитаница, подељених у две једнаке групе. Контролну групу су чиниле хематолошки здраве труднице (без дијагнозе тромбофилије), док су експерименталну групу чиниле труднице које болују од тромбофилије.

Труднице из обе групе су писаном сагласношћу, добровољно прихватиле учешће у студији. Наведено испитивање је одобрено од стране Етичког одбора Клиничког центра (број 01/2862), од 02.03.2016. године.

1. Укључујући критеријуми:

- Труднице са доказаном тромбофилијом и труднице без тромбофилије

2. Искључујући критеријуми:

- Труднице које су трудноћу, по укључивању у студију, завршиле као missed abortion (одсуство срчане акције пре 12. недеље гестације)
- Труднице које су трудноћу, по укључивању у студију, завршиле спонтаним побачајем (утерино крварење пре 12. недеље гестације)

1.6.Анализа испуњености циља истраживања:

1. У групи са тромбофилијом, ниво O_2^- је повећан у другом и трећем триместру у поређењу са првим триместром.
2. У групи са нормалном трудноћом, ниво O_2^- је био сличан у првом и другом триместру, али значајно нижи у трећем триместру.
3. Ниво O_2^- је значајно нижи у првом триместру код жена са тромбофилијом у поређењу са нормалном трудноћом, али виши у трећем триместру код жена са тромбофилијом.
4. Ниво NO_2^- је статистички значајно већи у другом триместру у односу на први и трећи триместар код жена са нормалном трудноћом.
5. Код жена са тромбофилијом, ниво NO_2^- је већи у првом и трећем триместру у поређењу са здравим трудницама.
6. Ослобађање H_2O_2 је значајно веће у првом триместру у поређењу са другим и трећим триместром код жена са тромбофилијом, док код здравих трудница нема статистички значајних промена током трудноће.
7. У првом триместру ниво H_2O_2 је био значајно већи код жена са тромбофилијом у односу на здраве труднице.
8. Ниво TBARS је виши у првом триместру у поређењу са другим и трећим триместром код жена са тромбофилијом, а у трећем триместру виши него у другом. Код здравих трудница, ниво TBARS је већи у трећем триместру него у првом.
9. Активност SOD је слична у првом и другом триместру, а нижа у трећем триместру код жена са тромбофилијом. Код здравих трудница, активност SOD је нижа у првом него у другом триместру.
10. Активност CAT је била већа у првом триместру у односу на други и трећи у групи са нормалном трудноћом. Такође, у трећем триместру активност CAT је била већа у односу на други.
11. У групи са тромбофилијом активност CAT је била значајно већа у трећем у односу на први и други триместар. Здраве труднице су имале већу активност CAT у односу на труднице са тромбофилијом у првом триместру.
12. Вредност GSH је била слична у првом и другом триместру, и значајно нижа у поређењу са трећим триместром. Код здравих жена, дошло је до повећања нивоа GSH у трећем тромесечју у односу на други триместар. У првом триместру ниво GSH је био нижи у групи са тромбофилијом у поређењу са нормалном трудноћом.
13. Код трудница са тромбофилијом, ниво IL-6 је био статистички значајно нижи у првом у односу на други триместар. Током трудноће, код здравих трудница дошло је до пораста нивоа IL-6 у другом и трећем у односу на први триместар. Разлика у нивоу IL-6 није уочена ни у једном триместру између нормалне трудноће и трудноће са тромбофилијом.
14. Концентрација TNF- α код трудница са тромбофилијом била је виша у сва три триместра у односу на здраве труднице. Концентрација TNF- α код трудница са тромбофилијом је била значајно већа у првом триместру у односу на друга два. Концентрација TNF- α код трудница без тромбофилије је била значајно мања у трећем триместру у односу на други триместар.

1.7.Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Наши резултати показују да се ослобађање H_2O_2 у нормалној трудноћи није разликовало током периода гестације, док је ослобађање O_2^- било највеће у првом тромесечју, а затим су се вредности смањивале до краја трудноће, у другом и трећем триместру. Значајан пад нивоа O_2^-

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

током трудноће у овој студији може бити последица интеракције NO са реактивним врстама кисеоника (РОС), посебно O₂⁻, што резултира стварањем пероксинитрита (ONOO⁻) (112). Поред тога, повишени нивои NO₂⁻ у другом тромесечју су регистровани у поређењу са првим, као и трећим троместром, при чему су се у трећем троместру вредности овог параметра вратиле на сличне вредности из првог троместра. Поред тога, пероксидација липида је била најнижа у првом троместру, а затим је почела да расте, како би се до краја трећег троместра уочила статистички значајна разлика у поређењу са вредностима на крају првог троместра.

Посебан фокус нашег истраживања била је потенцијална разлика у редокс статусу између нормалне трудноће и трудноће са тромбофилијом. Већи ниво већине измерених прооксиданата приметили смо код трудница са тромбофилијом током првог тромесечја, док током другог троместра разлика у посматраним вредностима није постојала. Штавише, NO₂⁻ и O₂⁻ су повећани у трећем тромесечју и у групи са тромбофилијом. Поред ових промена, открили смо ниже вредности CAT и GSH у првом троместру и нижу активност SOD у трећем троместру у трудноћи са тромбофилијом. Генерално посматрано, разлика између нормалне трудноће и трудноће са тромбофилијом у другом тромесечју није откривена.

[1] Aleksandra S. Dimitrijević, Jovana V. Bradić, Vladimir I. Živković, Aleksandra B. Dimitrijević, Mirjana L. Milojević Čorbić, Janko M. Đurić, Dragan V. Vasiljević, Vladimir Lj. Jakovljević. Redox status of pregnant women with Thrombophilia. *Vojnosanitetski pregled*. 2022;79(6):565–570. DOI: 10.2298/VSP200908001D. (M23).

[2] Aleksandra Dimitrijević, Vladimir Jakovljević, Nikola Jović, Janko Đurić, Kristina Andrić, Jovana Joksimović Jović. Oxidative Stress and Thrombophilia: Focus on Pregnancy-Related Pathophysiological Mechanisms, *Experimental and Applied Biomedical Research (EABR)* 2024; DOI: 10.2478/eabr-2023-0010. (M51).

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Претрагом доступних литературних извора коришћењем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, употребом одговарајућих кључних речи: antioxidants, pregnancy, pro-oxidants, cytokines, thrombophilia, нису пронађене студије истог дизајна и методологије.

Извештај о провери докторске дисертације на плагијаризам указао је на степен преклапања у минималним размерама и то у делу докторске дисертације која се односи на литературне изворе који су цитирани у докторској дисертацији, као и на већ публиковане резултате кандидата Александре Димитријевић који су проистекли из ове докторске дисертације. Поред наведеног, при изради ове докторске дисертације су у потпуности поштована академска правила која се односе на цитирање резултата истраживања других аутора.

Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Александре Димитријевић под називом „Инфламационо-оксидациони статус трудница које болују од тромбофилије“ представља резултат оригиналног научног рада.

1.9. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Имајући у виду да улога оксидационог стреса и инфламације у патогенези тромбофилије у трудноћи није у потпуности разјашњена, циљ ове студије био је да се процени редокс и цитокински статус трудница са тромбофилијом у сва три троместра трудноће.

Генерално посматрано, тромбофилија је била повезана са погоршањем антиоксидационог капацитета, који се различито мењао од првог до трећег троместра, кроз различите параметре. Ова студија може бити полазна основа за будућа истраживања која би разјаснила улогу тромбофилије у модулацији редокс хомеостазе.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским

програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

На основу анализе достављене документације Комисија констатује да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације кандидата **Александре Димитријевић** под називом „**Инфламационо-оксидациони статус трудница које болују од тромбофилије**” у складу са студијским програмом Докторских академских студија, општим актом Факултета медицинских наука и општим актом Универзитета у Крагујевцу.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „**Инфламационо-оксидациони статус трудница које болују од тромбофилије**”, кандидата **Александра Димитријевић**, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.


Чланови комисије:


Проф. др Александар Живановић, редовни
професор

Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

за ужу научну област Гинекологија и акушерство

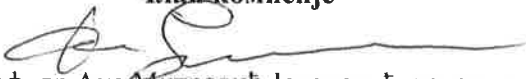
Председник комисије


Проф. др Оливера Милошевић Борђевић,
редовни професор

Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

за ужу научну област Генетика

Члан комисије


Проф. др Ана Митровић Јовановић, редовни
професор

Медицинског факултета Универзитета у Београду
за ужу научну област Гинекологија и акушерство

Члан комисије