

Срг. ред.	Број	Прилог	Вредност
05	90601-1		

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 13.07.2017. године, одлуком бр. IV-03-713/15 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Вредности параметара оксидационог стреса и инфламације код пацијената са преломом кука и бутне кости” кандидата Горана Пешића, у следећем саставу:

1. Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. Проф. др Владислав Воларевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;
3. Проф. др Мирослав Миланков, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област *Хирургија*, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Горана Пешића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Горана Пешића под називом „Вредности параметара оксидационог стреса и инфламације код пацијената са преломом кука и

бутне кости”, урађена под менторством проф. др Бранка Ристића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем улоге оксидационог стреса и запаљенског одговора непосредно након прелома кука и бутне кости.

Преломи фемура представљају значајан узрок морбидитета и морталитета у групи повреда локомоторног апарата. Преломи бутне кости чине око 15% свих прелома, а имајући у виду да је бутна кост намасивнија кост у организму њена фрактура представља велику трауму за организам. У литератури сви фактори ризика за прелом врата бутне кости се сврставају у три чиниоца: густину коштане масе, ризик од пада и ефикасност протективних механизма неуромишићног одговора. С обзиром да је добро познато да оксидациони стрес настаје као последица прекомерне продукције слободних радикала који оштећују ћелијску функцију и доводе до настанка многих патолошких стања и болести, не чуди ни чињеница што се последњих година све више испитује њихова улога у различитим преломима, као и њихов утицај на зарастање костију.

Досадашња истраживања истичу да је улога слободних радикала у коштаном метаболизму двострука у зависности од тога да ли се ради о физиолошким или патолошким стањима. Под физиолошким условима производња слободних радикала од стране остеокласта помаже бржем уништењу калцификованог ткива и на тај начин утиче на ремоделовање костију. У патолошким стањима као што су различита хронична односно акутна обољења коштаног система, примећен је пораст нивоа свих параметара оксидационог стреса као и пораст антиоксидационих ензима. Досадашње студије које су се бавиле овом тематиком указују на могућу повезаност повећане продукције слободних радикала и смањења густине костију. Такође, од кључног значаја је и испитивање редокс статуса пацијената са преломом бутне кости током периода зарастања, а самим тим утврдити и динамику продукције и елиминације слободних радикала у циљу сагледавања њихове улоге у патогенези прелома, одговору организма на прелом као трауму, као и у различитим фазама зарастања прелома. Прецизни механизми који су укључени у процесе зарастања, као и њихове међусобне интеракције нису још увек у потпуности испитане. Зарастање представља комплексан процес који у најбољем случају доводи до потпуног опоравка функције и структуре костију. Уколико су поред саме фрактуре укључени и

други фактори ризика као што су остеопороза или остеопенија (што је чест случај код старије популације), сам процес зарастања бива још комплекснији, а самим тим и компликованији.

Инфламаторни одговор организма на прелом настаје као резултат локалне повреде ткива, али и имунолошке реакције која је проузрокована локланом некрозом, хипоксијом и продором бактерија. Иницијалној инфламацији која настаје након прелома доприносе и цитокини, тромбоцити, коштани морфогенетски протеини и мезенхималне матичне ћелије. Самим тим фрактуре доводе до хиперинфламације које повећавају продукцију проинфламаторних цитокина и доводе до настанка посттрауматске инфламаторне реакције која често може да буде узрок постоперативних компликација.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*“ и „*KoBSON*“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*hip fracture*“, „*femoral fracture*“, „*oxidative stress*“, „*inflammatory response*“ и „*reactive oxygen species*“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Горана Пешића под називом „Вредности параметара оксидационог стреса и инфламације код пацијената са преломом кука и бутне кости“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Горан Пешић је рођен 15. априла 1965. године у Припчићима, Бијело Поље, Република Црна Гора. По националности је Србин. Медицински факултет завршио у Београду 1992. године, отпочео магистарске студије на Медицинском факултету Универзитета у Београду, а 2009. године прелази на докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална хирургија.

Специјалистички испит из Ортопедске хирургије положио 2001. године на Медицинском факултету у Београду.

Стручно се усавршавао из области ортопедије – Примена методе по Илизарову у ортопедској хирургији у трајању по један месец 2001, 2002, 2003. године на Институту за ортопедију и хируршке болести „Бањица“ Београд, и на Институту „Академик Илизаров“-Курган, Русија 2002. године у трајању од 1,5 месец. 2006. године и 2009. године се усавршавао из примена АО технике у ортопедији и трауматологији у Белеку, Турска, 2005. године: Порто Карас, Грчка, 2007. године: Давос, Швајцарска, у одељењу за ортопедију Института „Др Мирослав Зотовић“ Бања Лука. 2011. и 2013. године.

Председник Удружења ортопеда и трауматолога Црне Горе. Говори руски, служи се енглеским језиком. Ожењен је и отац троје деце.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираном на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

У истраживању под називом „Interleukin-6 as possible early marker of stress response after femoral fracture“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ овог истраживања је био да се испитају промене у редокс равнотежи и запаљенском одговору током раних фаза зарастања прелома кука и бутне кости код старијих пацијената након хируршке интервенције. На основу резултата се закључује да се вредности биомаркера оксидационог стреса и TNF- α не мењају значајно током раних фаза зарастања, док се вредност IL-6 значајно повећала првог дана након интервенције. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (*Mol Cell Biochem.* 2017; 430(1-2): 191-199)

У студији под називом „Redox status in patients with femoral neck fractures“ испитиване су вредности параметара оксидационог стреса и ензима антиоксидационе заштите код пацијената непосредно након прелома врата бутне кости и код здравих особа одговарајућег пола и узраста. Показано је да су код пацијената са преломом врата бутне кости повећане вредности супероксид анјон радикала, а вредности осталих мерених параметара су снижене. На основу ових параметара наслућују се улога оксидационог стреса у самој патогенези прелома и улога оксидационог стреса у регулацији функције

окстеокластне и остеобластне активности. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M52** (Ser J Exp Clin Res. 2016; 17(3): 199-205)

У истраживању под називом „The influence of different types of physical activity on the redox status of scuba divers“ циљ је био испитивање утицаја различитих типова физичке активности на редокс статус ронилаца путем мерења вредности про- и анти-оксидационих параметара непосредно пре и после различитих врсти напора. Студија је била подељена у три експериментална протокола: 1. тест оптерећења на ерго-бициклу (на атмосферском притиску), 2. зарон у мору (30 метара у току 30 минута), и 3. зарон у речној струји (10 метара у току 30 минута). Може се закључити да вредности свих маркера оксидационог стреса зависе од годишњег доба током којег је истраживање спроведено или од фреквенције рођења и физичке активности у овом периоду године. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M52** (Ser J Exp Clin Res. 2017; 18(1): 19-25).

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Pesic G**, Jeremic J, Nikolic T, Zivkovic V, Srejavic I, Vranic A, Bradic J, Ristic B, Matic A, Prodanovic N, Jakovljevic V. Interleukin-6 as possible early marker of stress response after femoral fracture. Mol Cell Biochem. 2017; 430(1-2): 191-199. **M23**
2. **Pesic G**, Jeremic J, Stojic I, Vranic A, Cankovic M, Nikolic T, Jeremic N. Redox status in patients with femoral neck fractures. Ser J Exp Clin Res. 2016; 17(3): 199-205. **M52**
3. Radojevic-Popovic R, Nikolic T, Stojic I, Jeremic J, Srejavic I, **Pesic G**, Jakovljevic V. The influence of different types of physical activity on the redox status of scuba divers. Ser J Exp Clin Res. 2017; 18(1): 19-25. **M52**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација др Горана Пешића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 110 страна и има 10 табела, 6 графикана, 1 слику и

I схему. Поглавље Литература садржи 245 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о анатомским и физиолошким карактеристикама локомоторног система, преломима бутне кости, оксидационом стресу и његовој улози у преломима костију, запаљенском одговору, медијатотима запаљења и њиховим специфичностима везано за преломе.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да упореди вредности параметара оксидационог стреса и антиоксидационих ензима, као и параметара инфламаторних и липидних медијатора код пацијената са преломом кука и бутне кости са вредностима здравих особа одговарајућег пола и старосне доби, а потом да прати динамику промена редокс статуса и вредности инфламаторних медијатора (TNF- α и IL-6) и маснокиселинског профила фосфолипида плазме пацијената са преломом бутне кости, односно кука током ране фазе зарастања костију.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударāju се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као проспективна клиничка студија. Истраживање је обухватало 78 пацијената са преломом кука или бутне кости који су представљали експерименталну групу и 78 испитаника без прелома, одговарајућег пола и старости који су представљали контролну групу. Сви пацијенти са преломом су боравили на одељењу ортопедије, Клиничко-болничког центра у Крагујевцу у периоду од фебруара до маја 2015. године. Сви пацијенти су у писменој форми информисани о садржају истраживања и начину употребе добијених резултата, након чега су пацијенти добровољно потписали сагласност за учешће. Након одобрења Етичког комитета КЦ Крагујевац отпочело се са истраживањем које је спровођено према принципима Добре клиничке праксе и Хелсиншке декларације (последње важеће верзије) и регулаторним прописима.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 9) и графиконима (укупно 6). Показано је да прелом бутне кости или кука највероватније доводи до повећане продукције појединих слободних радикала, али главни разлог за настанак оксидационог стреса је драстичан пад свих мерених ензима

антиоксидационе заштите (SOD, CAT, GSH) код пацијената са преломом. Такође, уочава се да услед прелома бутне кости или кука долази до значајне продукције оба испитивана параметра, што је највероватније последица макро- и микро- траума, које настају након прелома, као и инфламације ткива у близини прелома. Повишене вредности IL-6 након операције сугеришу да је његова повећана продукција највероватније последица одговора на стрес у раној фази зарастања костију. Већа процентуална заступљеност засићених и мононезасићених масних киселина, као и нижа процентуална заступљеност п-6 и п-3, као и укупних полинезасићених масних киселина, код пацијената са преломом бутне кости или кука иду у прилог томе да ови параметри уједно представљају и значајне факторе ризика за настанак прелома костију.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно образложена повезаност сваког од испитиваних биомаркера оксидационог стреса и медијатора запаљења са преломима бутне кости и кука и особеностима ране фаза зарастања. Добијени резултати упоређени су и са литературним подацима других аутора из ове области, уз истовремено указивање на велику разноликост резултата истраживања повезаних са темом спроведеног истраживања. Коментари резултата су језгровити, јасни и детаљни, а начин приказивања података чини их веома прегледним и разумљивим.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Горана Пешића под називом „Вредности параметара оксидационог стреса и инфламације код пацијената са преломом кука и бутне кости“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата истраживања могу да се изведу закључци да је смањење параметара антиоксидационе заштите практично узрок за настанак оксидационог стреса, да након прелома бутне кости настаје значајно повећање продукције инфламационих медијатора, највероватније као последица траума које настају након прелома и инфламације ткива у близини прелома, а повишене вредности IL-6 након операције сугеришу да је његова повећана продукција највероватније последица одговора на стрес у раној фази зарастања костију. Такође, закључује се да поремећај у равнотежи засићених,

моно и полинезасићених масних киселина представља фактор ризика за настајање прелома.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос разумевању улоге оксидационог стреса и запаљењског одговора у патогенези настајања прелома, као њиховој улози у раној фази зарастања. Такође, уочена је улога односа засићених, моно и полинезасићених масних киселина, као нутритивних фактора, који имају место у метаболичким путевима и оксидационог стрес и запаљенског одговора, у патогенези прелома и зарастању.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M23).

1. **Pesic G, Jeremic J, Nikolic T, Zivkovic V, Srejovic I, Vranic A, Bradic J, Ristic B, Matic A, Prodanovic N, Jakovljevic V. Interleukin-6 as possible early marker of stress response after femoral fracture. Mol Cell Biochem. 2017; 430(1-2): 191-199. M23**

ЗАКЉУЧАК

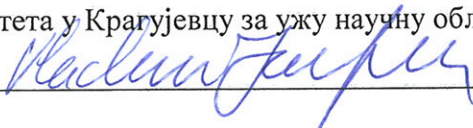
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Горана Пешића под називом „Вредности параметара оксидационог стреса и инфламације код пацијената са преломом кука и бутне кости” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Горана Пешића, под менторством проф. др Бранка Ристића, представља оригинални научни и практични допринос у испитивању улоге оксидационог стреса и инфламације код пацијената са преломом кука и бутне кости.

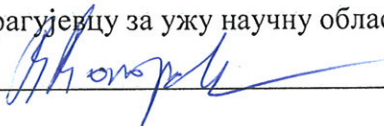
Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Вредности параметара оксидационог стреса и инфламације код пацијената са преломом кука и бутне кости“, кандидата др Горана Пешића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;



Проф. др Владислав Воларевић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;



Проф. др Мирослав Миланков, редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Новом Саду за ужу научну област *Хирургија*, члан;



У Крагујевцу, 14.07.2017. године