

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИЈАВЉЕНО		29. 05. 2023
Орг. јед.	Број	Медицински от - 508/к
05	5446	

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-172/36 од 21.03.2023. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидаткиње Тијане Јончић за израду докторске дисертације под називом:

**„Ефекти анестетика на функционално-морфолошке промене и оксидациони статус изолованог срца спонтано хипертензивних пацова“**

Чланови испитне комисије су:

1. **др Татјана Вуловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;
2. **др Јасмина Сретеновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан;
3. **др Соња Илић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Физиологија, 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**

Хипертензија представља болест која настаје под утицајем различитих фактора и карактерише се повишеним вредностима систолног  $\geq 140$  mmHg и/или дијастолног крвног притиска  $\geq 90$  mmHg. Представља водећи фактор ризика за настанак великог броја коморбидитета као што су срчана и бубрежна инсуфицијенција и кардиоваскуларни инсулти. Број одраслих особа са повишеним крвним притиском прелази 1,2 милијарде и као таква представља огроман социо-економски терет. Ово стање прати висока преваленца обољевања као и стопа морталитета, при чему више од 40% особа старијих од 25 година

има постављену дијагнозу хипертензије. Повишен крвни притисак се често посматра као ”тихи убица”, услед чињенице да неретко изостају уобичајени симптоми болести те готово половина пацијената са хипертензијом остаје недијагностикована.

Са друге стране, квалитетна и сигурна анестезија предуслов је успеха у нези пацијента подвргнутог хируршкој интервенцији. Анестезија као и повратак свести и будности након анестезије могу бити праћени различитим кардиоваскуларним поремећајима као што су високи крвни притисак, поремећај срчаног рада, пораст абдоминалног и интракранијалног притиска као и исхемија миокарда. Код пацијента са већ постојећим кардиоваскуларним болестима, ефекти анестетичких агенаса на срце постају знатно озбиљнији а може доћи и до фаталних последица. Чак и код здравих пацијената који имају мање операције, анестетички агенси могу узроковати значајну срчану депресију и хемодинамску нестабилност (4). Обзиром да се у Европи спроведе око 19 милиона великих хируршких интервенција, процењује се да је 19 000 смртних случајева годишње узроковано периоперативним срчаним компликацијама. Срчане компликације настале у току хируршке интервенције могу нашкодити пацијенту како у току саме интервенције, тако и након неколико месеци и година.

## **2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада**

С обзиром на високу преваленцу хипертензије, неусаглашене и оскудне литературне податке о кардиогеним ефектима анестетика у хипертензивним условима, сматрамо да је од интереса испитати ефекте анестетика са различитим механизмима деловања на кардиодинамске параметре и морфолошке промене срца користећи модел генетски развијене хипертензије пацова.

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

**Наслов:** Ефекти анестетика на функционално-морфолошке промене и оксидациони статус изолованог срца спонтано хипертензивних пацова

### **Циљеви:**

#### **Главни циљ испитивања**

1. Утврдити ефекте анестетика са различитим механизмима деловања на функционално-морфолошке промене и оксидациони статус срца користећи модел генетски развијене хипертензије пацова.

#### **Специфични циљеви испитивања:**

1. Утврдити ефекте различитих анестетика на параметре срчане функције и коронарну циркулацију изолованог срца спонтано хипертензивних пацова.
2. Утврдити ефекте различитих анестетика на биомаркере оксидационог статуса из коронарног венског ефлуента изолованог срца спонтано хипертензивних пацова.
3. Утврдити ефекте различитих анестетика на биомаркере оксидационог статуса из хомогенизата срчаног ткива изолованог срца спонтано хипертензивних пацова.

4. Рутинским хистолошким техникама испитати промене настале администрацијом анестетика са различитим механизмима деловања на срчани мишић спонтано хипертензивних пацова.

#### **Хипотезе:**

1. Примена анестетика са различитим механизмима деловања може да утиче на параметре срчане функције и коронарну циркулацију изолованог срца спонтано хипертензивних пацова.
2. Примењени анестетици могу да имају утицај на ослобађање биомаркера срчаног оксидационог статуса код спонтано хипертензивних пацова.
3. Примена анестетика са различитим механизмима деловања може да изазове структурне промене на срца спонтано хипертензивних пацова.
4. Очекује се постојање корелације између кардиодинамских, патохистолошких и биохемијских параметара срца.

## **2.4. Методе истраживања**

### **2.4.1. Врста студије**

Тип студије према коме ће бити спроведено истраживање је експериментална студија на животињама *in vivo* и *ex vivo*.

### **2.4.2. Популација која се истражује**

Експериментална студија би била спроведена у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Планирано је да истраживање обухвати 80 *Wistar Kyoto*, спонтано хипертензивних пацова, које би биле подељене у 10 група: једна контролна и девет експерименталних група. Животиње би биле мушког пола, старости 12 недеља, телесне масе  $300 \pm 30$  грама. Експерименталне животиње ће бити чуване у строго контролисаним условима (температура  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ , циклус светлост:тама 12:12 часова), док ће вода и храна бити доступна у довољној количини да би могле да их узимају према потреби (*ad libitum*). Све експерименталне процедуре ће пратити одредбе националних и међународних прописаних аката (*EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes 86/609/EEC*). Студија је одобрена од стране Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Факултета медицинских наука (бр. 01/1285).

### **2.4.3. Узорковање**

Пацови би се методом случајног узорка класификовали у десет (10) група (10 животиња по свакој групи):

1. Контролна група пацова - без третмана анестетикима;
2. Болус инјекција фентанила у дози од 0,005 mg/kg интраперитонеално (i.p.);
3. Болус инјекција ремифентанила у дози од 0,04 mg/kg (i.p.);
4. Болус инјекција мидазолама у дози од 2,5 mg/kg (i.p.);

5. Болус инјекција декседетомидина у дози од 0,05 mg/kg (i.p.);
6. Болус инјекција тиопентала у дози од 85 mg/kg (i.p.);
7. Комбинација болус инјекције фентанила и болус инјекције тиопентала;
8. Комбинација болус инјекције ремифентанила и болус инјекције тиопентала;
9. Комбинација болус инјекције мидазолама и болус инјекције тиопентала;
10. Комбинација болус инјекције декседетомидина и болус инјекције тиопентала.

#### 2.4.4. Варијабле које се мере у студији

У студији ће бити праћени параметри срчане функције пореклом из леве коморе, коронарни проток, биомаркери оксидационог статуса срца, и патохистолошке карактеристике срца.

Одмах по администрацији анестетика, пацови би се жртвовали, срце изоловало и након тога перфундовало према методи изолованог, ретроградно перфундованог срца по *Langendorff*-у. По обезбеђивању стабилног срчане функције, приступиће се уклањању леве преткоморе и митралне валвуле ради увођења специјалног сензора у леву комору са циљем директног и континуираног праћења следећих кардиодинамских показатеља:

1. dp/dt max - максимална стопа промене притиска у левој комори,
2. dp/dt min - минимална стопа промене притиска у левој комори,
3. SLVP - систолни притисак леве коморе,
4. DLVP - дијастолни притисак леве коморе,
5. HR - срчана фреквенца

Коронарни проток (CF) ће се мерити флоуметријском методом.

Срчани рад и коронарна ауторегулација ће се испитивати при промени перфузионог притиска, почев од притиска од 40 cmH<sub>2</sub>O, затим 60 cmH<sub>2</sub>O, 80 cmH<sub>2</sub>O, 100 cmH<sub>2</sub>O и 120 cmH<sub>2</sub>O. Такође, за сваку вредност перфузионог притиска регистроваће се показатељи функције леве коморе и мерити коронарни проток.

У добијеним перфузатима коронарног венског ефлуента, за сваку вредност перфузионог притиска, спектрофотометријским методама биће мерени следећи биомаркери оксидационог статуса: индекс липидне пероксидације - мерен као TBARS, азот моноксид у форми нитрита (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>), супероксид анјон радикал (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), и водоник пероксид (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

Осим тога, срца половине жртвованих животиња би се хомогенизовала након спроведених експеримената и из добијених хомогенизата би се мериле концентрације прооксидационих параметара (TBARS-а, NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) и ензима антиоксидационог система заштите: каталаза (CAT), супероксид дисмутаза (SOD) и редуковани глутатион (GSH).

На крају, срца осталих животиња би се користила за хистолошку анализу. Препарати ткива срце биће фиксирани у 4% пуферизованом формалину након чега се уграђују у парафинске калупе. Потом се секу на пресеке дебљине 4 микрона и боје хематоксилином/еозином и методом по *Masson*-у.

#### **2.4.5. Снага студије и величине узорка**

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно објављене студије. За прорачун је коришћен Т-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма. Узимањем у обзир резултате наведене студије као и могућност искључења неких животиња из завршне анализе, укупан број експерименталних животиња је прорачунат на 100 (10 група, по 10 животиња у свакој групи).

#### **2.4.6. Статистичка анализа**

За обраду података користиће се статистички пакет SPSS 22.0. Пре статистичке обраде података, испитаће се правилност расподеле добијених вредности. Уколико вредности буду имале правилну расподелу користиће се параметарски Student-ов t тест, док ће се неправилна расподела поредити коришћењем непараметарског Mann-Whitney теста. Ако се утврди да постоји статистички значајна разлика између група користиће се Bonfferoni-јев тест како би се утврдило између којих група се појавила статистички значајна разлика. Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група је одређена на  $p < 0.05$ .

#### **2.5. Значај истраживања за развој науке**

Очекује се да ће сваки од анестетика остварити различита дејства на функцију и морфологију хипертензивних срца и да ће добијени ефекти бити израженији након њихове комбиноване примене. Осим кардиодинамских промена, анестетици ће утицати и на динамику продукције про- и антиоксидационих параметара, што може делом послужити за објашњење њихових ефеката.

#### **2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје**

С обзиром да хипертензија представља све учесталији ентитет у популацији, посебно код старијих пацијената уз високу преваленцу обољевања и стопу морталитета, ово истраживање би допунило сазнања о ефекатима анестетичких агенаса (који припадају различитим фармаколошким групама, са различитим фармакокинетичким особинама), на функцију миокарда у условима хипертензије. Осим тога, допринело би бољем разумевању ефеката испитиваних лекова на оксидациони стрес и могуће хистолошке промене срца настале након примене анестетичких агенаса. Узевши све поменуто у обзир добијена сазнања ће засигурно представљати одличну основу за будућа клиничка истраживања из ове области.

#### **2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата**

Тијана Јончић рођена је 06.08.1975. у Ћуприји. Дипломирала је на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу 2004. године. На истоименом факултету завршила је

магистарске студије 2010. године. Специјализацију је завршила на Војномедицинској академији 2011. године, на Клиници за анестезију и интензивну негу. Субспецијалистички испит из баромедицине је положила 2019. године.

Као први аутор објавила је један рад у целини у часопису категорије М51, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације:

- **Joncic TS**, Jovanovic Mirkovic JM, Velic SD, Alexopoulos CG, Jurinjak ZZ. Importance of population education in implementation of compulsory immunization against polyomyelitis in children. Ser J Exp Clin Res. 2021. doi: 10.2478/sjcer-2021-0009. **M51**

### 3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се доц. др Ненад Зорнић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија. Доц. др Ненад Зорнић 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 Ненад Зорнић

1. Stajic Z, Milicevic D, Kafedzic S, Aleksic A, Cerovic M, Tasic M, Andjelkovic Apostolovic M, Ignjatovic A, **Zornic N**, Obradovic G, Jovanovic V, Jagic N, Neskovic AN, Davidovic G. Predicting no-reflow phenomenon prior to primary percutaneous coronary intervention using a novel probability risk score derived from clinical and angiographic parameters. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022;26(3):759-770.
2. Stojadinovic IB, Ristic BM, Knezevic DR, Milenkovic ZS, Prodanovic NS, **Zornic NR**, Milosevic JB. The effect of tranexamic acid on the reduction of intraoperative and postoperative blood loss and thromboembolic risk in patients with hip fracture. Open Med (Wars). 2022;17(1):857-862.
3. Koricanac A, Tomic Lucic A, Veselinovic M, Bazic Sretenovic D, Bucic G, Azanjac A, Radmanovic O, Matovic M, Stanojevic M, Jurisic Skevin A, Simovic Markovic B, Pantic J, Arsenijevic N, Radosavljevic GD, Nikolic M, **Zornic N**, Nesic J, Muric N, Radmanovic B. Influence of antipsychotics on metabolic syndrome risk in patients with schizophrenia. Front Psychiatry. 2022;13:925757.
4. Zivkovic Zaric R, Zaric M, Canovic P, Jankovic S, Stojadinovic M, **Zornic N**, Nesic J, Spasic M, Jovanovic D, Jug M, Jakovljevic S, Pejicic A. Validation of the fear of COVID-19 scale in a central Balkan country - Serbia. Front Public Health. 2022;10:972668.
5. Rosic V, Tanaskovic I, Milosavljevic Z, Sazdanovic M, Rosic M, Jakovljevic V, Nikolic Turnic T, **Zornic N**, Nesic J, Aleksic A, Stankovic V. Function of S100 protein in coronary atherosclerosis. Int J Morph 2022; 40(3): 760-767.

### 4. Научна област дисертације

Медицина.

**5. Научна област чланова комисије**

1. **др Татјана Вуловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;
2. **др Јасмина Сретеновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан;
3. **др Соња Илић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Физиологија, члан.

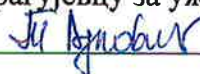
### Закључак и предлог комисије

На основу увида у резултате досадашњег научно-истраживачког рада Тијане Јончић, 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.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Тијане Јончић под називом: „Ефекти анестетика на функционално-морфолошке промене и оксидациони статус изолованог срца спонтано хипертензивних пацова“ и одобри њену израду.

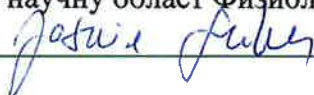
### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. др **Татјана Вуловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник



---

2. др **Јасмина Сретеновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан



---

3. др **Соња Илић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Физиологија, члан



---

У Крагујевцу, 19.04.2023. године