

Predmet: Izveštaj komisije o izrađenoj doktorskoj disertaciji kandidata Bobana Milojkovića

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu, broj 06-MM-38/07 sa sednice održane 24.06.2015. a na predlog odbora za Poslediplomsku nastavu, prihvaćen je izveštaj mentora prof. dr Gordane Kocić o izrađenoj doktorskoj disertaciji doktoranda Bobana Milojkovića, studenta DAS-molekularna medicina iz Niša, pod odobrenim naslovom:

„Adenilatni energetski naboj i metabolizam mokraćne kiseline kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom“

Na istoj sednici Nastavno-naučnog veća imenovana je komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

Prof. Dr Milan Pavlović, predsednik

Prof. Dr Gordana Kocić, mentor i član

Prof. Dr Sonja Radenković, član

Prof. Dr Marina Deljanin-Ilić, član

Doc. Dr Aleksandar Tomić, član sa Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske Akademije u Beogradu

Imenovana komisija nakon detaljnog pregleda urađene doktorske disertacije podnosi sledeći

IZVEŠTAJ

I. Opšti podaci

Tema za izradu doktorske disertacije Dr Bobana Milojkovića odobrena je rešenjem Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu, od 00.00.201. godine, odnosno, odlukom Naučno-stručnog veća Univerziteta u Nišu od 00.00.201. godine. Doktorand je svoje istraživanje obavio u Centru za Biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta u Nišu (odsek za analitičku hemiju) i u Klinici za nefrologiju Kliničkog centra Niš u periodu od 2010. do 2014. godine.

II. Odnos izrađene doktorske disertacije prema prijavljenoj i odobrenoj temi

Sadržaj istraživanja doktorske disertacije poseduje sve neophodne elemente, koji su na

adekvatan način raspoređeni u poglavlja u skladu sa Repozitorijumom i pravilnikom Univerziteta u Nišu o pisanju doktorske disertacije. Sadržaj teze u skladu je sa naslovom doktorske disertacije, ciljevi i metodologije nisu menjani tokom sprovođenja istraživanja, rezultati do kojih se došlo potkrepljeni su podacima iz literature, pa su izvedeni značajni zaključci.

III. Tehnički opis disertacije

Doktorska disertacija napisana je na 125 strana i sastoji se iz sedam poglavlja: uvoda, ciljeva, metodologije, rezultata, diskusije, zaključka i literature. Disertacija sadrži 31 tabelu, 21 šemu i 265 bibliografskih jedinica.

IV. Sadržajna struktura doktorske disertacije

Izrađena doktorska disertacija predstavlja originalan i samostalan naučno-istraživački rad ciljevi su proistekli kao rezultat proučavanja literature na zadatu temu, jasno su definisani i u potpunosti odgovaraju zadatoj temi.

Uvod i pregled literature razmatra se patofiziologija esencijalne hipertenzije, sa aspekta savremenih etioloških i patogenetskih mehanizama. Razmatraju se hipertenzinogeni faktori u razvoju esencijalne hipertenzije. Neki od "hipertenzinogenih faktora" imaju nasledne bihviornalne komponente i komponente okoline. Prema tome nasledni KP se može smatrati kao jezgro krvnog pritiska, a da "hipertenzinogeni faktori" povećavaju krvni pritisak iznad opsega nasleđenog krvnog pritiska. U patogenezi značajno učestvuju i obrađuju se renin-angiotenzinski sastav, aktivacija simpatikusa, genetski faktori, promene endotela (endotelin, NO), neurovaskularne abnormalnosti. Daje se akcenat konsekvencama hipertenzije, kao faktora rizika za nastanak ishemijske bolesti srca (IBS), cerebrovaskularne bolesti, bolesti perifernih arterija i nepoželjnih KV događaja. Bubrežna insuficijencija, koja dovodi do terminalne bubrežne insuficijencije primarno može biti izazvana hipertenzijom u oko 30% slučajeva. Iako se u slučaju esencijsalne hipertenzije ne mogu jasno precizirati primarni uzroci nastanka, mnogobrojni metabolički poremećaji, uključujući hiperurikemiju, gojaznost, kao i hiperaktivnost simpatikusnog nervnog sistema, mogu biti odgovorni za patofiziološke i hemodinamske konsekvence.

Metabolizam purinskih nukleotida i njihova veza sa regulacijom i abnormalnostima krvnog pritiska, razmatra se kako celokupna koncentracija i metabolizam adenilnih nukleotida (ATP, ADP, AMP, adenzina, hipoksantina, ksantina i mokraćne kiseline) zavisi od stepena oslobađanja i stepena katabolizma istih. Količina i vsrta nukleotida i nukleozida u cirkulaciji zavisi od stepena simpatičke stimulacije, hipoksije i oštećenja tkiva, a katabolizam je u direktnoj vezi sa enzimima koji ih produkuju. U ćeliji adenilni nukleotidi, ATP (adenozin trifosfat), ADP (adenozin difosfat) i AMP (adenozin monofosfata) predstavljaju dinamičku biohemijsko-matematičku jednačinu, koja predstavlja i odslikava metaboličke oscilacije ćelije.razmatra se značaj adenilatnog energetskog naboja, kao svojevrsnog markera ćelijske energetske krize. U

uslovima kada je ćelija izložena nekom vidu stresa, koji može biti i samo hipoksija, dolazi do povećane potrošnje ATP. Normalne koncentracije ATP u ćeliji su milimolarne. Proces razgradnje ATP odvija se veoma brzo. To podrazumeva visoku aktivnost specifične nukleotidaze. Izvori adenilnih nukleotida u cirkulaciji su različiti. Koliki udeo ima svaka od pojedinih komponenti zavisi od fiziološkog, odnosno patološkog stanja. jedan od izvora su uobličeni ćelijski elementi u cirkulaciji. Trombociti, kao ćelije koje učestvuju u koagulaciji krvi, oslobađaju ADP iz svojih granula. Zbog toga ADP ima protrombotične efekte. Koncentracija adenilnih nukleotida u plazmi rezultat je odnosa oslobođenih i razgrađenih nukleotida. Svoje efekte u plazmi cirkulišući nukleotidi ostvaruju putem specifičnih purinergičkih receptora. Purinergički receptori su podeljeni u dve klase P1 i P2. Oni mogu prepoznati ATP, ADP, ali od pirimidinskih nukleotida i UTP i UDP. Izučavanjem P1 receptora ustanovljeno je da postoji 4 tipa, i to A_1 , A_{2A} , A_{2B} , and A_3 . Oni se razlikuju po farmakološkim efektima i to stoga što A_{2A} i A_{2B} receptori prevashodno interaguju sa G_s familijom G proteina, dok A_1 i A_3 receptor reaguju sa $G_{i/o}$ proteinima. P2 receptori su podeljeni u dve podklase X i Y. P2X receptori predstavljaju ATP-zavisne neselektivne jonske kanale, dok su P2Y G-protein zavisni kanali. To su membranski receptori asocirani za G-protein. Svi nukleotidi, bilo tri, di ili monofosfatni, dakle ATP, ADP i AMP mogu delovati preko P2X receptora, koji su označeni kao jonski kanali za ligande, za koje je do sada poznato da postoji 7 podtipova (P2X1 to P2X7). Pored toga postoje i G-protein kuplovani receptori, (GPCR), za koje je poznato da do sada postoji 12 podtipova. Povećano oslobađanje iz endotela može se sresti naročito u uslovima mišićne kontrakcije i povećanog tonusa, tzv „shear“ stresa, ali i u uslovima hipotonije, delovanja antagonista kalcijuma, povećanje koncentracije trombina i lipopolisaharida. Oslobođeni ATP sada povratno pokreće vazodilatatorne efekte vezivanjem za $P2Y_1/P2Y_2$ receptore, kao i sledstvenom stimulacijom oslobađanja azot oksida iz endotela i pokretanjem mehanizma oslobađanja vazodilatatora iz metabolizma arahidonske kiseline. Vrlo je bitno da se ustanovi i koliki je odnos u kvalitativnom i kvantitativnom smislu adenilnih nukleotida u arterijskom i venskom cirkulatornom sistemu i kakva je razlika u stanju mirovanja ili većeg fizičkog napora, odnosno mišićne kontrakcije.

U delu koji razmatra oksidativni stres, definiše se oksidativni stres kao stanje poremećene ravnoteže između prooksidativnih faktora sa jedne i antioksidativnih sa druge strane, odnosno između stvaranja reaktivnih vrsta kiseonika i azota i njihovog uklanjanja antioksidansima. Stanje oksidativnog stresa praćeno je povećanim nivoom proizvoda oksidacije, kao što su lipidni hidroperoksidi, oksidacioni proizvodi proteina i fragmenti DNK. Povećana produkcija ROS se sve više dovodi u vezu sa endotelnom disfunkcijom, koja je prisutna kod pacijenata sa aterosklerozom, a novija istraživanja su pokazala da prisustvo endotelne disfunkcije može da predvidi i nivo kardiovaskularnih događaja uopšte. U hipertenzinogene faktore koji doprinose nefrosklerozi razmatra se patogenetska veza i to sa akcentom na najučestalije faktore kao i nove mehanizme koji se dovode u vezu između hipertenzije i progresivne do terminalne bubrežne insuficijencije.

Poglavlje **Cilj rada**, koncipirano je sa sledećim zadacima:

1. Ispitati koncentraciju u plazmi adenilnih nukleotida ATP, ADP, AMP i mokraćne kiseline kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom i ustanoviti da li postoje razlike u odnosu na starost, pol, tenziju (sistolnu i dijastolnu), standardne biohemijske analize i tip terapije.

2. Ustanoviti odnos adenilatnog energetskog naboja kao markera ćelijske energetske krize u ispitivanim grupama i njegov odnos sa stepenom hipertenzije i terminalnom bubrežnom insuficijencijom
3. Ispitati kakva je međuzavisnost nivoa adenilnih nukleotida, nukleozida i mokraćne kiseline i aktivnosti enzima koji ih metabolišu (5-nukleotidaza i adenzin dezaminaza)
3. Ispitati aktivnost i odnos ksantin oksidazne i dehidrogenazne forme u ispitivanim grupama
4. Ustanoviti kakav je udeo ksantin oksidaze na ispitivane markere oksidativnog stresa i produkciju mokraćne kiseline u ispitivanim grupama
5. Ispitati koncentraciju markera oksidativnog stresa kod određivanja oksidativne modifikacije lipida (MDA) i uznapredovalih produkata oksidativne modifikacije proteina (AOPP)
6. Definisati mesto mokraćne kiseline kao faktora razvoja esencijalne hipertenzije i progresije hipertenzije u hroničnu bubrežnu insuficijenciju

U poglavlju **Metodologija**, opisan je metodološki pristup korišćen u izradi doktorske disertacije.

Istraživanje je obavljeno na Klinici za nefrologiju i hemodijalizu Kliničkog centra Niš i u laboratoriji klinike. Deo istraživanja je odrađen na Medicinskom fakultetu, na Institutu za Biohemiju.

Ispitivanjem su obuhvaćeni pacijenti sa esencijalnom hipertenzijom. Kontrolnu grupu je činila zdrava populacija ljudi bez kardiovaskularnih, bubrežnih i inflamatornih bolesti. Istraživanjem je obuhvaćeno 50 pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom, 40 pacijenata na hemodijalizi i 22 kontrolne osobe.

Dijagnoza esencijalne arterijske hipertenzije postavljena je na osnovu kriterijuma evropskog udruženja za hipertenziju "Guidelines Committee. European Society of Hypertension -- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension, 2003", uvidom u medicinsku dokumentaciju bolesnika i merenjem arterijske tenzije. Prema preporukama, merenje arterijske tenzije rađeno je u sedećem položaju, nakon kraćeg odmora, u toku rutinskog kliničkog pregleda. Merenje tenzije je vršeno na nadlaktici leve ruke korišćenjem živinog manometra, a kao referentna vrednost uzimana je srednja vrednosti iz tri uzastopna merenja.

Svim pacijentima je uzimana heparinizovana krv koja je bila centrifugirana, odvajana. Nakon toga su praćene standardne biohemijske analize. Za uzimanje krvi za merenje koncentracije adenilnih nukleotida su bile specijalno pripremljene epruvete, kako bi se momentalno vršila deproteinizacija i kako ne bi došlo do njihove spontane degradacije.

Metode:

Krv je uzimana iz kubitalne vene pacijenata i kontrolnih zdravih osoba. Pre uzimanja krvi pacijenti i zdravi ispitanici su dali pristanak za učestvovanje u studiji i nisu imali nikakav težak fizički napor, niti su unosili hranu 12 časova pre uzimanja uzorka krvi. Od svakog pacijenta i zdravih ispitanika je uzimano 10mL krvi. Rutinske biohemijske analize (urea, kreatinin) određivane su na automatskom analizatoru Klinike za Nefrologiju i hemodijalizu Medicinskog fakulteta u Nišu (A24 for In Vitro Diagnostics Biosystems SA, Barcelona, Spain). Određivanje adenilnih nukleotida ATP, ADP, AMP i mokraćne kiseline rađeno je metodom tečne hromatografije po metodi Coolena i sar (168). Krv, koja je uzeta uz EDTA kao antiokoagulans,

koji inaktivira dalji katabolizam ATP, odmah je tretirana kiselinom, kako bi se nukleotidi taložili. Korišten je sistem za hromatografiju 1200 Agilent HPLC system, a specifične kolone su bile marke Zorbax Extended C18 column (4.6 mm x 250 mm, 5 µm). Korišćene su dve mobilne faze protoka 1 mL/min. Korišćeni su odgovarajući interni standardi. AOPP je određivan po metodi Druke i sar.. Određivanje produkta lipidne peroksidacije MDA u plazmi se zasniva na tome da stvoreni malondialdehid (MDA) sa tiobarbiturnom kiselinom. Određivanje ksantin oksidaze i dehidrogenaze vršeno je po metodi Kizakija i Sakurade, koja se bazira na merenju mokraćne kiseline-produkta razgradnje ksantina. Aktivnost adenozin dezaminaze je određivana po Pedersonu i Beriju, a 5'-nukleotidaze po metodi Wood i Viliamsa.

Na osnovu predložene metodologije dobijeni su rezultati koji su prikazani tabelarno i grafički. Dobijeni rezultati su obrađivani standardnom metodologijom deskriptivne i analitičke statistike. Za statističku analizu korišćen je SPSS for Windows software. Komparacija među grupama je vršena u zavisnosti od tipa i distribucije obeležija Studentovim t testom i Hi-kvadrat testom. Za korelacionu analizu korišćen je Pirsonov korelacioni test.

Rezultati ukazuju na signifikantne razlike u koncentraciji adenilnih nukleotida koje se odnose na pad ATP, a porast degradacionih proizvoda, u prvom redu ADP i AMP derivata, a zatim i krajnjeg metabolita, mokraćne kiseline. Učinjena analiza binarnom regresijom (Enter model) je pokazala značajnu pozitivnu prediktivnu vrednost aktivnosti ksantin oksidaze sa prisustvom arterijske hipertenzije $\text{Exp}(B)$ 1.171 (95%CI 1.029-1.332). Ostali parametri nisu imali značajniji prediktivni potencijal što još jednom potvrđuje značaj poremećaja katabolizma purina u patogenezi esencijalne arterijske hipertenzije. Podaci koji su dobijeni u odnosu na aktivnost ksantin oksidaze jasno pokazuju da aktivacija ksantin oksidaze, u smislu konverzije je samo jedan od mehanizama njene aktivacije, jer imajući u vidu aktivnost celokupne ksantin oksidaze, zapaža se povećana indukcija tj ekspresija enzima, najverovatnije endotelnog karaktera. Učinjena parcijalna korelaciona analiza prilagođena prema polu i starosti bolesnika pokazuje da postoji značajna negativna korelacija između vrednosti mokraćne kiseline sa vrednostima ADP, odnosom ATP/UA i ADP/UA u grupi bolesnika sa hipertenzijom. Za razliku od povezanosti, koja je registrovana u grupi zdravih gde su aktivnost ksantin oksidoreduktaze i ksantin dehidrogenaze imale značajnu korelaciju sa adenilnim nukleotidima i njihovim indeksima ovakve veze nisu registrovane u grupi hipertenzivnih bolesnika. Ovaj gubitak povezanosti između aktivnosti enzima u metabolizmu ksantina i vrednostima adenilnih nukleotida i njihovim indeksima jasno ukazuje na jedan od mogućih patogenetskih mehanizama koji stoje u osnovi esencijalne hipertenzije, a odnosi se na disfunkciju prooksidativnih i antioksidativnih mehanizama ćelija i tkiva. Učinjena parcijalna korelaciona analiza prilagođena prema polu i starosti bolesnika pokazuje da postoji značajna negativna korelacija između vrednosti ureje, kreatinina i sistolnog krvnog pritiska sa odnosom ATP/ADP. Značajna pozitivna korelacija nađena je između vrednosti ureje i kreatinina sa ADP u grupi bolesnika sa arterijskom hipertenzijom. Kod zdravih ispitanika jedina korelacija je nađena između vrednosti ureje i AMP dok ostalih značajnih povezanosti nije bilo. Ovi rezultati ukazuju na značaj poremećaja bubrežne funkcije kod bolesnika sa esencijalnom arterijskom hipertenzijom kao i na značaj adekvatne i pravovremene terapije esencijalne arterijske hipertenzije u cilju očuvanja bubrežne funkcije i očuvanja glomerulane filtracije. Pored ovih rezultata pokazalo se da degradacioni produkti adenilnih nukleotida u obliku niskoenergetskih jedinjenja predstavljaju rani i potencijalno značajan marker nastupajućih poremećaja koji se javljaju u toku razvoja arterijske hipertenzije. Učinjena statistička analiza nije pokazala postojanje značajnije korelacije između vrednosti

adenilnih nukleotida i njihovih indeksa sa uznapredovalim produktima oksidacije proteina i enzimima metabolizma nukleinskih kiselina u hipertenzivnih bolesnika. Međutim u grupi zdravih ispitanika ova korelacija je pokazana za veći broj oblika adenilnih nukleotida i njihovi indeksa sa uznapredovalim produktima oksidacije proteina. Rezultati ukazuju na značaj oksidativnog stresa kao patogenetskog faktora u razvoju esencijalne arterijske hipertenzije ne samo kroz aposlutni porast njegovog intenziteta i porast oštećenja proteinskih struktura, pa samim tim i endotelne funkcije (mereno kroz vrednosti uznapredovalih produkta oksidacije proteina) već i kroz gubitak normalnih kontraregulatornih mehanizama koji se suprotstavljaju porastu oksidativnog stresa, kao što su enzimi koji učestvuju u stvaranju adenilatnih nuklotida.

Poglavlje **Diskusija** daje detaljnu analizu rezultata sprovedenog istraživanja, u odnosu na dostupne podatke drugih autora, gde doktorand pokušava da daje objašnjenje o rezultatima koji do sada u dostupnoj literaturi nisu publikovani.

U poglavlju **Zaključak**, u deset najznačajnijih tačaka su navedeni zaključci istraživanja:

1. Koncentracija cirkulišućih adenilnih nukleotida pokazuje značajan pomak ka degradacionim produktima u arterijskoj hipertenziji, a naročito kod pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom na programu hemodijalize. Snižene vrednosti ATP-a odlika su bolesnika sa hipertenzijom i terminalnom bubrežnom infuficijencijom, dok su visoke vrednosti ADP odlika bolesnika na hemodijalizi. Vrednosti AMP pokazuju najveće međugrupne varijacije i mogu služiti kao najbolji pokazatelj pada energetskog metabolizma.
2. Adenilatni energetski naboj kao i adenilatni indeksi (ATP/ADP i ATP/mokraćna kiselina) pokazuju izrazite međugrupne varijacije, pri čemu njihov pad predstavlja karakteristiku hipertenzivnog stanja, a posebno prisustva terminalne bubrežne insuficijencije.
3. Dobijeni rezultati u ovoj studiji pokazuju da je homeostaza adenilnih nukleotida u esencijalnoj hipertenziji, a posebno u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji značajno narušena i indirektno odslikava da su endotelne ćelije izložene mehaničkom stresu, glatkomišićne ćelije izložene vazokonstriktornim stimulusima, tkiva hipoksiji i ćelijskoj energetskoj krizi, a cirkulacija trombogenim efektima.
4. Vrednosti azotnih produkata i mokraćne kiseline nisu značajnije poremećene kod postojanja esencijalne arterijske hipertenzije.
5. Aktivnost enzima produkcije adenozina 5-nukleotidaze pokazuje trend pada dok aktivnost enzima degradacije - adenzin dezaminaze pokazuje trend porasta kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom i hroničnom bubrežnom insuficijencijom, pri čemu je ovaj dinamički odnos u smislu povećane degradacije adenozina značajno veći kod bolesnika hroničnom bubrežnom insuficijencijom.
6. Vrednost produkata uznapredovale oksidacije proteina značajno raste kod bolesnika sa hipertenzijom, što ukazuje na značaj, ali i uspešnost primene ove terapijske procedure u sprečavanju oštećenja tkiva i progresiji endotelne disfunkcije kod ovih bolesnika. Podatak da kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom na programu hemodijalize nije bilo razlika u odnosu na kontrolne uzorke je posledica izrazitog gubitka albumina bubrežima kod pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom, koji su glavni substrati oksidativne modifikacije, a nivo AOPP u ovoj studiji je dat u apsolutnoj koncentraciji.

7. Koncentracija lipidnih peroksida MDA, značajno raste kod pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom, ali pokazuje tendenciju porasta kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom.
8. Kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom postoji porast aktivnosti ksantin oksidaze, ali i porast dehidrogenazne forme pri čemu je evidentiran i porast aktivnosti ksantin oksidoreduktaze, što ukazuje na porast prooksidativnih mehanizama, ali i još uvek očuvani kapacitet antioksidativnih mehanizama kojima se sprečava značajniji porast oksidativnog stresa. Kompenzaorna komponenta u vidu povećane dehidrogenazne aktivnosti nije registrovana kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom, a ksantin oksidaza pokazuje izrazito povećanje.
9. Vrednosti mokraćne kiseline i ureje, produkata uznapredovale oksidacije proteina i aktivnosti ksantin oksidaze pokazuju pozitivnu povezanost sa pojavom arterijske hipertenzije dok odnosi ATP/ADP i ATP/mokraćna kiselina imaju negativni prognostički značaj za prisustvo arterijske hipertenzije.
10. Dobijeni rezultati u ovoj studiji pokazuju da je homeostaza adenilnih nukleotida i markera oksidativnog stresa u esencijalnoj hipertenziji, a posebno u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji značajno narušena i indirektno odlikava da su endotelne ćelije izložene mehaničkom stresu, glatkomišićne ćelije izložene vazokonstriktornim stimulusima, tkiva hipoksiji i ćelijskoj energetskej krizi, a cirkulacija pro-trombogenicim efektima.

U poglavlju **Literatura**, navedeni su radovi koji su korišćeni u izradi doktorske disertacije i doktorska teza poseduje 265 referenci, domaće i anglosaksonske literature. U okviru literaturnih podataka veliki udeo imaju reference novijeg datuma, kao i aktuelne studije vezane za kliničku dijagnostiku dijagnostiku i metode istraživanja.

Na osnovu iznetih podataka, Komisija donosi sledeći

ZAKLJUČAK

Doktorska disertacija Dr Bobana Milojkovića pod naslovom „Adenilatni energetski naboj i metabolizam mokraćne kiseline kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom“ predstavlja originalni naučni doprinos, ciljevi su jasno definisani, metodologija kompatibilna, zaključci proističu iz dobijenih rezultata i na osnovu diskusije koja je potkrepljena savremenim podacima iz literature. Kandidat je pokazao sposobnost individualnog, samostalnog i stvaralačkog rada. Zbog svega navedenog, Komisija predlaže Nastavno naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu kao i Naučno stručnom veću Univerziteta u Nišu da usvoje pozitivnu ocenu izrađene doktorske disertacije i da Dr Bobanu Milojkoviću odobri javnu odbranu.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:

Prof. Dr Milan Pavlović, predsednik

Prof. Dr Gordana Kocić, mentor i član

Prof. Dr Sonja Radenković, član

Prof. dr Marina Deljanin-Ilić, član

Doc Dr Aleksandar Tomić, član
Vojnomedicinska Akademija u Beogradu

U Nišu, 10.11. 2015.

Doprinos doktorske disertacije Bobana Milojkovića

U tezi je dokumentovano da koncentracija cirkulišućih adenilnih nukleotida pokazuje značajan pomak ka degradacionim produktima u arterijskoj hipertenziji, a naročito kod pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom na programu hemodijalize. Adenilatni energetske naboj kao i adenilatni indeksi (ATP/ADP i ATP/mokraćna kiselina) pokazuju izrazite međugrupne varijacije, pri čemu njihov pad predstavlja karakteristiku hipertenzivnog stanja ili prisustva terminalne bubrežne insuficijencije. Vrednosti mokraćne kieline nisu značajnije poremećene kod postojanja esencijalne arterijske hipertenzije. Aktivnost enzima produkcije adenozina 5-nukleotidaze pokazuje trend pada dok aktivnost enzima degradacije - adenozin dezaminaze pokazuje trend porasta kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom i hroničnom bubrežnom insuficijencijom. Vrednost produkata uznapredovale oksidacije proteina značajno raste kod bolesnika sa hipertenzijom, ali ne i kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom na programu hemodijalize. Kod bolesnika sa arterijskom hipertenzijom postoji porast aktivnosti ksantin oksidaze ukazuje na porast prooksidativnih mehanizama u progresiju arterijske hipertenzije u bubrežnu insuficijenciju.

The original contribution of doctoral thesis

In the PhD thesis it was documented that the concentration of circulating adenylate nucleotides in arterial hypertension showed a significant shift toward degradation products, but it was especially emphasized in patients on terminal renal insufficiency on dialysis program. Adenylate energy charge (ATP/ADP i ATP/uric acid) showed significant difference between investigated groups, where the fall was documented in both groups, in arterial hypertension and in patients on terminal renal insufficiency on dialysis program. The level of uric acid did not differ significantly in patients with arterial hypertension. The activity of enzyme 5'-nucleotidase tended to fall, while the activity of adenosine deaminase tended to rise in clinical groups. The level of advanced oxidation protein products (AOPP) was significantly increased in groups with arterial hypertension, but not in patients on terminal renal insufficiency on dialysis program. The increase in the activity of xanthine oxidase may point out increased production of free radicals and involvement of pro-oxidative mechanisms in progression of arterial hypertension to terminal renal insufficiency.