

Tradicionalni simpozijum „Stremljenja i novine u medicini“ Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održava se svake godine u nedelji svečanosti koja se organizuje povodom Dana fakulteta 9. decembra.

Specijalni broj časopisa „Medicinska istraživanja“ prati simpozijum u obliku Knjige sažetaka.

Ovogodišnji simpozijum „Stremljenja i novine u medicini“ održava se od 6. do 10. decembra 2021. godine.

Članovi Organizacionog odbora simpozijuma „Stremljenja i novine u medicini“

Prof. dr Đuro Macut, predsednik

Prof. dr Miloš Bjelović

Prof. dr Zoran Džamić

Prof. dr Kristina Gopčević

Prof. dr Dragana Matanović

Prof. dr Predrag Minić

Prof. dr Tatjana Radosavljević

Prof. dr Jelena Sopta

Prof. dr Olivera Stanojlović

Sekretar

Dr sc. Viktorija Popović

SADRŽAJ

MINI SIMPOZIJUM

EKSPERIMENTALNI MODELI U ENDOKRINOLOGIJI... 1

ANIMALNI MODELI SINDROMA POLICISTIČNIH JAJNIKA SA FOKUSOM NA RAZVOJ METABOLIČKIH KARAKTERISTIKA SINDROMA..... 1	
<i>Bojana Mičić, Marina Nikolić, Ana Teofilović, Biljana Bursać, Ana Đorđević, Nataša Veličković, Jelena Brkljačić, Đuro Macut, Danijela Vojnović Milutinović</i>	

PREDNOSTI I OGRANIČENJA ŽIVOTINJSKIH MODELA GOJAZNOSTI IZAZVANIH ISHRANOM: UTICAJ NA METABOLIČKE MARKERE 1	
<i>Ana Teofilović, Miloš Vratarić, Biljana Bursać, Danijela Vojnović Milutinović, Nataša Veličković, Ana Đorđević</i>	

RAZVOJNE POSLEDICE PRENATALNE IZLOŽENOSTI ANDROGENIMA: POREMEĆAJI NEURONSKI KRUGOVA U ŽIVOTINJSKOM MODELU SINDROMA POLICISTIČNIH OVARIJUMA 2	
<i>Aleksandra Rašić Marković, Bojana Rankov Petrović, Emilija Đurić, Nikola Šutulović, Ivan Zaletel, Đurđa Jerotić, Marija Matić, Dragan Hrnčić, Nela Puškaš, Đuro Macut, Olivera Stanojlović</i>	

TESTOSTERON I SPAVANJE: TRANSLACIONI POTENCIJAL EKSPERIMENTALNOG MODELA FRAGMENTIRANOG SPAVANJA 2	
<i>Dragan Hrnčić, Željko Grubač, Nikola Šutulović, Milica Velimirović, Aleksandra Rašić Marković, Đuro Macut, Nataša Petronijević, Olivera Stanojlović</i>	

UTICAJ SKRAĆENOG DNEVNOG FOTOPERIODA NA VIZUELNI CIKLUS, METABOLIZAM HOLESTEROLA I INFLAMACIJU U DIJABETESNOJ RETINOPATIJ IZAZVANOJ STREPTOZOTOCINOM KOD PACOVA 3	
<i>Dušan Mladenović, Dolika Vasović, Jelena Milašin, Jelena Simonović, Nada Nikolić, Sanja Ivković, Nikola Šutulović, Dragan Hrnčić, Milena Vesković, Olivera Stanojlović</i>	

MINI SIMPOZIJUM

PROGRAMIRANA ČELIJSKA SMRT KAO TERAPIJSKA STRATEGIJA: ŠTA ZNAMO NAKON 50 GODINA? 4

PET DEценија APOPTOZE..... 4	
<i>Vladimir Bumbaširević</i>	

ULOGA I TERAPIJSKA MODULACIJA AUTOFAGIJE U KONTROLI ČELIJSKE SMRTI U VIRUSNOJ INFEKCIJI 4	
<i>Vladimir Trajković</i>	

REDOKS REGULACIJA APOPTOZE U UROLOŠKIM TUMORIMA: IMPLIKACIJE U PATOGENEZI I TERAPIJI 4	
<i>Ana Savić Radojević, Marija Plješa-Ercegovac, Marija Matić, Tatjana Đukić, Vesna Čorić, Tanja Radić, Tatjana Simić</i>	

MOLEKULARNI MEHANIZMI ČELIJSKE SMRTI U PSIHIJATRIJSKIM BOLESTIMA 5	
<i>Tatjana Nikolić, Milica Velimirović Bogosavljević, Tihomir Stojković, Nataša Petronijević</i>	

MEHANIZMI ČELIJSKE SMRTI U ANTIMELANOMSKOM DEJSTVU ETILENDIAMINSKOG LIGANDA 5	
<i>Andelka M. Isaković, Sonja Misirlić Denčić</i>	

MINI SIMPOZIJUM

ENDOVASKULARNI TRETMAN OBOLJENJA AORTE... 7

ENDOVASKULARNI TRETMAN AORTNE STENOZE – ISKUSTVA INSTITUTA ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI „DEDINJE“ 7	
<i>Darko Boljević</i>	

ENDOVASCULAR TREATMENT OF THE AORTIC ARCH. 7	
<i>Tilo Kölbel</i>	

TREATMENT OF UNCOMPLICATED AORTIC DISSECTION 7	
<i>Santi Trimarchi</i>	

ENDOVASCULAR REPAIR OF THORACOABDOMINAL AORTIC ANEURYSM 8	
<i>Bijan Modarai</i>	

THE ROLE OF PARALEL STENTS IN TREATMENT OF AORTIC PATHOLOGY 8	
<i>Zoran Rancic</i>	

ENDOVASKULARNI TRETMAN OBOLJENJA AORTE – ISKUSTVA KLINIKE ZA VASKULARNU HIRURGIJU UNIVERZITETSKOG KLINIČKOG CENTRA SRBIJE 8	
<i>Igor Končar</i>	

KONVERZIJE NAKON AORTNIH ENDOVASKULARNIH PROCEDURA 9	
<i>Lazar Davidović</i>	

MINI SIMPOZIJUM

INSTITUTI MEDICINSKOG FAKULTETA – ODGOVOR NA TEKUĆU PANDEMIJU..... 10

PRAĆENJE VARIJANTI SARS-CoV-2 TOKOM EPIDEMIJE 10	
<i>Aleksandra Knežević</i>	

UTIČE LI POLIMORFIZAM GENA ZA GLUTATION TRANSFERAZE NA PODLOŽNOST ZA NASTANAK KOVID-19?.. 10	
<i>Marija Plješa Ercegovac, Vesna Čorić, Ivana Milošević, Tatjana Đukić, Zoran Bukumirić, Ana Savić Radojević, Marija Matić, Đurđa Jerotić, Milika Ašanin, Marko Ercegovac, Jovan Ranin, Goran Stevanović, Tatjana Simić</i>	

TESTOVI CELULARNOG IMUNITETA U INFEKCIJI SARS-CoV-2 .. 11	
<i>Emina Milošević, Irena Vuković, Vladimir Perović, Ivana Milošević, Dušan Popadić</i>	

MODULACIJA AUTOFAGIJE PROTEINIMA SARS-COV-2 VIRUSA.. 11	
<i>Ljubica Harhaji-Trajković, Verica Paunović, Biljana Ristić, Mihajlo Bošnjak, Ljubica Vučićević, Maja Misirkić Marjanović, Miloš Mandić, Danijela Stevanović, Branka Bonači-Nikolić, Jovan Lalošević, Vladimir Trajković</i>	

KONCEPT KOLEKTIVNOG IMUNITETA I PANDEMIJA KOVID-19.. 11	
<i>Tatjana Pekmezović</i>	

EVIDENCIJA, PRAĆENJE I PLANIRANJE IMUNIZACIJE TOKOM PANDEMIJE KOVIDA-19 U REPUBLICI SRBIJI..... 12	
<i>Vukašin Grozdić, Andreja Gluščević, Tanja Jovanović</i>	

MINI SIMPOZIJUM

NAJZNAČAJNIJI KLINIČKI ASPEKTI KOVID-19 BOLESTI 13

KOVID-19 KOD DECE 13	
<i>Predrag Minić</i>	

TERAPIJSKI IZAZOVI I DILEME U KOVID-19 INFEKCIJI IZ UGLA PULMOLOGA 13	
<i>Tatjana Adžić Vukičević, Aleksandra Radovanović Spurnić, Jelena Veličković</i>	

KLINIČKA PREZENTACIJA KOVID-19 BOLESTI - DA LI JE MENJAJU RAZLIČITI SOJEVI SARS-COV-2 VIRUSA? 14	
<i>Aleksandra Radovanović Spurnić, Jelena Veličković, Tatjana Adžić Vukičević</i>	

TEŠKO KOVID-19 OŠTEĆENJE PLUĆA - DA LI JE TO AKUTNI RESPIRATORNI DISTRES SINDROM? 14	
<i>Jelena Veličković, Aleksandra Radovanović Spurnić, Tatjana Adžić Vukičević</i>	

IMUNOLOŠKI ODGOVOR I VAKCINE U KOVID-19 INFEKCIJI .. 15	
<i>Miloš Marković</i>	

MINI SIMPOZIJUM EKSPERIMENTALNI MODELI U ENDOKRINOLOGIJI

Odeljenje za biohemiju, Institut za biološka istraživanja "Siniša Stanković" - Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Univerzitet u Beogradu

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerziteti klinički centar Srbije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ANIMALNI MODELI SINDROMA POLICISTIČNIH JAJNIKA SA FOKUSOM NA RAZVOJ METABOLIČKIH KARAKTERISTIKA SINDROMA

Bojana Mičić, Marina Nikolić, Ana Teofilović, Biljana Bursać, Ana Đorđević, Nataša Veličković, Jelena Brkljačić, Đuro Macut, Danijela Vojnović Milutinović

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) je najčešći endokrinološki poremećaj kod žena u reproduktivnom dobu života. Pored kliničkih manifestacija kao što su hiperandrogenizam i disfunkcija jajnika, kod žena sa sindromom je često prisutna gojaznost, kao i insulinska rezistencija i dislipidemija. U dosadašnjem izučavanjima PCOS-a razvijeni su različiti animalni modeli, a posebno su se pokazali značajnim oni modeli koji su usled prenatalnog ili postnatalnog izlaganja androgenima, pored reproduktivnih, razvili i metaboličke promene.

U okviru naših istraživanja korišćen je pacovski model PCOS-a dobijen kontinuiranim tromesečnim tretmanom 5 α -dihidrotestosteronom (5 α -DHT) počevši od perioda pre puberteta. Na ovom modelu je pored reproduktivnih karakteristika sindroma, ispitan i razvoj metaboličkih promena, visceralne gojaznosti, dislipidemije, insulinske rezistencije i hronične sistemske inflamacije. U dodatnoj studiji je ispitan i efekat prekomernog kalorijskog unosa na metaboličke karakteristike PCOS-a, što je postignuto manipulacijom veličine legla tretiranih životinja.

Rezultati su pokazali da je tretman 5 α -DHT-om doveo do razvoja reproduktivnih, ali i metaboličkih promena koji se sreću kod žena sa PCOS-om. Životinje su pokazale smanjenu sistemska insulinsku osetljivost, dislipidemiju, kao i visceralnu gojaznost nastalu usled hipertrofije adipocita u kojima je bila favorizovana lipogeneza. Ove promene su bile praćene inflamacijom niskog intenziteta u visceralnom masnom tkivu. Dalja istraživanja su pokazala da se sa uvođenjem faktora prekomernog kalorijskog unosa održava visceralna gojaznost i smanjena sistemska insulinska osetljivost, ali bez lipogeneze u visceralnom masnom tkivu. Molekularne analize visceralnog masnog tkiva su otkrile da je izostanak lipogeneze najverovatnije posledica aktivacije AMP-om-aktivirane protein kinaze koja je inhibirala inflamaciju u visceralnom masnom tkivu i na taj način doprinela održanju inzulinske osetljivosti samih adipocita.

Dobijene promene na ovom animalnom modelu PCOS-

-a doprinose boljem upoznavanju patofiziologije ovog sindroma, posebno njegove metaboličke komponente, što je preduslov za razvijanje novih terapijskih protokola za lečenje ove složene bolesti.

Ključne reči: sindrom policističnih jajnika, animalni modeli, gojaznost, insulinska rezistencija

Odeljenje za biohemiju, Institut za biološka istraživanja "Siniša Stanković" - Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Univerzitet u Beogradu

PREDNOSTI I OGRANIČENJA ŽIVOTINJSKIH MODELA GOJAZNOSTI IZAZVANIH ISHRANOM: UTICAJ NA METABOLIČKE MARKERE

Ana Teofilović, Miloš Vratarić, Biljana Bursać, Danijela Vojnović Milutinović, Nataša Veličković, Ana Đorđević

Gojaznost je poslednjih decenija postala globalni problem javnog zdravlja. Klasično se definiše kao akumulacija masnog tkiva koja dovodi do ukupnog povećanja telesne mase, ali se danas smatra složenom hroničnom bolešću koju prate komplikacije ko što su dijabetes tipa 2, kardiovaskularne bolesti, demencija i rak. Kontrolisane studije na životinjskim modelima gojaznosti od izuzetnog su značaja za proučavanje njenog razvoja i potencijalnih terapija, a postojeći modeli se mogu grubo svrstati u genetske i negenetske. Među negenetskim su i modeli gojaznosti izazvani ishranom koji blisko oponašaju veću dostupnost hrane sa visokim sadržajem masti i šećera karakterističnu za savremeni način života.

Naša dosadašnja istraživanja su rađena na animalnim modelima pacova hranjenog fruktozom (60% fruktoze u vodi za piće) u periodu od 9 nedelja, kao i na modelu miša C57BL/6J hranjenog 14 nedelja dijetom sa 60% masti (Research Diets D12492, NJ, USA).

Rezultati su pokazali povećan energetska unos u oba animalna modela. Ishrana sa visokim procentom fruktoze nije dovela do povećanja telesne mase, ali je uticala na povećanje mase visceralnog masnog tkiva i to kroz proliferaciju novih adipocita. Sa druge strane, visoko-masna ishrana je dovela do razvoja osnovnih karakteristika gojaznosti: uvećanja mase visceralnog masnog tkiva i povećanja ukupne telesne mase životinja. Kod gojaznih miševa na visoko-masnoj ishrani su bili prisutni znaci sistemske insulinske rezistencije, koja je izostala na modelu pacova hranjenog fruktozom. Međutim, ishrana obogaćena fruktozom je dovela do hipertrigliceridemije, bez pojave karakteristika masne jetre, dok su miševi na masnoj ishrani imali vrlo izraženu steatozu i nepromenjen lipidni profil u krvi.

Na osnovu ovih rezultata bi se moglo zaključiti da su oba animalna modela korisna za endokrinološka istraživanja, s tim što ishrana sa visokim sadržajem masti pokazuje značajniju sličnost sa karakteristikama gojaznosti kod ljudi, dok je ishrana obogaćena fruktozom bolji model za metaboličke promene kao što su dislipidemija i adipogeneza.

Ključne reči: animalni modeli, gojaznost, ishrana, metabolički markeri

Institut za medicinsku fiziologiju «Rihard Burijan», Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Institut za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Institut za kliničku i medicinsku biohemiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

RAZVOJNE POSLEDICE PRENATALNE IZLOŽENOSTI ANDROGENIMA: POREMEĆAJI NEURONSKI KRUGOVA U ŽIVOTINJSKOM MODELU SINDROMA POLICISTIČNIH OVARIJUMA

Aleksandra Rašić Marković, Bojana Rankov Petrović, Emilija Đurić, Nikola Šutulović, Ivan Zaletel, Đurđa Jerotić, Marija Matić, Dragan Hrnčić, Nela Puškaš, Đuro Macut, Olivera Stanojlović

Tokom kritičnih perioda razvoja, fetalno okruženje može da modulira građu i funkciju fetusa, izazivanjem plastičnih promena u nervnom i neuroendokrinom sistemu. Sindrom policističnih ovarijuma (PCOS) je najčešće endokrinopatija reproduktivnog doba koja se odlikuje pojavom oligo/anovulatornih ciklusa; kliničkih/biohemijskih znaka hiperandrogenizma i policističnih jajnika. Eksperimentalne studije su pokazale da prenatalna hiperandrogenemija izaziva metabolički i reproduktivni fenotip sličan PCOS-u, dok su longitudinalne studije pokazale da ženski potomci PCOS majki imaju veće koncentracije testosterona u umbilikalnoj veni i amnionskoj tečnosti u odnosu na potomke zdravih majki.

Gotovo 60% žena sa PCOS ima pridružene psihijatrijske poremećaje poput depresije, bipolarnih poremećaja, anksioznosti ili poremećaja ishrane. Koncentracija testosterona u krvi majke može uticati na morfologiju i funkciju mozga koje su korelaciji sa ponašanjem jedinke i ekcitabilnošću centralnog nervnog sistema (CNS). *In utero* izlaganje visokim koncentracijama androgena, tokom kritičnih perioda u razvoju mozga sisara, izaziva maskulinizaciju polno dimorfnih struktura i trajno reprogramira fiziološke funkcije. Stoga potomci PCOS majki, imaju povećan rizik od pojave depresije, anksioznosti i neurorazvojnih bolesti.

Prenatalna androgenizacija je izazvana administracijom testosteron undekanoata gravidnim ženama 19. gestacijskog dana. U daljem toku eksperimenta bihevioralna ispitivanja su sprovedena na ženskim potomcima između

70.- 85. postnatalnog dana. Evaluirana je ekspresija inhibicijskih interneurona (NPY⁺ i PV⁺) i markera proliferacije u hipokampusu i korelirana sa anksioznim ponašanjem i konvulzivnim pragom u eksperimentalnih životinja. Prenatalna hiperandrogenizacija je ispoljila proanksiogeni efekat, koji je bio u korelaciji sa smanjinom ekspresijom inhibicijskih NPY⁺ i PV⁺ interneurona. S druge strane, prenatalna hiperandrogenizacija je ispoljila prokonvulzivni efekat koji se delimično može objasniti povećanom ekspresijom markera proliferacije u dentatnom girusu hipokampusa.

Rezultati ove studije ukazuju da prenatalna androgenizacija izaziva dugoročne strukturne promene u neuronskim krugovima hipokampusa koje su rezultovale promenom ponašanja i ekcitabilnosti CNS-a.

Ključne reči: ponašanje, testosteron, prenatalno, konvulzije, ženke pacova

Institut za medicinsku fiziologiju «Rihard Burijan», Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Institut za kliničku i medicinsku biohemiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Univerzitetski Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

TESTOSTERON I SPAVANJE: TRANSLACIONI POTENCIJAL EKSPERIMENTALNOG MODELA FRAGMENTIRANOG SPAVANJA

Dragan Hrnčić, Željko Grubač, Nikola Šutulović, Milica Velimirović, Aleksandra Rašić Marković, Đuro Macut, Nataša Petronijević, Olivera Stanojlović

Spavanje, u kome provodimo trećinu života, je vitalno važan fiziološki proces regulisan nervnim i endokrinim sistemom, a visoko je očuvan u komparativnoj biologiji. Narušavanje kvantiteta i kvaliteta spavanja pratilac je brojnih neuroloških, psihijatrijskih i internističkih oboljenja, ali i medicinski problem *per se*. Proučavanje složenih međudnosa između hormonske sekrecije i arhitekture spavanja u translacionim psihoneuroendokrinološkim studijama postaje sve aktuelnije.

Populaciona i klinička istraživanja pokazuju da je narušavanje arhitekture spavanja povezano sa promenama u hormonskom statusu, naročito u hipotalamo-hipofizno-adrenalnoj i hipotalamo-hipofizno-gonadnoj osovini, ukazujući na značaj odnosa kortizola i spavanja i testosterona i spavanja.

Narušavanje arhitekture spavanja po tipu fragmentiranog spavanja, uz intermitentnu hipoksiju, jedna je od osnovnih odlika opstruktivne apneje u spavanju. Mnoge od endokrinoloških i bihevioralnih promena uočenih kod ovih pacijenata u studijama preseka nije moguće jednostrano objasniti dejstvom fragmentacije spavanja ili intermitentne hipoksije, zbog njihove konkomitantne pojave,

niti je moguće razumeti mehanizme njihovog nastanka. Nasuprot tome, eksperimentalni *in vivo* model fragmentacije spavanja omogućava rasvetljavanje ovih pitanja.

Fragmentaciju spavanja u eksperimentalnom modelu postigli smo korišćenjem tredmila programiranog da prekida spavanje eksperimentalnih glodara frekvencom karakterističnom za pacijente sa teškom apnejom i to tokom prvih 6h sati svetle faze ciklusa svetlost-tama. Nivo testosterona bio je smanjen kod glodara nakon sprovedenog protokola fragmentacije spavanja u odnosu na kontrole sa očuvanim kvalitetom spavanja. Pad nivoa testosterona bio je povezan sa pojavom ponašanja povezanog sa anksioznošću i depresijom u etološkim testovima. Ovakvi rezultati u saglasnosti su sa kliničkim istraživanjima. Sa druge strane, postoje dokazi da suplementacija testosteronom kod eksperimentalnih glodara deluje anksiolitički. Ovaj efekat testosterona ostvaruje se delom i preko metabolita testosterona koji su modulatori GABA-A receptora.

Narušavanje arhitekture spavanja dovodi do pada testosterona, što je naročito značajno kod određenih oboljenja i u populaciji starih. Proučavanje bidirekcionog odnosa spavanja i testosterona moguće je u eksperimentalnom modelu uz visok translacioni potencijal.

Projekti 175032/200110, FA4Lin MNTR/TUBITAK CA20119

Ključne reči: hormoni, spavanje, fragmentacija, testosteron

Institut za patološku fiziologiju „Ljubodrag Buba Mihailović“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Klinika za očne bolesti, Univerzitetski klinički centar Srbije

Institut za humanu genetiku, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

Institut za nuklearne nauke Vinča, Univerzitet u Beogradu

Institut za medicinsku fiziologiju „Rihard Burijan“, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

UTICAJ SKRAĆENOG DNEVNOG FOTOPERIODA NA VIZUELNI CIKLUS, METABOLIZAM HOLESTEROLA I INFLAMACIJU U DIJABETESNOJ RETINOPATIJ IZAZVANOJ STREPTOZOTOCINOM KOD PACOVA

Dušan Mladenović, Dolika Vasović, Jelena Milašin, Jelena Simonović, Nađa Nikolić, Sanja Ivković, Nikola Šutulović, Dragan Hrnčić, Milena Vesković, Olivera Stanojlović

Melatonin, hormon epifize koji se luči u mraku, ispoljava antioksidativno, antiinflamatorno dejstvo i smanjuje insulinsku rezistenciju. Cilj ovog rada je bio da se ispita uticaj skraćenog dnevnog fotoperioda na vizuelni ciklus, metabolizam holesterola i inflamaciju u dijabetesnoj retinopatiji izazvanoj streptozotocinom kod pacova. Mužjaci pacova Wistar soja su podeljeni u sledeće grupe: 1. kontrola; 2. grupa tretirana streptozotocinom (100 mg/kg intraperitonealno) i izložena ciklusu svetlost-tama 12/12h (STZ+12/12); 3. grupa izložena ciklusu svetlost-tama 6/18h

(6/18); 4. grupa tretirana streptozotocinom i izložena ciklusu svetlost-tama 6/18h (STZ+6/18). Uzorci retine i retinalnog pigmentnog epitela su prikupljeni za analizu ekspresije gena uključenih u vizuelni ciklus (*SOX9*, *RPE65*, *LRAT*, *OTX2*), metabolizam holesterola (*ApoE*, *CYP27*, *HMGCR*) i gena za inflamatorne citokine (*IL-1*, *TNF- α*) metodom lančane polimerizacije u realnom vremenu (RT-PCR). Ekspresija *SOX9* u retini je bila značajno niža u STZ+12/12 grupi u odnosu na kontrolu ($p < 0,05$), dok je u STZ+6/18 njegova ekspresija bila značajno veća u poređenju sa STZ+12/12 grupom ($p < 0,01$). U pigmentnom epitelu ekspresija svih gena vizuelnog ciklusa je bila značajno veća u STZ+6/18 grupi u odnosu na kontrolu ($p < 0,05$) i STZ+12/12 ($p < 0,05$). Nivo *ApoE* u retini je bio značajno viši u STZ+6/18 grupi u odnosu na kontrolu ($p < 0,05$) i STZ+12/12 ($p < 0,05$), dok je u pigmentnom epitelu ekspresija svih ispitivanih gena (*ApoE*, *CYP27* i *HMGCR*) bila značajno viša u STZ+6/18 u poređenju sa kontrolnom i STZ+12/12 grupom. Dok je ekspresija *IL-1* i *TNF- α* u retini i pigmentnom epitelu značajno veća u STZ+12/12 grupi u odnosu na kontrolu, nivo ovih citokina je bio značajno niži u STZ+6/18 u poređenju sa STZ+12/12 grupom. Skraćeni fotoperiod usporava razvoj dijabetesne retinopatije smanjenjem inflamacije, ubrzanjem regeneracije 11-cis retinala i stimulacijom sinteze (*HMGCR*) i intraretinalnog metabolizma holesterola (*ApoE*, *CYP27*). Regeneracija 11-cis retinala se ubrzava pojačanom esterifikacijom (*LRAT*) i izomerizacijom all-trans retinola (*RPE65*), a ekspresiju *LRAT* i *RPE65* indukuju *SOX9* i *OTX2*.

Ključne reči: dijabetesna retinopatija, streptozotocin, vizuelni ciklus, metabolizam holesterola, inflamacija

MINI SIMPOZIJUM

PROGRAMIRANA ČELIJSKA SMRT KAO TERAPIJSKA STRATEGIJA: ŠTA ZNAMO NAKON 50 GODINA?

Institut za Histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Srpska akademija nauka i umetnosti

PET DECENIJA APOPTOZE

Vladimir Bumbaširević

Termin apoptoza, za poseban oblik ćelijske smrti, po prvi put su upotreбили Kerr, Wyllie i Currie 1972. godine, klasifikujući ćelijsku smrt na dva fundamentalno različita fenomena: nekrozu ili zadesnu smrt i apoptozu ili fiziološku smrt ćelija. Pored jasnih morfoloških razlika između nekroze i apoptoze, one se uočavaju i u načinu nastanka i u molekularnim mehanizmima, kao i efektima na ćelijsku okolinu. Apoptoza kao koncept ćelijske smrti nije bila šire prihvaćena, sve do otkrića genske regulacije i uključenih molekularnih mehanizama. Povećanom interesu za apoptozu doprinela su uočavanja njenog značaja za nastanak i propagaciju mnogih oboljenja. Intenzivna istraživanja tokom godina dovela su do boljeg razumevanja procesa ćelijske smrti, uključujući otkrivanje signala, mehanizama prenošenja signala, proteina uključenih u modulaciju procesa, kao i efektorskih mehanizama. Takođe, brojni rezultati ovih istraživanja ukazivali su i na oblike ćelijske smrti koji nisu u potpunosti morfološki odgovarali nekrozi ili apoptozi, što je dovelo do pojave čitavog niza novih naziva, zasnovanih isključivo na morfološkim karakteristikama. Međutim, danas je jasno, da se bez obzira na specifične morfološke karakteristike, ćelijska smrt u suštini može podeliti na zadesnu (akcidentalnu) i regulisanu (kontrolisanu) smrt. Zadesna smrt nastaje najčešće naglo usled dejstva jakih fizičkih, hemijskih ili mehaničkih sila i poseduje morfološke karakteristike nekroze. Regulisana smrt ćelija nastaje, s jedne strane, u potpuno fiziološkim okolnostima bez spoljašnjih uticaja (embrionalni razvoj, obnavljanje ćelija...), kada se uglavnom naziva programirana smrt ćelija. Sa druge strane, ovaj vid ćelijske smrti može da nastane usled poremećaja spoljašnje ili unutrašnje sredine, ispoljavajući različite morfološke karakteristike čiji mehanizmi zavise od aktivacije specifične molekularne mašinerije, što je dovelo do definisanja većeg broja različitih tipova regulisane ćelijske smrti. Mogućnost modulacija procesa regulisane ćelijske smrti farmakološkim ili genskim intervencijama daje nadu za iznalaženje specifičnih terapijskih modaliteta u raznim bolestima, zbog čega su u toku brojna klinička ispitivanja.

Ključne reči: apoptoza, nekroza, regulisana smrt ćelija

Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beograd

ULOGA I TERAPIJSKA MODULACIJA AUTOFAGIJE U KONTROLI ČELIJSKE SMRTI U VIRUSNOJ INFEKCIJI

Vladimir Trajković

Makroautofagija (u daljem tekstu autofagija) je evolutivno konzerviran katabolički proces u kome se citoplazmatski sadržaj sekvstriran u autofagozomima razgrađuje nakon njihovog spajanja sa lizozomima u cilju održavanja ćelijske homeostaze i energetskog balansa tokom metaboličkog ili hipoksičnog stresa. Autofagija takođe predstavlja važnu komponentu imunskog odgovora na infekciju tako što učestvuje u uklanjanju patogena, uključujući i viruse. Pored toga, autofagija utiče na širenje i ishod virusne infekcije tako što zavisno od tipa virusa i inficiranih ćelija sprečava ili stimuliše ćelijsku smrt. Tema predavanja je uloga autofagije u preživljavanju i smrti ćelija domaćina tokom virusne infekcije, sa fokusom na molekularne mehanizme virusne modulacije autofagije i njene interakcije sa različitim putevima ćelijske smrti. Takođe će biti razmatran i mogući značaj modulacije autofagije u terapiji virusnih infekcija, uključujući i infekciju izazvanu SARS-CoV-2 virusom, sa posebnim naglaskom na neophodnost precizne i selektivne regulacije u odgovarajućem tipu ćelija i fazi infekcije da bi se postiglo najbolje terapijsko dejstvo i smanjili neželjeni efekti.

Ključne reči: autofagija, virus, ćelijska smrt, apoptoza, infekcija

Institut za medicinsku i kliničku biohemiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Institut za mentalno zdravlje, Beograd

REDOKS REGULACIJA APOPTOZE U UROLOŠKIM TUMORIMA: IMPLIKACIJE U PATOGENEZI I TERAPIJI

Ana Savić Radojević, Marija Plješa-Ercegovac, Marija Matić, Tatjana Đukić, Vesna Čorić, Tanja Radić, Tatjana Šimić

Narušena redoks homeostaza kao jedno od najznačajnijih obeležja tumorskog fenotipa dovodi do promena aktivnosti redoks-senzitivnih signalnih puteva, kao i samog metabolizma tumorskih ćelija. Smatra se da reaktivne vrste kiseonika i azota (ROS/RNS), uključene u regulaciju signalnih puteva preživljavanja i programirane ćelijske smrti, u tumorima mogu imati dualnu ulogu, ostvarujući i tumor-promovišuće i tumor-supresivne efekte. Ovi efekti su posredovani u najvećoj meri posttranslacionom regulacijom

proteina, od kojih je S-glutationilacija najviše istraživana. Smatra se da ova redoks modifikacija tiol grupa proteina predstavlja ubikvitarni molekularni mehanizam uključen u regulaciju različitih modaliteta ćelijske smrti. Dodatno, u krajnjem ishodu ovih kompleksnih dihotomnih efekata ROS/RNS na sve tumorske konstituente, važnu ulogu ima i hipoksija u mikrookruženju tumora. Uzimajući u obzir povezanost antioksidatnog kapaciteta tumorskih ćelija sa njihovom sposobnošću da izbegnu aktivaciju programirane ćelijske smrti, strategija redoks antitumorske terapije dobija sve više na značaju. O relevantnosti ove terapije svedoči i pojava novih ciljanih terapija koje utiču na signalne efekte i produkciju ROS/RNS. Naša istraživanja redoks homeostaze u različitim urološkim tumorima su pokazala povezanost promena u ekspresiji antioksidantnih enzima i metabolizmu glutaciona, kao i nivoa S-glutationilacije u tumorskih ćelijama sa aktivnošću PI3K/Akt/mTOR, MAPK/JNK i MAPK/ERK1/2 signalnih puteva. Takođe je pokazano da članovi velike familije enzima glutation transferaza (GST) protein-proteinskim reakcijama regulišu aktivnost nekoliko molekula u ovim signalnim putevima.

Ključne reči: redoks-senzitivni signalni putevi, S-glutationilacija, redoks antitumorska terapija

Institut za medicinsku i kliničku biohemiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

MOLEKULARNI MEHANIZMI ĆELIJSKE SMRTI U PSIHIJATRIJSKIM BOLESTIMA

Tatjana Nikolić, Milica Velimirović Bogosavljević, Tihomir Stojković, Nataša Petronijević

Uspostavljanje i oblikovanje neuronske mreže tokom normalnog razvoja neurona postiže se pomoću signalnih puteva programirane ćelijske smrti (engl. *programmed cell death, PCD*) kako bi se uspostavila neuronska arhitektura i oblikovao centralni nervni sistem. Abnormalnosti u signalnim kaskadama PCD, kao što su apoptoza, nekroptoz, piroptoz, ferroptoz i ćelijska smrt povezana sa autofagijom, kao i u neprogramiranoj ćelijskoj smrti nekrozi, uključene su u patogenezu i patologiju širokog spektra psihijatrijskih poremećaja.

Patofiziologija psihijatrijskih poremećaja još uvek predstavlja misteriju, ali se smatra da, pored genetskih i faktora sredine, u nastanku bolesti učestvuje i poremećaj apoptoze. Stimulusi poput ekscitotoksičnosti glutamata, mitohondrijske disfunkcije, oksidativnog stresa mogu direktno ili indirektno aktivirati proces apoptoze. Brojne studije ukazuju da je ekspresija gena povezanih sa apoptozom izmenjena kod pacijenata sa shizofrenijom. Takođe, povišen je odnos Bak/Bcl-2, i povećana aktivnost kaspaze-3 i ekspresija p53. Opisani su i aktivirani apoptotički putevi u frontalnom korteksu pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem (engl. *major depressive disorder, MDD*), i u

prednjem cingulatnom korteksu (engl. *anterior cingulate cortex, ACC*) i hipokampusu pacijenata sa bipolarnim poremećajem (BP) i shizofrenijom. Smatra se da je ovaj oblik ćelijske smrti odgovoran za smanjenu neuralnu i glijalnu gustinu koja se vidi u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu pacijenata sa MDD i u ACC i hipokampusu pacijenata sa BP i shizofrenijom.

Autofagija ima značajnu ulogu u održavanju homeostaze organizma i često se javlja kada mitohondrije ne uspeju da održe nivoe ATP-a. Nekoliko ključnih proteina upravlja putem autofagije, uključujući Beklin1 i laki lanac 3 proteina 1 povezan sa mikrotubulama (LC3). Poremećaji u autofagiji su uočeni u shizofreniji i BP. Pokazano je da su nivoi Beklin1 iRNK smanjeni za 40% u *post mortem* uzorcima hipokampusu pacijenata sa shizofrenijom u poređenju sa kontrolama.

Obzirom da poremećaji u PCD putevima postoje u brojnim psihijatrijskim bolestima, agensi koji mogu inhibirati ili indukovati PCD mogu biti ključne komponente budućih terapijskih strategija.

Ključne reči: apoptoza, autofagija, shizofrenija, depresija, bipolarni poremećaj

Institut za medicinsku i kliničku biohemiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

MEHANIZMI ĆELIJSKE SMRTI U ANTIMELANOMSKOM DEJSTVU ETILENDIAMINSKOG LIGANDA

Andelka M. Isaković, Sonja Misirlić Denčić

U skladu sa rastućom incidencom malignih oboljenja, uključujući i melanom, i nedostatkom idealnog hemioterapeutika, potraga za novim selektivnijim, specifičnijim i sa manje neželjenih dejstava potencijalnim hemioterapeutikom ne jenjava. Organsko jedinjenje etil ester (EE) cikloheksil analoga etilendiamin dipropanske kiseline je na *in vivo* modelu supkutanog i metastatskog melanoma miša ispitivano u pogledu toksičnosti i antimelanomskog dejstva. Oba modela su uspostavljena na C57BL/6 miševima ženskog pola, starosti 8 nedelja, prosečne mase 18 ± 2 g, injektovanjem B16 ćelija melanoma miša supkutano, odnosno u repnu venu, dok su životinje primale EE intra-peritonealno u periodu od 15 dana.

EE nije delovao toksično na koštano srž miševa tj. nije uzrokovao promenu u: broju uobičajenih elemenata krvi, koncentraciji hemoglobina, hematokritu i ispitivanim indeksima crvenih krvnih zrnaca i trombocita. Takođe, EE nije uzrokovao porast uree i kreatinina kao pokazatelja bubrežne funkcije, niti je doveo do porasta transaminaza i alkalne fosfataze kao pokazatelja integriteta i funkcije hepatocita i hepatobilijarnog trakta. Nije uočena promena u telesnoj masi miševa sa supkutanom melanomom koji su

primali EE u toku 15 dana. Merenjem mase i dimenzija izolovanih supkutanih tumora, kao i izračunate zapremine, utvrđeno je da je EE značajno smanjio i masu i zapreminu primarnog melanoma. Ispitivani estar je u supkutanim tumorima povećao ekspresiju proapoptotskih *Bax*, *Bcl2l1l*, *Bad*, *Apaf1* gena, kao i porast nivoa aktivirane kaspaze 3. Dodatno, EE nije statistički značajno promenio ekspresiju gena povezanih sa autofagijom (*Becn1*, *Atg4b*, *Atg5*, *Atg12* i *Sqstm1*) niti je doveo do promena u nivou proteina značajnih za proces autofagije (beklin-1, LC3-II, p62) u supkuta-

nom melanomu miša. EE nije doveo do promene u telesnoj masi, niti masi pluća miševa sa metastatskim melanomom. Takođe, EE nije uzrokovao smanjenje broja sekundarnih depozita u plućima miševa sa metastatskim melanomom.

U zaključku, EE pokazuje pažnje vredan *in vivo* anti-melanomski efekat pokretanjem apoptoze u ćelijama supkutnog tumora, u odsustvu toksičnosti na koštanu srž, bubrege i jetru miša.

Ključne reči: melanom, etilendiamiski ligand, apoptoza

MINI SIMPOZIJUM

ENDOVASKULARNI TRETMAN OBOLJENJA AORTE

Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Beograd
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija
Medicinski fakultet Univerziteta u Banja Luci, Banja Luka, BiH

ENDOVASKULARNI TRETMAN AORTNE STENOZE – ISKUSTVA INSTITUTA ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI „DEDINJE“

Darko Boljević

Broj transkateterskih implantacija aortne valvule (TAVI) od uvođenja 2002. godine, eksponencijalno raste širom sveta, a indikacije su proširene sa visoko rizičnih na pacijente sa umerenim i niskim hirurškim rizikom za lečenje aortne stenozе (AS). Studije su pokazale da je TAVI bezbedna i efikasna alternativa hirurškoj zameni aortne valvule.

Prikazujemo rezultate prvog sistematskog TAVI programa u Srbiji kao i proceduralni i 30-dnevni klinički ishod pacijenata.

Prospektivna analiza obuhvatila je 54 konsektivna pacijenta sa simptomatskom teškom AS koji su lečeni TAVI u periodu od aprila 2019. do oktobra 2021. godine na Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje. Svi pacijenti su lečeni u Angiosali transfemoralnim pristupom. Medtronic Evolut R valvula je implantirana kod 32 pacijenta (59,2%), Boston Acurate Neo kod 9 pacijenata (16,6%) i Meril Myval kod 13 pacijenata (24,07%).

Prosečna starost pacijenata iznosila je 75 ± 15 godina (raspon 61-90) i 51,8% (n=28) su bili muškarci. Prosečna površina aortnog ušća bila je $0,58 \pm 0,32$ cm² (opseg 0,3–0,9 cm²); srednji gradijent bio je 45 mmHg (opseg 28-106), a srednja vrednost EF 44% (opseg 15-65%). Prosečan STS skor bio je 3,22%, a EuroScore II 4,68%. Perkutani pristup primenjen je kod 48 pacijenata (88,8%). Uspešnosti procedure bila je 100%. 30-dnevni ishodi: smrtnost od bilo kog uzroka 1,85%, stopa moždanog udara 0%, stopa de novo pejsmejкера 1,85%. Srednji gradijent smanjen je sa 45 mmHg na 8 mmHg ($p < 0,001$), a primećeno je značajno poboljšanje svih ehokardiografskih parametara i funkcionalnog kapaciteta. Blaga aortna regurgitacija (PVL) dokumentovana je kod 22,2% pacijenata; nije bilo slučajeva sa teškom PVL. Prosečan boravak u intenzivnoj nezi bio je 18 sati, sa prosečnom hospitalizacijom od 4,4 dana. Vaskularne komplikacije primećene su kod 5,5%.

Analizirana je serija pacijenata u okviru prvog sistematskog TAVI programa u Srbiji. Prikazani rezultati pokazuju nisku stopu komplikacija sa povoljnim kratkoročnim ishodom bolesnika koji su lečeni TAVI procedurom.

Ključne reči: TAVI, aortna stenozа, transfemoralni pristup

University Heart Center Hamburg, Germany

ENDOVASCULAR TREATMENT OF THE AORTIC ARCH

Tilo Kölbl

Thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) has evolved rapidly as the standard-treatment for lesions of the descending aorta including landing zones 2-4 according to the Ishimaru-classification. For Lesions of the aortic arch that include the innominate artery (IA) and the left common carotid artery (LCCA) open aortic arch replacement including cardiopulmonary bypass (CPB) and cardiac arrest has been gold standard, but was limited to young and relatively fit patients due to its operative mortality and morbidity. Major advancements in perioperative management, surgical techniques with antegrade cerebral perfusion, and introduction of hybrid-techniques such as the frozen elephant trunk technique (FET) have led to recent improvements in open arch surgery, but especially patients with older age, severe comorbidities and previous cardiac surgery are today preferably managed by hybrid aortic techniques with debranching of the aortic arch-vessels and TEVAR in landing zones 0-1 obviating the need for aortic cross-clamping and CPB. However, these less invasive hybrid-techniques still require extensive open surgery including sternotomy for zone 0 with relevant morbidity and an in-hospital mortality rate up to 8%. Branched and fenestrated endografts landing in zone 0 and produced as custom-made devices, have the ability to avoid these extensive debranching operations and have shown acceptable results in small case series. Access-problems limit these new endovascular techniques in a considerable number of patients with narrow or tortuous iliac vessels or kinked aortic segments. Alternative transcatheter access routes may help to overcome these problems and have shown promising results in selected patients.

Key words: aortic arch, aneurysm endovascular treatment, stroke

Fondazione IRCCS Cà Granada Ospedale Policlinico Milano, Milan, Italy

TREATMENT OF UNCOMPLICATED AORTIC DISSECTION

Santi Trimarchi

Aortic dissection (AD) is the most common acute aortic syndrome and involves disruption of the medial wall layer after which true and false lumen flow lumina are formed. Of the nearly 20.000 aortic dissection cases per

year in the USA, around one third are Stanford type B aortic dissection (TBAD). TBAD has recently been defined as a primary entry tear in aortic zone 1 or more by the SVS/STS. However, aortic dissections with a primary entry tear in the aortic arch (Zone 1 or Zone 2) represent a separate disease entity. Presentation of AD can be stratified into four groups according to timing of presentation: hyperacute (<24 hours), acute (1-14 days), subacute (15-90 days), and chronic (>90 days) with different corresponding treatment modalities. While Stanford type A AD requires immediate surgical management, around 55% of TBAD are uncomplicated and best medical therapy is recommended by lowering heart rate and blood pressures to normal physiological values. Early thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) might be considered for selected patients in which the risk of aortic complications is deemed high. High risk can be defined by well-defined predictors of aortic complications, such as the diameter and location of the proximal entry tear, total aortic diameter, and refractory pain or persisting hypertension. In high risk uncomplicated TBAD, TEVAR can improve the relatively high mid- and long-term morbidity and mortality. Thus, when treating uncomplicated aortic dissection in the current endovascular era, it is important to take these factors into account.

Key words: aortic dissection, endovascular repair, uncomplicated

Academic Department of Vascular Surgery, Cardiovascular Division, King's College London, London, UK; BHF Centre of Research Excellence & NIHR Biomedical Research Centre at King's Health Partners, St Thomas' Hospital, London, UK

ENDOVASCULAR REPAIR OF THORACOABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

Bijan Modarai

Endovascular techniques have enhanced the repair of thoracoabdominal aortic aneurysms and also allow treatment of patients who would otherwise have been turned down for open surgery. The talk will discuss contemporary repair techniques, focusing on fenestrated and branched technologies. It will outline key points related to successful management of patients including optimal case selection, nuances of graft design, contemporary mating stents, management of spinal cord ischaemia and consequences of radiation exposure during these procedures. Evidence will be drawn from the published literature and data gathered from experience with patients at Guy's and St Thomas; NHS Foundation Trust.

Key words: thoracoabdominal aneurysm, endovascular repair, branched stent graft

Department of Vascular Surgery, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

THE ROLE OF PARALEL STENTS IN TREATMENT OF AORTIC PATHOLOGY

Zoran Rancic

Parallel grafts are beside FEVAR and BEVAR, the options for complete endovascular treatment of complex aortic pathologies (thoracoabdominal aneurysms, aneurysms involving aortic arch, but also internal iliac arteries). Initially described as bailout after unintentional covering renal artery during EVAR (Greenberg 2001), with time gain popularity as off the shelf endovascular solution in selected patients. Technique comprises deployment of covered or bare metal stent parallel and outside of the aortic endograft. There are two types of parallel grafts: chimney and periscope. Periscope is parallel graft that perfuse the target artery from distally and upward, chimney from proximal and downward. Use of parallel grafts must be standardized. Vascular access for insertion of parallel grafts can be through axillar, subclavian artery, as well as transfemoral. Most frequent stent grafts in use are covered stent grafts, either self-expandable (Viabahn®, Gore) or balloon expandable (Advanta V12®, Getinge). Combination of Advanta and Endurant II in-vivo and in-vitro showed harmonic interaction between devices, which resulted in CE Approval of this combination. User of parallel grafts technique must be aware of failure, and necessity for secondary intervention. It is necessary to respect limitations. For pararenal AAA best results are achieved in elective patients where ≤ 2 chimney grafts are used to preserve the perfusion of vessels >4 mm diameter. More experience and comparative studies are required to demonstrate real value of parallel grafts, especially in regard to FEVAR and/or conventional open repair.

Key words: aortic aneurysm, paralel graft, chimney, ruptured aneurysm

Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju, Univerzitetski klinički centar Srbije

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

ENDOVASKULARNI TRETMAN OBOLJENJA AORTE – ISKUSTVA KLINIKE ZA VASKULARNU HIRURGIJU UNIVERZITETSKOG KLINIČKOG CENTRA SRBIJE

Igor Končar

Iako su u praksu uvedene još početkom devedesetih godina prošlog veka, endovaskularne procedure na aorti se izvide od 2007. godine na Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije. Razlozi su

ekonomske i administrativne prirode. Međutim od uvođenja broj ovih procedura je postepeno rastao u skladu sa postepenom edukacijom članova tima koji ove procedure izvodi i u zavisnosti od dostupnih sredstava za nabavku stent graftova. U periodu od 2007-2021 godine na klinici je uzvedeno 499 endovaskularnih procedura na abdominalnoj aorti (EVAR) i 300 na torakalnoj aorti (TEVAR).

Indikacija za EVAR je aneurizma abdominalne aorte veća od 55mm kod pacijenta kod koga je povišen ili neprihvatljiv rizik za klasično otvoreno lečenje uz rigorozno poštovanje instrukcija za upotrebu stent grafta odnosno anatomskih karakteristika. Rizik za otvoreno hirurško lečenje podrazumeva odmaklu životnu dob, srčanu insuficijenciju (ejekciona frakcija ispod 40%), respiratorna slabost, predhodne abdominalne operacije ili već planirane abdominalne operacije, drugi komorbiditeti zbog kojih je pacijent pod povišenim rizikom od otvorenog hirurškog lečenja. Ukupni mortalitet u ovoj grupi iznosio je 1.6%.

Indikacija za TEVAR bila je aneurizma torakalne aorte veća od 60mm (131 pacijent), traumatska povreda aorte (35 pacijenata), akutna aortna disekcija (74 pacijenata) ili post-disekantna aneurizma (22 pacijenta) ukoliko je povišen rizik za operativno hirurško lečenje, intramuralni hematoma (IMH) kod 14 pacijenata i penetrantni aortni ulkus (PAU) kod 25 bolesnika. Radi obezbeđivanja adekvatne proksimalne zone insercije učinjeno je 126 „debranching“ procedura: karotidno-subklavijalni bajpas (69), karotidno karotidno subklavijalni bajpas (36), totalni „debranching“ (12), paralelni stent graft u ascendentnoj aorti (3), „sendvič“ graft u descendentnoj aorti (1). Kod 11 pacijenata distalna zona insercije je obezbeđena visceralnim bajpasem a kod dva bolesnika paralelnim stent graftom u celijačni trunkus. Ukupni mortalitet u ovoj grupi bolesnika koja uključuje skoro 40% hitnih bolesnika u teškom stanju iznosila je 5%.

Endovaskularne procedure doprinele su značajno lečenju teških bolesnika sa oboljenjima aorte međutim za njihovo adekvatno izvođenje potrebna je edukacija tima, adekvatan broj procedura i opremljenost materijalom.

Ključne reči: oboljenja aorte, stent graft, aneurizma, disekcija

Klinika za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju, Univerzitetski klinički centar Srbije

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

KONVERZIJE NAKON AORTNIH ENDOVASKULARNIH PROCEDURA

Lazar Davidović

Učestalost kasnih hirurških konverzija nakon implantacije stent grafta (LOSC- late open surgical conversion) iznosi 0.67-22.8% za stent graft u abdominalnoj poziciji (EVAR) dok je za stent graft u torakalnoj poziciji (TEVAR) 4.1-10.8%. Glavna indikacija za LOSCT nakon EVAR procedure je endolik, ruptura aneurizme ili kompletna tromboza sten grafta odnosno migracija i infekcija. Za torakalni stent graft ovim indikacijama može se dodati kolaps stent grafta, razvoj aneurizmi proksimalno ili distalno od stent grafta, kao i sekundarna aorto-bronhijalna odnosno aortno-ezofagealna fistula.

LOSC nakon EVAR procedure se uglavnom izvodi kroz medijanu laparatomiju, dok je za konverziju nakon TEVAR procedure najčešće korišćena posterolateralna torakotomija kroz peti međurebarni prostor kada je postavljanje aortne kleme uglavnom potreban prostor između leve potključne i karotidne arterije dok je distalno mesto za aortnu klemu uglavnom u nivou dijafragme. Ipak koristi se i segmentno sekvencionalno klemovanje koje omogućava retrogradnu perfuziju tokom kreiranja proksimalne anastomoze što smanjuje rizike za paraplegiju. LOSC nakon EVAR procedure se izvodi uz aortno klemovanje u supracelijačnom ili suprarenalnom segmentu aorte u zavisnosti od konfiguracije stent grafta i potrebe za njegovim kompletnim vađenjem (endolik tip 1, infekcija, migracija). Ipak prezervacija stent grafta, ako je moguća, smanjuje perioperativni mortalitet i morbiditet. Direktno klemovanje stent grafta treba izbegavati ukoliko se planira njegova prezervacija. Anastomoza između prezerviranog i novog grafta bi trebalo da ima tri sloja stent graft, pledžet i aortni zid kako bi se smanjio rizik od anastomotičnog krvarenja. Ukoliko se LOSC izvod zbog infekcije ili fistule, vaskularnu proceduru dalje prati uglavnom digestivna.

I pored uznapredovalih tehnologija za izvođenje aortnih endovaskularnih procedura LOSC je hirurška tehnika koju moramo znati imajući u vidu da je povećan broj endovaskularnih procedura koje se izvode svakoga dana. Svakako LOSC je procedura koja nosi značajno veće rizike od primarne i trebalo bi da se izvodi u centrima sa velikim iskustvom dok je od velikog značaja da njome ovladaju i mlade generacije hirurga koje dolaze.

Ključne reči: EVAR, Aneurizma abdominalne aorte, otvorena konverzija

MINI SIMPOZIJUM INSTITUTI MEDICINSKOG FAKULTETA – ODGOVOR NA TEKUĆU PANDEMIJU

Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

PRAĆENJE VARIJANTI SARS-CoV-2 TOKOM EPIDEMIJE

Aleksandra Knežević

Tokom poslednje decenije, podaci o genetskim sekvencama infektivnih agenasa su sve više imale ključnu ulogu u otkrivanju karakteristika zaraznih bolesti, kao i u razvoju dijagnostike, lekova, vakcina i odgovora na izbijanje epidemije. Pandemija Kovid-19 je prva pandemija u kojoj su kapaciteti za sekvenciranje celog genoma dostupni sistemima javnog zdravlja od samog početka.

Od maja 2020. godine, u okviru studije pod nazivom “Nacionalna studija seroprevalencije i molekularne karakterizacije SARS-CoV-2 tokom epidemije u Srbiji” finansirane od strane Vlade Republike Srbije, čiji je nosilac Medicinski fakultet u Beogradu, radi se analiza genoma sojeva SARS-CoV-2 na Institutu za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu i Veterinarskom specijalističkom Institutu u Kraljevu.

Prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije (WHO) i Evropskog centra za kontrolu bolesti (ECDC), ispitivanje genetske varijabilnosti SARS-CoV-2 izolata se u okviru ove studije radi metodom sekvenciranja celog genoma (WGS) virusa primenom treće generacije sekvenciranja.

Tokom epidemije u našoj zemlji, dokazano je prisustvo 20A, 20B, 20C, 20D, 20E(EU1), 20G, 20I/Alfa i 21A/Delta klada ili varijanti SARS-CoV-2 sa različitom učestalosti u zavisnosti od perioda epidemije. Analiza dobijenih sekvenci početkom epidemije ukazuje da je došlo do višestrukog nezavisnog unosa virusa u Srbiju iz različitih zemalja. Najveći broj varijanti je dokazan tokom trećeg pika epidemije u periodu od oktobra do decembra 2020. godine, nakon čega je usledila dominacija britanskog soja virusa (20I/Alfa).

Tokom poslednjeg pika epidemije, britanski soj je veoma brzo zamenila indijska varijanta virusa (21A/Delta). Prvi slučajevi ove varijante SARS-CoV-2 su dokazani krajem juna 2021. godine. Od tog perioda pa nadalje, učestalost ovog soja se povećavala, tako da je ova varijanta postala dominantna već u avgustu ove godine, što je nastavljeno i u narednim mesecima.

Ispitivanja se dalje nastavljaju i imaju sada još veći značaj zbog mogućnosti pojave mutacija odnosno varijanti SARS-CoV-2 koje mogu dovesti do izbegavanja vakcinalnog imuniteta.

Ključne reči: SARS-CoV-2, varijante, praćenje, sekvenciranje celog genoma

Institut za medicinsku i kliničku biohemiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Klinika za infektivne i tropske bolesti, Univerzitetski klinički centar Srbije

Klinika za neurologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije

Klinika za kardiologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije

Institut za statistiku, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

UTIČE LI POLIMORFIZAM GENA ZA GLUTATION TRANSFERAZE NA PODLOŽNOST ZA NASTANAK KOVID-19?

Marija Plješa Ercegovic, Vesna Čorić, Ivana Milošević, Tatjana Đukić, Zoran Bukumirić, Ana Savić Radojević, Marija Matić, Đurda Jerotić, Milika Ašanin, Marko Ercegovic, Jovan Ranin, Goran Stevanović, Tatjana Simić

Uzimajući u obzir interindividualne razlike u odgovoru na SARS-CoV-2 infekciju, komorbiditete, kao i moguću ulogu koju ima oksidativni stres, deluje biološki opravdano pretpostaviti da genetski profil antioksidantnih enzima može uticati na težinu kliničke slike i pojavu komplikacija kod pacijenata sa KOVID-19. Naime, smatra se da oksidativni stres posreduje u brojnim procesima koji su udruženi sa virusnim respiratornim infekcijama, kao što su pojačano stvaranje citokina, zapaljenska reakcija i ćelijska smrt. Samim tim, pojačano stvaranje kiseoničnih slobodnih radikala i smanjen kapacitet antioksidantnih mehanizama omogućavaju replikaciju virusa i prateće kliničke manifestacije virusne infekcije. Glutation transferaze (GST), pored pored učešća u reakcijama konjugacije i detoksikacije, imaju značajnu ulogu i u održavanje redoks homeostaze. S obzirom da je unutar skoro svih klasa GST čoveka zabeleženo prisustvo genetskog polimorfizma, koji za posledicu ima potpuno odsustvo ili izmenjenu katalitičku efikasnost ovih enzima, postoje velike interindividualne varijacije u antioksidantnom kapacitetu kod različitih osoba, što ujedno može uticati kako na njihovu podložnost za nastanak, tako i težinu kliničke slike u KOVID-19. Analizom učestalosti različitih genetskih varijanti šest klasa GST (GSTA1, GSTM1, GSTM3, GSTP1 (rs1695 i rs1138272) i GSTT1) kod 207 bolesnika sa COVID-19 i 252 uparene kontrole, pokazali smo da se polimorfizmi gena za GSTP1 rs1695 i GSTM3 mogu dovesti u vezu sa rizikom za nastanak COVID-19. Naime, nosioci varijantnog *GSTP1*Val* alela su u smanjenom riziku za nastanak COVID-19 ($p=0.002$), dok su osobe sa varijantnim *GSTM3*CC* genotipom više podložne ($p=0.024$). Štaviše, uočili smo da nosioci kombinacije rizičnih varijanti GSTP1 (rs1138272 i rs1695) i GSTM3 genotipa imaju povećan kumulativni rizik kako za nastanak, tako i za razvoj teže forme KOVID-19 ($p=0.001$ i $p=0.025$). Dalja istraživanja su neophodna da bi se precizirala uloga koju glutacione transferaze imaju nakon infekcije SARS-CoV-2.

Ključne reči: oksidativni stres, KOVID-19, glutation transferaze, GSTP1, GSTM3

Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Klinika za infektivne i tropske bolesti, Univerzitetski klinički centar Srbije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

TESTOVI CELULARNOG IMUNITETA U INFEKCIJI SARS-CoV-2

Poređenje oslobađanja interferona- γ u odgovoru na SARS-CoV-2 antigene između vakcinisanih vakcinama BBIBP-CorV i BNT162b2, rekonvalescenta i pacijenata sa KOVID-19

Emina Milošević, Irena Vuković, Vladimir Perović, Ivana Milošević, Dušan Popadić

Ćelijski imunitet nakon vakcinacije različitim vakcinama protiv KOVID-19 je retko upoređivan. Pored toga, osim kliničkog ispitivanja faze 1/2, podaci o BBIBP-CorV vakcini protiv KOVID-19 su oskudni. Cilj je bio da se uporedi celularni imunski odgovor osoba potpuno vakcinisanih sa BBIBP-CorV i BNT162b2, najčešće korišćenim vakcinama protiv KOVID-19 u Srbiji, sa odgovorom rekonvalescenta KOVID-19, hospitalizovanih zbog KOVID-19 i naivnih osoba testom oslobađanja interferona (IFN)- γ .

Heparinizovana venska krv dobijena je od 58 zdravih dobrovoljaca: najmanje tri nedelje nakon druge doze BNT162b2 (n=24) ili BBIBP-CorV (n=21) vakcine, rekonvalescenta KOVID-19 (n=6) ili naivnih osoba (n=7). Naivne osobe su testirane na prisustvo antitela na S i N protein SARS-CoV-2. Zdravi dobrovoljci i 10 hospitalizovanih pacijenata sa upalom pluća KOVID-19 potvrđenom PCR-om procenjeni su testom oslobađanja IFN- γ Qiagen QuantiFERON SARS-CoV-2 RUO prema uputstvu proizvođača.

Distribucija ispitanika prema polu je bila slična među grupama, ali je grupa pacijenata sa KOVID-19 bila statistički značajno starija od naivnih osoba, vakcinisanih i rekonvalescenta od KOVID-19. Sve naivne osobe su negirale KOVID-19 u anamnezi i nisu imale antitela protiv SARS-CoV-2. Ukupno uzevši, razlike u nivoima IFN- γ nakon stimulacije antigenima SARS-CoV-2 nisu dostigle nivo statističke značajnosti. Međutim, postojao je trend ka višim vrednostima kod BNT162b2 vakcinisanih i obolelih u poređenju sa drugim grupama. Udeo pozitivnih osoba u testu oslobađanja IFN- γ je bio 62% nakon dve doze BNT162b2 i 38% nakon dve doze BBIBP-CorV. Treba napomenuti da je među naivnim osobama samo jedna od dve mešavine antigena SARS-CoV-2 u jednom uzorku dostigla prag za pozitivnost testa.

Iako statistički značajne razlike nisu uočene, zapažen je trend ka nižim vrednostima ćelijskog imunskog odgovora nakon BBIBP-CorV u poređenju sa BNT162b2. Potrebno je proširiti ispitivanje na veci broj učesnika.

QuantiFERON SARS-CoV-2 RUO je ljubazna donacija kompanije Betamed d.o.o. Beograd i Betamed d.o.o. Zagreb.

Ključne reči: celularni imunski odgovor, interferon-gama, kovid-19

Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković“ – Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Univerzitet u Beogradu

Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Klinika za alergologiju i imunologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Klinika za dermatovenerologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

MODULACIJA AUTOFAGIJE PROTEINIMA SARS-CoV-2 VIRUSA

Ljubica Harhaji-Trajković, Verica Paunović, Biljana Ristić, Mihajlo Bošnjak, Ljubica Vučević, Maja Misirkić Marjanović, Miloš Mandić, Danijela Stevanović, Branka Bonačić-Nikolić, Jovan Lalošević, Vladimir Trajković

Autofagija je homeostatski katabolički proces u kome se u lizozomima razgrađuju oštećene organele i disfunkcionalni/agregirani proteini. Autofagija ima važnu ulogu u odbrani od virusne infekcije tako što razgrađuje viruse u autofagolizozomima i reguliše urođenu i adaptivnu imunost. Međutim, neki virusi, uključujući i SARS-CoV-2 su tokom evolucije razvili niz mehanizama da bi izbegli autofagnu degradaciju i iskoristili autofagozome kao platforme za svoje umnožavanje. Cilj ovog projekta je da se ispita uticaj pojedinačnih proteina SARS-CoV-2 (M, E, N, NSP4, NSP5, NSP6, NSP7, NSP8, NSP10, NSP12, NSP14 i NSP15) na autofagiju u ćelijama plućnog epitela i makrofagima. Imunoblotom je ispitana ekspresija markera autofagozoma LC3-II, induktora autofagije beklina-1 i p62, autofagnog kargo receptora i markera autofagnog fluksa koji se selektivno razgrađuje u autolizozomima. Rezultati su pokazali da neki proteini SARS-CoV-2 iniciraju autofagiju, dok je drugi inhibiraju u fazi degradacije, što ukazuje na kompleksnu interakciju SARS-CoV-2 i autofagije i njenu moguću ulogu u propagaciji i kliničkim manifestacijama infekcije.

Ključne reči: autofagija; SARS-CoV proteini; inflamacija.

Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

KONCEPT KOLEKTIVNOG IMUNITETA I PANDEMIJA KOVID-19

Tatjana Pekmezović

Kolektivni imunitet se definiše kao postizanje praga imuniteta na nivou populacije koji je u stanju da zaustavi prenos nekog infektivnog agensa. To ne mora da znači da je neki pojedinac potpuno zaštićen od bolesti u svakom trenutku ili svakoj situaciji. To je ustvari prag imuniteta koji, kada je dovoljno visok, može da zaštiti većinu populacije, ako ne i celu populaciju u datom geografskom području oblasti za određeni vremenski interval.

Prag kolektivnog imuniteta zavisi od osnovne stope reprodukcije (R_0). To je dobro poznat epidemiološki koncept za merenje širenja zarazne bolesti. Definiše se kao prosečan broj sekundarnih slučajeva koje će jedan primarni slučaj ostvariti u datoj populaciji, gde niko nije imun niti vakcinisan. Drugim rečima, R_0 predstavlja prosečan broj infekcija koji jedna zaražena osoba unese u potpuno osetljivu populaciju. Uprkos mogućoj nepouzdanosti zvaničnih statističkih podataka o KOVID-19, dinamika širenja ove bolesti je izuzetno slična u većini evropskih zemalja, gde je procenjena R_0 oko 2,2.

Međutim, podaci iz realnog života ukazuju na poteškoće u dostizanju praga kolektivnog imuniteta. Tokom KOVID-19 pandemije, neke populacije su se, podržavajući vakcinaciju protiv SARS-CoV-2, približile teoretskom pragu imuniteta, ali je širenje virusa i dalje teško zaustaviti.

Ključne reči: kolektivni imunitet, pandemija, kovid-19

Kabinet predsednika Vlade Republike Srbije, Beograd

Kancelarija za informacione tehnologije i elektronsku upravu, Beograd

Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

EVIDENCIJA, PRAĆENJE I PLANIRANJE IMUNIZACIJE TOKOM PANDEMIJE KOVIDA-19 U REPUBLICI SRBIJI

Vukašin Grozdić, Andreja Glušević, Tanja Jovanović

Masovna vakcinacija doprinosi uspostavljanju kontrole nad pandemijom kovid-19 na globalnom nivou. Zbog toga je evidentiranje i praćenje procesa imunizacije tokom pandemije jedan od važnih prioriteta u Republici Srbiji. Mogućnost vakcinacije različitim tipovima vakcina, različitih proizvođača, predstavljao je veliki izazov za našu zemlju, jer smo paralelno sa evidentiranjem vakcinacije, mogli da sagledamo podatke o efikasnosti različitih tipova vakcina za određene populacione grupe. Kreiranje jedinstvenog informacionog sistema omogućilo je praćenje vakcinacije u realnom vremenu. Za analizu, planiranje i vizualizaciju ovako velike količine podataka korišćen je program Power BI. U okviru ovog programa preklapljeni su podaci iz evidencije CROSO, Republičkog zavoda za statistiku i RGZ. Uspešno praćenje dinamike vakcinacije omogućilo je prema prioritarnim kategorijama i pavovremenu isporuku doza na vakcinalne punktove kao i planiranje narednih koraka u procesu imunizacije, posebno u odnosu na podatke o proboju vakcinalnog imuniteta tokom cirkulacije pretećih varijanti SARS-CoV-2. Dobijeni rezultati ovakvim monitoringom biće korišćeni u svrhu daljeg unapređenja strategije vakcinacije u Republici Srbiji.

Ključne reči: vakcinacija, proboj imuniteta, kovid-19

MINI SIMPOZIJUM

NAJZNAČAJNIJI KLINIČKI ASPEKTI KOVID-19 BOLESTI

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“,
Beograd

COVID-19 KOD DECE

Predrag Minić

U decembru 2019. godine u lokalnim bolnicama grada Vuhan u Kini uočena je pojava nove epidemije prave masovnim porastom broja hospitalizacija bolesnika sa znacima i simptomima pneumonije. Epidemija je privukla pažnju lekara, naučnika i regulatornih agencija širom sveta. Posle početnih istraživanja Svetska zdravstvena organizacija je potvrdila da novi koronavirus, označen sa SARS-CoV-2 uzrokuje bolest kojoj je dato ime COVID-19 („**C**oronavirus **D**isease 2019“). Od početka pandemije je uočeno da je COVID-19 ređi kod dece, pogotovo one mlađe od 12-14 godina, da ima blažu kliničku sliku i da je smrtnost znatno manja nego kod odraslih. Trineast do 20% od svih laboratorijski potvrđenih slučajeva COVID-19 su deca mlađa od 18 godina, od svih hospitalizovanih je bilo 1,9% dece, a od svih umrlih dece je bilo samo 0,15%. Kod novorođenčadi je smrtnost još deset puta manja. Zbog čega je COVID-19 manje čest i manje težak kod dece nije u potpunosti jasno. Misli se da deca imaju manje intenzivan imunski odgovor na virus nego odrasli. Simultano postojanje drugih virusa na mukoznoj disajnih puteva i pluća kod dece ograničava porast SARS-CoV-2 direktnom interakcijom između virusa, njihovom kompeticijom i povišenom produkcijom interferona. Kod dece je u respiratornom traktu manja ekspresija angiotenzin-konvertujućeg enzima 2 (ACE 2) receptora za vezivanje SARS-CoV-2. Moguć je i protektivni efekat živih vakcina (heterologni imunitet) koji se pripisuje „treningu urođenog imunskog odgovora“, koji epigenetskim reprogramiranjem dovodi do povećanja odgovora na sekundarne infekcije. U najvećem broju slučajeva COVID-19 kod dece protiče bez simptoma ili je praćen blagom kliničkom slikom. Ipak, kod malog broja dece (0,14%) je uočena je pojava teškog multisistemskog inflamacionog sindroma (MIS-C) udruženog sa SARS-CoV-2, najčešće 2-6 nedelja posle akutne infekcije. I pored toga što MIS-C bolest teškog toka, mortalitet od nje je relativno nizak (1,9%). Do sada su razvijene vakcine protiv COVID-19 za decu uzrasta od pet godina i starije.

Ključne reči: COVID-19, deca, MIS-C.

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Klinika za pulmologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije

Klinika za infektivne i tropske bolesti, Univerzitetski klinički centar Srbije

Centar za anesteziju i reanimaciju, Univerzitetski klinički centar Srbije

Kovid bolnica Batajnica, Univerzitetski klinički centar Srbije

TERAPIJSKI IZAZOVI I DILEME U COVID-19 INFEKCIJI IZ UGLA PULMOLOGA

Tatjana Adžić Vukičević, Aleksandra Radovanović Spurnić, Jelena Veličković

Krajem 2019. godine u Kini u pokrajini Hubej, grad Vuhan, zabeležen je prvi slučaj bolesti Kovid-19, a već 20.1.2021. godine potvrđena je interhumana transmisija virusa. Prvi slučaj u Republici Srbiji zabeležen je 6.3.2020. godine, a epidemija je proglašena 12.3.2020. godine i još uvek traje. I nakon skoro dve godine suživota sa ovom bolešću o njoj malo znamo. Ono što je izvesno i pouzdano jeste da se prenosi kapljičnim putem, da inkubacija traje 3-11 dana, da je najkritičniji 5-12 dan bolesti. Približno 25-30% bolesnika zahteva hospitalizaciju. Ozbiljna klinička slika nastaje kod 14% bolesnika, a najteža kod 6%. Iako se u prvim mesecima pandemije smatralo da se SARS-CoV-2 infekcija javlja isključivo kod odraslih osoba, poslednji epidemijski talas pokazao je da se teške forme bolesti mogu javiti i kod dece i potvrdio ulogu dece u transmisiji virusa. Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) predstavlja osnovni uzrok smrti obolelih od SARS-CoV-2. Najznačajniji faktori rizika za nastanak ove bolesti jesu muški pol, dijabetes melitus, gojaznost, hipotireoza. Bolest je dominantno plućna, mada su veoma česte i ekstrapulmonalne manifestacije u vidu tromboembolijskih, nefroloških, neuroloških, gastrointestinalnih, hepatobilijarnih, endokrinoloških, dermatoloških i kardiovaskularnih. Neretko se dešavaju i barotraume u vidu pneumotoraksa i potkožnog emfizema, a ono što doprinosi smrtnom ishodu najčešće jesu tromboze, krvarenja, sekundarne bakterijske i gljivične infekcije koje mogu dovesti do nastanka sepse. Ne postoji specifična terapija za lečenje Kovid-19. U lečenju primenjujemo iskustva drugih zemalja i nacionalne protokole koji su do sada doživeli više revizija, čak dvanaest. Najveće zablude odnose se na ambulantno lečenje Kovid-19 bolesti, i to kome dati samo simptomatsku terapiju u vidu antipiretika i vitamina, kome dati kortikosteroide, antibiotsku i antikoagulantnu terapiju. Poseban izazov za hospitalizovane uključujući i kritično obolele jeste primena imunomodulatorne terapije (glikokortikoidne terapije u pulsnoj dozama, antagonista IL-6) izbor i primena antibiotske i antigljivične terapije, i monoklonskih i neutrališućih antitela. Od neprocenljive važnosti jesu ishrana bolesnika,

fizikalna terapija, prevencija infekcije i dekubita, kao i psihološka podrška. Iz svega navedenog može se izneti samo jedan zaključak, da je u lečenju obolelih neophodan multidisciplinarni pristup odnosno uključivanje lekara većeg broja specijalnosti. Oporavak od Kovid-19 može da bude dug i neizvestan i da traje od 3 do 6 meseci. Sve ovo drastično može uticati na radnu sposobnost i dalje funkcionisanje obolelog. Najznačajnije jesu mere prevencije u koje spada vakcinacija.

Ključne reči: pandemija, kovid-19, vakcinacija

*Klinika za infektivne i tropske bolesti, Univerzitetski klinički centar Srbije
Centar za anesteziju i reanimaciju, Univerzitetski klinički centar Srbije
Klinika za pulmologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije
Kovid bolnica Batajnica, Univerzitetski klinički centar Srbije
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

KLINIČKA PREZENTACIJA KOVID-19 BOLESTI - DA LI JE MENJAJU RAZLIČITI SOJEVI SARS-CoV-2 VIRUSA?

Aleksandra Radovanović Spurnić, Jelena Veličković, Tatjana Adžić Vukičević

Decembra 2019. godine u Kini, pokrajina Hubej, u gradu Vuhan, zabeleženi su prvi slučajevi obolevanje od virusne upale pluća nepoznatog uzročnika. Sredinom januara 2020. godine otkriven je uzročnik ove bolesti i potvrđena je interhumana transmisija virusa. Identifikovan je novi tip virusa nazvan SARS-CoV-2, a bolest je dobila ime Kovid-19 (CoronaViral Disease-19). Pandemija je proglašena 12. marta 2020. godine.

Inkubacija Kovid-19 kreće se od 3 do 14 dana, a prvi simptomi koje oboleli imaju jesu povišena telesna temperatura, slabost i malaksalost, bolovi u mišićima, suv nadražajni kašalj, glavobolja, gubitak čula mirisa i ukusa, bol u grlu, a retko prolivaste stolice. Ove tegobe počinju i traju, i postepeno se pogoršavaju oko petog do dvanaestog dana bolesti što je i najkritičniji period bolesti. Oboleli zahtevaju stalni nadzor koji pored pregleda lekara uključuje često ponavljanje laboratorijskih analiza i radiografskih nalaza pluća. Bolest Kovid-19 prolazi kroz tri faze, ranu fazu – fazu virusne replikacije, plućnu fazu i fazu hiperinflamacije. Kovid-19 ima pet oblika bolesti. Najveći broj obolelih (oko 80%) ima asimptomatski, blagi ili umereno težak oblik bolesti, Manji broj obolelih ima težak oblik bolesti (15%) ili izuzetno težak oblik bolesti (5%) koje odlikuje obostrana upala pluća, pad periferne saturacije kiseonikom te nephodnost lečenja u jedinicama poluintenzivnog ili intenzivnog lečenja.

Težak oblik bolesti mogu imati i mladi i prethodno zdravi ljudi, a faktori rizika za težak oblik bolesti jesu muški pol, kardiovaskularne bolesti, terminalna bubrežna slabost, onkološki bolesnici, gojazni, oboleli od diabetes melitusa, imunoloških bolesti, imunosuprimirani, stariji,

te bolesnici koji imaju hipotireozu. Pored plućnih manifestacija bolesti, Kovid-19 ima i ekstrapulmonalne manifestacije koje mogu biti tromboembolijske, nefrološke, neurološke, endokrinološke, dermatološke, kardiovaskularne i gastrointestinalne kao i hepatobilijarne. Najčešće komplikacije koje su vidaju jesu spontani pneumotoraks, različita krvarenja, tromboze ekstremiteta, plućna trombembolija, sekundarne bakterijske infekcije i sepsa.

Protokom vremena došlo je do pojave različitih sojeva virusa SARS-CoV-2 koji se međusobno razlikuju u nekim delovima genetskog materijala. Različiti sojevi virusa SARS-CoV-2 daju sličnu kliničku sliku Kovid-19 bolesti kod odraslih. Neki sojevi SARS-CoV-2 (delta soj, delta plus soj) imaju mnogo lakši interhumani prenos, daleko su razniji, i daleko češće izazivaju simptomatsku pa i tešku bolest kod dece i trudnica. Sve dostupne vakcine pružaju manju zaštitu za delta i delta plus soj.

Lečenje obolelih od Kovid-19 infekcije zahteva multidisciplinarni pristup. Za sada ne postoji specifična terapija za lečenje Kovid-19, te su i dalje najznačajnije mere prevencije, prvenstveno vakcinacija ali i nošenje maski i držanje distance.

Ključne reči: kovid-19, SARS-CoV-2, klinička slika kovid-19, pandemija

*Centar za anesteziju i reanimaciju, Univerzitetski klinički centar Srbije
Klinika za infektivne i tropske bolesti, Univerzitetski klinički centar Srbije
Klinika za pulmologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije
Kovid bolnica Batajnica, Univerzitetski klinički centar Srbije
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu*

TEŠKO KOVID-19 OŠTEĆENJE PLUĆA - DA LI JE TO AKUTNI RESPIRATORNI DISTRES SINDROM?

Jelena Veličković, Aleksandra Radovanović Spurnić, Tatjana Adžić Vukičević

Akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) predstavlja formu nekardiogenog plućnog edema udruženog sa stanjima sistemske inflamacije koji karakteriše difuzno alveolarno oštećenje. Aktuelna Berlinska definicija ARDS-a navodi veoma precizne kriterijume koji uključuju vreme nastanka unutar 7 dana od delovanja uzročnika, radiografske kriterijume koji podrazumevaju bilateralna mrljasta zasenčenja neobjašnjiva drugim uzrocima i poreklo edema koje se ne može u potpunosti objasniti srčanim puštanjem ili preopterećenjem tečnošću. ARDS podrazumeva i brojne poremećaje respiratorne mehanike, sa tipično veoma sniženom komplijansom respiratornog sistema (< 40 ml/cmH₂O). Imperativ u zbrinjavanju bolesnika sa ARDS-om predstavlja mehanička ventilacija pluća uz poštovanje principa protektivne ventilacije.

Koronavirusna bolest (KOVID-19) može uzrokovati tešku hipoksemijsku respiratornu insuficijenciju koja u

IMUNOLOŠKI ODGOVOR I VAKCINE U KOVID-19 INFEKCIJI

Miloš Marković

10-20% hospitalizovanih bolesnika zahteva mehaničku ventilaciju. Rani izveštaji sa početka pandemije ukazali su na heterogenost u kliničkom ispoljavanju teške KOVID-19 bolesti i sugerisali različitu patofiziologiju KOVID-19 plućnog oštećenja i ARDS-a druge etiologije. Definisana su dva klinička fenotipa kojima je zajednička teška hipoksemija. Prvi (tip1, "nonARDS") koji odlikuje neuobičajeno visoka respiratorna komplijansa, minimalna rekrutabilnost pluća, u kojoj je hipoksemija uglavnom posledica gubitka plućne hipoksične vazokonstrikcije. Drugi (tip 2, "ARDS tip") koji se javlja kod 20-30% kritično obolelih, karakteriše izrazito snižena komplijansa, uz veliki kapacitet za rekrutment. Moguće je da su razlike između ova dva fenotipa posledice prirodne evolucije bolesti ali i promena koje nastaju usled inicijalnog respiratornog zbrinjavanja.

Teško KOVID-19 plućno oštećenje nesumnjivo ima različitosti u odnosu na ARDS druge etiologije. To su pre svega kasnije javljanje u odnosu na vreme predviđeno Berlinskom definicijom ARDS-a (tipično 9-12 dana nakon infekcije) i fenomen "neme hipoksije" (kod oko 20% obolelih) koje je jedinstveno obeležje ove bolesti a podrazumeva odsustvo klinički uočljivog respiratornog distresa uprkos teškoj hipoksiji. Autopsijski nalazi ukazuju na brojne sličnosti KOVID-19 i ARDS-a drugog porekla.

Novije kliničke studije koje su poredile KOVID-19 i ARDS druge etiologije registrovale su male razlike, poput više minutne ventilacije i višeg nivoa IL-6 kod bakterijskog ARDS-a a duže trajanje ventilacije uz češću primenu mio-relaksacije i prone položaja kod KOVID-19 ARDS-a.

Na osnovu raspoloživih dokaza ne postoji osnova za suštinske razlike u respiratornoj potpori kod KOVID-19 ARDS-a, te je protektivna mehanička ventilacija terapijski pristup koji zadržava ključno mesto.

Ključne reči: KOVID-19, ARDS, mehanička ventilacija pluća, hipoksija

Uspešan razvoj velikog broja vakcina protiv KOVID-19 u veoma kratkom periodu predstavlja jedan od najvećih uspeha medicine i nauke u istoriji i masovna vakcinacija na globalnom nivou nesumnjivo će biti presudna za kontrolu širenja virusa SARS-CoV-2. Ipak, postoje još mnoge nedoumice u vezi sa vakcinama i zaštitom koju one pružaju i njihovo rešavanje će sigurno doprineti uspešnoj kontroli ove pandemije, ali će nas i pripremiti da bolje reagujemo u slučaju nekih budućih epidemija i pandemija. U svetlu toga, biće prikazana najnovija saznanja o imunskom odgovoru na SARS-CoV-2 virus i značaju humoralne (antitela) i celularne imunosti (T-limfocita) u kontroli infekcije i eliminaciji virusa, oporavku od bolesti i zaštiti od ponovne infekcije i implikacijama tih saznanja za razvoj vakcina. Biće dat i pregled najvažnijih vakcina protiv KOVID-19 koje se koriste u svetu, kao i platformi na kojima su one razvijene, sa akcentom na vakcine koje su dostupne u Republici Srbiji. Pored podataka dobijenih u studijama treće faze, biće prikazani i najnoviji podaci o bezbednosti i efektivnosti ovih vakcina iz realnog života nakon njihove primene u različitim zemljama u svetu. Takođe, poseban osvrt će se dati otvorenim pitanjima u vezi sa imunizacijom protiv KOVID-19, kao što su dužina trajanja postvakcinalnog imuniteta, stepen zaštite protiv novih varijanti virusa i potreba za revakcinacijom, odnosno davanjem treće doze i eventualnim kombinovanjem različitih vakcina.

Ključne reči: SARS-CoV-2, vakcine protiv KOVID-19, efikasnost i efektivnost, treća doza, kombinovanje vakcina

INDEX AUTORA

Aleksandra Knežević 10,
Aleksandra Radovanović Spurnić 13, 14,
Aleksandra Rašić Marković 2,
Ana Savić Radojević 4, 10,
Ana Teofilović 1,
Ana Đorđević 1,
Andreja Gluščević 12,
Anđelka M. Isaković 5,
Bijan Modarai 7,
Biljana Bursać 1,
Biljana Ristić 11,
Bojana Mičić 1,
Bojana Rankov Petrović 2,
Branka Bonači-Nikolić 11,
Danijela Stevanović 11,
Danijela Vojnović Milutinović 1,
Darko Boljević 7,
Dolika Vasović 3,
Dragan Hrnčić 2, 3,
Dušan Mladenović 3,
Dušan Popadić 11,
Emilija Đurić 2,
Emina Milošević 11,
Goran Stevanović 10,
Igor Končar 8,
Irena Vuković 11,
Ivana Milošević 10, 11,

Ivan Zaletel 2,
Jelena Brkljačić 1,
Jelena Milašin 3,
Jelena Simonović 3,
Jelena Veličković 13, 14,
Jovan Lalošević 11,
Jovan Ranin 10,
Lazar Davidović 9,
Ljubica Harhaji-Trajković 11,
Ljubica Vučićević 11,
Maja Misirkić Marjanović 11,
Marija Matić 2, 4, 10,
Marija Plješa-Ercegovac 4, 10,
Marina Nikolić 1,
Marko Ercegovac 10,
Mihajlo Bošnjak 11,
Milena Vesković 3,
Milica Velimirović 2,
Milica Velimirović Bogosavljević 5,
Milika Ašanin 10,
Miloš Mandić 11,
Miloš Marković 15,
Miloš Vratarić 1,
Nataša Petronijević 2, 5,
Nataša Veličković 1,
Nađa Nikolić 3,
Nela Puškaš 2,

Nikola Šutulović 2, 3,
Olivera Stanojlović 2, 3,
Predrag Minić 13,
Sanja Ivković 3,
Santi Trimarchi 7,
Sonja Misirlić Denčić 5,
Tanja Jovanović 12,
Tanja Radić 4,
Tatjana Adžić Vukičević 13, 14,
Tatjana Nikolić 5,
Tatjana Pekmezović 11,
Tatjana Simić 4, 10,
Tatjana Đukić 4, 10,
Tihomir Stojković 5,
Tilo Kölbel 7,
Verica Paunović 11,
Vesna Ćorić 4, 10,
Vladimir Bumbaširević 4,
Vladimir Perović 11,
Vladimir Trajković 4, 11,
Vukašin Grozdić 12,
Zoran Bukumirić 10,
Zoran Rancić 8,
Đuro Macut 1, 2,
Đurđa Jerotić 2, 10,
Željko Grubač 2,