

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВЦУ

Година	Број	02.12.2020	
Орг. јед.	Број		Бројност
01	11693		

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

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 18. 11. 2020. године, одлуком бр. IV-03-830/16, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом: „Утицај психосоцијалних карактеристика на аутономну и имунску дисфункцију код особа са мултиплом склерозом“, кандидата др Драгана Ж. Крстића, у следећем саставу:

1. **Доц. др Милица Боровчанин**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник;
2. **Проф. др Евица Динчић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Неурологија, члан;
3. **Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Драгана Ж. Крстића и подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Драгана Ж. Крстића под називом: „Утицај психосоцијалних карактеристика на аутономну и имунску дисфункцију код особа са мултиплом склерозом“, урађена под менторством доц. др Звездане Стојановић, доцента Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Психијатрија, представља оригиналну научну студију која се бави утицајима психосоцијалних карактеристика на дисфункционалност аутономног нервног система и имунског система (аутономна и имунска дисфункција), онеспособљеност и квалитет живота пацијената са мултиплом склерозом.

Србија је једна од земаља са високом преваленцом мултипле склерозе, према последњим подацима са више од 5000 регистрованих случајева оболелих. До сада није било сличног, комплексног истраживања психосоцијалних карактеристика болесника, као ни испитивања њиховог утицаја на дисфункционалност аутономног нервног система и имунског система оболелих, у ширим, светским оквирима.

Резултати овог истраживања указују на значај процене димензија (особина) личности, стратегија суочавања са стресом и депресивности код оболелих од мултипле склерозе. Особине личности, стратегије суочавања са стресом и депресивност су показани као битни фактори који утичу и на аутономну и имунску дисфункцију, аутономна дисфункција такође додатно потенцира имунску дисфункцију, што све заједно погоршава квалитет живота оболелих од мултипле склерозе.

Допринос ове докторске дисертације је у мултидисциплинарном сагледавању лечења оболелих од мултипле склерозе и указивању на потребу да се посебно узму у обзир индивидуалне карактеристике у прилагођавању хроничној болести. Особине личности се могу мењати током живота, нарочито након великих животних догађаја, у које се може уврстити и сазнање о обољевању и живот са мултиплом склерозом. Когнитивно-бихевиорална терапија и фаворизовање активних стратегија суочавања са стресом може смањити депресивност, дисфункционалност аутономног и имунског система и побољшати квалитет живота оболелих од мултипле склерозе. Резултати ове

докторске дисертације могу допринети унапређењу стратегија превенције релапса, усмеравању лечења, предвиђању тока и исхода лечења Мултипле Склерозе Релапсно-Ремитентног тока (МС РР).

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

Прегледом доступне литературе прикупљене систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*“ и „*KoBSON*“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*multiple sclerosis*“, „*personality traits*“, „*coping strategies*“, „*depression*“, „*autonomic nervous system*“, „*immune system*“, „*cytokine*“, „*nerve growth factor*“, „*quality of life*“, нису нађене студије истог дизајна и методолошког приступа.

Сходно претходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација под називом: „Утицај психосоцијалних карактеристика на аутономну и имунску дисфункцију код особа са мултиплом склерозом“, представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Драган Ж. Крстић је рођен 06. 06. 1968. године у Смедеревској Паланци, где је и завршио основну и средњу школу. Дипломирао је на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу 1999. године. Специјализацију из Психијатрије је завршио на Војномедицинској Академији, Београд (ВМА) и специјалистички испит је положио 2008. године са оценом одличан (5). Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборног подручја Неуронаука, уписао је школске 2007/2008. године. Драган Крстић је од 2014. године био Заступник начелника 2. Одељења Клинике за психијатрију ВМА, од 2018. године је био Начелник 2. Одељења Клинике за психијатрију ВМА, а од 2020. године је заступник Начелника Клинике за психијатрију ВМА. Члан је Удружења психијатара Србије.

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

Др Драган Крстић је објавио два рада у целини у међународном часопису са рецензијом у којима је први аутор и више радова у научним часописима као коаутор. Резултати рада који је наведен под редним бројем 1. саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

1. **Krstić D**, Stojanović Z, Kolundžija K, Stojković M, Dinčić E. The influence of personality traits and coping strategies on the quality of life of patients with relapsing-remitting type of multiple sclerosis. *Vojnosanitetski pregled*. 2019; DOI: 10.2298/VSP190502132K.
2. Jokovic DB, **Krstic D**, Stojanovic Z, Spiric Z. Experience of the Air Medical Evacuation Team of Serbian Armed Forces in the United Nations Mission in the Democratic Republic of Congo – Deployment stress and psychological adaptation. *Vojnosanit Pregl*. 2016; 73 (2): 188–191.
3. Samardzic R, Zivic B, **Krstic D**, Jokovic D, Dolic M, Stojanovic Z, Eror A, Đokic M, Milojevic S, Mandic-Gajic G. Reevaluating disability assessment in war veterans with posttraumatic stress disorder. *Vojnosanit Pregl*. 2016; 73 (10): 945–949.
4. **Krstic D**, Antonijevic J, Zeljko Spiric Z. Atypical case of Wilson's disease with psychotic onset, low 24 hour urine copper and the absence of Kayser-Fleischer rings. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(12): 1155–1158.

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања су идентични и спроведено истраживање је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Докторска дисертација др Драгана Ж. Крстића је написана на 56 страница текста и садржи следећа поглавља: Сажетак (на српском и енглеском језику), Увод, Хипотеза истраживања, Циљеви истраживања, Материјал и методе (са посебно издвојеним Инструментима и поступцима), Резултати, Дискусија, Закључци. Литературу сачињавају 142 актуелне референце, из домаћих и иностраних стручних публикација.

У уводном делу кандидат је веома опсежно, јасно и прецизно, користећи најсавременије литературне податке, изложио савремена сазнања о психосоцијалним карактеристикама, особинама личности, стратегијама суочавања са стресом и депресивношћу болесника са МС РР. О аутономној дисфункцији је изложено у уводу засебно, а затим и у контексту са психосоцијалним карактеристикама, имунском дисфункцијом и њиховим заједнички оствареним утицајем на квалитет живота оболелих од мултипле склерозе, те су у завршном делу увода представљене међусобне интеракције аутономног и имунског система у МС.

Циљеви и хипотезе истраживања су јасно изложени и дефинисани у складу са одобреним у пријави тезе. На основу података изнетих у Уводу, постављене су следеће хипотезе истраживања: (1) Психосоцијалне карактеристике корелирају позитивно са аутономном дисфункцијом; (2) Психосоцијалне карактеристике и аутономна дисфункција су у позитивној корелацији са лошијим квалитетом живота; (3) Аутономна дисфункција, психосоцијалне карактеристике код болесника са МС РР тока су у позитивној корелацији са серумском концентрацијом цитокина упале (*TNF- α* , *IL-6*) и цитокинима типа-1 имунског одговора (*IFN- γ*); (4) Мањи степен аутономне дисфункције, психосоцијалне карактеристике код болесника са МС директно корелира са измереним вредностима серумских цитокина представника типа-2 имунског одговора (*IL-4*, *IL-13*) и *NGF*.

Материјал и методе истраживања су подударни са наведеним у пријави докторске тезе, презентовани су на одговарајући начин, прецизно и систематично. Студија је дизајнирана као опсервациона студија пресека, односно корелационо истраживање са контролном групом. Спровођење истраживања одобрено је од стране Етичког комитета ВМА (одлука донесена 6. децембра 2013. године, број одобрења: 0901-2-50/15). Сва истраживања су спроведена у складу са етичким принципима датим у Декларацији у Хелсинкију и предузете су све мере да се заштити приватност учесника и тајност њихових података. Укључивање испитаника је спровођено sukcesивно, према укључујућим и искључујућим критеријумима. Студија је спроведена у Клиници за неурологију и психијатрију, ВМА и у њој је учествовало 66 болесника са дијагнозом клинички дефинитивне МС РР тока. Контролна група је формирана од 57 здравих испитаника, добровољних давалаца крви на Институту за трансфузиологију и хемобиологију, ВМА. Здрави контролни испитаници су по полу, узрасту и образовном нивоу одговарали болесницима са МС РР. Дијагноза МС РР тока, постављена је од

стране неуролога, на основу Мек Доналдових критеријума из 2010. године, који је такође одређивао и скор на Проширеној скали онеспособљености (енг. *Expanded disability status scale, EDSS*). За потребе овог истраживања су процењиване: димензије личности ревидираним NEO-инвентаром личности (енг. *Revised NEO Personality Inventory, NEO-PI-R*), стратегије суочавања са стресом Инвентаром стратегија суочавања (енг. *Coping Strategies Inventory-72, CSI-72*), ниво депресивности Бековом скалом депресивности (енг. *Beck Depression Inventory-IA, BDI-IA*), постојање аутономне дисфункције валидираном скалом процене (енг. *Composite Autonomic Symptom Scale-31, COMPASS-31*), квалитет живота упитником квалитета живота (енг. *Multiple Sclerosis Quality of Life 54, MSQoL-54*), увек од стране истог процењивача, са одговарајућим квалификацијама и вишегодишњим искуством у раду са поменутиим инструментима. Концентрација цитокина и *NGF* је мерена *ELISA* методом према утврђеном протоколу произвођача на Одељењу за клиничку и експерименталну имунологију, Института за медицинска истраживања, ВМА и у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија (Центар изузетних вредности), Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Подаци су анализирани помоћу *SPSS v. 23.0 (IBM Corp., SAD)* статистичког софтвера у складу са предложеним у пријави теме.

Резултати су указали да се болесници са МС РР тока, као личности у својим особеностима, разликују од контролне групе здравих, са израженијом отвореношћу код пацијената и значајнијим коришћењем и пасивних и активних стратегија суочавања здравих испитаника. Резултати такође указују да неуротицизам води у оргостатску дисфункцију, пасивне стратегије суочавања са стресом у гастроинтестиналну и укупну аутономну дисфункцију, депресивност у дисфункционалност у сваком појединачном домену и у укупну аутономну дисфункцију, а сви заједно су повезани са лошијим квалитетом живота оболелих од МС РР. Код болесника са МС РР су биле израженија депресивност, аутономна и имунска дисфункција (виши серумски нивои *IL-6*, *IFN-γ* и *IL-13* код болесника и виши серумски нивои *IL-4* и *NGF* у здравих испитаника). Статистички значајним су се показале корелације скорова неуротицизма, активних и пасивних стратегија са серумским концентрацијама цитокина типа-1 имунског одговора, док су скорови екстраверзије, отворености и пријатности у позитивној корелацији са измереним нивоима цитокина типа-2 у серуму. Показана је статистички значајна повезаност негативног смера између *NGF* и савесности. *IL-6* је маркантан у

оствареним статистички значајним корелацијама са скоровима секреторне, гастроинтестиналне и урогениталне, као и укупне аутономне дисфункције.

У поглављу дискусија анализирани су добијени резултати и упоређени са доступним подацима из области истраживања, тако што су прво изложене актуелности значаја истраживања, затим разматране социодемографске, клиничке карактеристике и квалитет живота, психосоцијалне карактеристике, аутономна и имунска дисфункција, као и њихова повезаност, дидактички доследно, редоследом претходно установљеним у Уводу и Резултатима. Кандидат је на крају овог дела дисертације изложио и ограничења спроведеног истраживања.

Комисија сматра да завршена докторска дисертација „**Утицај психосоцијалних карактеристика на аутономну и имунску дисфункцију код особа са мултиплом склерозом**“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Закључено је на основу резултата да болесници са МС РР тока имају више изражену особину личности отвореност ка искуству, депресивност и израженију аутономну дисфункцију у односу на контролну групу, а контролна група више користи и активне и пасивне стратегије суочавања са стресом, у односу на болеснике са МС РР тока. Контролна група има више серумске нивое *IL-4* и *NGF*, као и ниже серумске нивое *IL-6*, *IFN- γ* и *IL-13* у односу на оболеле. Болесници са МС РР тока са више израженим неуротицизмом имају виши скор на скали депресивности и више користе пасивне стратегије суочавања. Психосоцијалне карактеристике неуротицизма, пасивних стратегија суочавања са стресом и депресивности повезане су са већим степеном аутономне дисфункције и лошијим квалитетом живота оболелих код болесника са МС РР тока. Установљена је позитивна корелација аутономне дисфункције болесника са МС РР тока и повишене концентрације цитокина унале *IL-6*, неуротицизам је позитивно повезан са повишеном концентрацијом цитокина типа-1 имунског одговора *IFN- γ* , а екстраверзија, отвореност и пријатност су позитивно повезани са концентрацијом цитокина типа-2 имунског одговора *IL-4* и *IL-13* код болесника са МС РР тока.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Подаци овог истраживања указују на значај процене димензија сваке личности, њених стратегија суочавања са стресом и могућег јављања симптома депресивности код оболелих од МС РР. Показано је да димензије личности, стратегије суочавања са стресом и депресивност утичу на квалитет живота директно, али и индиректно, условљавајући аутономну и имунску дисфункцију оболелих од МС РР. Дисфункција аутономног система такође може да потенцира имунску дисфункцију и додатно погоршава квалитет живота. Истраживање коморбидитета менталних и соматских болести од значаја су у превенцији релапса и предвиђању тока и исхода лечења. Ово истраживање може бити основа за даљу објективизацију и квантификацију димензија личности и бихевиоралних измена, као и селекцију подеснијих биомаркера, којима се могу издвојити подгрупе болесника са сличним клиничким карактеристикама и на тај начин персонализовати третман.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије M23, презентовани и на стручним скуповима, могуће је објављивање и нових публикација, а на основу овог истраживања може се и наставити са истраживањима ове популације пацијената.

Krstić D, Stojanović Z, Kolundžija K, Stojković M, Dinčić E. The influence of personality traits and coping strategies on the quality of life of patients with relapsing-remitting type of multiple sclerosis. *Vojnosanitetski pregled*. 2019; DOI: 10.2298/VSP190502132K. **M23**

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

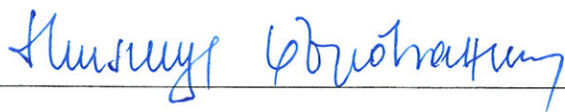
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Драгана Ж. Крстића, под називом **„Утицај психосоцијалних карактеристика на аутономну и имунску дисфункцију код особа са мултиплом склерозом“**, на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и промишљеној методологији и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни и јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос унапређењу стратегија превенције релапса, усмеравању лечења, предвиђању тока и исхода лечења мултипле склерозе релапсно-ремитентног тока.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата др Драгана Ж. Крстића, урађена под менторством доц. др Звездане Стојановић, представља оригинални научни допринос и има и научни и практични значај, у психијатрији и неурологији.

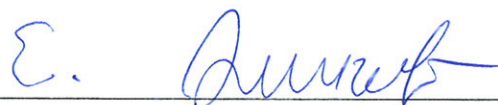
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„Утицај психосоцијалних карактеристика на аутономну и имунску дисфункцију код особа са мултиплом склерозом“**, кандидата др Драгана Ж. Крстића, буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

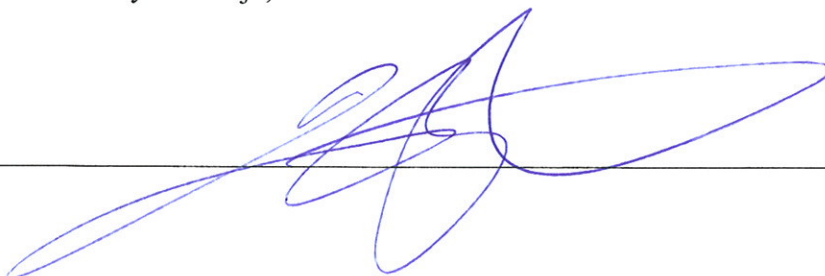
1. Доц. др Милица Боровчанин, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник,



2. Проф. др Евица Динчић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Неурологија, члан,



3. Проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан.



У Крагујевцу, 25. 11. 2020. године