

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног родитеља и име	БРАНИСЛАВ (Љубиша) АПОСТОЛОВИЋ		
Датум и место рођења	01. мај 1983. године у Сурдулици		
Основне студије			
Универзитет	Универзитет у Нишу		
Факултет	Медицински факултет		
Студијски програм	Интегрисане академске студије медицине		
Звање	доктор медицине		
Година уписа	2003.		
Година завршетка	2010.		
Просечна оцена	9,28/10 —		

Република Србија - Универзитет у Нишу
 МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У НИШУ
 Примљено: 28.06.2022

рт. јес.	Б р о ј	шмблг	кврт
06	7010		

Мастер студије, магистарске студије

Универзитет	
Факултет	
Студијски програм	
Звање	
Година уписа	
Година завршетка	
Просечна оцена	
Научна област	
Наслов завршног рада	

Докторске студије

Универзитет	Универзитет у Нишу
Факултет	Медицински факултет
Студијски програм	Медицинске науке
Година уписа	2016.
Остварен број ЕСПБ бодова	141
Просечна оцена	9,69/10

НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације	Повезаност варијација у гену за <i>Klotho</i> протеин, параметара минерално-коштаног метаболизма и ехокардиографских карактеристика код болесника на хемодијализи
Име и презиме ментора, звање	Проф. др Татјана Цветковић, редовни професор
Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације	НСВ број 8/19-01-008/17-026, 08.11.2017. године

ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна	152
Број поглавља	осам
Број слика (шема, графикона)	33 (15 шема и 18 графикона)
Број табела	37
Број прилога	0
Број референци	333

**ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА
који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације**

Р. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице	Категорија
1	<p>Apostolović B, Cvetković T, Stefanović N, Apostolović S, Apostolović MA, Mitić B, Radovanović RV, Paunović K, Ignjatović A, Cvetković M, Stević N, Pavlović D. The predictive value of <i>Klotho</i> polymorphism, in addition to classical markers of CKD-MBD, for left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients. <i>Int Urol Nephrol</i> 2019;51(8):1425-1433. DOI:10.1007/s11255-019-02193-3.</p> <p><i>Кратак опис садржине (до 100 речи)</i></p> <p>Циљ истраживања је испитивање повезаности варијација у гену за <i>Klotho</i> протеин, параметара минерално-коштаног метаболизма и хипертрофије леве коморе (ХЛК) код болесника на хемодијализи. Истраживањем је обухваћено 142 болесника код којих је извршена генотипизација за <i>Klotho</i> Г-395А и <i>Klotho</i> Ц1818Т полиморфизме, одређене су концентрације стандардних и нових параметара минерално-коштаног метаболизма и урађен ехокардиографски преглед. Праћено је петогодишње преживљавање. Утврђен је значај <i>Klotho</i> Г-395А полиморфизма, јер носиоци А алела имају бржу прогресију хроничне бубрежне слабости, смањене концентрације <i>Klotho</i> протеина и повећање фибробластног фактора раста 23 (ФГФ23) и фосфора. Показан је предиктивни значај нових параметара минерално-коштаног метаболизма у настанку ХЛК и у предикцији морталитета.</p>	<p>M23 IF₂ 1,843 IF₅ 1,699</p>
2	<i>Кратак опис садржине (до 100 речи)</i>	
3	<i>Кратак опис садржине (до 100 речи)</i>	

НАПОМЕНА: уколико је кандидат објавио више од 3 рада, додати нове редове у овај део документа

ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.

ДА НЕ

Образложење

Увидом у приложену документацију, Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације је констатовала да докторанд др Бранислав Апостоловић испуњава услове предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Нишу и Статутом Медицинског факултета у Нишу за одбрану докторске дисертације под називом „Повезаност варијација у гену за *Klotho* протеин, параметара минерално-коштаног метаболизма и ехокардиографских карактеристика код болесника на хемодијализи“.

- Испунио је све предиспитне и испитне обавезе предвиђене планом и програмом Докторских академских студија – медицинске науке;
- Одлуком Наставно-стручног већа за Медицинске науке Универзитета у Нишу НСВ број 8/19-01-008/17-026, од 08.11.2017. године дата је сагласност за тему дате дисертације;
- Одлуком Наставно-научног већа Медицинског факултета у Нишу број ННВ број 10-4950-3 од 12.05.2022. године, односно одлуком Наставно-стручног већа за Медицинске науке Универзитета у Нишу НСВ број 8/19-01-003/22-013, од 27.05.2022. године, именована је Комисија за њену оцену и одбрану;
- Резултате свог истраживања публиковао је у међународном часопису категорије M23 са импакт фактором 1,843;

ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

Докторска дисертација докторанда др Бранислава Апостоловића написана је на српском језику, латиничним писмом, у складу са Законом. Изглед докторске дисертације одговара Упутству за обликовање докторске дисертације Универзитета у Нишу.

Насловна страна, упоредна насловна страна, страна са информацијама о ментору и дисертацији на српском и енглеском језику, подаци о научној области и дисциплини, УДК број и ЦЕРИФ

класификација израђени су у складу са датим упутством. Резиме докторске дисертације, написан на српском и енглеском језику у потпуности одговара садржају дисертације.

У Уводу је указано на значај хроничне бубрежне инсуфицијенције, као великог медицинског али и социо-економског проблема, пре свега због високе стопе смртности болесника на хемодијализи, која је у највећем проценту последица кардиоваскуларних болести. У етиопатогенези кардиоваскуларних догађаја поремећај минерално-коштаног метаболизма има значајан утицај, што је предмет великог броја истраживања у свету.

У поглављу Преглед литературе дат је систематичан преглед података из научне литературе који се односе на предмет истраживања. Истакнути су патофизиолошки аспекти поремећаја минерално-коштаног метаболизма, као и његов значај за настанак кардиоваскуларних компликација болесника на хемодијализи. Последњих година откривени су нови параметри које утичу на хомеостазу минералног метаболизма, као што су фибробластни фактор раста 23 (ФГФ23) и *Klotho* протеин, из чега је проистекло основни циљ истраживања; испитати повезаности варијација у гену за *Klotho* протеин, параметара минерално коштаног метаболизма и ехокардиографских карактеристика болесника на хемодијализи.

Остали циљеви истраживања су јасно и прецизно формулисани.

У поглављу Пацијенти и методе јасно су описани поступци прикупљања података за потребе истраживања. Објашњен потупак прикупљања материјала, уз поштовање принципа да се крв болесницима узима искључиво приликом рутинских контрола. Детаљно је презентована метода генотипизације испитиваних полиморфизама у гену за *Klotho* протеин (*SNP Klotho* Г-395А и *SNP Klotho* Ц1818Т), као и метода одрађивања концентрације витамина Д на ХПЛЦ-у. Описане су статистичке методе и принципи, коришћени за анализу, са посебним освртом на дизајнирање модела за утврђивање предиктивне моћи варијација у гену за *Klotho* протеин и параметара минерално-коштаног метаболизма за настанак хипертрофије леве коморе.

У поглављу Резултати приказани су оригинални резултати истраживања, представљени табеларно и графички, одговарајућим редоследом и у складу са постављеним циљевима. Резултати истраживања показују да су носиоци А алела *Klotho* Г-395А полиморфизма, у поређењу са носиоцима Г алела, значајно дужи на хемодијализи ($p=0,033$), значајно млађи су започели хемодијализно лечење ($p=0,044$), а имају снижене концентрације *Klotho* протеина ($p=0,001$) и повишене концентрације ФГФ23 ($p=0,031$) и фосфора ($p=0,016$). Најбоља предикција за настанак ХЛК је постигнута додавањем сва три нова параметра минерално-коштаног метаболизма и *Klotho* Г-395А полиморфизма; *AUC* (површина под кривом) је показала значајно побољшање са 0,569 на 0,806 ($p < 0,001$) и побољшање у рекласификације пацијената за 82,1% (95% CI 42,9-121,3%). Током пет година праћења стопа морталитета је износила 52,1%, а код 47,3% преминулих непосредни узрок смрти је био кардиоваскуларни догађај.

Дискусија дисертације прати циљеве и резултате истраживања. У овом делу дисертације извршена је поређење добијених резултата са резултатима савремених студија.

Поглавље Закључак чине јасно изведени закључци, који проистичу уз резултата истраживања, садржани у 15 тачака који одговарају циљевима истраживања.

Поглавље Литература садржи 333 адекватно презентованих референци, са значајним уделом референци новијег датума.

У складу са датим Упутством за обликовање докторске дисертације, на крају је дата биографија кандидата, са изабраним публикацијама аутора, као и потписане изјаве о ауторству, о истовестности електронског и штампаног облика дисертације и изјава о њеном коришћењу.

ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације (до 200 речи)

Докторанд др Бранислав Апостоловић је у пријави докторске дисертације као главни циљ поставио испитивање повезаности варијација у гену за *Klotho* протеин, параметара минерално коштаног метаболизма и ехокардиографских карактеристика болесника на хемодијализи, односно:

- Одредити концентрацију стандардних параметара минерално-коштаног метаболизма (калцијума,

фосфора, паратиреоидног хормона, алкалне фосфатазе), витамина Д, фибробластног фактора раста 23 и *Klotho* протеина код болесника на хемодијализи и испитаника из контролне групе;

- Испитати учесталости алела и генотипова полиморфизама у гену за *Klotho* протеин; *SNP Klotho* Г-395А и *SNP Klotho* Ц1818Т, код болесника на хемодијализи и испитаника из контролне групе;
- Испитати постојање разлика у концентрацији стандардних параметара минерално-коштаног метаболизма, витамина Д, ФГФ23 и *Klotho* протеина код болесника са различитим генотиповима испитиваних полиморфизама;
- Испитати дистрибуцију различитих типова морфологије леве коморе срца, код болесника на хемодијализи са различитим генотиповима испитиваних полиморфизама;
- Испитати потенцијалну предиктивну вредност појединих параметара минерално-коштаног метаболизма за настанак ехокардиографских промена код болесника на хемодијализи;
- Пратити стопу морталитета болесника на хемодијализи (општег и кардиоваскуларног) и повезаност преживљавања са варијацијама у гену за *Klotho* протеин, параметрима минерално-коштаног метаболизма и геометријом леве коморе болесника на хемодијализи.

Анализом текста коначне верзије докторске дисертације, Комисија је утврдила да су реализовани постављени циљеви из пријаве дисертације.

Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације (до 200 речи)

Резултати истраживања спроведеног у оквиру дисертације показују значај *Klotho* Г-395А полиморфизма код болесника на хемодијализи, јер носиоци А алела имају бржу прогресију хроничне бубрежне слабости, смањене концентрације *Klotho* протеина и повишене фибробластног фактора раста 23 и фосфора, што сугерише да су изложени повећаном ризику од нежељених догађаја на срце и крвним судовима. Показан је предиктивни значај нових параметара минерално-коштаног метаболизма у настанку хипертрофије леве коморе, али и у предикцији морталитета. Боље разумевање патофизиолошких механизма, међусобна повезаност стандардних и нових биомаркера минералног метаболизма, као и њихова повезаност са кардиоваскуларним морбидитетом и морталитетом, доводи до додатних сазнања и омогућава бољу стратификацију фактора ризика. Познавање варијација у гену за *Klotho* протеин доприноси персонализованом приступу, што уз примену адекватних терапијских мера и поступака тежи побољшању квалитета живота и дужем преживљавању болесника на хроничном програму хемодијализе.

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације констатовала је да докторска дисертација под називом „Повезаност варијација у гену за *Klotho* протеин, параметара минерално-коштаног метаболизма и ехокардиографских карактеристика код болесника на хемодијализи“ представља оригиналан и самосталан научни рад докторанда др Бранислава Апостоловића, реализован под стручним надзором ментора проф. др Татјане Цветковић, редовног професора Медицинског факултета Универзитета у Нишу.

ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

Докторска дисертација докторанда др Бранислава Апостоловића под називом „Повезаност варијација у гену за *Klotho* протеин, параметара минерално-коштаног метаболизма и ехокардиографских карактеристика код болесника на хемодијализи“ представља самостални научни рад кандидата из области медицинских наука. Израђен у складу са савременим принципима научно-истраживачког истраживања и представља актуелан научно заснован рад. Написана је у складу са пропозицијама Закона о високом образовању, Статутом Универзитета у Нишу и Статутом Медицинског факултета у Нишу. Садржај дисертације одговара наслову, и у складу је са предходно датим образложењем теме. Резултати дисертације су од значаја за научну заједницу, о чему сведочи објављени рад, и од значаја су за даља научна истраживања у овој области.

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације једногласно констатује да докторанд др Бранислав Апостоловић испуњава услове за одбрану докторске дисертације, прихвата и позитивно оцењује докторску дисертацију, и предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета да усвоји позитивну оцену израђене докторске дисертације и одобри њену јавну одбрану.


КОМИСИЈА

Број одлуке ННВ о именовану Комисије

ННВ број 10-4950-3

Датум именовања Комисије

27.05.2022. године

Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	Др Бранка Митић, доцент	председник	
	Интерна медицина - нефрологија (Ужа научна област)	Медицински факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
2.	Др Татјана Цветковић, редовни професор	ментор, члан	Т. Цветковић
	Биохемија (Ужа научна област)	Медицински факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
3.	Др Светлана Апостоловић, редовни професор	члан	S. Apostolovic
	Интерна медицина - кардиологија (Ужа научна област)	Медицински факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
4.	Др Никола Стефановић, доцент	члан	Никола Стефановић
	Фармација - Фармакокинетика и клиничка фармација (Ужа научна област)	Медицински факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
5.	Др Тамара Јемцов, доцент	члан	Тамара Јемцова
	Интерна медицина - нефрологија (Ужа научна област)	Медицински факултет у Београду (Установа у којој је запослен)	

Датум и место:

28.06.2022.