

**ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**  
**-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена**

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

<b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b>
1. Датум и орган који је именовео комисију: Наставно-научно веће; 17.06.2015.
2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен: 1. Проф. Др Ђерић Мирјана (председник), редовни професор за ужу научну област Патолошка физиологија; изабрана у звање 15.03.2007., запослена у КЦ Војводине и на Медицинском факултету у Новом Саду 2. Проф. Др Стокић Едита, редовни професор за ужу научну област Интерна медицина (Ендокринологија и болести метаболизма); изабрана у звање 01.03.2009., запослена у КЦ Војводине и на Медицинском факултету у Новом Саду 3. Проф. Др Снежана Живаанчевић Симоновић, редовни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка физиологија.
<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
1. Име, име једног родитеља, презиме: Бранислава, Предраг, Илинчић
2. Датум рођења, општина, држава: 06.01.1977., Нови Сад, Србија
3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив: Медицински факултет у Новом Саду
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2008/9. година, студије Клиничке медицине
5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: Медицински факултет у Новом Саду; „Значај динамске скинтиграфије плјувачних жлезда у дијагностици Sjögren – овог синдрома“, 23.06.2009. год.
6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: Медицина, Патолошка физиологија
<b>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b> Однос инфламаторних биомаркера ендотелне дисфункције и атеросклерозе код хипералиментационе гојазности
<b>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b> Докторска дисертација је написана на 150 стране, садржи 8 поглавља, илустрована је са 7 слика, и 5 графика. Дисертација садржи и 39 табеларних приказа, а у оквиру литературе приказане су 280 референце.
<b>V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
<b>НАСЛОВ РАДА</b> је јасно формулисан, прецизан и у складу са тематиком и садржајем дисертације.
<b>УВОДНИ ДЕО</b> дисертације детаљно обрађује савремена сазнања о патофизиолошким механизмима у дисфункционалним депоима масног ткива код гојазних особа, као и могућим системским ефектима

адипозопатије. Осим тога, описани су механизми метаболичке дисфункције у гојазности, који уз проинфламаторно стање, промењену секрецију адипоцитокина и традиционалне факторе ризика за атеросклерозу могу имати снажан утицај на васкуларни ендотел, доводећи до фенотипске модулације и дисфункције васкуларног ендотела и развика атеросклерозе, што је у уводном делу и наведено.

*Садржај уводног дела дисертације указује на изузетно познавање проблематике коју третира предметна дисертација.*

### **ХИПОТЕЗА И ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ПРОБЛЕМА**

Дисертација је заснована на хипотези да испитаници са хипералиментационим типом гојазности имају значајно више концентрације биомаркера дисфункције ендотела, солубилне форме интрацелуларног адхезивног молекула -1 (сICAM-1) и Е селектина (сЕ-селектин), у односу на нормално ухрањене здраве испитанике, као и да атеросклеротске промене уопште па и у хипералиментационом типу гојазности могу да зависе од профила биомаркера дисфункције ендотела. Такође, постављена је и хипотеза да и у испитаника са хипералиментационим типом гојазности постоји повезаност између величине масне масе тела, посебно интраабдоминалних депоа, концентрације биомаркера дисфункције ендотела и дебљине комплекса интима медија каротидне артерије (ИМК).

*Изнете хипотезе су јасно формулисане, логичне и засноване су на добро аргументованим основама. Истраживачки проблем је јасно формулисан, заснован на досадашњим сазнањима из литературе и претходним резултатима истраживања самог аутора дисертације.*

### **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**

Истраживање, дизајнирано као студија пресека, је спроведено у Клиничком центру Војводине, у периоду од фебруара 2012. до фебруара 2014. године. У испитивање је укључено 90 испитаника, 60 испитаника са хипералиментационим типом гојазности и 30 здравих испитаника који су чинили контролну групу. Испитаници у испитиваној и контролној групи су били усклађени по годинама живота и полу. Фазе у току истраживања обухватиле су: дијагностику хипералиментационог типа гојазности на Клиници за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, лабораторијску анализу узорака крви у Центру за лабораторијску медицину, и ултразвучни преглед дуплекс скенирање каротидних артерија на Клиници за неурологију. Из испитивања су искључене особе са претходно доказаним обољењем кардиоваскуларног система (поремећаји срчаног ритма, коронарна болест, инфаркт миокарда, мождани удар, периферна артеријска болест), јетре, бубрега, централног нервног система, дијабетес мелитусом, ендокриним и метаболичким поремећајима, изузев хиперлиппротеинемија, затим особе код којих је утврђено постојање артеријске хипертензије и/или употреба антихипертензивних лекова, клинички верификовано постојање инфективних, малигних и аутоимунних обољења, особе код којих нису постојале промене у досадашњем нивоу физичке активности, у телесној маси и исхрани у последња три месеца, пушачи, као и особе које су узимале лекове који могу утицати на концентрације циркулишућих биомаркера инфламације и ендотелне дисфункције, на липидни и липопротеински статус, гликорегулацију, као и на менструациони циклус (орална контрацептивна средства, хормонска супституциона терапија, и антиинфламаторни лекови, фенотијазини, трициклични антидепресиви, антиконвулзиви), као и особе код којих је постојала техничка немогућност извођења ултразвучног прегледа (несарадња пацијената) и одбијање испитаника да потпишу пристанак за укључивање у истраживање.

*Материјал за истраживање је прикладно одабран, експериментална и контролна група су добро формиране.*

У испитаника је спроведено испитивање по утврђеном протоколу. Свим испитаницима су извршена антропометријска мерења и анализа компонената телесне композиције (метода биоелектричне импедансне анализе). Након припреме у виду дванаесточасовног гладовања, у јутарњим часовима након мировања од пола сата, свим испитаницима је извршено узимање узорака кубиталне венске крви. У даљем току испитивања, свим испитаницима је након оптерећења са 75 грама чисте глукозе отопљене у 300 мл воде (2-часовни гликозни толеранс тест) узет још један узорак венске крви за одређивање гликемије и инсулинемије. Унутар месец дана од узорковања крви свим испитаницима је урађен ултразвучни преглед дуплекс скенирање каротидних артерија. Као тест за процену ендотелне активације одређиване су серумске концентрације сICAM-1, сЕ-селектина ELISA методом из

базалног узорка крви. Осим тога из базалног узорка крви су урађене следеће анализе: ККС, концентрација фибриногена, hsCRP-а, глукозе, инсулина, HbA1c, липидског и липопротеинског статуса, концентрације мокраћне киселине, хомоцистеина, витамина B12 и фолне киселине, стандардним биохемијским методама.

Одређивање свих лабораторијских параметара вршено је у Центру за лабораторијску медицину на аутоматизованим анализаторским системима.

*Све коришћене методе су савремене и погодне за проверу постављених хипотеза.*

## **РЕЗУЛТАТИ**

Главни резултати дисертације су:

- Гојазни испитаници су имали статистички значајно више вредности медијане серумске концентрације сЕ-селектина у поређењу са медијаном серумске концентрације сЕ-селектина учесника у контролној групи. Такође, медијана концентрација сЕ-селектина је значајно повишена код испитаника са трећим степеном гојазности у односу на медијану вредности сЕ-селектина код испитаника са првим и другим степеном гојазности.
- У групи гојазних испитаника, уочена је статистички значајна и независна повезаност између концентрације сЕ-селектина, вредности ХОМА-ИР, као и концентрације hsCRP-а.
- Гојазни испитаници су имали статистички значајно више вредности медијане серумске концентрације сICAM-1 у поређењу са медијаном серумске концентрације сICAM-1 учесника у контролној групи. У гојазних испитаника тренд пораста у концентрацији сICAM-1 је значајан са порастом сваког појединачног степена гојазности.
- Регресионом анализом уочено је да је концентрација сICAM-1 у групи гојазних испитаника, статистички значајно и независно повезана са уделом масне масе у укупној телесној маси, концентрацијом фибриногена и hsCRP-а, као и са концентрацијом триглицерида и HDL холестерола.
- Учесталост патолошке вредности ИМК Z скорa (вредност ИМК заједничке каротидне артерије већа од 95 перцентила просечне вредности ИМК у здравој популацији) је била статистички значајно већа у гојазних испитаника у односу на вредности ИМК Z скорa у контролној групи, нормално ухрањених испитаника.
- У циљу редукције броја испитиваних параметара из групе антропометријских параметара, параметара метаболизма глукозе, липида и липопротеина, хомоцистеина, биомаркера инфламације и дисфункције ендотела повезаних са ИМК Z скором као индикатором субклиничке форме атеросклерозе, и њиховог груписања у подгрупе које би биле одговорне за највећи проценат варијабилности њихових оригиналних вредности спроведена је факторска анализа, којом је издвојено пет фактора "гојазност", "инсулинска резистенција", "атерогени фактор", "васкуларна инфламација и ендотелна дисфункција" и "метаболички фактор" који објашњавају 69.72% укупне варијансе испитиваног узорка.
- Фактор гојазност је објединио заједнички утицај интраабдоминалних масних депоа и укупног удела масног ткива у телесној маси, систолног крвног притиска, LDL-холестерола, липопротеинског индекса апоБ/апоА-I, базалне инсулинемије и биомаркера инфламације на патолошке вредности ИМК Z скорa
- Испитивањем утицаја издвојених пет фактора на ризик од постојања патолошке вредности ИМК Z скорa у нашем узорку, независну и статистички значајну повезаност (OR - 2,74 (CI 1,18-6,33)) смо уочили само за фактор „гојазност“. Резултати регресионе анализе указују да појединачни утицај фактора „инсулинска резистенција“, „атерогени фактор“, фактора „васкуларна инфламација и дисфункција ендотела“ и „метаболичког фактора“, немају статистички значајан утицај на патолошке вредности ИМК Z скорa у испитиваном узорку.
- Испитивањем утицаја појединачних параметара, уочен је статистички значајан утицај концентрације LDL холестерола (OR - 5,3 (CI 1,9-14,2)) као и концентрације hsCRP-а (OR - 2,53 (CI 1,3-3,98)). на ризик од постојања патолошких вредности ИМК Z скорa.

*Резултати испитивања су уверљиво, прегледно и стручно приказани табеларно и графички.*

*Подељени су у више целина због разумљивости и јасно демонстрирају претходно текстуално објашњене елементе. Резултати произилазе из примењене методологије уз коришћење савремених статистичких метода. Може се закључити да су резултати по постављеним задацима јасно*

приказани, научно значајни и потпуно разумљиви.

#### ДИСКУСИЈА

У дискусији кандидат аргументовано и критички анализира сопствене резултате истраживања и пореди их са подацима из литературе. Добијени резултати јасно су тумачени, на прикладан начин анализирани и логички повезани са литературним наводима. Литературни подаци су критички одабрани, актуелни и релевантни за извођење правилних закључака.

#### ЗАКЉУЧЦИ

Закључци су прецизни, јасно формулисани, приказани прегледно и утемељени на резултатима истраживања.

#### ЛИТЕРАТУРА

Литература је дата прегледно, савремено и релевантно. Кандидат је користио литературу која је повезана са предметом истраживања и која са различитих аспеката проучава описану проблематику у дисертацији.

#### VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01.јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

1. **Ilinčić B**, Đerić M, Stošić Z, Stokić E, Živanović Ž, Nikolić S, Mijović R, Popović Đ, Čabarkapa V. Association between Insulin like growth factor - 1 and biomarkers of endothelial dysfunction and vascular inflammation in obese women. Archives of Biological sciences, 2015;67(4). In press. **M23**
2. Popovic D, Stokic, Tomic-Naglic D, Vukovic B, Zivanovic Z, Novakovic-Paro J, Mitrovic M, Bajkin I, **Ilinčić B**, Kovacev-Zavisc B. Parathyroid Hormone to 25-Hydroxyvitamin D: A Cardiometabolic Profile Indicator. Diabetes, Stoffwechsel und Herz. 2015;24(2):101-104. **M23**
3. Žeravica R, Čabarkapa V, **Ilinčić B**, Sakač V, Mijović R, Nikolić S, Stošić Z. Plasma endothelin-1 level, measured glomerular filtration rate and effective renal plasma flow in diabetic nephropathy. Ren Fail. 2015;37(4):681-6. **M23**
4. Cabarkapa B, Mijovic R, Stosic Z, Curic N, Zeravica R, **Ilinčić B**. Estimation of Glomerular Filtration Rate From Serum Cystatin C and Creatinine in Patients with Thyroid Dysfunction. JMB. 2012;31(2): 88-93. **M 23**
5. **Ilinčić B**, Crnobrnja V, Mijović R, Zeravica R, Jakovljević A, Kadić V. Polyostotic Paget's disease of bone: diagnostic dilemma in detection of bone metastases from prostate cancer. Med Pregl. 2012;65(7-8):337-40. **M51**
6. **Ilinčić B**, Stošić Z, Čabarkapa V, Žeravica R, Mijović R. Accurate assesment of kidney function pripor and after PRRT. Archive of Oncology. 2013;21 (3-4). **M52**

#### VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу резултата истраживања изведени су следећи главни закључци:

- Циркулишуће серумске концентрације биомаркера проинфламаторне ендотелне активације (дисфункције васкуларног ендотела), солубилне форме адхезионих молекула сICAM-1и сЕ-селектина су значајно повишене код испитаника са хипералиментационим типом гојазности у односу на њихове концентрације у нормално ухрањених испитаника.
- У гојазних испитаника уочена је значајна повезаност између концентрације сЕ-селектина, инсулинске резистенције, као и вредности биомаркера инфламације.
- Концентрација сICAM-1 у групи гојазних испитаника је значајно повезана са увећањем удела масне масе у укупној телесној маси, вредностима биомаркера инфламације и атерогеном дислипидемијом.
- У испитиваној групи гојазних у поређењу са нормално ухрањеним испитаницима, поред увећања

<p>удела масне масе у укупној телесној маси, значајно чешће се налази увећање интраабдоминалних масних депоа, проинфламаторно стање, инсулинска резистенција и атерогена дислипидемија.</p> <p>- Заступљеност субклиничког стадијума атеросклерозе је била значајно чешћа у испитаника са хипералиментационим типом гојазности у поређењу са нормално ухрањеним испитаницима.</p> <p>- Испитаници са субклиничким стадијумом атеросклерозе, који је присутан у 67% гојазних испитаника, имају значајно више концентрације сICAM-1 у односу на његове концентрације код испитаника код којих је није уочено постојање субклиничког стадијума атеросклерозе.</p> <p>- Фактор гојазност који обједињује заједнички утицај интраабдоминалних масних депоа и укупног удела масног ткива у телесној маси, систолног крвног притиска, LDL-холестерола, липопротеинског индекса апоБ/а.</p> <p>поА-I, базалне инсулинемије и биомаркера инфламације, троструко повећава ризик од постојања субклиничког стадијума атеросклерозе у испитиваном узорку</p> <p>- С обзиром на уочену повезаност концентрације сЕ-селектина и сICAM-1 са кардиометаболичким факторима ризика и значајну заступљеност субклиничког стадијума атеросклерозе у испитаника са хипералиментационим типом гојазности у нашем испитивању, постоји потреба за увођењем ових параметара у алгоритме процене ризика од атеросклеротских кардиоваскуларних болести у гојазних индивидуа.</p>
<p><b>VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА</b></p> <p>Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.</p>
<p><i>Резултати истраживања су приказани прегледно и целовито уз коришћење потребног броја графикана, дијаграма и табела. Сви прилози су добро креирани, јасни и информативни, те омогућавају боље сагледавање и тумачење добијених резултата. Добијени резултати су јасно тумачени, на прикладан начин анализирани и логички повезани са литературним наводима. У целини начин приказа и тумачење резултата истраживања заслужују високо позитивну оцену.</i></p>
<p><b>IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b></p> <p>Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:</p>
<p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме</p> <p><i>Дисертације је у потпуности написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме кандидата..</i></p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе</p> <p><i>Дисертација садржи све битне елементе потребне за спровођење овог истраживања, а на основу којих би се рад могао и поновити.</i></p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци</p> <p><i>На основу досадашњих сазнања из литературе и претходних резултата истраживања самог аутора дисертације, дисертација је заснована на хипотези да дисфункција масног ткива у хипералиментационом типу гојазности може довести до фенотипске модулације и дисфункције васкуларног ендотела, и развита превремене атеросклерозе. Резултати извршеног испитивања профила биомаркера дисфункције ендотела у хипералиментационом типу гојазности и његове повезаности са дебљином комплекса интима медија каротидне артерије указују да постоји значајна повезаност концентрација испитиваних биомаркера дисфункције ендотела са кардиометаболичким факторима ризика и са заступљеношћу субклиничког стадијума атеросклерозе. Шта више, из ове дисертације произашао је и закључак да код особа са хипералиментационим типом гојазности постоји потреба за укључивањем испитиваних биомаркера дисфункције ендотела у алгоритме процене ризика од атеросклеротских кардиоваскуларних болести, што представља несумњив оригинални допринос научној мисли у области патофизиологије хипералиментационе гојазности и патофизиологије атеросклерозе.</i></p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p><i>Дисертација нема недостатака који би могли утицати на резултат истраживања.</i></p>
<p><b>X ПРЕДЛОГ:</b></p>

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:

- да се докторска дисертација „Однос инфламаторних биомаркера ендотелне дисфункције и атеросклерозе код хипералиментационе гојазности“ прихвати, а кандидату асист. др Бранислави Илинчић одобри одбрана.

датум: 23.07.2015.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Проф др Мирјана Ђерић
2. Проф. др Едита Стокић
3. Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.

**ИЗВЕШТАЈ СЕ ПОДНОСИ У 10 ПРИМЕРАКА**

**(два извештаја са оригиналним потписима)**

**КАНДИДАТ ЈЕ ОБАВЕЗАН ДА ДОСТАВИ ИЗВЕШТАЈ И У ЕЛЕКТОРНСКОЈ ФОРМИ**

**У PDF формату на ЦД-у**

**НАПОМЕНА: Уз извештаје студенти морају да предају и попуњен образац бр. 7 у два примерка и на ЦД-у у PDF формату**