

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИЈАВЉЕНО:	18. 06. 2020		
Оријентација:	Број предмета:	Број предмета:	Вредност:
05	4892/2-2		

**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 11.03.2020. године, одлуком бр. IV-03-209/21 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Повезаност маркера инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина са тежином коронарне артеријске болести код болесника са стабилном ангином пекторис” кандидата Предрага Ђурића, у следећем саставу:

1. **Проф. др Владимир Милорадовић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник;
2. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан;
3. **Проф. др Слободан Обрадовић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академија Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Предрага Ђурића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата Предрага Ђурића под називом „Повезаност маркера инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина са тежином коронарне артеријске болести код болесника са стабилном ангином пекторис”, урађена под менторством проф. др Драгана Ђурића, редовног професора Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем повезаности инфламацијских маркера, хомоцистеина, PAI-1, D-димера и NT-proBNP-а са степеном тежине коронарне артеријске болести.

Исхемијска болест срца се манифестује стабилном формом (тзв. стабилна ангина пекторис), и акутним коронарним синдромом (АКС) који се манифестује у три клиничке форме (инфаркт миокарда са ST елевацијом (тзв. STEMI), инфаркт миокарда без ST елевације (тзв. NSTEMI) и нестабилна ангина пекторис). У циљу побољшања стратификације ризика, у овом раду смо испитали повезаност маркера инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина са степеном тежине коронарне артеријске болести. На основу традиционалних фактора ризика, као што су вредности гликемије, укупног холестерола, LDL холестерола, HDL холестерола и триглицерида није могуће проценити да ли пацијент има коронарну артеријску болест, али би одређивањем вредности седиментације (SE), броја леукоцита, фибриногена, C реактивног протеина, интерлеукина 6, хомоцистеина, фон Вилебрандовога (vW) фактор-а, инхибитора активатора плазминогена (PAI-1), VIII фактора коагулације и NT-proBNP-а у серуму могло бити корисно у стратификацији и процени ризика. Инфламација је иницијални процес у формирању и развоју атеросклеротског плака, и има значајну улогу у настанку акутних артеријских тромбоза. Показано је да медијатори инфламације имају важну улогу у прогресији стабилног у нестабилни плак и његовој руптури. Запаљенски одговор је укључен у целокупни патолошки процес атеросклерозе, тако што моноцити и васкуларне глатко мишићне ћелије експримују велики број ткивних фактора, који се ослобађају у системску циркулацију након руптуре нестабилног атеросклеротског плака, и који ће, затим, заједно са VII фактором покренути спољашњи систем коагулације.

Поред инфламације, још један од нових и независних фактора ризика за развој кардиоваскуларних болести је аминокиселина хомоцистеин, који покреће ендотелну дисфункцију, и повећава оксидативни стрес. Доказано је да на повећану концентрацију хомоцистеина утиче и активација имунских ћелија и инфламација, који доприносе прогресији коронарне артеријске болести и настанку оштећења систолне функције леве коморе *per se*, као и развоју хиперхолестеролемије услед деплеције фолата.

Истражитељи студије „*Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX)*“ су осмислили валидни анатомски скоринг систем за процену степена тежине коронарне артеријске болести, који не само да квантификује комплексност лезије на основу ангиографских карактеристика (бифуркационе и трифуркационе лезије, хроничне тоталне оклузије, ангулација и захваћеност бочних грана, дужина лезије и калцификације, остијалне лезије, тортуозитет и присуство тромба), већ има и предиктивну вредност након перкутане коронарне интралуминалне ангиопластике код болесника са озбиљном коронарном артеријском болешћу.

Анализом резултата овог истраживања закључује се да су вредности инфламацијских маркера (седиментација, број леукоцита, фибриноген, С реактивни протеин и интерлеукин б), хомоцистеина, PAI-1, мокраћне киселине, атерогеног индекса плазме, ИМК и NT-proBNP су биле значајно више код испитаника групе оболелих у односу на контролну групу.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*” и „*KoBSON*”, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*coronary artery disease*”, „*coronary artery disease*”, „*inflammatory biomarkers*”, „*clinical SYNTAX score*”, „*interleukin б*” и „*C reactive protein*”, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Предрага Ђурића под називом „Повезаност маркера инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина са тежином коронарне артеријске болести код болесника са стабилном ангином пекторис” представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Предраг Ђурић је рођен 17.09.1969. године у Брчком. Основну школу и Гимназију завршио је у Крушевцу. Медицински факултет Универзитета у Београду уписао је 1989. године, а дипломирао 1995. године са просечном оценом 8,97. Запослен је у Војсци Србије као активно војно лице од септембра 1997. године. У периоду од 1997. до 2001. године обављао је дужност начелника Гарнизоне амбуланте „13. Мај“ у Батајници. Специјализацију из интерне медицине у ВМА започео је 2001. године и 21.12.2005. године и положио специјалистички испит са одличним успехом. Од 22.12.2005. године стално је запослен као лекар специјалиста у Клиници за кардиологију ВМА. Школске 2006/2007. године уписао је Специјалистичке академске студије на Медицинском факултету Универзитета у Београду, смер Експериментална физиологија и Патолошка физиологија, и дипломирао 2009. године са оценом 10. Усавршавање облика уже специјализације из кардиологије уписао је 2010. године на Војномедицинској академији, а субспецијалистички испит је положио 2012. године са одличним успехом. Школске 2013/2014. уписао је докторске академске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу, на предмету Клиничка и експериментална интерна медицина и положио све програмом студија предвиђене испите, укључујући и усмени докторски испит, који је положио у марту 2015. године са оценом 10 (десет).

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираном на *SCI* листи. Резултати радова наведених под редним бројем 1 саставни је део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

У истраживању под називом „Hyperhomocysteinemia and Inflammatory Biomarkers are Associated with Higher Clinical Syntax Score in Patients with Stable Coronary Artery Disease” у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ овог истраживања је био да се утврди повезаност изме у концентрације хомоцистеина и инфламацијских биомаркера: интерлеукина 6, високо сензитивног С реактивног протеина, фибриногена и седиментације еритроцита и степена тежине коронарне артеријске болести према клиничком SINTAKS скору. Резултати овог

истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Vojnosanit Pregl. 2019; doi: 10.2298/VSP190916129D).

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

1. **Djuric P**, Mladenovic Z, Spasic M, Jovic Z, Maric-Kocijancic J, Prokic Dj, Subota V, Radojicic Z, Djuric D. Hyperhomocysteinemia and Inflammatory Biomarkers are Associated with Higher Clinical Syntax Score in Patients with Stable Coronary Artery Disease. Vojnosanit Pregl. 2019; doi: 10.2298/VSP190916129D. **M23**
2. **Djurić P**, Mladenović Z, Grdinić A, Tavčiovski D, Spasić M, Davičević-Elez Z. Correlation between the Finnish Diabetes risk Score and the severity of coronary artery disease. Vojnosanit Pregl. 2014;71(5):474-80. **M23**
3. **Ђурић P**, Obradović S, Stajić Z, Spasić M, Matunović R, Romanović R, Đenić N, Jović Z. Very late stent thrombosis of bare-metal coronary stent nine years after primary percutaneous coronary intervention. Vojnosanit Pregl. 2016;73(8):774-8. **M23**

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

Сprovedено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Предрага Ђурића садржи следећа поглавља: Увод, Циљ истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 134 страна и има 20 табела и 44 графикона и 18 слика. Поглавље Литература садржи 317 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о ризицима за коронарну артеријску болест, улози и значају инфламације у патогенези развоја атеросклеротских плакова и стратификацији ризика за коронарну артеријску болест.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да испита испита и утврди повезаност маркера инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма

хомоцистеина са степеном тежине коронарне артеријске болести код пацијената са стабилном ангином пекторис.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као клиничка студија. У студију је било укључено 123 испитаника подељених у две групе: испитивана (пацијенти оцењени као позитивни за исхемијску болест срца) и контролну групу (пацијенти без симптома и знакова коронарне артеријске болести). Праћене су вредности различитих фактора ризика за коронарну артеријску болест и то концентрације инфламацијских маркера: седиментација (SE), број леукоцита (Le), C реактивни протеин (hs CRP), интерлеукин 6 (IL-6), фибриноген. Такође одређивани су хомоцистеин (Hcy), фон Вилебрандов фактор (vW), инхибитор активатора плазминогена (PAI-1), D димер (D dimer), VIII фактор коагулације и натриуретски пептид NT-proBNP-a (N-terminal pro-brain natriuretic peptide). Испитаницима оцењеним као позитивни за исхемијску болест срца урађена је коронарографија ради утврђивања степена тежине коронарне артеријске болести према SINTAKS I скору и клиничком SINTAKS скору, који комбинује SINTAKS I и модификовани ACEF скор. Такође, пацијентима је мерена дебљина комплекса интима-медије каротидних артерија. Вредности измерених вредности су корелисане са степеном тежине коронарне артеријске колести. Током 12 месеци праћења прикупљане су информације о свим нежељеним кардиоваскуларним догађајима. Резултати истраживања су показали значајну повезаност степена тежине коронарне артеријске болести представљене SINTAKS I и клиничким SINTAKS скором са повишеним вредностима инфламацијских маркера, хомоцистеина, фон Вилебрандовог фактора, VIII фактора коагулације и NT-proBNP-a.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 20) и графиконима (укупно 44). Показано је да су вредности инфламацијских маркера (седиментација, број леукоцита, фибриноген, C реактивни протеин и интерлеукин 6), хомоцистеина, PAI-1, мокраћне киселине, атерогеног индекса плазме, ИМК и NT-proBNP су биле значајно више код испитаника групе оболелих у односу на контролну групу.

У поглављу „Дискусија” детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што су приказане клиничке карактеристике и фактори ризика испитиване групе оболелих,

поређене вредности маркера инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина између испитиваних група, поређене вредности укупног, LDL , HDL холестерола и триглицерида између експерименталне и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести, поређене вредности инхибитора активатора плазминогена између испитиване и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести, поређене вредности VIII фактора и фон Вилебрандовог фактора између испитиване и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести, поређене вредности NT-proBNP између испитиване и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести, поређене вредности мокраћне киселине између испитиване и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести, поређене вредности D димера између испитиване и контролне групе, као и према степену тежине коронарне артеријске болести, испитивана повезаност маркера инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина са задебљањем интима-медија комплекса каротидне артерије у обе испитиване групе.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Предрага Ђурића под називом „Повезаност маркера инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина са тежином коронарне артеријске болести код болесника са стабилном ангином пекторис”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата истраживања могу да се изведу закључци да вредности инфламацијских маркера, хомоцистеина, PAI-1, мокраћне киселине, атерогеног индекса плазме и NT-proBNP су биле значајно више код испитаника групе оболелих у односу на контролну групу. Није детектована статистичка значајност у концентрацијама vW фактора и D димера. Виши клинички SINTAKS скор и вишесудовна болест у болесника са коронарном артеријском болешћу су повезани са значајним повећањем серумске концентрације инфламацијских маркера, хомоцистеина, vW фактора, VIII фактора и NT-proBNP-а. Није детектована повезаност концентрације PAI-1 и D димера са степеном тежине коронарне артеријске болести. Постоји повезаност инфламацијских маркера (фибриноген, C реактивни протеин), хомоцистеина, vW фактор-а, VIII фактора и ИМК са

степеном тежине коронарне артеријске болести исказане SINTAKS I скором. Није детектована повезаност концентрације PAI-1 и Д-димера са степеном тежине коронарне артеријске болести. Степен задебљања зида каротидне артерије корелира са степеном тежине коронарне артеријске болести. Степен задебљања зида каротидне артерије корелира са серумским вредностима хомоцистеина, али не и са вредностима vW фактора. Детектована је повезаност инфламацијских маркера и HDL холестерола са дебелином зида унутрашње каротидне артерије исказане ИМК индексом. Детектована је статистичка значајност у погледу лечења према групама: болесници у групи са ИМК < 1.30 лечени су углавном перкутаном коронарном интервенцијом, док су болесници у групи са ИМК > 1.31 већином били подргнути хируршкој реваскуларизацији. Резултати истраживања потврђују и ранија сазнања да хронична инфламација има значајну улогу у настанку атеросклерозе.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос разумевању утицаја инфламације на развој коронарне болести срца, као и повезаност између различитих маркера у крви са тежином коронарне болести срца.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часописима индексираном на SCI листи (категорија M20).

1. **Djuric P, Mladenovic Z, Spasic M, Jovic Z, Maric-Kocijancic J, Prokic Dj, Subota V, Radojicic Z, Djuric D. Hyperhomocysteinemia and Inflammatory Biomarkers are Associated with Higher Clinical Syntax Score in Patients with Stable Coronary Artery Disease. Vojnosanit Pregl. 2019; doi: 10.2298/VSP190916129D. M23**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Предрага Ђурића под називом „Повезаност маркера инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина са тежином коронарне артеријске болести код болесника са стабилном ангином пекторис” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Предрага Ђурића, под менторством проф. др Драгана Ђурића, представља оригинални научни допринос у испитивању стратификације ризика за развој коронарне артеријске болести.

Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Повезаност маркера инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина са тежином коронарне артеријске болести код болесника са стабилном ангином пекторис”, кандидата Предрага Ђурића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Владимир Милорадовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник;



Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан;



Проф. др Слободан Обрадовић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академија Универзитета одбране у Београду за ужу научну област

Интерна медицина, члан;


У Крагујевцу. 03.06.2020. године