

## NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu od 15.03.2018. godine, broj 5940/15-TAД, za ocenu doktorske disertacije pod nazivom „**Klinički i sudskomedicinski značaj analize povezanosti polimorfizama *ACE* i *ACTN3* gena sa parametrima srčane morfologije i funkcije nakon dugotrajnog i intenzivnog opterećenja kardiovaskularnog sistema**“, kandidata dr Tijane Durmić, zaposlene na Institutu za sudsku medicinu, Medicinskog fakulteta u Beogradu, određena je komisija u sastavu:

1. Prof. dr Goran Milašinović – profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Tatjana Atanasijević – profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Vladimir Jakovljević – profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu

Mentori doktorske disertacije su prof. dr Oliver Stojković, sa Instituta za humanu genetiku, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, prof. dr Zoran Mihailović, sa Instituta za sudsku medicinu, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i viši naučni saradnik, klin. asist. dr Marija Zdravković, iz KBC „Bežanijska Kosa“ u Beogradu.

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, članovi komisije Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu jednoglasno podnose sledeći

### IZVEŠTAJ

#### A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom „Klinički i sudskomedicinski značaj analize povezanosti polimorfizama *ACE* i *ACTN3* gena sa parametrima srčane morfologije i funkcije nakon dugotrajnog i intenzivnog opterećenja kardiovaskularnog sistema“ sadrži

sedam poglavlja: Uvod, Ciljevi istraživanja, Ispitanici i metode istraživanja, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. Disertacija je napisana na 140 strana, na kojima je prikazano 7 slika, 30 tabela i 9 grafikona. U posljednjem poglavlju je iznet pregled literature koja je citirana u doktorskoj disertaciji i sadrži 134 navoda. Takođe, disertacija sadrži 4 priloga.

**UVOD** se sastoji iz tri logičke celine (poglavlja). U prvom poglavlju uvoda kandidat opisuje proces fiziološkog adaptivnog odgovora kardiovaskularnog sistema na redovnu (kontinuiranu) fizičku aktivnost.

Izneta su savremena saznanja o promenama na vaskularnom sistemu i na srcu koje su posledica fizičke aktivnosti vrhunskih sportista. Posebno su istaknute razlike u odgovoru kardiovaskularnog sistema koje se uočavaju kod različitih tipova redovne fizičke aktivnosti koja prevashodno koristi aerobne, zatim one koja prevashodno koristi anaerobne energetske izvore, kao i kod mešovitenih tipova fizičke aktivnosti. Navedene su promene u građi i strukturi mišićnih ćelija, povećanje poprečnog preseka mišića, povećanje broja mitohondrija, broja i gustine kapilara i porast sadržaja mioglobina kao adaptivne promene kod vrhunskih sportista. U ovom poglavlju tekst je praćen sa jednom slikom i dve tabele.

U drugom poglavlju uvoda, pažnja je posvećena genetičkoj predispoziciji za vrhunske rezultate u sportu. U prvom delu ovog poglavlja istaknuta je činjenica da se u „genetičkoj mapi“ danas nalazi veliki broj gena koji se povezuju sa nekim od parametara adaptacije organizma na fizičku aktivnost. Navedene su velike prospektivne studije koje dokazuju povezanost određenih genetičkih polimorfizama sa ostvarenjem vrhunskih rezultata u različitim sportovima. Posebno je istaknut uticaj genetike na kardiovaskularnu sposobnost vrhunskih sportista. Naročita pažnja u ovom poglavlju posvećena je polimorfizmima *ACE* i *ACTN3* gena i objašnjenju ishoda koje ispitivani polimorfizmi donose u strukturnim i funkcionalnim karakteristikama kardiovaskularnog i muskuloskeletnog sistema vrhunskih sportista.

U trećem poglavlju se opisuje sudskomedicinski značaj promena kardiovaskularnog sistema. Objasnjen je pojam iznenadne srčane smrti u sportu, kao i patološke promene i stanja koje do nje dovode. Posebno je istaknut sudskomedicinski značaj skrininga kardiovaskularnih sposobnosti sportista u prevenciji iznenadne srčane

smrti. Ukazano je i na obdukcijom ustanovljene karakteristike srčanog mišića kod osoba koje se redovno bave fizičkom aktivnošću. Tekst uvoda napisan je na 27 strana.

**CILJEVI RADA** su jasno definisani i obuhvataju pre svega klinički i sudskomedicinski značaj povezanosti polimorfizama *ACE* i *ACTN3* gena sa parametrima srčane morfologije i funkcije, u populaciji vrhunskih sportista koji se bave različitim vrstama fizičke aktivnosti, kao i poređenje navedenih parametara između vrhunskih sportista i fizički neaktivne populacije, čiji su parametri procenjivani na osnovu nalaza ustanovljenog sudskomedicinskom obdukcijom. Ciljevi obuhvataju analizu morfoloških i funkcionalnih promena kardiovaskularnog sistema, analizu učestalosti određenih funkcionalnih polimorfizama gena za *ACE* i *ACTN3*, kao i utvrđivanje njihove povazanosti u različitim tipovima sporta.

U poglavlju **MATERIJAL I METODE** prikazani su korišćeni kriterijumi za odabir ispitanika u grupi slučajeva koji su, prema predominantnom tipu fizičke aktivnosti, svrstani u tri grupe: prvu grupu činili su vrhunski sportisti koji se bave predominantno sportovima tipa snage, drugu grupu činili su vrhunski sportisti koji se bave predominantno sportovima izdržljivosti, dok su treću grupu činili vrhunski sportisti koji se bave mešovitim sportovima. Kontrolnu grupu činili su ispitanici, sličnog uzrasta, sedentarnog načina života, čije je nasilna smrt nastupila usled zadesa, samoubistva ili ubistva, a koji su obdukovani na Institutu za sudsku medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu.

U delu o metodologiji istraživanja detaljno su opisane metode antropometrijskog merenja i fizikalnog pregleda ispitanika, ergospirometrijskih testiranja (Quark b<sup>2</sup>, Cosmed, Italy) na tredmilu ili na ergobiciklu, ehokardiografskog pregleda, kao i protokola uzimanja brisa bukalne sluznice ili uzorka krvi tokom obdukcije, kao i metode za analizu ispitivanih polimorfizama. Takođe, detaljno je opisana i specijalno prilagođena obdukciona tehnika srca, kojom je omogućeno dobijanje dimenzija pojedinih srčanih struktura koje su bile komparabilne sa onim dobijenim ehokardiografskim pregledom. Dobijeni rezultati su statistički obrađeni primenom odgovarajućih, najsavremenijih softverskih paketa. Na grupama podataka sa normalnom raspodelom, primenjeni su modeli statističkih analiza, koji uključuju analize varijanse (ANOVA), kovarijanse (ANCOVA) sa različitim faktorima (tip sporta, genotip, starost, dužina bavljenja

sportom) i analiza glavnih komponenti (PCA-*principal component analysis*). Za uzorke koji nisu pokazivali normalnu raspodelu rezultati su statistički obrađeni Kraskal Valis testom. Verovatnoća nulte hipoteze manja od 0,05 smatrana je statistički značajnom.

**REZULTATI su prikazani u vidu 35 priloga tj. 26 tabela i 9 grafikona uz propratni tekst, čiji sadržaj u potpunosti odgovara sadržaju priloga.**

U poglavlju **DISKUSIJA** kandidat je na sveobuhvatan i detaljan način povezoao svoje rezultate sa rezultatima drugih autora. Na osnovu toga, kandidat je izneo svoje zaključke i hipoteze, koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije u skladu sa rezultatima većine drugih autora koji imaju isti naučni interes.

U poglavlju **ZAKLJUČCI** navedeni su najznačajniji zaključci koji su potpuno u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja.

U poglavlju **LITERATURA** navedene su 134 bibliografske jedinice iz stranih i domaćih publikacija, uključujući i publikacije kandidata koje su citirane harvardskim stilom.

## B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati ove doktorske disertacije su podeljeni u sedam celina (poglavlja). U prvom delu rezultata kandidat iznosi podatke koji se odnose na **opšte karakteristike telesnog sastava**. U poređenju sa ostalim sportistima, sportisti iz grupe mešoviti sportova su imali najveću telesnu masu i telesnu visinu, dok se procenat telesnih masti nije značajno razlikovao između ispitivanih grupa fizički aktivnih ispitanika. Sportistkinje iz grupe mešoviti sportova su bile najviše, dok je najmanja telesna visina bila kod sportistkinja koje se bave sportovima izdržljivosti. Sportistkinje iz grupe sportova snage su imale statistički značajno manji procenat telesnih masti u odnosu na ispitanice iz grupe sportova izdržljivosti. Ispitanice u kontrolnoj grupi su imale statistički značajno veće vrednosti indeksa telesne mase u poređenju sa grupom sportistkinja. Ovaj rezultat je od izuzetnog značaja s obzirom da pokazuje značaj vrste fizičke aktivnosti na morfološke parametre vrhunskih sportista.

U delu rezultata koji se odnose na prikaz **kardiopulmonalne dinamike**, kandidat navodi da, sportisti koji se bave sportovima izdržljivosti imaju značajno niže vrednosti arterijskog krvnog pritiska u miru. Tokom maksimalnog testa opterećenja u grupi sportista koji se bave mešovitim sportovima je zabeležena statistički značajno niža vrednost maksimalne srčane frekvencije, u odnosu na grupu sportova izdržljivosti. Tokom perioda oporavka, posle prekidanja maksimalnog ergospirometrijskog testa, sportisti u grupi mešoviti sportova su imali statistički značajno nižu vrednost srčane frekvencije u oporavku u poređenju sa sportistima iz grupe sportova snage i izdržljivosti. Takođe, sportisti iz grupe sportova izdržljivosti su imali statistički značajno nižu vrednost sistolnog pritiska na kraju trećeg minuta oporavka i višu vrednost dijastolnog pritiska na kraju prvog minuta oporavka u odnosu na ostale sportiste. U delu rezultata koji analizira **elektrokardiografske karakteristike fizički aktivnih ispitanika**, kandidat ističe da su najveće prosečne amplitude S talasa u desnim EKG odvodima, kao i vrednosti Sokolow-Lyon indeksa zabeležene kod sportista koji se bave mešovitim sportovima. Kandidat ističe da su sportisti koji se bave sportovima snage imaju statistički značajno manju amplitudu T talasa u poređenju sa ostale dve grupe sportova. Kod sportistkinja nije pokazana statistička značajnost razlike između ispitivanih EKG parametara, a sve vrednosti su bile u okvirima referentnih vrednosti za dati uzrast ispitanika. Ovaj rezultat

je od izuzetnog značaja s obzirom da pokazuje elektrokardiografski zabeležen adaptivni odgovor kardiovaskularnog sistema na različite tipove prolongirane fizičke aktivnosti koje se značajno razlikuju u odnosu na pol.

U četvrtoj celini analizirane su **ehokardiografske i obdukcione karakteristike srčanog mišića**. Kandidat je pokazao da se uočava trend najmarkantnijih adaptivnih promena na srcu kod sportista koji se bave mešovitim sportovima. Kandidat ističe da sportisti iz grupe sportova snage imaju statistički značajno manju levu pretkomoru u odnosu na sportiste iz mešovitih sportova. Takođe, najveća vrednost indeksa mase leve komore zabeležena je u grupi aktivnih sportista koji se bave sportovima izdržljivosti. Poređenjem eksperimentalne i kontrolne grupe pokazano je su vrednosti ispitivanih parametara bile statistički značajno niže u kontrolnoj grupi u odnosu na ispitivane grupe fizički aktivnih ispitanika. Slični rezultati su dobijeni i poređenjem istih ehokardiografskih parametara i kod sportistkinja. Ovaj rezultat je od izuzetnog značaja s obzirom da pokazuje morfološke adaptivne promene kardiovaskularnog sistema koje se dešavaju pod uticajem različitih tipova prolongirane fizičke aktivnosti.

U petoj celini je analizirana **učestalost ispitivanih ACE i ACTN3 polimorfizama kod sportista i kontrolne grupe**. Pokazano je da je u grupi ispitanika koji se bave sportovima izdržljivosti značajno veća zastupljenost heterozigotnog i homozigotnog genotipa za ACE inserciju, dok je u eksperimentalnoj grupi, kao i u svim ispitivanim podgrupama fizički aktivnih ispitanika, uočena veća učestalost ACE homozigotnog genotipa za deleciju u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika. Pokazano je da postoji značajno veća učestalost funkcionalnih homozigotnih i heterozigotnih oblika ACTN3 gena (ACTN3 RR i ACTN3 RX genotipovi) u grupi fizički aktivnih ispitanika nego u kontrolnoj grupi. Kod sportistkinja je pokazana značajno veća učestalost homozigotnog genotipa za ACE inserciju u grupi fizički aktivnih ispitanika nego u kontrolnoj grupi, dok je učestalost ACTN3 RR genotipa bila značajno viša u grupi sportista u poređenju sa kontrolnom grupom. Ovaj rezultat je od izuzetnog značaja jer kazuje na postojanje različite distribucije genotipova i alela ACE I/D i ACTN3 R577X polimorfizama između analiziranih grupa sportista i kontrolne grupe.

U sledećoj celini su prikazane **povezanosti polimorfizama ACE i ACTN3 gena sa parametrima adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizičko opterećenje**.

Kandidat ističe da je, u nizu parametara koji sa različitih aspekata ispituju adaptaciju kardiovaskularnog sistema na različite tipove intenzivne i kontinuirane fizičke aktivnosti, pokazano da kod sportista, ispitivane genetičke varijante *ACE* i *ACTN3* gena same za sebe, ali i u interakciji sa predominantnim tipom fizičke aktivnosti, nisu značajno asocirane sa ispitivanim adaptacionim promenama kardiovaskularnog sistema, dok kod sportistkinja postoji značajan uticaj ne samo genotipa i vrste sporta, već i njihov međusobne interakcije na većinu ispitivanih parametara kardiovaskularne adaptacije.

Poslednju celinu čini **analiza glavnih komponenti na parametrima adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizičko opterećenje**. Kandidat ističe da se primenom ove specifične statističke analize može opisati oko 70% ukupne varijacije ispitivanih parametara adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizičku aktivnost. Ovaj rezultat je od izuzetnog značaja jer pokazuje da kod sportista postoji značajan uticaj sporta na gotovo sve izvedene vrednosti glavnih komponenti, dok kod sportistkinja naši dobijeni rezultati ne ukazuju na postojanje interakcije genskih lokusa asociranih sa sportskim performansama.

### **C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima literature**

U oblasti morfoloških i funkcionalnih ispitivanja podaci istraživanja su u saglasnosti za podacima u literaturi, odnosno redovna fizička aktivnost dovodi do adekvatnih morfoloških promena i promena adaptacije kardiorespiratornog sistema zavisno od vrste sporta. U daljoj diskusiji kandidat posebno ističe različite rezultate istraživanja objavljene u naučnoj literaturi koja se odnose na uticaj redovne i specifične fizičke aktivnosti na elektrokardiografske i ehokardiografske parametre. Na osnovu rezultata ove doktorske disertacije i prethodno objavljenih rezultata, kandidat je zaključio da kardiovaskularni sistem, kao centralni medijator u složenoj reakciji organizma na dugotrajnu i intenzivnu fizičku aktivnost, podleže nizu morfoloških, funkcionalnih i elektrofizioloških promena, nazvanim “sportsko srce”. Rezultati ove studije su potvrdili prethodna saznanja da obim i specifičnost ispitivanih promena zavise pre svega od tipa fizičke aktivnosti. Sportisti iz mešovite grupe sportova su pokazali najbolju radnu efikasnost srca, koja se ogleda u njegovoj dilataciji (povećanju end-dijastolnog volumena), hipertrofiji (povećanju debljine zidova) i smanjenju srčane frekvencije.

Ispitivanjem učestalosti polimorfizama u *ACE* i *ACTN3* genima kod vrhunskih sportista i kontrola, kandidat ukazuje da postoji značajno različita distribucija genotipova i alela *ACE* I/D i *ACTN3* R577X polimorfizama između analiziranih grupa sportista i kontrolne grupe. Naime, za I alel *ACE* I/D polimorfizma pokazano je da ima favorizujuću ulogu u sportovima izdržljivosti, što se može povezati za smanjenjem serumske koncentracije ACE kod ovih sportista, i posledičnim smanjenjem svih njegovih fizioloških uloga u adaptaciji kardiovaskularnog sistema na sport. Za R577 alel *ACTN3* polimorfizma pokazano je da ima favorizujuću ulogu u sportovima snage, što se može objasniti većom količinom brzih mišićnih vlakana koju ovi sportisti, posledično, imaju u sastavu svoje skeletne muskulature. U ranijim istraživanjima su ispitivani polimorfizmi već asocirani sa ostvarenjem vrhunskih rezultata u pojedinim sportskim disciplinama. Ovakav efekat pokazan je i u ovoj studiji, gde se uočava trend veće zastupljenosti pojedinih genotipova *ACE* i *ACTN3* gena u odgovarajućim tipovima sporta.

Pored toga, rezultati ovog istraživanja ukazuju da postoji interakcija između ispitivanih polimorfizama *ACE* i *ACTN3* gena i tipa sporta, koja se odražava na vrednosti ispitivanih parametara adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizičko opterećenje. Naime, kod sportista, ispitivane genetičke varijante *ACE* i *ACTN3* gena same za sebe, ali i u interakciji sa predominantnim tipom fizičke aktivnosti, nisu značajno asocirane sa ispitivanim adaptacionim promenama kardiovaskularnog sistema. Kod sportistkinja postoji značajan uticaj ne samo genotipa i vrste sporta, već i njihov međusobne interakcije na većinu ispitivanih parametara kardiovaskularne adaptacije. U prethodnim istraživanjima sa sličnom tematikom je potvrđeno da su vrednosti maksimalne potrošnje kiseonika značajno više kod ispitanica sa *ACE* II i *ACTN3* RR genotipom, uz značajnu ulogu predominantnog tipa fizičke aktivnosti kakvoj su izloženi sportisti koji se bave sportovima izdržljivosti, što su rezultat ove studije i potvrdili. Takođe, uticaj *ACE* polimorfizma na kretanje arterijskog krvnog pritiska i na morfološke srčane parametre, na koje rezultati ove studije ukazuju, je u saglasnosti sa prethodnim istraživanjima. Sa druge strane, rezultati ove studije ukazuju i na značajan uticaj *ACTN3* genotipa, vrste sporta i njihove interakcije na pojedine parametre adaptacije kardiovaskularnog sistema. U prethodnim istraživanjima potvrđeno da *ACTN3* kao strukturni protein koji ulazi u sastav skeletne muskulature, doprinosi razlici u sastavu mišićnih vlakana. Međutim, ovo



istraživanje ukazuje i na važnost ekstra-sarkomerne ekspresije *ACTN3* gena, u kojoj stoje potencijalna objašnjenja navedenih rezultata. Kroz analizu glavnih komponenti na parametrima adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizičko opterećenje kod fizički aktivnih ispitanika, ova doktorska disertacija nastoji da podelom kovarijansnih (korelacionih) matrica na glavne komponente, opiše što veći procenat ukupne varijacije ispitivanih parametara adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizičku aktivnost. Zato rezultati ovog istraživanja predstavljaju originalni doprinos istraživanjima uticaja vrste sporta i genetičkih polimorfizama na adaptaciju kardiovaskularnog sistema na kontinuiranu fizičku aktivnost.

Na osnovu ovih rezultata kandidat je predložio šest glavnih komponenti, kojima je opisano oko 70% ukupne varijacije ispitivanih parametara adaptacije kardiovaskularnog sistema na fizičku aktivnost, pri čemu najveći uticaj ima prva osnovna komponenta, a svaka sledeća manji. Naime, pokazano je da kod sportista postoji značajan uticaj ekstremne fizičke aktivnosti (vrhunskog sporta) na gotovo sve izvedene vrednosti glavnih komponenti, dok kod sportistkinja dobijeni rezultati ne ukazuju na postojanje interakcije genskih lokusa asociranih sa sportskim performansama. Značaj rezultata ovog istraživanja se ogleda u tome da utvrđeni funkcionalni, adaptivni odgovor kardiovaskularnog sistema na kontinuiranu, redovnu fizičku aktivnost, otvara mogućnost za bolje razumevanje značaja fizičke aktivnosti, ne samo sa aspekta vrste sporta, već i kroz ispitivanje povezanosti određenih genetičkih polimorfizama i njihove međusobne interakcije.

Dobro poznavanje uloge vrste sporta, genetičkih polimorfizama povezanih sa ostvarenjem vrhunskog rezultata u sportu i njihove međusobne interakcije na dobro poznate adaptivne promene kardiovaskularnog sistema na fizičku aktivnost daje polazne osnove za razvoj nove strategije u pronalaženju novih genetičkih varijanti i njihovih kombinacija koje bi dale bolju sliku složenog mehanizma kardiovaskularne adaptacije organizma sportista, a koja bi uključivala i prevenciju iznenadne srčane smrti, kao najčešćeg uzroka naprasne smrti sportista. Dobijeni rezultati o povezanosti određenih genetičkih polimorfizama sa ispitivanim adaptivnim promenama, mogu biti od koristi u ranoj selekciji dece u sportu i mogućeg benefitnog efekta fizičke aktivnosti, ne samo na

ostvarenje vrhunskih rezultata, već i kao vid rane prevencije eventualnih neželjenih događaja koji svakodnevno potresaju stručnu javnost u ovoj oblasti.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

1. **Durmić T**, Zdravković M, Đelić M, Gavrilović T, Đorđević Šaranović S, Plavšić J, Mirković S, Batinić Đ, Antić M, Mihailović Z, Atanasijević N, Mileusnić M, Stojković O. Polymorphisms in *ACE* and *ACTN3* Genes and Blood Pressure Response to Acute Exercise in Elite Male Athletes from Serbia. *Tohoku J Exp Med.* 2017;243(4):311-320.
2. **Durmić T**, Đelić M, Lović D Gavrilović T, Ćirković A, Zdravković M. Body composition, blood pressure and cardiorespiratory functional capacity in elite athletes, *Science&Sports.*2017;32(3):81-91.
3. **Durmić T**, Mihailović Z, Zdravković M, Stojković O. Polimorfizam gena za angiotenzin konvertujući enzim-analiza bubrežne regulacije arterijskog krvnog pritiska. *Medicinski podmladak.* 2016; 67 (3):31-5.
4. **Durmić T**. Genes and elite athletic status: moving forward. *Aspetar Sports Medicine Journal.* 2017. Feb: 84-7.

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa):**

Rezultati ove doktorske disertacije predstavljaju značajan naučni doprinos jer pružaju nova saznanja o fiziološkom odgovoru kardiovaskularnog sistema, kao centralnog medijatora u složenoj reakciji organizma na različite tipove dugotrajne i intenzivne fizičke aktivnosti, ne samo sa kliničkog već i sa sudskomedicinskog aspekta. Značajan doprinos predstavlja i definisanje značaja asocijacije ispitivanih genetičkih varijanti *ACE* i *ACTN3* gena i njihove interakcije sa predominnatnim tipom fizičke aktivnosti, u obimu ispoljavanja ispitivanih adaptacionih promenama kardiovaskularnog sistema. Dobijeni rezultati daju nova naučna saznanja o uzajamnom uticaju genetičkih faktora i vrtse sporta na ispitivane adaptivne promene kardiovaskularnog sistema, što je polazna osnova za ranu selekciju dece u sportu i vid rane prevencije eventualnih neželjenih događaja koji svakodnevno potresaju stručnu javnost u ovoj oblasti.

## F. PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija pod nazivom „**Klinički i sudskomedicinski značaj analize povezanosti polimorfizama *ACE* i *ACTN3* gena sa parametrima srčane morfologije i funkcije nakon dugotrajnog i intenzivnog opterećenja kardiovaskularnog sistema**“, kandidata **dr Tijane Durmić**, po svom sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim istraživačkim ciljevima, dobro osmišljenoj metodologiji, precizno iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaključcima ispunjava sve kriterijume za kvalitetno napisan naučni rad, pa Komisija sa zadovoljstvom predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju pod gore navedenim naslovom, kandidata dr Tijane Durmić i odobri njenu javnu odbranu.

### Mentori:

---

Prof. dr Oliver Stojković

---

Prof. dr Zoran Mihailović

---

VNS klin. asist. dr Marija Zdravković

### Članovi Komisije

---

Prof. dr Goran Milašinović

---

Prof. dr Tatjana Atanasijević

---

Prof. dr Vladimir Jakovljević

Beograd, 21. mart 2018. godine