

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

ПРИМЉЕНО	28.12.17
Орг. јед.	8301
05	15885/10-10

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-1119/36 од 06.12.2017. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Александре Вранић** под називом:

**“Циркулишуће миккопартикуле и биомаркери оксидационог стреса код пацијената оболелих од реуматоидног артритиса“**

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **Проф. др Небојша Анђелковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
3. **Проф. др Милан Петронијевић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

Кандидат **Александра Вранић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

## 2.1. Кратка биографија кандидата

Александра Вранић је рођена 29.07.1990. године у Крагујевцу. Основну школу „Мирко Јовановић“ и средњу Медицинску школу са домом ученика „Сестре Нинковић“, смер – фармацеутски техничар, завршила је у Крагујевцу са одличним успехом, као носилац дипломе „Вук Караџић“. Интегрисане академске студије фармације на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2009/2010. године и завршила 15.09.2014. године, са просечном оценом 9,59. Стручни испит за магистра фармације положила је у јуну 2016. године пред комисијом Министарства здравља Републике Србије.

Студент је треће године Докторских академских студија на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Усмени докторски испит положила је у септембру 2016. године. Као стални члан истраживачке групе, активно се бави научно-истраживачким радом у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију Института за физиологију Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу од 2011. године.

## 2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

**Наслов:** “Циркулишуће микропартикуле и биомаркери оксидационог стреса код пацијената оболелих од реуматоидног артритиса“

**Предмет:** Испитивање концентрација и врста микропартикула код пацијената оболелих од реуматоидног артритиса и поређење концентрација микропартикула у крви пацијената оболелих од ове болести са њиховом контролном групом

### **Хипотезе:**

- Пацијенти оболели од реуматоидног артритиса имају већу концентрацију микропартикула у крви у односу на здраве испитанике;
- Реуматоидни артритис значајно утиче на активирање хемостазе и појаву прокоагулабилног стања које се може пратити глобалним методама хемостазе;
- Реуматоидни артритис значајно утиче на маркере инфламације;
- Реуматоидни артритис значајно утиче на оксидациони статус.

### 2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Александра Вранић, је објавила рад у целини у часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.

**Vranic A, Simovic S, Ristic P, Nikolic T, Stojic I, Srejavic I, Zivkovic V, Jakovljevic V, Djuric D.** The acute effects of different spironolactone doses on cardiac function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017; 95(11): 1343-1350. **M23**

### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Општа карактеристика активираних ћелија је њихова способност одвајања фрагмената са њихове плазма мембране. Ови фрагменти представљају хетерогену популацију малих, мембраном-обложених везикула, пречника 0.1 и 1.0  $\mu\text{m}$  које се називају микропартикуле (МП). Првобитно су сматране остацима ћелија али су данас препознате као мултифункционалне структуре које имају улогу у интрацелуларној комуникацији, транспорту компоненти молекула и индукцији ћелијских сигнала што указује на присуство микропартикула на великом броју биолошки активних молекула. Микропартикуле се ослобађају са мембране ћелија током процеса активације, механичког стреса или апоптозе. Будући да МП експримирају различите маркере на својој површини у зависности од њиховог порекла, могу се користити за проучавање ћелијских процеса и патогенезе болести. Микропартикуле могу ослободити све ћелије при чему оне које се најчешће налазе у крви потичу од тромбоцита, леукоцита и ендотелних ћелија а могу потицати и од гранулоцита, моноцита, лимфоцита. Поседују јаку биолошку активност и учествују у патогенези многих аутоимунских болест. Повишен број циркулишућих микропартикула, посебно ендотелних микропартикула, је заједничка карактеристика кардиоваскуларних болести. Микропартикуле које потичу од тромбоцита су најрапрострањенији тип честица у крви и резултат су пре свега активације тромбоцита иако је порекло од мегакариоцита такође могуће. Оне су одавно идентификовани као транспортни систем за многе прокоагулантне молекуле, као што је ткивни фактор. Транспорт и испорука ових молекула може довести до тромбозе а има улогу и у кардиоваскуларним болестима укључујући кардиоваскуларне поремећаје који убрзано настају код аутоимунских болести. Поред микропартикула које потичу од тромбоцита, у

крви се налази велики број микропартикула које потичу од леукоцита и који могу довести до запаљења и потенцијално до аутоимуности. Ниво циркулишућих микропартикула који потичу од тромбоцита се мења током различитих болести као што су поремећаји циркулације, реуматоидни артритис, системски еритемски лупус, карцином, кардиоваскуларне болести и инфекције, указујући на њихово могуће учешће у прогресији болести.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

Имајући у виду значај реуматоидног артритиса у погледу броја оболелих, као и у погледу социоекономског значаја, ово истраживање би требало да омогући додатна сазнања о физиолошким и патофизиолошким збивањима у патогенези реуматоидног артритиса, као и потенцијалној улози микропартикли.

Циљеви истраживања подразумевају:

1. Испитати утицај болести на концентрацију микропартикула;
2. Испитати утицај болести на активирање хемостазе и појаву прокоагулабилног стања које се може пратити глобалним методама хемостазе (ендогени тромбин потенцијал (*ETP – Endogenous thrombin potential*) и укупни хемостатски потенцијал (*ONP – Overall Haemostasis Potential*));
3. Испитати утицај болести на маркере инфламације;
4. Испитати утицај болести на параметре оксидационог стреса.

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Реуматоидни артритис (РА) је хронична, инфламаторна, аутоимунска болест која узрокује бол у зглобовима, деформитете и системске манифестације, са убрзаним развојем атеросклерозе и повећаним морталитетом. У овој болести, генетске, епигенетске модификације и фактори спољашње средине као што је пушење интерагују и кулминирају доводећи до продукције специфичних аутоантитела (*antibodies to citrullinated proteins or ACPAs*), запаљења зглобова и деструкције костију. Овај процес је снажно посредован цитокинима као што су фактор некрозе тумора  $\alpha$  (*TNF- $\alpha$* ), интерлеукин – 1 (*IL-1*) и интерлеукин – 6 (*IL-6*). С обзиром на повезаност цитокина и продукције МП од стране

имунских ћелија (нпр. стимулацијом ТЛР – *Toll-like receptors*) и важној улози тромбоцита у имунском одговору, многи истраживачи су фокусирани на МП као важне медијаторе који локално доводе до синовитиса и системски до васкуларних сметњи. У зависности од стадијума болести, МП могу послужити као биомаркери за груписање пацијената и евалуацију информација о активацији хемостазе. Микропартикуле које потичу од тромбоцита (МППТ) су присутне у синовијалној течности пацијената са реуматоидним артритисом као и у другим формама инфламаторног артритиса али не и у синовијалној течности пацијената који имају остеоартритис. МППТ представљају проинфламаторни фактор који преко *IL-1* индукује одговор цитокина. Коришћењем фармаколошког и генетског приступа, рецептор за гликопротеин VI колаген представља окидач за генерацију МППТ у патофизиологији РА. Гликопротеин VI је колагени рецептор за тромбоците који се везује за субендотелни колаген након руптуре атеросклеротичног плака. Постоји неколико механизма који указују на који начин се тромбоцити активирају и ослобађају микропартикуле у реуматоидном артритису. Тромбоцити се могу активирати преко неколико путева од којих су неки већ мета за превенцију тромбозе; стимулација рецептора тромбоксана А2 за тромбоците (блокирана помоћу антагонисте овог рецептора SQ 29548), везивање за P2Y<sub>12</sub> рецептор помоћу аденозин 5' дифосфат (инхибира га клопидогрел) и GPIIb-IX комплекс гликопротеина на мембрани тромбоцита који се везује за Вон Вилебрандов фактор. Мишеви или људи којима недостаје гликопротеин VI су здрави, нема развоја реуматоидног артритиса због чега блокирање овог рецептора представља нови терапијски приступ. Откривено је доста окидача који доводе до ослобађања МППТ укључујући лиганде за рецептор гликопротеин VI колаген, P2Y рецептор као и *Toll-like 4* рецептор. У реуматоидном артритису односно реуматоидном зглобу, микропартикуле могу стимулирати синовитис преко транспорта цитокина, хемокина, комплемената и фактора ангиогенезе.

## **2.7. Методе истраживања**

### **2.7.1. Врста студије**

Клиничка опсервациона студија пресека.

## **2.7.2. Популација која се истражује**

Ова клиничка студија би обухватила 40 испитаника, женског пола, који би били подељени у две групе:

1. Контролна група (20 пацијената);
2. Експериментална група – пацијенти са дијагностикованим реуматоидним артритисом (20 испитаника).

Критеријуми за укључивање/искључивање из студије су следећи:

### **1. Контролна група**

#### **а. Критеријуми за укључивање:**

- особе женског пола;
- старости између 40 и 65 година;
- особе које су у могућности и вољне да дају писани информисани пристанак и да поштују све захтеве протокола.

#### **б. Критеријуми за искључивање:**

- акутна или хронична инфекција;
- претходне хоспитализације због цереброваскуларних, кардиоваскуларних поремећаја и венског тромбоемболизма у претходних годину дана;
- трансфузија крви и крвних деривата;
- дијабетес (било који тип);
- карцином било које локализације и стадијума;
- инсуфицијенција јетре;
- инсуфицијенција бубрега;
- историја реуматоидног артритиса, запаљенске болести зглобова или тренутно постојећа запаљенска болест зглобова изузев РА или други системски аутоимунски поремећај;
- употреба следећих лекова: антикоагуланаса и/или кортикостероида, антиромбоцитних лекова (ацетилсалицилна киселина), нестереоидних антиинфламаторних лекова или инхибитора преузимања серотонина у временском периоду краћем од 3 дана пре вађења крви због могућег утицаја на ниво микропартикула.

Следећи критеријуми за искључивање засновани су на лабораторијским анализама:

- креатинин: више од 1,5 пута изнад горње границе нормалних вредности;
- аланинаминотрансфераза (АЛТ) или аспартатаминотрансфераза (АСТ): више од 1,5 пута изнад горње границе нормалних вредности;
- број тромбоцита мањи од  $100 \times 10^9/L$ .

## **2. Експериментална група**

### **а. Критеријуми за укључивање:**

- особе женског пола којима је дијагностикован реуматоидни артритис пре више од 5 година;
- старости између 40 и 65 година година;
- особе које су у могућности и вољне да дају писани информисани пристанак и да поштују све захтеве протокола;
- имају постављену дијагнозу РА који је наступио у одраслом добу како је дефинисано критеријумима класификације за РА Америчког колеџа за реуматологију (АЦР)/Европске лиге против реуматизма (ЕУЛАР) из 2010. године;
- имају средњу активност болести на основу индекса активности болести *DAS28 (Disease Activity Score-28)*. Средња активност болести се дефинише као вредност *DAS28* већа од 2,6 а мања од 5,1;
- примале су метотрексат током најмање 12 недеља непосредно пре узимања крви, од чега је потребно да су најмање 8 недеља пре рандомизације примали стабилну дозу између 15 и 25 мг недељно;
- примају терапију са адекватном и стабилном дозом фолне киселине (не мање од 5 мг недељно);
- у својој терапију имају стабилну дозу од  $\leq 10$  мг дневно преднизона током 6 недеља;
- нису користили нестероидне антиинфламаторне лекове 3 дана пре вађења крви (више од 5 времена полуелиминације).

### **б. Критеријуми за искључивање:**

- употреба кортикостероида у дози  $\geq 10$  мг дневно;
- акутна или хронична инфекција;

- претходне хоспитализације због цереброваскуларних, кардиоваскуларних поремећаја и венског тромбоемболизма у претходних годину дана;
- трансфузија крви и крвних деривата;
- дијабетес (било који тип);
- карцином било које локализације и стадијума;
- инсуфицијенција јетре;
- инсуфицијенција бубрега;
- историја запаљенске болести зглобова или тренутно постојећа запаљенска болест зглобова изузев РА или други системски аутоимунски поремећај;
- употреба следећих лекова: антикоагуланаса, антитромбоцитних лекова (ацетилсалицилна киселина), нестереоидних антиинфламаторних лекова или инхибитора преузимања серотонина у временском периоду краћем од 3 дана пре вађења крви због могућег утицаја на ниво микропартикула.

Следећи критеријуми за искључивање засновани су на лабораторијским анализама:

- креатинин: више од 1,5 пута изнад горње границе нормалних вредности;
- аланинаминотрансфераза (АЛТ) или аспартатаминотрансфераза (АСТ): више од 1,5 пута изнад горње границе нормалних вредности;
- број тромбоцита мањи од  $100 \times 10^9/l$ .

Након прикупљања свих узорака, Министарству здравља се упућује захтев за одобрење транспорта узорака са тачно наведеним бројем узорака. Након тога, агенцији за транспорт узорака се доставља одобрење Министарства која шаље профактуру са наведеном ценом транспорта и осталом потребном документацијом за царињење узорака.

### **2.7.3. Узорковање**

Након клиничке верификације реуматоидног артритиса, биће спроведено узимање узорака крви ујутру, између 8 и 10 сати, најмање 10 сати након узимања хране у обе групе. Биће забележени подаци о пушењу, медицинска историја, медикаментозна терапија као и подаци о менопаузи. За узорковање крви биће коришћен вакутајнер систем за узимање венске крви (*BD Vacutainer Blood Collection System*) и игла 21G.



За одређивање концентрације микропартикула користићемо вакутајнер са цитратним пуфером (3,2% натријум-цитрат; 109 mmol/L). Након узимања крви узорци стоје на собној температури највише сат времена и центрифугирају се на 2000 g 15 минута на собној температури, како би се издвојила плазма сиромашна тромбоцитима. Издвојена плазма се одваја у 4 епендорфице запремине 500 $\mu$ l и замрзава на  $-80^{\circ}\text{C}$  до почетка извођења експеримената. Пре почетка експеримената, узорци ће бити отопљени у воденом купатилу на  $37^{\circ}\text{C}$  5 минута, затим центрифугирани на 2000 g 15 минута а након тога издвојени супернатант биће поново центрифугиран на 13000 g 2 минута. Препоручено чување узорака је највише годину дана. У том периоду биће спроведени наведени експерименти.

За одређивање глобалних метода хемостазе, ендогеног тромбин потенцијала (*ETP – Endogenous thrombin potential*) и укупног хемостатског потенцијала (*OHP – Overall Haemostasis Potential*) за узорковање крви користићемо вакутајнер са цитратним пуфером (3,2% натријум-цитрат; 109 mmol/L). Након узимања крви узорци стоје на собној температури највише сат времена и центрифугирају се на 2000 g 15 минута на собној температури а затим замрзавају на  $-80^{\circ}\text{C}$  до почетка експеримента.

Одређивање концентрације микропартикула и глобалних метода хемостазе (ETP и OHP) биће спроведено на Каролинска Институту у Стокхолму, Шведска.

Параметри оксидационог стреса и антиоксидативне заштите биће одређивани спектрофотометријски из плазме и еритроцита. За узорковање крви биће коришћен вакутајнер са цитратним пуфером (3,2% натријум-цитрат; 109 mmol/L). Након узимања, крв се центрифугира на 3000 rpm 10 минута и изваја се плазма а затим се спроводи испирање еритроцита на следећи начин. У односу 1:3 додаје се хладан физиолошки раствор и центрифугира на 3000 обртаја 10 минута. Наведени поступак се понавља 3 пута. Након трећег пута, одстрани се супернатант, издвоји се 1ml еритроцита и дода 3ml хладне дестиловане воде. Тако одвојена плазма и еритроцити чувају се на температури од  $-20^{\circ}\text{C}$  до почетка извођења експеримената.

Параметри оксидационог стреса биће одређивани на Институту за кардиоваскуларну физиологију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу. Комплетна крвна слика и биохемијске анализе за све пацијенте биће одређиване у Централној лабораторији Клиничког центра у Крагујевцу.

#### 2.7.4. Варијабле

Проточном цитометријом одређиваће се концентрација микропартикула и то CD42-PE (за микропартикуле који потичу од тромбоцита), CD144 – APC (за ендотелне микропартикуле), CD14 – PC7 (за микропартикуле које потичу од моноцита), CD142 – PE (за ткивни фактор), П-селектин и Е-селектин.

Укупни хемостатски потенцијал је глобална метода хемостазе која се заснива на мерењу агрегације фибрина која је представљена као површина испод криве. Одређује се из плазме сиромашне тромбоцитима у коју се додаје мале количине егзогеног тромбина (0,04 IU/mL) и активатора ткивног плазминогена. Приликом настанка криве агрегације фибрина, фибриноген који је изворно присутан у плазми постепено се конвертује у фибрин генерисан тромбином. Истовремено, активација плазминогена производи плазмин који разграђује фибрин. Сходно томе, свака вредност апсорбанце представља ниво фибрина у одговарајућој временској тачки а површина испод криве представља равнотежу између настанка и протеолизе фибрина током периода мерења.

Одређивање ендогеног тромбин потенцијала се заснива на претпоставци да стварање тромбина у испитиваној плазми или целој крви представља збир активности и концентрације прокоагулантних и антикоагулантних супстанци (17).

Ендогени тромбин потенцијал (*ETP – Endogenous thrombin potential*) и укупни хемостатски потенцијал (*OHP – Overall Haemostasis Potential*) биће одређивани *ELISA* техником.

Свим пацијентима биће одређивани маркери инфламације (Ц-реактивни протеин, брзина седиментације, фибриноген), комплетна крвна слика (тромбоцити, еритроцити, леукоцити, хемоглобин) као и основне биохемијске анализе.

Спектрофотометријски биће одређивани параметри оксидационог стреса: азот-моноксид (у форми нитрита –  $NO_2^-$ ), супероксид - анјон радикал ( $O_2^-$ ), водоник пероксид ( $H_2O_2$ ), индекс липидне пероксидације (*TBARS*) као и ензими прве линије ендogene антиоксидационе заштите у еритроцитима: супероксид-дисмутаза (*SOD*), редуковани глутатион (*GSH*) и каталаза (*CAT*).

### 2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно публикованих истраживања која су проучавала концентрацију микропартикула код аутоимунских болести. За прорачун је коришћен *t*-тест за независни узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма. Узимајући у обзир резултате наведене студије, прорачунато је да је потребно најмање по 20 пацијената за обе групе, односно 20 пацијената са дијагностикованим реуматоидним артритисом у експерименталној групи и 20 испитаника у контролној групи.

### 2.7.6. Статистичка обрада података

Статистичка обрада експерименталних података ће се вршити на следећи начин:

1) За опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, користиће се: фреквенција, проценти, узорачка средња вредност, узорачка медијана, узорачка стандардна девијација, ранг и 95% интервали поверења.

2) За испитивање нормалности расподеле користиће се тестови *Kolmogorov Smirnov* и *Shapiro Wilk*, и графици: хистограм и *normal QQ plot*.

3) За тестирање разлика између параметара, у зависности од њихове природе, користиће се Студентов *t*-тест, *Mann-Whitney* тест, Фишеров тест апсолутне вероватноће, једнофакторска или двофакторска анализа варијансе. Приликом тестирања разлика између параметара, у случају постојања више подгрупа, користиће се *Bonferroni* тест.

4) Статистичка обрада података ће се радити у статистичком пакету *SPSS 18.0 for Windows*.

## 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Уколико се потврди радна хипотеза, очекује се корелација између концентрације микропартикула и клиничке слике пацијената оболелих од реуматоидног артритиса као и значајну разлику у концентрацији микропартикула између експерименталне и контролне групе. Поред тога, помоћу глобалних метода хемостазе утврдиће се да ли се активара хемостазе што може прогресивно да доведе до повећане коагулабилности. Пацијенти који

имају већу активност болести имају и већи ризик за обољевање од кардиоваскуларних болести, пре свега акутног инфаркта миокарда, мозданог удара као и дубоке венске тромбозе.

## 2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Имајући у виду значај реуматоидног артритиса, како у односу на величину популације која је захваћена, тако и у погледу компликација које настају, па самим тим и социоекономски значај ове болести, свако истраживање које доприноси разумевању физиолошких и патофизиолошких процеса у реуматоидном артритису доприноси развијању могућности превенције и лечења. Резултати ове студије могу да помогну бољем разумевању и расветљавању до сада неразјашњених механизма повезаности процеса хемостазе и реуматоидног артритиса, а самим тим и да буду значајна основа даља испитивања из ове области.

## 3. Предлог ментора

За коменторе ове докторске дисертације се предлажу доц. др Мирјана Веселиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, и проф. др Александра Антовић, ванредни професор Каролинска Института (Стокхолм, Шведска) за ужу научну област Реуматологија.

Доц. др Мирајана Веселиновић и проф. др Александра Антовић поседују стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

### 3.1 Компетентност ментора

Радови доц. др Мирјане Веселиновић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. **Veselinovic M**, Vasiljevic D, Vucic V, Arsic A, Petrovic S, Tomic-Lucic A, Savic M, Zivanovic S, Stojic V, Jakovljevic V. Clinical Benefits of n-3 PUFA and  $\alpha$ -Linolenic Acid in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nutrients*. 2017; 9(4). pii: E325.

2. Vasiljevic D, **Veselinovic M**, Jovanovic M, Jeremic N, Arsic A, Vucic V, Lucic-Tomic A, Zivanovic S, Djuric D, Jakovljevic V. Evaluation of the effects of different supplementation on oxidative status in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016; 35(8): 1909-1915.
3. Tasić NM, Tasić D, Otašević P, **Veselinović M**, Jakovljević V, Djurić D, Radak D. Copper and zinc concentrations in atherosclerotic plaque and serum in relation to lipid metabolism in patients with carotid atherosclerosis. *Vojnosanit Pregl*. 2015; 72(9): 801-6.
4. Tasic NM, Tasic D, **Veselinovic M**, Jakovljevic V, Djuric D, Radak D. Iron concentrations in atherosclerotic plaque and serum in patients with carotid atherosclerosis. *Acta Physiol Hung*. 2015; 102(2): 143-50.
5. Lučić AT, **Veselinović M**, Pantović S, Petrović D, Zivanović S, Milovanović J. Granulomatosis with polyangitis (Wegener's) and central nervous system involvement: case report. *Srp Arh Celok Lek*. 2015; 143(1-2): 83-6.

Радови проф. др Александре Антовић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Grosso G, Vikerfors A, Woodhams B, Adam M, Bremme K, Holmström M, Ågren A, Eelde A, Bruzelius M, Svenungsson E, **Antovic A**. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) - A possible link between coagulation and complement activation in the antiphospholipid syndrome (APS). *Thromb Res*. 2017 Oct;158:168-173.
2. **Antovic A**, Norberg EM, Berndtsson M, Rasmuson A, Malmström RE, Skeppholm M, Antovic J. Effects of direct oral anticoagulants on lupus anticoagulant assays in a real-life setting. *Thromb Haemost*. 2017 Aug 30;117(9):1700-1704.
3. Vucelic D, Jesic R, Jovicic S, Zivotic M, Grubor N, Trajkovic G, Canic I, Elezovic I, **Antovic A**. Comparison of standard fibrinogen measurement methods with fibrin clot firmness assessed by thromboelastometry in patients with cirrhosis. *Thromb Res*. 2015 Jun;135(6):1124-30.
4. **Antovic A**, Mikovic D, Elezovic I, Zabczyk M, Huttenby K, Antovic JP. Improvement of fibrin clot structure after factor VIII injection in haemophilia A patients treated on demand. *Thromb Haemost*. 2014 Apr 1;111(4):656-61.

5. Mobarrez F, Mikovic D, **Antovic A**, Antovic JP. Is a decrease of microparticles related to improvement of hemostasis after FVIII injection in hemophilia A patients treated on demand? J Thromb Haemost. 2013 Apr;11(4):697-703.

#### **4. Научна област дисертације**

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална физиологија са спортском медицином

#### **5. Научна област чланова комисије**

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **Проф. др Небојша Анђелковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
3. **Проф. др Милан Петронијевић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан.

#### 4. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Александра Вранић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

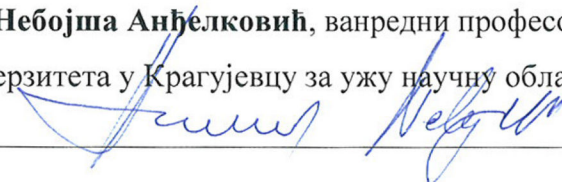
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Александре Вранић, под називом “Циркулишуће микропартикуле и биомаркери оксидационог стреса код пацијената оболелих од реуматоидног артритиса“ и одобри њену израду.

#### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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

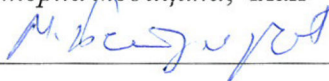


**Проф. др Небојша Анђелковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан



**Проф. др Милан Петронијевић**, ванредни професор Медицинског факултета  
Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област

*Интерна медицина*, члан



У Крагујевцу, 12.12.2017. године