

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

Број предмета	07.02.18		
Својед.			
05	1193/1		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-1209/20 од 11.01.2018. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме 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“**

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 Владимир Милорадовић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
3. **Проф. др Слободан Обрадовић**, редовни 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 **Предрага Ђурића** 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

Предраг Ђурић рођен је 17.09.1969. године у Брчком, Република Босна и Херцеговина. Завршио је основну школу и Гимназију у Крушевцу као носилац Вукове дипломе. Уписао је Медицински факултет у Београду 1989. године где је и дипломирао 1995. године са просечном оценом 8,97 и оценом на дипломском испиту 10.

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 положио специјалистички испит са одличним успехом. Од 22.12.2005. године стално је запослен као лекар специјалиста у Клиници за кардиологију ВМА.

Школске 2013/2014. године уписао је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на предмету Клиничка и експериментална интерна медицина, област кардиологија и положио све програмом студија предвиђене испите, укључујући и усмени докторски испит у марту 2015. године са оценом 10 (десет).

### 2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

**Наслов:** “Повезаност маркера инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина са тежином коронарне артеријске болести код болесника са стабилном ангином пекторис“

**Предмет:** Испитивање корелације између инфламаторног одговора, ендотелне дисфункције и хомоцистеина са тежином коронарне артеријске болести код болесника са стабилном ангином пекторис.

**Хипотезе:**

- Већи клинички SINTAKS скор и вишесудовна болест у болесника са коронарном артеријском болешћу могу бити повезани са значајним повишењем вредности

инфламацијских маркера (SE, Le, hs CRP и IL-6), хомоцистеина, von Willebrand-овог фактора, инхибитора плазминоген активатора-1, D-димера и NT-proBNP-a.

- Степен задебљања зида каротидне артерије корелира са серумским вредностима von Willebrand-овог фактора и хомоцистеина, као и степеном тежине коронарне артеријске болести.

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

Кандидат, Предраг Ђурић, је објавио рад у целости у часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је стакао услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **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**

### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Атеросклероза је хронично, метаболичко, инфламаторно, имунолошки посредовано обољење зида артеријског крвног суда. По току то је спора, прогресивна, хронична, етиолошки мултифакторијална болест која почиње у раној животној доби и постаје клинички манифестна у каснијем животном добу.

У клиничкој пракси је примећено да извештан број пацијената који немају класичне факторе ризика за коронарну артеријску болест, имају значајне промене на коронарним артеријама, те је неопходно утврдити да ли неки други фактори ризика могу допринети њеном настанку и прогресији. Последњих неколико година велика пажња је посвећена процесу инфламације, која не утиче само на формирање и развој атеросклеротског плака, већ има значајну улогу у акутним тромботичним компликацијама, што доприноси лошијој прогнози. Показано је да медијатори инфламације имају важну улогу прогресији стабилног у нестабилни плак и његовој руптури.

Ендотелна дисфункција је иницијални корак у процесу атеросклерозе, са последичном инфилтрацијом инфламацијских ћелија, ретенцијом и модификацијом атерогених липопротеина у субендотелном простору артеријског крвног суда.

Руптура и ерозија нестабилног атеросклеротског плака који у 70% случајева није ангиографски значајан (најчешће стенозе које сужавају лумен су између 50 и 70%), су у

основи акутног коронарног синдрома, која се компликује интракоронарном тромбозом и акутним, критичним смањењем коронарне перфузије.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања се огледа у новим сазнањима о повезаности бројних кардиоваскуларних фактора ризика (инфламацијских маркера, вредности хомоцистеина, von Willebrand-овог фактора, инхибитора плазминоген активатора-1, D-димера и NT-proBNP-a) са степеном коронарне артеријске болести, као и сазнањима о њиховом значају као раних предиктора прогресије и тежине коронарне артеријске болести.

Циљ ове студије је утврђивање повезаности између маркера инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина и тежине коронарне артеријске болести код болесника са стабилном ангином пекторис. У складу са овим општим циљем постављени су и следећи специфични циљеви:

1. Одредити вредности инфламацијских маркера (SE, Le, hs CRP и IL-6), хомоцистеина, von Willebrand-овог фактора, инхибитора плазминоген активатора-1, D-димера и NT-proBNP-a у узорцима крви пацијената експерименталне и контролне групе.
2. Испитати повезаност испитиваних параметара са степеном тежине коронарне артеријске болести (клинички SINTAKS скор).
3. Испитати разлике у вредностима испитиваних параметара између експерименталне и контролне групе (особе без симптома и знакова коронарне артеријске болести).
4. Испитати повезаност вредности испитиваних параметара са дебљином зида каротидне артерије (ИМТ).
5. Испитати повезаност дебљине зида каротидне артерије (ИМТ) и степена тежине коронарне артеријске болести исказаног SINTAKS скор-ом.

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Данас се у свакодневној клиничкој пракси сусрећемо са веома важним задатком: како проценити степен тежине коронарне артеријске болести. Аутори студије "*Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX)*" су осмислили валидни анатомски скоринг систем (*SYNTAX* скор) 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 (PCI) код пацијената са озбиљним облицима коронарне артеријске болести.

Интерлеукин 6 (IL-6) има веома значајну улогу у патогенези коронарне артеријске болести, делујући на формирање, а затим и дестабилизацију плака нарочито код старијих особа. Такође, студије су показале повишене вредности IL-6 код болесника са нестабилном ангином пекторис у односу на оне са стабилном формом болести.

Поред инфламације, 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 (14), који удружено доприносе прогресији коронарне артеријске болести и настанку оштећења систолне функције леве коморе *per se*, али и услед последичне деплеције фолата.

Ендотелне ћелије продукују ткивни плазминоген активатор (ТРА) и von Willebrand-ов фактор, те се могу сматрати маркерима ендотелне дисфункције. von Willebrand-ов фактор има значајну улогу у агрегацији тромбоцита и настанка интракоронарне тромбозе, што их чини веома потентним кардиоваскуларним факторима ризика.

Повезаност бројних кардиоваскуларних фактора ризика (инфламацијских маркера, вредности хомоцистеина, von Willebrand-овог фактора, инхибитора плазминоген активатора-1, D-димера и NT-proBNP-а) са степеном коронарне артеријске болести није довољно испитана. Такође, нема довољно података о њиховом значају као раних предиктора прогресије и тежине коронарне артеријске болести.

## **2.7. Методе истраживања**

### **2.7.1. Врста студије**

Клиничка опсервациона проспективна студија парова (случај-контрола тј. „*case/control study*“). За истраживање је обезбеђена сагласност надлежног Етичког одбора.

### 2.7.2. Популација која се истражује

Истраживање ће обухватити пацијенте Клинике за кардиологију Војномедицинске академије у Београду (ВМА) хоспитализованих због тегоба по типу стабилне ангине пекторис.

Критеријуми за укључивање у студију:

- 1) болесници (18 - 80 година) хоспитализовани у Клиници за кардиологију ВМА ради коронарографије, код којих је иницијално урађена неинвазивна дијагностика (ергометрија или фармаколошки добутамин стрес ултразвук срца), оцењени као позитивни за исхемијску болест срца
- 2) потписан формулар информисаног пристанка

Критеријуми за искључивање из студије:

- 1) болесници млађи од 18 година
- 2) болесници од којих се не могу добити поуздани подаци (особе са значајним когнитивним дефицитом)
- 3) болесници са хроничним болестима и/или терапијом која може утицати на испитиване параметре
- 4) анамнеза о претходној болести штитасте жлезде праћене њеном дисфункцијом
- 5) болести метаболизма као што су фамилијарна хиперлипопротеинемија
- 6) болести бубрега праћене смањеном реналном функцијом (клиренс креатинина < 15 мл/мин.)
- 7) болести јетре
- 8) аутоимунске болести на имunosупресивној, имуномодулаторној и кортикостероидној терапији
- 9) малигне болести код којих је спроведена хемиотерапија или радиотерапија
- 10) нерегулисана артеријска хипертензија (артеријски притисак > 150/90 mmHg)
- 11) болести ендокриног система (хипер или хипокортицизам, феохромоцитом, акромегалија и др.)
- 12) болесници се акутним коронарним синдромом
- 13) болесници који су имали инфаркт миокарда
- 14) болесници који болују од акутних и/или су боловали од хроничних инфективних болести

15) труднице

16) болесници који нису дали информативни пристанак

У истраживање ће бити укључени сви болесници који имају све укључујуће и ниједан искључујући критеријум. Свим испитаницима ће бити урађена коронарографија ради утврђивања степена тежине коронарне артеријске болести према SINTAKS I и клиничком SINTAKS скору (CSS) који комбинује SINTAKS и модификовани ACEF скор (обухвата године живота пацијента, клиренс креатина и ејекциону фракцију леве коморе). Модификовани ACEF скор се одређује из формуле: године живота/ејекциона фракција + 1 поен за свако смањење клиренса креатина за 10 ml/min испод 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (максимум 6 поена). Степен тежине коронарне артеријске болести ће бити одређен и према броју захваћених крвних судова срца: једносудовна, двосудовна или тросудовна (хемодинамски значајним стенозама сматрамо стенозе које захватају више од 50 % лумена крвног суда).

### 2.7.3. Узорковање

Испитаници ће бити подељени у 2 групе:

- 1) Експерименталну групу: пацијенти код којих је иницијално урађена неинвазивна дијагностика (најчешће обухвата ергометрију или, у мањем броју случајева, фармаколошки добутамин стрес ултразвук срца), оцењени као позитивни за исхемијску болест срца.
- 2) Контролну групу: пацијенти без симптома и знакова коронарне артеријске болести.

Испитаницима ће бити мерена дебљина комплекса интима-медија (ИМТ) на каротидним артеријама. Током 12 месеци праћења испитаника, прикупљаће се све информације о нежељеним кардиоваскуларним догађајима (тзв. *MACE*) као и о врсти лечења: медикаментна или реваскуларизациона терапија (перкутана коронарна интервенција или хируршка реваскуларизација).

### 2.7.4. Варијабле

1. Основне карактеристике пацијената и клинички параметри на пријему: пол, животна доб, придружене болести (артеријска хипертензија, шећерна болест итд.), телесна маса, телесна висина, индекс телесне масе (BMI).
2. Ултразвук срца ће бити урађен непосредно пре коронарографије.

3. Рендген срца/плућа ради утврђивања присуства консолидације паренхима и излива ће бити урађен непосредно пре коронарографије.
4. Коморбидитети (друге акутне и хроничне болести) би се утврђивали анамнестички.
5. Позитивна породична анамнеза за развој кардиоваскуларних болести.
6. Примена других лекова.

Поред ових података у контролној групи (на почетку праћења) и експерименталној групи (пре коронарографије) одређиваће се вредности следећих независних варијабли: 1. вредности инфламаторних маркера у серуму (SE, Le, hs CRP, IL-6, Фибриноген); 2. вредности хомоцистеина; 3. вредности фолне киселине и витамина B12; 3. вредности маркера ендотелне дисфункције (von Willebrand-ов фактор); 4. вредности VIII фактора коагулације; 5. вредности D димера; 6. вредности маркера фибринолизе (инхибитор активатора плазминогена PAI-1), маркера протромбинског стања (PV); 7. вредности маркера срчане слабости (NT-proBNP).

Зависне варијабле би чиниле: 1. SINTAKS I и клинички SINTAKS скор; 2. врста лечења: медикаментна или реваскуларизациона (перкутана коронарна интервенције или хируршка реваскуларизација).

Збуњујуће варијабле би представљале: 1. пулс; 2. артеријски притисак - систолни и дијастолни као и средњи артеријски притисак; 3. вредности хематолошких тестова (број еритроцита, леукоцита, тромбоцита, леукоцитарна формула, MCHC, MCH и MCV, хематокрит); 4. вредности биохемијских тестова (гликемија наташте, укупни холестерол, LDL холестерол, HDL холестерол, триглицериди, аминотрансферазе, лактат дехидрогеназа, краетин киназа, натријум, калијум, мокраћна киселина); 5. индекс атеросклерозе (LDL холестерол/HDL холестерол); 6. атерогени индекс плазме ( $\log(\text{триглицериди}/\text{HDL холестерол})$ ); 7. вредност биохемијских параметара који показују инсуфицијенцију бубрега (уреа, креатинин); 8. клиренс креатинина одређен применом *CKD-EPI* формуле (16):  $(\text{GFR} = 141 \times \min(\text{S}_{\text{cr}}/\text{к}, 1)^{\alpha} \times \max(\text{S}_{\text{cr}}/\text{к}, 1)^{-1.209} \times 0.993 \text{ ж. доб} \times 1.018$  [ако је особа женског пола]) и изражен у ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; 9. конзумирање цигарета (број цигарета дневно у последњих годину дана); 10. уношење алкохола (врста, количина).

Све хематолошке и биохемијске анализе крви и урина радиће се у Институту за биохемију ВМА.



### 2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно објављене студије) у којој је праћен прогностички значај имунолошких (IL-6, IL-8, IL-10, CRP) и кардиолошких маркера (NT-proBNP) на развој компликација код пацијената са коронарном артеријском болешћу.

За прорачун је коришћен Т-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2) и уз коришћење рачунарског програма GPower 3.0. Узимањем у обзир резултата наведене студије (процент повећења вредности наведених параметара у групи са кардиоваскуларним компликацијама, уз стандардну девијацију мерења параметара) укупна величина узорка је прорачуната на 82 испитаника.

### 2.7.6. Статистичка обрада података

Предвиђена статистичка методологија ће обухватити:

- Опис параметара од значаја (фреквенције, проценти, просек, медијана, стандардна девијација (SD) и опсег).
- Испитивање сагласности узорачких расподела са нормалном расподелом (тестови: Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk).
- Испитивање повезаности фактора од значаја применом статистичких тестова (Pearson  $\chi^2$  test, Fisher exact test, Wilcoxon rank sum test, Kruskal Wallis test, t-test, ANOVA и други параметарски и /или непараметарски тестови применљиви у зависности од природе и квалитета података).
- Испитивање разлика између поновљених мерења фактора од значаја над истим субјектима применом статистичких тестова (McNemar test, Wilcoxon signed rank test, Friedman test, t-test за зависне узорке и други параметарски и / или непараметарски тестови применљиви у зависности од природе и квалитета података).
- За идентификацију фактора од значаја за дихотомни исход и испитивање значајности фактора у моделу, користиће се методологија логистичке регресионе анализе.
- За ниво статистички значајности биће усвојена вредност 0,05. У случају вишеструких тестирања над истим сетом података, користиће се Bonfferoni корекција границе статистички значајности.

За статистичку обраду резултата ће бити коришћен статистички програм SPSS 22.0 for Windows

## **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Резултати ове докторске тезе ће допринети бољем разумевању улоге инфламацијских маркера (SE, Le, hs CRP, IL-6), хомоцистеина, маркера ендотелне дисфункције (vW фактор), маркера фибринолизе (PAI-1), маркера тромбогенезе (D димер) и маркера срчане слабости (NT-proBNP) у стратификацији пацијената са стабилном ангином пекторис који имају повишени ризик. Корелацијом њихових концентрација са степеном тежине коронарне артеријске болести према SINTAKS I и према клиничком SINTAKS скору, добиће се подаци о њиховој предиктивној улози. Анализом резултата ове студије добиће се додатни подаци о удружености различитих кардиоваскуларних фактора ризика, с обзиром да за сада о томе не постоје велике проспективне студије.

## **2.9. Оквирни садржај докторске дисертације**

Имајући у виду значај коронарне артеријске болести као клиничког ентитета који узрокује највећи број смртних случајева како у развијеним земљама тако и у земљама у развоју, резултати овог истраживања би могли да помогну у детектовању потенцијално нових кардиоваскуларних фактора ризика, што би отворило могућност индивидуализованијег, рационалнијег и ефикаснијег приступа болесницима са повишеним ризиком настанка коронарне артеријске болести.

## **3. Предлог ментора**

За ментора ове докторске дисертације се предлаже проф. др Драган Ђурић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија.

Проф. др Драган Ђурић поседује 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 проф. др Драгана Ђурића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Milovanovic P, Hrnčić D, Radotić K, Stanković M, Mutavdžić D, Džonić D, Rasić-Marković A, **Džurić D**, Stanojlović O, Djurić M. Moderate hyperhomocysteinemia induced by short-term dietary methionine overload alters bone microarchitecture and collagen features during growth. *Life Sci.* 2017;191:9-16.
2. Nikolić T, Živković V, Srejšević I, Stojić I, Jeremić N, Jeremić J, Radonjić K, Stanković S, Obrenović R, **Džurić D**, Jakovljević V. Effects of atorvastatin and simvastatin on oxidative stress in diet-induced hyperhomocysteinemia in Wistar albino rats: a comparative study. *Mol Cell Biochem.* 2018 Jan;437(1-2):109-118.
3. Čolović MB, Vasić VM, Djurić DM, Krstić DZ. Sulphur-containing amino acids: protective role against free radicals and heavy metals. *Curr Med Chem.* 2017; doi: 10.2174/0929867324666170609075434.
4. Tasić NM, Tasić D, Otašević P, Veselinović M, Jakovljević V, **Džurić 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.
5. Tasić NM, Tasić D, Veselinović M, Jakovljević V, **Džurić D**, Radak D. Iron concentrations in atherosclerotic plaque and serum in patients with carotid atherosclerosis. *Acta Physiol Hung.* 2015; 102(2): 143-50.
6. Paspalj D, Nikić P, Savić M, **Džurić D**, Šimanić I, Živković V, Jeremić N, Srejšević I, Jakovljević V. Redox status in acute ischemic stroke: correlation with clinical outcome. *Mol Cell Biochem.* 2015; 406(1-2): 75-81.

### Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Експериментална и примењена 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 Владимир Милорадовић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
3. Проф. др Слободан Обрадовић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;

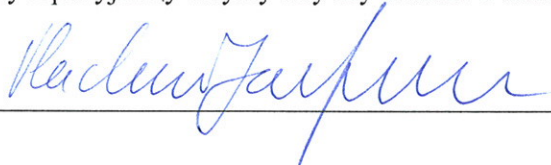
## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Предраг Ђурић, 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 Предрага Ђурића, под називом **“Повезаност маркера инфламације, ендотелне дисфункције и метаболизма хомоцистеина са тежином коронарне артеријске болести код болесника са стабилном ангином пекторис“** и одобри њену израду.

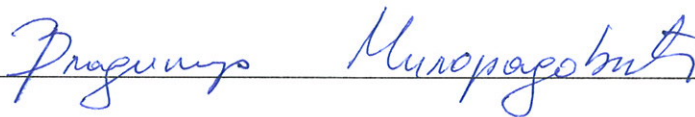
## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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



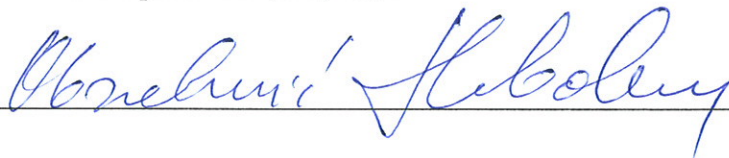
---

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



---

**Проф. др Слободан Обрадовић**, редовни професор Медицинског факултета  
Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област  
*Интерна медицина*, члан



---

У Крагујевцу, 16.01.2018. године