

ОБРАЗАЦ 6

ПРИМЉЕНО		17. 06. 2024	
Орг. јед.	Број	Датум	Својност
	6500		

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ  
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 20.5.2024. године (број одлуке: IV-03-380/27) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Ефекти различитих терапијских модалитета на оксидациони статус пацијената сапсоријазом”, кандидата Марије Медовић, студента докторских академских студија медицине, за коју је именован ментор др Весна Миличић, ванредни професор Факултета медицинских наука за ужу научну област Дерматовенерологија и др Иван Срејовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<b>1. Подаци о докторској дисертацији</b>
1.1. Наслов докторске дисертације:
<b>Ефекти различитих терапијских модалитета на оксидациони статус пацијената сапсоријазом</b>
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Ова докторска дисертација је написана на 135 страница, кроз 7 поглавља, цитирано је 185 референци, а резултати су приказани кроз 27 табела, 32 графика и 30 слика. У уводу кандидат је образложила значај псоријазе, као и основне модалитете болести. Такође, објашњене су и најзначајније терапијске могућности, биолошка терапија и значај оксидационог стреса у настанку болести. Основни циљ ове студије је процена ефекта различитих терапијских приступа метотрексата (MTX), Ustekinumab-a (UST) (инхибитора IL-12/IL-23) и Secukinumab-a (SEC) (инхибитора IL-17A) на биомаркере оксидационог стрес (ОС) код пацијената са псоријазом.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Псоријаза се описује као честа, рекурентна, хронична, неизлечива и незаразна инфламаторна болест коже, са мултисистемским испољавањем и према Светској здравственој организацији чини један од најважнијих глобалних здравствених проблема у популацији одраслих. Једна је од најтежих неинфективних стања, због компликација које се развијају током болести и захваћености више органских система. Често је удружена са метаболичким синдромом,

коронарном болешћу и депресијом, а псоријазни артритис се издваја као посебан ентитет, који има 10-25% оболелих. Показано је да у развоју псоријазе важну улогу има гентска предиспозиција, као и различити фактори средине. Клиничке варијанте псоријазе су бројне, а трајање и ток болести непредвидљиви. Промене на кожи настају као последица нарушавања имунске хомеостазе епидермалних кератиноцита и урођеног и стеченог имунског одговора. Манифестују се у виду еритематозних папула и плакова са беличастом седефастом уобичајено неадхерентном сквамом, али се могу видети и пустуле, као и еритродермија. Најчешће локализације су поглавина, лактови, колена, шаке, стопала, труп и нокти. Нека претходна истраживања су показала да је ОС дефинитивно укључен у патофизиолошку каскаду псоријазе, а такође је показано да пацијенти са псоријазом, како са активном болешћу тако и они у ремисији, имају значајно смањен ADS организма. Поремећај редокс равнотеже код псоријазе постоји и у ћелијама коже и системски, у плазми и крвним ћелијама. Неколико студија је указало на повећан ризик за појаву псоријазе код особа са полиморфизмом специфичних гена који су повезани са регулацијом редокс равнотеже. Оксидациони стрес и аберантни имунски одговор остају два кључна патофизиолошка механизма у псоријазу. Њихова међузависност и међуповезаност представљају кључ за разумевање етиопатогенезе псоријазе. Велики број фактора који могу утицати на настанак псоријазе, од генетске предиспозиције до начина живота, чини сплет узрока и последица још увек недовољно схваћеним. Нове терапијске опције, првенствено биолошка терапија, значајно су побољшале квалитет живота пацијената са псоријазом. Међутим, изгледа да успех примењене терапије зависи од смањења и проинфламаторне и прооксидативне компоненте болести. Најучљивији и најснажнији антиоксидативни ефекти испољавају различити биолошки лекови у поређењу са традиционалним терапијским модалитетима, као што су МТХ или фото(хемо)терапија.

#### 1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:

Хипотезе студије биле су: 1) Вредности маркера оксидационог стреса значајно су веће код пацијената пре започињања терапије инхибитором IL-17A, инхибитором IL-12 /IL-23, као и Methotrexat-ом у односу на контролну групу; 2) Активност елемената антиоксидационе заштите значајно су ниже код пацијената пре започињања терапије инхибитором IL-17A, инхибитором IL-12 /IL-23, као и Methotrexat-ом у односу на контролну групу; 3) Вредности маркера оксидационог стреса значајно су веће код пацијената пре започињања терапије инхибитором IL-17A, инхибитором IL-12 /IL-23 у односу на стање након уласка у ремисију; 4) Вредности маркера антиоксидационе заштите значајно су снижене код пацијената пре започињања терапије инхибитором IL-17A, инхибитором IL-12 /IL-23 у односу на стање након уласка у ремисију; 5) Пацијенти лечени моноклонским антителима и имуносупресивном терапијом са вишим вредностима биомаркера оксидационог стреса, а сниженим вредностима антиоксидационе заштите ће касније ући у ремисију; 6) Вредности маркера оксидационог стреса значајно су више, а маркера антиоксидационе заштите значајно ниже код пацијената са тежом клиничком формом псоријазе у свим терапијским групама; 7) Вредности биомаркера оксидационог стреса су значајно повишене, а система антиоксидационе заштите значајно снижене код пацијената са псоријазом који имају придружене коморбидитете. Све поствљене хипотезе су испитане и потврђене.

#### 1.5. Анализа примењених метода истраживања:

Ова студија је спроведена као проспективно, кохортно, опсервационо, клиничко истраживање, које је трајало 18 месеци, и сва испитивања су спроведена током хоспитализације пацијената са клиничким обликом плак псоријазе који су лечени различитим терапијским модалитетима. У студију је укључено укупно 93 пацијената, старијих од 18, а млађих од 75 година, различитог пола, хоспитализованих у Центру за Дерматовенерологију, Универзитетског клиничког центра (УКЦ) Крагујевац, од којих 78 са дијагнозом умерене или тешке псоријазе (PASI>10), са карактеристичним променама по кожи, код којих су клиничким прегледом или биопсијом коже (код нејасне клиничке слике) искључена друга кожна обољења, и 15 контрола. Због wash out периода најмање 4 недеље пре увођења планираних терапијских модалитета, свим пацијентима

који су примењивали системску или локалну терапију, терапија је обустављена. Сви пацијенти су подељени у 4 групе:

I група: 23 пацијента различите старости и пола са умереном или тешком плак псоријазом, који су претходно лечени различитом топикалним третманима, УВБ фототерапијом, ПУВА терапијом или ретиноидима и код којих примењивани терапијски протоколи нису показали клиничку ефикасност или су имали нежељене реакције на примењене лекове, а до тада нису лечени оралном имunosупресивном терапијом (Methotrexat-ом). Овим пацијентима је ординираан Methotrexat перорално са постепеним повећавањем дозе до 15mg недељно – Група МТХ.

II група: 27 пацијената који су у претходном периоду лечени различитим терапијским протоколима (локална топикална терапија, УВБ фототерапија, ПУВА терапија, ретиноиди, имunosупресиви) и код којих примењивани терапијски протоколи нису показали клиничку ефикасност или су имали нежељене реакције на примењене лекове и који су испунили услове за примену Ustekinumab-а од 45mg или 90mg s.c. (ТМ>100kg) по терапијској дози, 0. и 4. недеље, а онда једном сваких 12 недеља – група UST.

III група: 28 пацијената различите старости и пола који су у претходном периоду лечени различитим терапијским протоколима (локална топикална терапија, УВБ фототерапија, ПУВА терапија, ретиноиди, имunosупресиви) и код којих примењивани терапијски протоколи нису показали клиничку ефикасност или су имали нежељене реакције на примењене лекове и који су испунили услове за примену Secukinumab-а од 300mg s.c. по терапијској дози, једном недељно током прве 4. недеље (0., 1., 2., 3., 4. недеље), па затим једном на 4 недеље – група SEC.

Контролну групу чинило је 15 здравих пацијената различитог узраста и пола који су дошли у дерматолошку амбуланту Центра за дерматовенерологију УКЦ Крагујевац због апликовања течног азота у циљу лечења *Verrucae vulgares* или *Keratosis seborrhoica*.

Узорковање испитаника је обављено из популације пацијената са дијагнозом псоријазе који су били хоспитализовани у Центру за Дерматовенерологију, Универзитетског Клиничког центра Крагујевац, који су испунили укључујуће критеријуме, као и из популације пацијената који су лечени у дерматолошкој амбуланти Центра за дерматовенерологију.

Сваки пацијент је прегледан од стране истраживача ради утврђивања укључујућих и искључујућих критеријума. Свим пацијентима који су испуњавали критеријуме за укључивање у студију, у току исте венепункције за евалуацију, узет је и узорак крви од 4ml за одређивање студијских варијабли: супероксид анјон радикала ( $O_2^-$ ), индекса липидне пероксидације мерен као *TBARS*, водоник пероксида ( $H_2O_2$ ), азот монооксида (*NO*) и редукованог глутатиона (*GSH*), супероксид дисмутаза (*SOD*) и каталаза (*CAT*). Примењене методе су усклађене са постављеним циљевима и хипотезама истраживања.

#### 1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Општи циљеви студије: 1) Одредити ниво оксидационог стреса код пацијената са псоријазом лечених различитим терапијским модалитетима, одређивањем концентрације следећих параметара у узорку крви испитаника: азот моноксид (*NO*) у форми нитрита ( $NO_2^-$ ), водоник пероксид ( $H_2O_2$ ), супероксид анјон радикал ( $O_2^-$ ), и индекс липидне пероксидације мерен као *Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS)*; 2) Одредити активност система антиоксидационе заштите код пацијената са псоријазом лечених различитим терапијским модалитетима, одређивањем концентрације следећих параметара у узорку крви испитаника: супероксид дисмутаза (*SOD*), каталаза (*CAT*) и редуковани глутатион (*GSH*); 3) Анализирати клиничке и лабораторијске карактеристике пацијената оболелих од псоријазе.

Специфични задаци студије: 1. Утврдити значајност разлике нивоа биомаркера оксидационог стреса код пацијената у различитим терапијским групама; 2. Утврдити значајност разлике активности елемената антиоксидационе заштите код пацијената у различитим терапијским

групама; 3. Утврдити значајност разлике нивоа биомаркера оксидационог стреса код пацијената који се лече инхибитором IL-17A и оних који се лече инхибитором IL-12 /IL-23 након 16 недеља, када се очекује улазак у ремисију; 4. Утврдити значајност разлике активности елемената антиоксидационе заштите код пацијената који се лече инхибитором IL-17A и оних који се лече инхибитором IL-12 /IL-23 након 16 недеља, када се очекује улазак у ремисију; 5. Утврдити значајност разлике нивоа биомаркера оксидационог стреса и активности елемената антиоксидационе заштите код пацијената пре и након 16. недеља терапије Methotrexat-ом. Постављени циљеви и задаци истраживања су у потпуности испуњени.

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број<sup>1</sup>, категорија):

Најзначајнији резултати докторске дисертације су следећи: 1. Све примењене системске терапијске процедуре (*MTX* и биолошка терапија) довеле су до побољшања клиничке слике болести; 2. Најбоље клиничко побољшање болести на основу *PASI* и *BSA* скорa показали пацијенти на *Secukinumab*-у, а најслабије пацијенти на *MTX*; 2. Код свих испитаника је примећено евидентно побољшање реуматских тегоба на основу *EARP* скорa након иницијалних 16. недеља лечења, са том разликом што пацијенти на *MTX* и *Ustekinumab*-у одржавају тренд побољшања током времена праћења, док пацијенти на *Secukinumab*-у имају скоро идентичан скор током времена; 3. Потврђено је скоро идентично драстично побољшање квалитета живота свих лечених пацијената на основу *DLQI* скорa, невезано за примењену терапијску опцију; 4. Најзначајније промене у редокс балансу болесника са псоријазом повезане су са вредностима активности  $O_2$ - и *SOD*; 5. Све примењене терапијске опције изазвале су смањење вредности  $O_2$ -, *MTX* и *Ustekinumab* су изазвали и благо смањење *TBARS*, док ни једна терапијска опција нема утицаја на вредности  $H_2O_2$  и  $NO_2$ - током времена праћења; 6. *Ustekinumab* утиче на повећање вредности свих мерених параметара антиоксидационе заштите (*SOD*, *CAT*, *GSH*), *Secukinumab* је утицао само на повећање *SOD*, на *CAT* и *GSH* нема утицаја; док је *MTX* напротив изазвао смањење активности свих ових параметара током периода праћења; 7. Поредити са контролном групом здравих испитаника, пацијенти са псоријазом имају веће вредности  $O_2$ - и  $H_2O_2$ , а мање *SOD* и *CAT*, док су вредности *TBARS*,  $NO_2$ - и *GSH* скоро идентичне; 8. Маркери *OC* су већи код жена у односу на мушкарце са псоријазом, док та разлика није примећена када су у питању параметри антиоксидационе заштите; 9. *OC* је већи, а *ADS* мања код старијих пацијената са псоријазом, код којих болест дуже траје, код пацијената са коморбидитетима и код пушача, док конзумирање алкохола и кафе, позитивна породична анамнеза, брачни и образовни статус немају утицаја на редокс равнотежу код псоријазе.

Резултати студије публиковани су у часописима индексираним на *SCI* листи, као оригинално научно истраживање:

1. Medovic MV, Milicic VM, Nikolic ABR, Ristic GJ, Medovic RH, Nikolic MR, Stojanovic AZ, Bolevich SB, Bondarchuk NG, Gorbunov AA, Mitrovic SL, Jakovljevic VL, Srejovic IM. Effects of Different Therapeutic Approaches on Redox Balance in Psoriatic Patients. *Biomedicines*. 2024;12(3):587. doi: 10.3390/biomedicines12030587. M21

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

<sup>1</sup> Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: "psoriasis", "oxidative stress", "biologics", "secukinumab", "ustekinumab" и "methotrexate" нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Марије Медовић, под називом „Ефекти различитих терапијских модалитета на оксидациони статус пацијената са псоријазом“ представља резултат оригиналног научног рада. На основу ове анализе публикованих студија може се рећи да је ова урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у области интерне медицине.

Анализом извештаја о провери ове докторске дисертације на плагијаризам се може рећи да није присутна било каква врста плагијаризма, тј, да је ова докторска дисертација потпуно оригинално дело.

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

Резултати студије додатно расветљавају патогенезу псоријазе и утицај различитих терапијских метода на редокс равнотежу пацијената са псоријазом. Имајући у виду повезаност оксидационог статуса и инфламације, што чини саму основу етиопатогенезе болести, резултати овог истраживања додатно расветљавају промене оксидационог статуса приликом примене терапеутика који директно делују на инфламацијске каскаде у псоријази. Сумарно, поредећи са контролном групом здравих испитаника, пацијенти са псоријазом имају веће вредности  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ , а мање *SOD*, *CAT*, док су вредности *TBARS*,  $NO_2^-$  и *GSH* скоро идентичне.

Било која примењена терапија доводи до нормализације  $O_2^-$ , биолошки лекови доводе до делимичног побољшања  $H_2O_2$  и *SOD*, немају ефекта на *CAT*, *TBARS*,  $NO_2^-$  и *GSH*, док *MTX* индукује смањење свих параметара антиоксидационе заштите. Из свега наведеног може се произвести закључак да од свих проучаваних параметара редокс равнотеже, на патогенезу псоријазе највећи утицај има осовина  $O_2^-$  и *SOD*, и да биолошки лекови између себе и *MTX* поред њих, због различитог механизма дејства и различитих каскадних путева које инхибирају, имају и различит терапијски утицај и на саме параметре редокс равнотеже, што додатно говори у прилог компликоване патофизиологије псоријазе.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације кандидата Марије Медовић у складу са Правилником о докторским студијама Факултета медицинских наука у Крагујевцу, Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу.

## 2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Ефекти различитих терапијских модалитета на оксидациони статус пацијената са псоријазом“; кандидата Марије Медовић, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

**Чланови комисије:**

  
др Ана Равић Николић, ванредни професор

Факултет медицинских наука

Универзитет у Крагујевцу

**Председник комисије**

  
др Гордана Ристић, доцент

Факултет медицинских наука

Универзитет у Крагујевцу

**Члан комисије**

  
др Јована Јаковљевић Узелац, доцент

Медицински факултет

Универзитет у Београду

**Члан комисије**