

БРОЈ РЕШЕЊА: 22-07-2021	
Својеручно:	Својеручно:
Својеручно:	Својеручно:
Својеручно:	Својеручно:

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**  
**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

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

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-451/21 од 09.06.2021. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Саша Перић**, под називом:

**„Модулација одговора агрегације тромбоцита имуносупресивном и биолошком терапијом, код пацијената са активним улцерозним колитисом“**

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

- Проф. Др Предраг Ђурђевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник комисије;
- Проф. др Маријана Станојевић Пирковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија, члан;
- Проф. др Александра Сокић Милутиновић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета 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 **Саша Перић**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

### 2.1. Кратка биографија кандидата

**Перић Саша** рођен 29.06.1966 године у Никшићу.

Основну школу и гимназију завршио у Београду.

На Медицинском факултету универзитета у Београду дипломирао 1994 године.

Специјализацију из Интерне медицине завршио је на Војномедицинској академији у Београду. 1999 године положио специјалистички испит и стекао звање специјалисте интерне медицине. 2006 године положио испит из уже специјализације гастроентерологије и стекао звање субспецијалисте гастроентерохепатологије.

2012. године уписао другу годину Докторских академских студија изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија. Усмени докторски испит положио 2013. године.

2019. године додељено звање примаријуса.

Од 1994. године стално запослен у Војномедицинској академији.

У Србији је први увео процедуру пехаметријског мерења „BRAVO „капсулом“.

Члан је Српског лекарског друштва, Удружења гастроентеролога Србије, члан Америчке гастроентеролошке асоцијације, члан је Европског удружења за гастроентеролошку ендоскопију.

Учествовао је у завршним фазама две клиничке студије о инфламаторним болестима црева као главни, и у две као коистраживач.

Аутор и коаутор је у 14 радова.

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

**Наслов:** „Модулација одговора агрегације тромбоцита имуносупресивном и биолошком терапијом, код пацијената са активним улцерозним колитисом “

### **Предмет:**

Студија би требало да испита да ли и на који начин екстензивност и активност болести улцерозног колитиса, утиче на агрегабилност тромбоцита и да ли се она мења након терапије имуносупресивима и биолошком терапијом.

### **Хипотезе:**

1. Агрегабилност тромбоцита је већа у групи оболелих од улцерозног колитиса у поређењу са контролном групом здравих испитаника;
2. Клиничке, ендоскопске и патохистолошке карактеристике улцерозног колитиса су у позитивној корелацији са агрегабилности тромбоцита;
3. Агрегабилност тромбоцита се мења након примењене терапије имуносупресивима и биолошком терапијом;
4. Агрегабилност тромбоцита се разликује у групи оболелих који су лечени имуносупресивима у односу на оболеле лечене биолошком терапијом.

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

Кандидат, је објавио 1 рад у целини у часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је стекао услов за пријаву теме докторске дисертације:

1. Perić S, Milenković Z, Roganović B. Immunization in inflammatory bowel diseases: recommendations on vaccines administration. *Vojnosanit Pregl* 2021; 78(2): 236–44.

## 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Улцерозни колитис је идиопатска запаљенска болест црева хроничног тока са периодима егзарцебације и ремисије. Запаљенске промене се налазе увек у континуитету од ректума ка проксималним деловима црева. Болест се најчешће јавља код особа старости 20–40 година и чешћа је код непушача што указује на протективни ефекат дуванског дима. Тачан патогенетски механизам настанка ове болести није познат, али сматра се да настаје услед неадекватног имунског одговора на коменсалне микроорганизме код особа са генетском предиспозицијом. Болест обично почиње у ректуму и шири се проксимално, увек је ограничена на дебело црево. Изглед слузнице зависи од активности болести, али обично је слузница црвена, гранулирана, вулнерабилна са контактним или спонтаним крварењем. Хистолошки, упалне промене су ограничене на цревну слузницу, ретко на субмукозу, док дубљи мишићни слојеви и сероза нису захваћени. Криптални апсцеси су чести, мада не и патогномонични за улцерозни колитис. Доминантне манифестације болести су цревне (бол, ректално крварење, тенезми) и системске (грозница, умор, губитак апетита и губитак телесне тежине) (1, 2). Осим са цревним, улцерозни колитис је повезан са бројним екстраинтестиналним манифестацијама као што су хепатобилијарне, респираторне, офталмолошке, генитоуринарне, коштаномишићне, кожне и кардиоваскуларне (3). Учесталост артеријског и венског тромбоемболизма је 1.7–5.5 пута већа него у општој популацији (4). Артеријски тромбоемболијски догађаји су најчешћи у активној фази улцерозног колитиса. Најчешће манифестације су акутни инфаркт миокарда, мождани удар и мезентерична исхемија (5). Учесталост је, у поређењу са општом популацијом, 1,2 пута већа за акутни инфаркт миокарда, 3,5 пута већа за мезентеричну исхемију и 1,2 пута већа за мождани удар (6,7).

Поред добро познатих традиционалних фактора ризика за атеросклерозу, показано је да активација и агрегација тромбоцита има значајну улогу у настанку артеријске тромбозе. Артеријска тромбоза укључује три основна пута: активацију и агрегацију тромбоцита, коагулацију крви са формирањем фибрина и фибринолизом. Под утицајем *IL-1*, *TNF- $\alpha$*  и других проинфламаторних цитокина, долази са једне стране до активације матриксних металопроотеиназа (енгл. *matrix metalloproteinases*, MMP), а са друге стране до активације

рецептора за тромбин *PAR-1* и 4 (на мембрани тромбоцита са продукцијом фактора раста из тромбоцита – *PDGF*) и *PAR-2* на мембрани глатких мишићних ћелија. Под утицајем *ММР* разграђује се базална мембрана глатких мишићних ћелија, које мигрирају у слој *tunica-e intima-e*, пролиферишу, формирају фиброзу капу и тиме се подстиче даље формирање атеросклеротског плака (8). У мезентеричној микроциркулацији оболелих од инфламаторних болести црева нађене су микротромбозе које указују да је поремећај у броју и функцији тромбоцита значајан фактор у патогенези ових болести (9, 10).

## 2.5. Значај и циљ истраживања

Главни циљ овог истраживања је да се испита агрегација тромбоцита, као предиктора кардиоваскуларног ризика и корелира са клиничким, ендоскопским и патохистолошким параметрима оболелих од улцерозног колитиса и да се упореди њена вредност пре и након терапије.

У складу са основним циљем истраживања дефинисани су конкретни задаци:

- Анализом биохемијских и клиничких параметара одредити клиничку тежину болести код испитаника
- Анализом ендоскопских параметара одредити ендоскопску тежину болести код испитаника
- Анализом патохистолошких параметара одредити патохистолошку тежину болести код испитаника
- Анализирати корелацију вредности биохемијских параметара (*CRP – C reactive protein*, број леукоцита, брзина седиментације) и процењене клиничке, ендоскопске и патохистолошке тежине болести са агрегабилности тромбоцита
- Испитати агрегабилност тромбоцита код оболелих од улцерозног колитиса пре терапије и након примене индукционе терапије

- Упоредити агрегабилност тромбоцита након примене имуносупресивне терапије и након примене биолошке терапије инхибиторима TNF- $\alpha$  (адалимумаб и инфликсимаб)

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Улцерозни колитис је инфламаторна болест црева која захвата дебело црево и карактерише је хронична, рекурентна инфламација. Инфламација у цреву није изолована, увек је повезана са системском инфламаторном реакцијом. Системска инфламација, нарочито хронична, удружена је са убрзаним развојем кардиоваскуларних догађаја.

Терапија улцерозног колитиса зависи од екстензивности и активности болести. Циљ терапије је постизање ремисије (клиничке, лабораторијске, ендоскопске и патохистолошке) лековима, а потом увођење терапије одржавања која би требало да спречи поновни релапс и компликације у дужем временском периоду. У терапији улцерозног колитиса користимо аминосалицилате, кортикостероиде, имуносупресиве (имуран, метротрексат), антибиотике и биолошке лекове, пре свега инхибиторе *TNF- $\alpha$*  (*tumor necrosis factor alpha*) (1).

Истраживања су показала да инхибитори *TNF- $\alpha$*  успоравају прогресију атеросклерозе и смањују ризик од нежељеног кардиоваскуларног догађаја (14, 15). Такође, показано је да адалимумаб, анти-*TNF- $\alpha$*  антитело, стимулише *TRAP* (*thrombin receptor activating peptide*) индуковану агрегацију тромбоцита, а да пронисон инхибира *ADP* (*adenosine diphosphate*) индуковану агрегацију тромбоцита *in vitro* (16). Инфликсимаб, друго анти-*TNF- $\alpha$*  антитело, смањило је активацију тромбоцита и експресију ткивног фактора код пацијената који су примали ову терапију за лечење реуматоидног артритиса (17), а у другој студији смањило је експресију *PF4* (*platelet aggregation factor 4*), протеина који инхибира хепарину сличне молекуле на површини ендотела и постиче тромбозу оштећеног крвног суда, код пацијента оболелих од Кронове болести (18).

На основу свега наведеног, јасна је веза између улцерозног колитиса и кардиоваскуларних догађаја, међутим ефекат биолошке и имуносупресивне терапије код пацијената оболелих од инфламаторних болести црева на агрегацију тромбоцита, до сада није истраживан.

## **2.7. Методе истраживања**

### **2.7.1. Врста студије**

Планирана је клиничка, опсервациона студија пресека, током које ће се упоређивати тестирани параметри у експерименталној и контролној групи испитаника.

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

Испитаници укључени у истраживање испуњаваће све укључујуће и ниједан искључујући критеријум. Сви испитаници биће подељени у следеће групе: прву групу чиниће болесници код којих је дијагностикован улцерозни колитис и који су лечени имуносресивном терапијом, у другој групи биће оболели који су лечени адалимумабом, трећу групу чиниће оболели који су лечени инфликсимабом, док ће четврта група испитаника бити здраве контроле. Истраживачи ће се у потпуности придржавати принципа Добре клиничке праксе током истраживања, а истраживање ће претходно одобрити надлежни етички комитет.

I Прву подгрупу експерименталне групе испитаника чиниће оболели од улцерозног колитиса који су лечени имуносупресивном терапијом

II Другу подгрупу чиниће испитаници оболели од улцерозног колитиса који су лечени адалимумабом.

III Трећа подгрупа биће састављена од испитаника оболелих од улцерозног колитиса који су лечени инфликсимабом.

IV Контролну групу чиниће здрави испитаници.

Током истраживања сви истраживачи ће се у потпуности придржавати принципа Добре клиничке праксе, док ће истраживање претходно бити одобрено од надлежног етичког комитета.

### 2.7.3. Узорковање

У студију ће бити укључени сви испитаници који испуњавају све укључујуће критеријуме, а немају ниједан искључујући критеријум.

#### Укључујући критеријуми су:

- 1) *За експерименталне групе:* постављена дијагноза улцерозног колитиса на основу ендоскопског прегледа колона и патохистолошког налаза биопсија узетих током ендоскопског прегледа колона, а у складу са критеријумима *Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis* из 2017. године (19).
- 2) *За контролну групу:* испитаници без клиничких и биохемијских параметара који указују на улцерозни колитис
- 3) Потписан добровољни пристанак за учешће у студији.

#### Искључујући критеријуми су:

- 1) испитаници млађи од 18 година, труднице, дојиље и особе са лимитираном правном одговорношћу и смањеним когнитивним способностима
- 2) испитаници са хроничним и малигним болестима и/или терапијом која може утицати на испитиване параметре
- 3) инфекција и инфективни синдроми два месеца пре и у тренутку истраживања

Испитивање ће бити обављено током посета пацијента истраживачком центру, а у складу са следећим протоколом:

**Посета 1.** Током ове посете пацијентима са постављеном дијагнозом улцерозног колитиса биће обављене следеће процедуре:

- У складу са принципима Добре клиничке праксе, биће обављен разговор о природи истраживања и биће објашњен образац Добровољног пристанка, пре спровођења следећих процедура. Пацијенту и евентуално његовим пратиоцима биће достављен образац Добровољног пристанка уз омогућено довољно времена да га прочитају. У случају



пристанка на учешће у истраживању, пацијент (или његов законски заступник) ће потписати и датирати два примерка обрасца Доброволног пристанка, а исто ће учинити и главни истраживач

- Потом ће бити обављен разговор са пацијентом, који ће бити у складу са стандардизованим упитником и прикупиће се анамнестички подаци (лични административни подаци, медицинска лична и породична анамнеза)
- Још једном ће бити размотрени укључујући и искључујући критеријуми и уколико пацијент задовољава све укључујуће и нема ни један искључујући критеријум, биће даље опсервиран у истраживању и биће му заказана следећа посета.
- Пацијентима ће бити речено да донесу узорке јутарње столице за следећу посету и биће им дата посуда за столицу.
- Пацијентима ће бити објашњено да у било ком тренутку могу да напусте истраживање, а биће искључени из истраживања у случају тежег погоршања улцерозног колитиса и/или витално угрожавајућих кардиоваскуларних манифестација и потребе за хитнијим увођењем терапије (антиагрегациони и антикоагулантни лекови, инхибитори фосфодиестеразе, кортикостероиди, имуносупресиви, биолошка терапија)

**Посета 2.** Током ове посете биће спроведене следеће процедуре:

- Пласирање хепаринизоване пластичне каниле у кубиталну вену и узорковање узорака крви:
  - 10 ml пуне крви за издвајање серума (ред епрувета) за одређивање биохемијских анализа: *SE*, *CRP*, серумског *Fe*, феритина, сатурације трансферина (*Fe*/трансферин)
  - 3,5 ml пуне крви са антикоагулансом (левендер епрувета) за анализу комплетне крвне слике са леукоцитарном формулом
  - 10 ml пуне крви са антикоагулансом (левендер епрувета) за одређивање агрегације тромбоцита
  - Пацијент доноси на дан посете јутарњу столицу у претходно дату посуду за столицу

- Биће обављен преглед столице на амебе, паразите, ламблије, копрокултуру, *Clostridium difficile*, фекални калпротектин

Пацијенту ће бити заказана Посета 3 и биће објашњен начин припреме за ендоскопски преглед колона.

**Посета 3.** Пацијент долази адекватно припремљен за ендоскопски преглед колона у заказаном термину. Током ове посете изводе се следеће процедуре:

- Извођење ендоскопског прегледа колона и опис резултата у складу са стандардном медицинском праксом
- Узимање узорака ткива слузнице колона (најмање 5) током прегледа ради патохистолошке анализе.

#### **2.7.4. Варијабле**

**Независне варијабле:** улцерозни колитис

**Зависне варијабле:** тежина болести, клиничко-патохистолошки налаз, концентрације биохемијских параметара у серуму, агрегабилност тромбоцита

**Збуњујуће варијабле:** старост >55 година, конзумирање никотина, пол

**Одређивање комплетне крвне слике, биохемијских анализа и анализа столице** биће урађени у Централној биохемијској лабораторији КЦ Крагујевац.

**Одређивање агрегабилности тромбоцита** тестом базираним на агрегацији тромбоцита; Агрегометрија отпором пуне крви (*Impedance whole blood aggregometry – WBA*) је тест који дозвољава процену функције тромбоцита користећи антикоагулисану пуну крв као средину без обраде узорка. Заснован је на принципу да се активирани тромбоцити држе преко њихових површинских рецептора на вештачке површине две електроде, унутар узорка пуне

крви, постављене на одређено растојање између њих. Агрегација тромбоцита се процењује откривањем повећања електричног отпора генерисане агрегацијом других тромбоцита на оне фиксиране на електроде. Стога, смањујући тренутни интензитет, електрични отпор се повећава. Степен повећања отпора је забележен у Омима. *WBA* има две важне предности: 1) коришћење мале количине пуне крви у којој су присутне све субпопулације тромбоцита и 2) без манипулације узорка без активације тромбоцита, што резултира брзом анализом функције тромбоцита. Одређивање агрегабилности тромбоцита биће одрађено у хематолошкој лабораторији Клинике за хематологију.

### **Одређивање клиничког, ендоскопског и патохистолошког скорa**

Сваком испитанику из експерименталне групе оболелих биће постављена дијагноза улцерозног колитиса на основу ендоскопског прегледа колона и патохистолошког налаза биопсија узетих током ендоскопског прегледа колона, а у складу са критеријумима *Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis* из 2017. године (19). Клиничка активност болести код оболелих од улцерозног колитиса ће бити одређена према важећим стандардима *Trueloves* и *Witss-a* (11), ендоскопски скор ће се процењивати *Mayo* ендоскопским субскором (12), а патохистолошки стадијум болести ће се проценти *Geboes* скором (13).

**2.7.5. Снага студије и величина узорка** Снага студије је одређена помоћу статистичког програма *G\*Power*. Величина узорка је израчуната на основу података о вредностима агрегабилности тромбоцита публикованих у студији сличног дизајна. Студијски узорак је израчунат узимајући  $\alpha$  као 0.05 и снагу студије од 0.8 за *Student's-t* тест (два независна узорка), поредећи групе међу собом (у оба смера), према статистичком програму *G\*Power*. На основу претпоставке која захтева највећи узорак, односно очекиване најмање разлике у испитиваним параметрима између експерименталних и контролних група, утврђен је број испитаника према групама и он износи 18 за сваку од група. За потребе овог истраживања биће укључене четири групе од по 20 испитаника, укупно 80. Испитивање ће обухватити временски период до сакупљања 20 испитаника у свакој од група. Овакав узорак студије

претпоставља утврђивање статистички значајне разлике (*Mann-Whitney-U* тест за два независна узорка) између две групе, са снагом студије  $\geq 80\%$ .

#### 2.7.6. Статистичка обрада података

Статистичка обрада података ће бити коришћењем статистичког програма *SPSS* верзија 20. Најпре ће се испитати нормалност расподеле вредности (у зависности од величине узорка, одредиће се врста коришћеног теста). У случају правилне расподеле средњих вредности променљиве, користиће се параметарски *Student's-t* тест, док ће се непараметарски *Mann-Whitney* тест користити у случају неправилне расподеле. Ради одређивања зависности две описне променљиве користиће се *Fisher*-ов тест и Хи-квадрат тест ( $\chi^2$ ). Мултиваријантна бинарна логистичка регресија користиће се за испитивање утицаја више различитих променљивих на бинарну променљиву. Резултати ће се исказивати као средња вредност  $\pm$  стандардна грешка (*SE*). За статистички значајну разлику између група, сматраће се добијене вредности  $p < 0.05$ , док статистички веома значајна разлика сматраће се када је  $p < 0.01$ .

#### 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Ово истраживање би требало да утврди да ли и на који начин степен тежине болести (улцерозни колитис) утиче на маркере оштећења миокарда, као и да испита корелацију наведених параметара. Осим тога, испитаће се и утицај биолошке и имуносупресивне терапије на маркере оштећења миокарда. Очекивани резултати су да тежи степен улцерозног колитиса резултује у повишеним маркерима оштећења миокарда, а да биолошка и имуносупресивна терапија има повољан утицај на маркере оштећења миокарда. Истраживање ће требало допринети побољшању и егзактнијем дефинисању превентивних и терапијских мера у циљу смањења учесталости кардиоваскуларних догађаја и њиховог утицаја на морталитет пацијената са улцерозним колитисом.

## 2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Улцерозни колитис је инфламаторна болест црева која захвата дебело црево и карактерише је хронична, рекурентна инфламација, удружена и са убрзаним развојем кардиоваскуларних догађаја.

Кардиоваскуларне манифестације код пацијената са улцерозним колитисом, иако ретке, карактерише већа учесталост у поређењу са општом популацијом. Поред других фактора ризика и поремећај у броју и функцији тромбоцита је значајан фактор кардиоваскуларног морбидитета и морталитета. Ефекат биолошке и имуносупресивне терапије код пацијената оболелих од инфламаторних болести црева на агрегацију тромбоцита до сада није истраживан.

Циљ наше студије је да се испита агрегабилност тромбоцита код оболелих од улцерозног колитиса различите клиничке тежине пре и након терапије имуносупресивима и биолошком терапијом. Добијени резултати би требало да укажу да ли тежина болести утиче на агрегабилност тромбоцита и која терапија најповољније утиче на агрегабилност тромбоцита, а самим тим и на смањење кардиоваскуларних нежељених догађаја. Резултати наше студије требало би да омогуће ефикасније лечење улцерозног колитиса.

## Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се проф. др Наташа Здравковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина.

Проф. др Наташа Здравковић, 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 Наташе Здравковић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Acovic A, Simovic Markovic B, Gazdic M, Arsenijevic A, Jovicic N, Gajovic N, Jovanovic M, Zdravkovic N, Kanjevac T, Harrell CR, Fellabaum C, Dolicanin Z, Djonov V, Arsenijevic N, Lukic ML, Volarevic V. Indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent expansion of T-regulatory cells maintains mucosal healing in ulcerative colitis. *Therap Adv Gastroenterol* 2018; 11:1756284818793558.
2. Jovanovic M, Gajovic N, Jurisevic M, Simovic Markovic B, Maric V, Jovanovic M, Arsenijevic N, Zdravkovic N. Fecal sST2 correlates with disease severity of ulcerative colitis. *Vojnosanit Pregl* 2019; doi: 10.2298/VSP171225026J.
3. Vasovic M, Gajovic N, Brajkovic D, Jovanovic M, Zdravkovic N, Kanjevac T. The relationship between the immune system and oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review. *Cent Eur J Immunol* 2016; 41(3):302-310.
4. Simovic Markovic B, Jovanovic I, Volarevic V, Zdravkovic N, Jovanovic M, Zdravkovic N, Maric V, Arsenijevic N, Lukic ML. Potential inversely immunomodulatory roles of Galectin-1 and Galectin-3 in ulcerative colitis. *Wulfenia* 2016; 23(9):188-205.
5. N.D. Zdravkovic, I.P. Jovanovic, G.D. Radosavljevic, A.N. Arsenijevic, N.D. Zdravkovic, S.Lj. Mitrovic, N.N. Arsenijevic. Potential Dual Immunomodulatory Role of VEGF in Ulcerative Colitis and Colorectal Carcinoma. *Int J Med Sci* 2014; 11(9): 936-947.
6. Maric V, Jovanovic M, Zdravkovic N, Jovanovic M, Gajovic N, Jurisevic M, Jovanovic M, Jovanovic I. Increased IL-33 and IL-17 in colorectal carcinoma patients with severe disease. *Ser J Exp Clin Res* 2018. doi:10.2478/sjecr-2018-0034.

7. Jovanovic M, Zdravkovic N, Jovanovic I, Radosavljevic G, Gajovic N, Zdravkovic N, Maric V, Arsenijevic N. TGF- $\beta$  as a marker of ulcerative colitis and disease severity. Ser J Exp Clin Res 2017; doi: 10.1515/sjecr-2017-0019.
8. Zivic J, Radovanovic D, Spasić M, Zdravković N. Extraintestinal manifestations of the eye in patients with inflammatory bowel diseases. Med J (Krag) 2017; 51(1): 22-26.
9. Zdravković N, Jovanović I, Radosavljević G, Zdravković N, Mitrović S, Arsenijević N. Potential pro-inflammatory role of VEGF in patients with Crohn's disease. Ser J Exp Clin Res 2015; 16(4): 319-326

#### **4. Научна област дисертације**

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална фармакологија

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

**Проф. др Предраг Ђурђевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник комисије

**Проф. др Маријана Станојевић Пирковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија, члан;

**Проф. др Александра Сокић Милутиновић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Саша Перић, 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 Саше Перића, под називом: „Модулација одговора агрегације тромбоцита имуносупресивном и биолошком терапијом, код пацијената са активним улцерозним колитисом“ и одобри њену израду.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Предраг Ђурђевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник

*Prof. dr Predrag Durđević*  
internista hematolog

Проф. др Маријана Станојевић Пирковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија, члан;

*Prof. dr*  
Marijana Stanojević Pirković  
Molekularne biokemije

Проф. др Александра Сокић Милутиновић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

*Aleksandra Sokić Milutinović*

У Крагујевцу, 25.06.2021. године