

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

07. 10. 2020			
Објект	ИМП	Сектор	Катедра
05	8566		

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу о формирању Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације**

Веће за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, на седници одржаној 09.09.2020. године, донело је одлуку број IV-03-594/35 о формирању Комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата Слађане Теофилов и предложеног ментора за израду докторске дисертације под називом „Повезаност полиморфизама гена укључених у процес коагулације са тромбозом дубоких вена и плућном емболијом“, у следећем саставу:

1. **Доц. др Данијела Тодоровић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, председник
2. **Доц. др Владимир Здравковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. **Проф. др Зоран Тодоровић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, Клиничка фармакологија и токсикологија, члан

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

**2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

**2.1. Кратка биографија кандидата**

Слађана Теофилов рођена је 1967. године у Зубином Потоку, Република Србија. Гимназију је завршила 1985. године у Косовској Митровици, а Природно-математички факултет, смер Биологија, 1990. године на Универзитету у Приштини. Специјализацију из медицинске генетике завршила је 1999. године на Медицинском факултету у Новом Саду. Докторске студије на Факултету медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, уписала је октобра 2014. године.

Слађана Теофилов је од 1993. до 1999. године била запослена на Гинеколошко акушерској клиници у Клиничко-болничком центру Приштина, а од 2000. године ради у Клиничком Центру Црне Горе, Подгорица. Од октобра 2004. године начелник је Одељења за генетику, у Центру за медицинску генетику и имунологију, Клинички Центар Црне Горе, Подгорица.

У оквиру пројекта Progetto Tiorcas, Campo Baso, 2006. године завршила је курс молекуларне генетике у Италији.

## **2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације**

**Наслов:** „Повезаност полиморфизама гена укључених у процес коагулације са тромбозом дубоких вена и плућном емболијом“

**Предмет:** Утврђивање повезаности присуства полиморфизама FVHR2 A6755G (rs6027), FII A19911G (rs3136516), MTHFR C677T (rs1801133), PAI1 4G/5G (rs1799762), FSAP G1601A (rs7080536) и FXIII-A G102T (rs 5985) и ризика од настанка венске тромбозе.

**Хипотеза:** Учесталост варијантних алела полиморфизама FVHR2 A6755G, FII A19911G, MTHFR C677T, PAI1 4G/5G, FSAP G1601A и FXIII-A G102T значајно је већа код пацијената са венским тромбоемболизмом у поређењу са здравим испитаницима. Притом, пацијенти код којих је детектовано истовремено присуство већег броја варијантних алела испитиваних полиморфизама имају већу вероватноћу за понављање ВТЕ у односу на носиоце варијације на само једном гену.

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

Као први аутор Слађана Теофилов објавила је један рад у целини у домаћем часопису M23 категорије, чиме је успунила услов за пријаву докторске тезе:

1. **Teofilov S, Magić Z, Ostojić T, Bulatović M, Miljanović O.** Association of FII prothrombin, FV Leiden and MTHFR gene polymorphisms in the Montenegrin patients with venous thromboembolism. *Vojnosanit Pregl* 2020; doi: 10.2298/VSP190402086T. **M23**

## **2.4. Преглед стања у подручју истраживања**

Венски тромбоемболизам (ВТЕ) је сложено обољење које настаје синергизмом стечених и генетичких фактора ризика. За одржавање нормалне хемостазе неопходна је равнотежа између про- и антиромботичких процеса, па поремећај било које карике нарушава неопходну равнотежу, са последицом прекомерне коагулације или хеморагије. Познато је да структурне промене на нивоу гена одговорних за синтезу и активност специфичних фактора коагулације, који учествују у хемостатском одговору, повећавају ризик за настанак венске тромбозе. Присуство неких варијантних алела може да промени експресију гена, што даље може да утиче на смањену или повећану синтезу и/или активност протеина укључених у процес хемостазе и да повећава ризик за настанак ВТЕ. Иако су објављени бројни радови о повезаности појединих генских полиморфизама и ВТЕ, постоје и опречни резултати, нарочито у вези са MTHFR C677T и PAI1 4G/5G. Такође је познато и да учесталост ових полиморфизама у здравој популацији варира у различитим географским регионима, а уочене су и разлике у оквиру етничких група.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

**Значај истраживања:** С обзиром да је ВТЕ болест са мултифакторском основом и да представља значајан здравствени проблем, потребно је прецизније препознавање и свеобухватно разумевање што већег броја фактора ризика, како би превенција и лечење ВТЕ били што успешнији. С обзиром на то да у литератури нема много студија у којима су истовремено испитиване, поред већ препознатих и рутински испитиваних варијација FV G1691A (rs6025) и FII G20210A (rs1799963), и FVHR2 A6755G, FII A19911G, MTHFR C677T, PAII 4G/5G, FSAP G1601A и FXIII-A G102T код пацијената са ВТЕ, од студије се очекује да покаже да ли постоји значајна повезаност појаве ВТЕ и присуства испитиваних полиморфизама, појединачно и комбиновано са већ препознатим генетичким факторима ризика. Истовремено, очекује се утврђивање учесталости ових полиморфизама у здравој популацији.

**Циљ истраживања:** Главни циљ овог истраживања је да утврди да ли, поред FV G1691A (rs6025) и FII G20210A (rs1799963), присуство и других полиморфизама утиче на ризик од настанка венске тромбозе, и то: FVHR2 A6755G (rs6027), FII A19911G (rs3136516), MTHFR C677T (rs1801133), PAII 4G/5G (rs1799762), FSAP G1601A (rs7080536) и FXIII-A G102T (rs5985). Остали циљеви биће утврђивање присуства и учесталости стечених предиспонирајућих фактора за испољавање тромбозе у групи пацијената са ВТЕ и у контролној групи здравих испитаника који нису имали тромбоемболијске епизоде, утврђивање разлике у дистрибуцији генотипова и алела анализираних генских полиморфизама у односу на пол испитаника у обе испитиване групе, утврђивање учесталости генотипова и алела испитиваних полиморфизама код оболелих од ВТЕ и код здравих испитаника без тромбоемболијских епизода, утврђивање разлике у дистрибуцији генотипова и алела анализираних полиморфизама код пацијената са различитим типовима ВТЕ и здравих испитаника без тромбоемболијских епизода, утврђивање удруженог ефекта испитиваних полиморфизама и стечених фактора ризика на појаву ВТЕ, као и утврђивање повезаности истовременог присуства већег броја полиморфизама са животном доби испољавања болести и са понављањем болести.

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Објављено је много студија у којима су се истраживачи бавили испитивањем учесталости полиморфизама гена који кодирају факторе коагулације и фибринолизе код пацијената са ВТЕ. Мета-анализа података из 4 кохортне и 8 студија типа случај-контрола, које су укупно укључиле преко 7,5 хиљада испитаника са дијагностикованим ВТЕ, преко 52,5 хиљаде контрола и преко 6,5 милиона анализираних полиморфизама, утврдила је 9 генских локуса повезаних са настанком ВТЕ, укључујући гене који кодирају протромбин (FII) и фактор коагулације V(FV). Такође, велики број студија бавио се испитивањем повезаности ВТЕ са варијацијама гена за метилен-тетрахидрофолат редуктазу (MTHFR), инхибитор активатора плазминогена (PAII), активирајућу протеазу фактора VII (FSAP) и фактор стабилизације

фибрина (FXIII). Поред варијација FV G1691A и FII G20210A, које су већ препознате као значајни фактори предиспозиције за развој ВТЕ, испитивани су и други полиморфизми у овим генима, али њихова улога још увек није потврђена. Иако су објављени бројни радови о повезаности појединих полиморфизама и ВТЕ, постоје и опречни резултати, нарочито у вези са MTHFR C677T и PAII 4G/5G. Такође је познато и да учесталост ових полиморфизама у здравој популацији варира у различитим географским регионима, а уочене су и разлике у оквиру етничких група.

## **2.7. Методе истраживања**

### **2.7.1. Врста студије**

Клиничка опсервациона, ретроспективно-проспективна, случај-контрола студија.

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

У ово истраживање биће укључено око 200 испитаника оба пола, који ће бити сврстани у две приближно једнаке групе. Случајеви ће бити пацијенти који су на основу важећих дијагностичких алгоритама имали бар једну епизоду ВТЕ, а контроле здрави испитаници који до тренутка када су прихватили учешће у студији нису имали тромбоемболијске епизоде болести, ни друге болести које би се могле третирати као фактор ризика за испољавање ВТЕ.

Истраживање ће се спроводити у Центру за медицинску генетику и имунологију Клиничког центра Црне Горе. Узорци крви за генотипизацију и подаци о социодемографским карактеристикама и стеченим факторима ризика биће прикупљени од пацијената који су се, односно који ће се, у периоду од јануара 2017, у склопу редовне дијагностичке процедуре, након једног или више тромботичких догађаја и сумње на наследну склоност ка тромбози, тестирати на присуство FV G1691A и FII G20210A. За прикупљање података о социодемографским карактеристикама и стеченим факторима ризика користиће се упитник. Учесници контролне групе биће изабрани методом случајног избора из здраве популације, на бази добровољног пристанка, по полу и старости прилагођени групи случајева.

Студију је одобрио Етички комитет Клиничког центра Црне Горе (бр.03/01-5005/1), а спроводиће се у складу са важећом регулативом Добре клиничке праксе (Good Clinical Practice, GCP) и Хелсиншке декларације.

### **2.7.3. Узорковање**

Испитаници за групу случајева биће изабрани из протокола, од узастопних пацијената који су у Центру за медицинску генетику и имунологију Клиничког центра Црне Горе тестирани за факторе FV G1691A и FII G20210A, а у медицинској документацији имају верификовану дијагнозу ВТЕ. Приликом генетичког саветовања пацијентима ће бити понуђено учешће у

студији. Они који прихвате да се резултати њихових тестирања могу користити у научне сврхе и да се узорци крви и ДНК могу чувати за додатно испитивање, потписаће информисани пристанак и попунити упитник о осталим неопходним подацима.

Тестирање на присуство полиморфизама FVHR2 A6755G, FII A19911G, MTHFR C677T, PAII 4G/5G, FSAP G1601A и FXIII-A G102T код ових пацијената биће накнадно спроведено на узорцима преостале ДНК, која ће се прописно чувати замрзнута на  $-20^{\circ}\text{C}$ . Група случајева биће стратификована на основу 1) тога да ли су имали ВТЕ, 2) присуства коморбидитета и 3) времена појављивања ВТЕ: да ли се болест испољила пре 50-те године живота или касније. У односу на породичну анамнезу пацијенти ће се сврстати на оне са позитивном и оне са негативном породичном анамнезом за наследне тромбофилије. Поред овога, урадиће се и класификација према полу, животним стилевима и навикама.

Критеријум за искључивање из студијске групе биће непотпуност медицинске документације о присуству дијагнозе ВТЕ, трудноћа и присуство малигнитета.

#### **2.7.4. Варијабле које се мере у студији**

Као независне варијабле испитиваће се полиморфизми гена чији протеински производи имају значајну улогу у процесу коагулације и фибринолизе, и то FVHR2 A6755G, FII A19911G, MTHFR C677T, PAII 4G/5G, FSAP G1601A и FXIII-AG102T. За изолацију геномске ДНК из периферне крви користиће се комерцијални тест, а изолована ДНК чуваће се на  $-20^{\circ}\text{C}$  до анализе. За амплификацију жељених секвенци користиће се ланчана реакција полимеризације (енгл. polymerase chain reaction, PCR), методом алел-специфичног PCR (AS-PCR). Умножени узорци ДНК циљаних секвенци провераваће се електрофорезом на 2,5% агарозном гелу обојеном етидијум бромидом, уз визуелизацију под ултраљубичастим светлом.

Као зависне варијабле пратиће се дубока венска тромбоза и плућна тромбоемболија, а као коваријабле полиморфизми FV G1691A и FII G20210A, коморбидитети и други познати стечени фактори ризика за настанак ВТЕ.

#### **2.7.5. Снага студије и величина узорка**

Величина узорка за студију израчуната на основу учесталости хетерозиготног генотипа за FV G1691A као најзначајнијег наследног фактора ризика за тромбоемболијске болести (у ВТЕ-у је 15% до 40%, а у општој популацији 5% до 7%). На основу формуле за израчунавање величине узорка код  $\chi^2$  теста, употребом статистичког програма G\*power добијена је величина узорка од 102 испитаника по групи.

#### **2.7.6. Статистичка анализа**

Прикупљени подаци биће представљени коришћењем дескриптивне статистике, континуалне варијабле у облику средњих вредности и стандардних девијација, а варијабле

категоријског типа кроз процентуалну заступљеност. За статистичко тестирање нормалности расподеле користиће се Kolmogorov-Smirnov тест. У случају потврђивања нормалности, независни Т тест биће употребљен за поређење студијских група, у супротном користиће се Mann Whitney-ev U тест. За сваки испитивани полиморфизам, добијене учесталости генотипова и алела између испитиваних група, упоређиваће се  $\chi^2$  тестом, или Фишеровим егзактним тестом у случајевима када је број података мањи од 5.

Као мерило повезаности фактора ризика и исхода (могућа повезаност испитиваних полиморфизама с настанком ВТЕ), одређиваће се однос вероватноће (енгл. Odds Ratio, OR) са 95% интервалом поверења (енгл. Confidence Interval, CI). За испитивање утицаја сваког појединачног полиморфизма на настанак ВТЕ користиће се униваријантни регресијски модел, а мултиваријантним моделом за истовремено присуство више полиморфизама. Резултати логистичке регресије биће представљени помоћу OR са 95% интервалом поверења. Интеракција између генотипова и осталих предикторских варијабли биће испитана помоћу логистичке регресије или анализе коваријансе. Дефинисана статистичка значајност је  $p < 0,05$ , а резултати биће представљени табеларно и графички. За статистичку анализу података користиће се IBM SPSS 21.

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

Од студије се очекује да утврди који од испитиваних фактора има најзначајнију предиктивну вредност у појединачном и кумулативном деловању са већ познатим генетичким и стеченим факторима ризика за развој ВТЕ, и тиме молекуларно генетичко тестирање ових фактора промовише као неопходну дијагностичку анализу код особа са препознатим ризиком од наследних тромбофилија, са циљем адекватне и правовремене фармаколошке превенције.

## **2.9. Оквирни садржај дисертације**

Венски тромбоемболизам (ВТЕ) је сложено обољење које настаје интеракцијом стечених и генетских фактора ризик. У генетичке факторе ризика за настанак ВТЕ спадају и полиморфизми на нивоу једног нуклеотида у генима који кодирају про- и антикоагулантне факторе коагулације и факторе фибринолизе. Због мултифакторске основе ВТЕ, препознавање и свеобухватно разумевање што већег броја фактора ризика доприноси превенцији, успешнијем лечењу и бољем предвиђању ризика за настанак ВТЕ. Истраживање ће бити спроведено по типу студије случај-контрола, уз укључивање око 200 испитаника подељених у две групе. Прву групу сачињаваће око 100 пацијената са ВТЕ, а контролна група састојаће се од приближно толиког броја здравих испитаника, који до тренутка када су увршћени у ову студију нису имали тромбоемболијске епизоде болести. За генотипизацију полиморфизама FV G1691A (фактор V Leiden), FII G20210A (фактор II Phrothrombin), FVHR2 A6755G, FII A19911G, MTHFRC677T, PAII 4G/5G, FSAP G1601A (Marburg I) и FXIII-AG102T користиће се алел специфична ланчана реакција

полимеризације. Од студије се очекује да покаже да ли постоји значајна повезаност између ВТЕ и испитиваних поиморфизама гена чији су продукти директно или индиректно укључени у процес коагулације.

### 3. Предлог ментора

За менторе Комисија предлаже

1. проф. др Оливеру Миљановић, ванредног професора, примаријуса, специјалисту педијатрије, субспецијалисту клиничке генетике, Клинички центар Црне Горе, Медицински факултет, Универзитет Црне Горе, и
2. проф. др Наташу Ђорђевић, редовног професора, специјалисту клиничке фармакологије, Катедра за фармакологију и токсикологију, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу.

Оба предложена ментора поседују неопходне стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом и методом истраживања и испуњавају 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 Оливере Миљановић који су у вези са предметом и методом истраживања:

1. **Miljanović O**, Cikota-Aleksić B, Likić D, Vojvodić D, Jovićević O, Magić Z. Association of cytokine gene polymorphisms and risk factors with otitis media proneness in children. *Eur J Pediatr*. 2016;175 (6): 809-815
2. Zerjav Tansek M, Groselj U, Angelkova N, Anton D, Baric I, Djordjevic M, Grimci L, Ivanova M, Kadam A, Kotori V, Maksic H, Marginean O, Margineanu O, **Miljanovic O**, Moldovanu F, Muresan M, Nanu M, Samardzic M, Sarnavka V, Savov A, Stojiljkovic M, Suzic B, Tincheva R, Tahirovic H, Toromanovic A, Usurelu N, Tadej Battelin T. Phenylketonuria screening and management in southeastern Europe—survey results from 11 countries. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015; 10:68: 2-7.
3. Groselj U, Zerjav Tansek M, Smon A, Angelkova N, Anton D, Baric I, Djordjevic M, Grimci L, Ivanova M, Kadam A, Mulliqi Kotori V, Maksic H, Marginean O, Margineanu O, **Milijanovic O**, Moldovanu F, Muresan M, Simona Murko S, Nanu M, Repic Lampret B, Samardzic M, Sarnavka V, Savov A, Stojiljkovic M, Suzic B, Tincheva R, Tahirovic H, Toromanovic A, Usurelu N. Newborn screening in southeastern Europe. *Mol Genet Metabol* 2014; 113 (1–2): 42–45.
4. Peric A, Vojvodic D, V. Peric A, Radulovic V, **Miljanovic O**. Correlation Between Cytokine Levels in Nasal Fluid and Scored Clinical Parameters in Patients with Nasal Polyposis. *Indian J Otolaryng. Head Neck Surg* 2013; 65(S2): S295–S300.

5. Vojvodić D, **Miljanović O**, Đurđević D, Francuski J, Gatarić S, Stanojević I, Obradović D, Šubatović M, Filipović N. Effects of different anaesthetics agents on GM-CSF, MCP1, IL1 alpha and TNF alpha levels in rat sepsis model. *Acta Veterinaria* 2013, 63 (2-3): 125-36.
6. **Miljanovic O**, Magić Z, Teofilov S, Bulatović M, Likić D, Vojvodić D, Dakić T. Association of thrombophilia with adverse pregnancy outcomes. *Giorn It Ost Gin* 2013; 35(1): 279-281.
7. **Miljanovic O**, Dakić T, Teofilova S, Vojvodić D, Magic Z, Likic D. The FII 2021G→A, FV Laiden and MTHFR 677C→T polymorphisms and the risk of pregnancy loss, fetal malformations and chromosomal abnormalities. *MD-Medical Data* 2013; 5(3): 223-229.
8. **Miljanovic O**. (2014). Contribution of medical genetics advances to better human procreative outcome. *MD-Medical Data* 2014; 6(2): 159-164.
9. Magić Z, **Miljanović O**. Etički aspekti primene savremenih tehnologija u medicine. *Medicinski zapisi* 2015; 64 (1): 24-29.
10. **Miljanović O**. Značaj ispitivanja etiologije multifaktorskih bolesti: Model istraživanja polomorfizama gena. *Medicinski zapisi* 2011, 60 (2): 13 – 26.

Радови проф. др Наташе Ђорђевић који су у вези са предметом и методом истраживања:

1. Jurisic V, Vukovic V, Obradovic J, Gulyaeva LF, Kushlinskii N, **Djordjevic N**. EGFR polymorphism and survival of NSCLC patients treated with TKIs: a systematic review and meta-analysis. *J Oncol*. 2020;2020:1973241.
2. Radosavljevic I, Stojanovic B, Spasic M, Jankovic S, **Djordjevic N**. *CFTR* IVS8 poly-T variation affects severity of acute pancreatitis in women. *J Gastrointest Surg*. 2019; 23:975–981.
3. **Djordjevic N**, Radmanovic B, Cukic J, Baskic D, Djukic-Dejanovic S, Milovanovic D, Aklillu E. Cigarette smoking and heavy coffee consumption affecting response to olanzapine: the role of genetic polymorphism. *World J Biol Psychiatry* 2018 Dec 4:1-53.
4. Jurisic V, Obradovic J, Pavlovic S, **Djordjevic N**. Epidermal growth factor receptor gene in non small cell lung cancer – the importance of promoter polymorphism investigation. *Anal Cell Pathol*. 2018;2018:6192187
5. Aklillu E, Carrillo JA, Makonnen E, Bertilsson L, **Djordjevic N**. N-Acetyltransferase-2 (NAT2) phenotype is influenced by genotype-environment interaction in Ethiopians. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(7):903-911.
6. Radmanovic B, Djukic-Dejanovic S, Milovanovic DR, **Djordjevic N**. Cigarette smoking and heavy coffee drinking affect therapeutic response to olanzapine. *Srp Arh Celok Lek*. 2018;146(1-2):43-7.



7. **Djordjevic N**, Boccia S, Adany R. Editorial: Translation of genomic results into public health practice. *Front. Public Health - Health Economics* 2018 May 25;6:156.
8. **Djordjevic N**, Jankovic SM, Milovanovic JR. Pharmacogenetics and pharmacokinetics of carbamazepine in children. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2017;42(5):729-44.
9. Jurisic V, Obradovic J, Tosic N, Pavlovic S, Kulic M, **Djordjevic N**. Effects of DMSO, glycerol, betaine and their combinations in detecting single nucleotide polymorphisms of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene promoter sequence in non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients. *J Pharmaceut Biomed Anal* 2016; 128: 275–9.
10. Dragas Milovanovic D, Milovanovic JR, Radovanovic M, Radosavljevic I, Obradovic S, Jankovic S, Milovanovic D, **Djordjevic N**. The influence of CYP2C8\*3 on carbamazepine serum concentration in epileptic pediatric patients. *Balkan J Med Genet* 2016; 19(1): 21-8.
11. Mugosa S, **Djordjevic N**, Djukanovic N, Protic D, Bukumiric Z, Radosavljevic I, Boskovic A, Todorovic Z. Factors affecting the development of adverse drug reactions to  $\beta$ -blockers in hospitalized cardiac patient population. *Patient Prefer Adher* 2016; 10: 1461-9.
12. Obradovic J, **Djordjevic N**, Tosic N, Mrdjanovic J, Stankovic B, Stanic J, Zaric B, Perin B, Pavlovic S, Jurisic V. Frequencies of EGFR single nucleotide polymorphisms in non-small cell lung cancer patients and healthy individuals in the Republic of Serbia: a preliminary study. *Tumor Biol.* 2016;37(8):10479-86.
13. **Djordjevic N**, Milovanovic DD, Radovanovic M, Radosavljevic I, Obradovic S, Jakovljevic M, Milovanovic D, Milovanovic JR, Jankovic S. CYP1A2 genotype affects carbamazepine pharmacokinetics in children with epilepsy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(4):439-45.
14. Mugosa S, **Djordjevic N**, Bukumiric Z, Djukanovic N, Cukic J, Radosavljevic I, Baskic D, Protic D, Zdravkovic M, Todorovic Z. PREDICT score and CYP2C19 polymorphism independently predict lack of efficacy of clopidogrel in cardiology patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2016;43(3):379-81.
15. Aklillu E, **Djordjevic N**, Carrillo JA, Makonnen E, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M. High CYP2A6 enzyme activity as measured by a caffeine test and unique distribution of CYP2A6 variant alleles in Ethiopian population. *OMICS* 2014;18(7):446-53.
16. Obradovic J, Jurisic V, Tosic N, Mrdjanovic J, Perin B, Pavlovic S, **Djordjevic N**. Optimization of PCR conditions for amplification of GC-rich EGFR promoter sequence. *J Clin Lab Anal.* 2013; 27 (6): 487–93.
17. **Djordjevic N**, Carrillo JA, van den Broek MPJ, Kishikawa J, Roh HK, Bertilsson L, Aklillu E. Comparisons of CYP2A6 genotype and enzyme activity between Swedes and Koreans. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013; 28(2): 93-7.
18. **Djordjevic N**, Carrillo JA, Roh HK, Karlsson S, Ueda N, Bertilsson L, Aklillu E. Comparison of N<sub>7</sub>acetyltransferase-2 enzyme genotype-phenotype and xanthine

- oxidase enzyme activity between Swedes and Koreans. *J Clin Pharmacol* 2012; 52(10):1527-34.
19. **Djordjevic N**, Bogojevic J, Kostic M. Alcohol consumption among adolescents in Kraljevo, Serbia. *Cent Eur J Med* 2011; 6(3): 363-71.
  20. **Djordjevic N**, Carrillo JA, Ueda N, Gervasini G, Fukasawa T, Suda A, Jankovic S, Aklillu E. N-acetyltransferase-2 (NAT2) gene polymorphisms and enzyme activity in Serbs: unprecedented high prevalence of rapid acetylators in a white population. *J Clin Pharmacol* 2011; 51: 7: 994-1003.
  21. **Djordjevic N**, Ghotbi R, Jankovic S, Aklillu E. Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption is associated with the CYP1A2 -163C>A polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(7):697-703.
  22. **Djordjevic N**, Carrillo JA, Gervasini G, Jankovic S, Aklillu E. In vivo evaluation of CYP2A6 and xanthine oxidase enzyme activities in the Serbian population. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(6): 571-8.

#### **4. Научна област дисертације**

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална интерна фармакологија.

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

1. **Доц. др Данијела Тодоровић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, председник
2. **Доц. др Владимир Здравковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. **Проф. др Зоран Тодоровић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, Клиничка фармакологија и токсикологија, члан

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

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


Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Слађане Теофилов под називом „Повезаност полиморфизама гена укључених у процес коагулације са тромбозом дубоких вена и плућном емболијом“ и одобри њену израду.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Доц. др Данијела Тодоровић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, председник

  
.....

4. **Доц. др Владимир Здравковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

  
.....

5. **Проф. др Зоран Тодоровић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, Клиничка фармакологија и токсикологија, члан

  
.....

У Крагујевцу, ..... 2020. године