

25. 10. 2023

05. 19575

1. Одлука већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу број IV-03-681/55 од 14.09.2023. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Ђокић Бојана**, под називом: „Ефикасност примене моноклонских антитела који блокирају дејство имуноглобулина класе Е или модулишу активност еозинофилних леукоцита код пацијената са тешком астмом“.

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

1. **Проф. др Марина Петровић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. **Доц. др Војислав Ђупурдија**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан;
3. **Проф. др Ивана Станковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу 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:

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације:

Кандидат **Бојан Ђокић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1 Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Бронхијална астма представља глобално здравствено оптерећење, са више од 300 милиона оболелих широм света. Процењује се да 5 до 10% пацијената са астмом има неконтролисану болест упркос лечењу по кораку 5 према препорукама Глобалне иницијативе за астму (*engl.* Global Initiative for Asthma, GINA). Ови пацијенти и поред примењене поменуте терапије имају честа погоршања болести која изискују употребу оралних кортикостероида (*engl.* Oral corticosteroids, OCS) или сталну примену OCS у циљу контроле симптома, па се класификују у посебну категорију тзв. тешку астму. Дијагноза поменутог ентитета астме се може поставити тек када су претходно искључена стања попут лоше адхеренце, неадекватне употребе инхалера и нелечених коморбидитета. Тешка астма се на основу помоћничких Т2-лимфоцита (*engl.* T helper cells-Th2) презентује различитим фенотиповима и ендотиповима, а развој биолошке терапије омогућује персонализован приступ сваком пацијенту. Коморбидитети од значаја у тешкој астми који могу компликовати ток болести су гојазност, хронични риносинуситис, носна полипоза, гастроурефлуксна болест, али и старија животна доб и конзумација дувана.

Клинички фенотипови астме, настали као резултат интеракције генетских фактора и фактора окружења, обухватају две различите форме: Th2 ‘high’ и Th2 ‘low’ фенотип. Th2 high фенотип се класификује у три различите групе: 1. еозинофилна алергијска астма са раним почетком, 2. еозинофилна или неалергијска астма са касним почетком; 3. аспирином индукована бронхијална астма. С друге стране, Th2 low фенотип је повезан са неутрофилном или пауци-гранулоцитном инфламацијом уз производњу низа инфламаторних цитокина (IL-8, IL-17, IL-2, стромални лимфопоедин тимуса, IL-25, IL-33). Ендотип Th2 high астме (алергијска или неалергијска еозинофилна

астма) се одликује производњом инфламаторних цитокина (доминантно интерлеукина 4 IL-4, али и IL-5 и IL-13 (*engl.* Interleukin, IL) и имуноглобулина класе E (*engl.* Immunoglobulin E, IgE) од стране Th2 и урођених лимфоидних ћелија групе 2 који су покренути различитим стресорима. Као последица имунског одговора долази до прекомерне експресије пехарастих ћелија, повећане секреције слузи и повећања бронхијалне хиперреактивности.

У клиничком раду од непроцењивог значаја су биомаркери (до сада познато четири), који се користе у идентификацији пацијената са ендотиповима Th2 астме који предвиђају тежину болести али се користе и за процену одговора на биолошку терапију. Одређивање броја еозинофилних леукоцита (Ео) у спутуму сматра се ``златним стандардом`` Th2 биомаркера (са граничном вредношћу преко 2%). Број Ео у периферној крви, који доказано корелира са нивоом Ео у спутуму, представља најчешће коришћени предиктивни биомаркер за Th2 high астму. Одређивање фракције азот оксида у издахнутом ваздуху (*engl.* Fractional exhaled nitric oxide, FeNO) је такође од значаја јер преко 20ppb предвиђа постојање еозинофилне астме и значајан је у праћењу одговора на биолошку терапију. Вредност серумског IgE се користи као маркер атопије и директно корелира са озбиљношћу астме и код одраслих и код деце. Еозинофилни катјонски протеин (*engl.* Eosinophil cationic protein, ECP) би могао бити користан у предвиђању одговора на биолошку терапију, али је потребно више истраживања.

Избор биолошке терапије се не заснива само на одређивању биомаркера већ и на клиничким карактеристикама пацијента. Тренутно у нашој земљи су расположива наведена три моноклонска антитела за лечење тешке астме: 1. Омализумаб, хуманизовано рекомбинантно моноклонско анти-IgE антитело, инхибира везивање слободног серумског IgE за површински рецептор високог афинитета (*engl.* High-affinity IgE receptor, FcεRI) на мастоцитима. 2. Реслизумаб, хуманизовано моноклонско антитело анти-IL5, узрокује смањење еозинофила у периферној крви. 3. Бенрализумаб, моноклонско антитело мишјег порекла које везује алфа ланац IL-5 рецептора (*engl.* anti-IL-5 receptor, anti-IL-5R) што доводи до ћелијски посредоване цитотоксичности зависне од антитела и скоро потпуног исцрпљивања еозинофила у коштаном сржи, крви и периферним ткивима. Тешка астма обухвата мали проценат свих пацијената са астмом, али представља значајан терет болести са високим морталитетом, морбидитетом и трошковима лечења.

У последњих пет година учињен је велики помак у разумевању основних патофизиолошких механизма, фенотипова и ендотипова што је довело до револуционарних промена у лечењу тешке астме, применом биолошке терапије.

2.2 Процена научног доприноса крајњег исхода рада

Од непроцењивог је значаја препознавање пацијената са тешком астмом, а одређивање биомаркера омогућује персонализовани приступ сваком пацијенту. Од резултата истраживања се очекује да покажу ефикасност примене моноклонских антитела који блокирају дејство имуноглобулина класе E или модулишу активност еозинофилних леукоцита код ових пацијената који ће бити праћени у једногодишњем и двогодишњем периоду. Додатно, од резултата се очекује да покажу удео свих биомаркера који се испитују као и њихово међусобно преклапање. Такође, резултати би требали да покажу корелацију биомаркера са ефикасношћу примене биолошке терапије. Такође, од значаја је и праћење контроле присутних коморбидитета који могу имати утицај на исход примене биолошке терапије.

2.3 Наслов, циљ(еви) и хипотеза(е) докторске дистертације

Наслов: „Ефикасност примене моноклонских антитела који блокирају дејство имуноглобулина класе E или модулишу активност еозинофилних леукоцита код пацијената са тешком астмом“

Циљеви: Основни циљ исраживања је да се код пацијената са дијагнозом тешке астме процени одговор на биолошку терапију.

У складу са основним циљем специфични циљеви су:

1. испитати демографске карактеристике (пол, старост, старост у време постављене дијагнозе, индекс телесне масе (*engl.* Body Mass Index, BMI), пушачке навике) и клиничке карактеристике (основне биохемијске анализе, коморбидитети) оболелих од тешке астме;
2. дефинисати фенотипове и ендитипове на основу биомаркера (Eo, IgE, FeNO, ECP);
3. проценити ефекат биолошке терапије на клиничке параметре (тестови плућне функције, број егзацербација, број Eo, ниво FeNO) након једногодишњег и двогодишњег лечења биолошком терапијом;
4. испитати корелацију између примене OCS пре започињања лечења са применом OCS након једногодишњег и двогодишњег периода лечења биолошком терапијом;
5. испитати корелацију између примене ICS пре започињања лечења са применом ICS након једногодишњег и двогодишњег периода лечења биолошком терапијом;
6. истражити повезаност биолошке терапије и контроле болести коришћењем упитника специфичних за астму (*engl.* Asthma Control Test, ACT и Asthma Control Questionnaire ACQ) након једногодишњег и двогодишњег периода лечења;
7. проценити квалитет живота пре започете примене биолошке терапије и након једногодишњег и двогодишњег лечења;
8. одредити разлоге прскида и променс биолошке терапије;
9. анализирати факторе који су повезани са ефектом примене биолошке терапије.

Хипотезе:

1. доза и учесталост примене OCS код пацијената са тешком астмом је значајно већа пре примене биолошке терапије;
2. вредности биомаркера инфламације су повишени код болесника са тешком астмом;
3. примена биолошке терапије код пацијената са тешком астмом значајно поправља параметре плућне функције, редукује тешке егзацербације а тиме и стопу морталитета и поправља квалитет живота;
4. постоји разлика у клиничком одговору на примену биолошке терапије.

2.4 Методе истраживања

2.4.1. Врста студије

Истраживање је дизајнирано као ретроспективно-проспективна, опсервациона неинтервенцијска студија. Пацијенти би били подељени у две групе и то на пацијенте са алергијском тешком астмом (на терапији анти IgE биолошким агенсом) и на пацијенте са еозинофином тешком астмом (на терапији анти IL-5R и анти IL-5 биолошким агенсима). Клинички подаци за упоредну анализу обављену између две групе, као и период пре и после примене биолошке терапије унутар групе обухватили би тестове плућне функције, вредности Eo у периферној крви, вредности IgE у серуму, дозу ICS и OCS, број погоршања болести и скорове за тежину астме.

2.4.2. Популација која се истражује

У истраживање ће бити укључени адултни пацијенти са задовољеним критеријумима за тешку астму према препорукама Америчког торакалног удружења и Европског респираторног друштва (*engl.* American Thoracic Society/ European Respiratory Society, ATS/ERS) који су праћени током

једногодишњег и двогодишњег периода примене биолошке терапије у Клиници за пулмологију, Универзитетског клиничког центра Крагујевац. Према ATS/ERS препорукама за дијагнозу тешке астме потребно је присуство једног од два 'major' и два од седам 'minor' критеријума.

Major критеријуми за тешку астму:

1. трајна или скоро трајна употреба OCS (више од шест месеци током године);
2. лечење високим дозама ICS);

Minor критеријуми за тешку астму:

1. потреба за свакодневним коришћењем лекова за контролу симптома поред ICS (LABA, LAMA, LTRA, теофилински препарати)
2. симптоми астме који захтевају употребу краткоделујућих бета 2 агониста свакодневно или скоро сваког дана;
3. спирометријски документована перзистентна опструкција дисајних путева форсирани експиријумски волумен у првој секунди (FEV1) нижи од 80% од предвиђеног, дневна варијација вршног експиријумског протока (енгл. Peak expiratory flow, PEF) више од 20%;
4. једна или више посета служби хитне помоћи због погоршања астме током године;
5. три или више кура OCS током године;
6. тренутно погоршање након редукције дозе ICS-а или OCS-а за мање од 25%;
7. скоро фаталан астма догађај у прошлости.

2.4.3. Узорковање

Укључујући критеријуми:

1. узраст ≥ 18 година;
2. потврђена дијагноза тешке астме према претходно наведеним ATS/ERS препорукама;
3. испуњена индикација за примену биолошке терапије;

-индикација за омализумаб: вредност серумског IgE ≥ 100 IU/L, позитиван кожни тест на перенијални инхалациони алерген (*Dermatophagoides pteronyssinus*), FEV1 нижи од 80% од предвиђеног, учестали дневни симптоми, честа ноћна буђења због астме и честа употреба SABA;

-индикација за реслизумаб и бенрализумаб:

1. број Ео у периферној крви $\geq 300/\mu\text{L}$ на почетку терапије и са ≥ 2 егзацербације у претходној години;
2. број Ео у периферној крви $\geq 150/\mu\text{L}$ на почетку терапије и са ≥ 1 егзацетрбацијом у претходној години са хроничном применом OCS;

Искључујући критеријуми:

1. претходна дијагноза хроничне опструктивне болести плућа;
2. активни пушачи;
3. тешка бубрежна и јетрина инсуфицијенција;
4. прекомерно повећана вредност IgE (>1500 U/ml) и постављена сумња на бронхопулмоналну аспергилозу;
5. алергијска преосетљивост на компоненте лека;

6. трудноћа и рани постпартални период.

Од свих испитаника који испуњавају критеријуме за тешку астму и код којих је започето лечење биолошком терапијом биће затражен писани информисани пристанак уз пуну обавештеност. Писани информисани пристанак ће обезбедити лекар који учествује у лечењу ових пацијената. По потписаном информисаном пристанку прикупиће се детаљни анамнестички и демографски подаци, а из електронске медицинске документације пацијената пратиће се клиничке карактеристике пре и након лечења биолошком терапијом.

2.4.4. Варијабле које се мере у студији

I Социо-демографски подаци и подаци о придруженим болестима

У демографским карактеристикама оболелих ће бити описани пол, старост, индекс телесне масе (*engl. Body mass index, BMI*), као и старост при постављању дијагнозе бронхијалне астме. У односу на старосну доб када је постављена дијагноза астме пацијенти ће бити подељени у следеће групе: астма отпочела у детињству (пре осамнаесте године живота), астма у одраслом добу (после осамнаесте године живота) и астма у старијем животном добу (после педесете године живота). Биће прикупљени подаци о пушачким навикама испитаника (бивши и непущач).

Кроз антропометријско мерење биће израчунат BMI који ће бити изражен кроз однос телесне масе (kg) и квадрата телесне висине (m). Сходно резултату пацијенти ће бити категорисани у три групе: потхрањени (испод 18,5), нормална телесна маса (од 18,5 до 24,9), прекомерна телесна маса (од 25 до 29,9) и гојазност (од и преко 30);

Анализом ће бити обухваћени следећи коморбидитети: хронични риносинуситис, гастрорефлуксна болест, анксиозност и депресија, полипоза носа, гојазност, бронхиектазије, Sleep apnea синдром, дијабетес мелитус тип 2, атопијски дерматитис, алергија на аспириин, учестале респираторне инфекције, Churg-Straus синдром.

II Клинички симптоми

Клинички симптоми који су повезани са контролом болести биће прикупљени кроз упитнике који процењују степен контроле болести: АСТ и АСQ.

АСТ се састоји од 5 ставки са 5 опција одговора који су у вези са проценом различитих параметара повезаних са контролом астме у претходне 4 недеље. Ставке се односе на ограничења дневне активности због астме, присуство дневних симптома, постојање ноћних буђења, употребу лекова за спасавање и субјективну перцепцију контроле астме. Питања су оцењена са 1 (најлошије) до 5 (најбоље). Збир резултата класификује контролу астме као: неконтролисана астма (< 19 поена), контролисана астма (20–24 поена) и оптимално контрола болест (25 поена) (21). Овај упитник ће бити коришћен на три посете, иницијално на почетку увођања биолошке терапије, након годину дана лечења и након две године лечења.

АСQ састоји се од 7 ставки као најважнијих показатеља за контролу астме у претходних 7 дана. Од пацијената ће бити затражено да одговоре на првих 6 питања (буђење ноћу, симптоми при буђењу, ограничење активности, кратак дах, појава визинга и употреба SABA) на 7-бодовној скали (од 0 без тегоба до 6 максималне тегобе). Особље клинике ће попуњавати одговор на седмо питање које се односи на вредност форсираног експиријумског волумена у првој секунди добијеног током спирометрије. Збир резултата ће се класификовати као добро контролисана астма (скор до 1,5) и лоше контролисана астма (скор од и преко 1,5) (21). Овај упитник ће бити коришћен током три посете, иницијално на почетку увођања биолошке терапије, након годину дана лечења и након две године лечења.

III Лабораторијске анализе

Током све три посете (иницијалне када се планира увођење биолошке терапије, након годину дана и након две године од почетка лечења биолошком терапијом) испитаницима ће се узимати узорци крви из периферне вене, у запремини од 10 ml, према важећим стандардима за биохемијске анализе и узорци крви у запремини од 3ml у епрувету са антикоагулансом EDTA. Након узорковања и обележавања узорака, крв без коагуланса ће се центрифугирати, а одвојен серум ће се користити за непосредно одређивање биохемијских параметара. Лабораторијске анализе ће обухватити следеће параметре: број еозинофила леукоцитарној формули, вредности IgE, ЕСР и биохемијске анализе (уреа, креатинин, натријум, калијум, аланин-трансминаза и аспартат-трансминаза). Сходно резултатима вредност Ео преко 300/ μL ће се сматрати повишеним, а *cut-off* вредности IgE преко 100 U/ml ће се сматрати валидним при иницијалној процени. Биохемијске анализе ће се обавити у Централној лабораторији УКЦ Крагујевац.

IV Испитивање плућне функције

Спирометријско испитивање плућне функције ће бити обављено од стране квалификованог техничара из кабинета за спирометрију, коришћењем спирометра Master Screen Pneumo Jaeger, Germany, према ревидираним ATS/ERS смерницама из 2019. Процена оштећења плућне функције ће се анализирати мерењем форсираног експиријумског волумена у првој секунди (FEV1) и форсираног виталног капацитета (FVC) као и њиховог међусобног односа (FEV1/FVC). Сва мерења плућне функције ће бити изражена у процентима предвиђених вредности и апсолутним вредностима у милилитрима. Испитивање плућне функције ће се спровести током све три посете (иницијално при увођењу биолошке терапије и након једногодишње и двогодишње терапије у циљу праћења промене FEV1) у Кабинету за плућну функцију, Клинике за пулмологију, УКЦ Крагујевац. Вредност FEV1 је измерено након укидања бронходилататора у одговарајуће дугом времену (≥ 6 сати за SABA, односно ≥ 12 сати за LABA и LAMA)

За мерење концентрације FeNO користиће се хемилуминисцентни анализатор (Model LR 2000; Logan Research, Rochester, Kent, UK) осетљивости на 1–5000 ppb NO са резолуцијом од 0,3 ppb и временом одзива од $< 0,5$ секунди. Мерења ће бити извршена након удаха до тоталног плућног капацитета (TLC) са спорим издахом кроз тефлонску цев широког пречника до преостале запремине. Притисак издаха од 3 (0,4) mmHg одржан је визуелним приказом експираторног тока, чиме се искључује контаминација носа NO. Узорковање NO анализатором ће бити вршено преко бочне руке са константном брзином протока од 250 ml/min. Мерење NO је извршено на крају издаха када су нивои NO и CO₂ постигли стабилну плато фазу, што представља алвеоларно узорковање. Мерења ће се обавити најмање два пута и забележиће се највећи од два конкордантна читавања ($\pm 5\%$). Употреба краткоделујућих β 2 агониста пре тестирања није била ограничена. На основу вредности NO пацијенти ће бити подељени у три групе: нормалне вредности NO (ниже од 25ppb), умерено повишене (од 25 до 50ppb) и изразито повишене (преко 50ppb).

V Егзацербације и потреба за OCS и ICS

Клинички значајно погоршање астме ће бити дефинисано као симптоми погоршања који захтевају лечење OCS-а, посетама хитним службама или хоспитализације због астме.

Подаци о дозама OCS-а и ICS-а ће се добити из лекарских извештаја на почетку терапије и након годину и две године од почетка примене биолошке терапије. Такође, нежељена дејства OCS-а ће бити прикупљена из специјалистичких извештаја. Подаци о броју погоршања пре и након започињања биолошке терапије биће добијени из лекарских извештаја.

Пацијенти ће бити класификовани као потпуни одговор на терапију (complete responders) уколико буду испунили било који од следећа три критеријума: 1. $\geq 50\%$ смањење клинички значајних егзацербација, 2. $\geq 50\%$ смањење дозе оралних кортикостероида, 3. повећање FEV1 за ≥ 120 ml и повећање АСТ скорa за ≥ 3 .

Анализираће се подгрупа пацијената који су прешли са једног биолошког лека на други због субоптималног одговора након процене лечећег пулмолога.

VI Процена квалитета живота

Упитник квалитета живота астме (*engl. Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ*) је развијен да би се измерила функционална оштећења са којима се суочавају одрасли са астмом. Обухвата 32 ставке у четири домена (симптоми, ограничење активности, емоционалне сметње и утицаји из окружења). Резултати се крећу од 1-7, са вишим резултатима који указују на бољи квалитет живота. Сва питања су скорована од 1 до 7, а резултат је средња вредност могућих одговора на сва питања и појединачних скорова за све четири области. 'Минимална значајна разлика' представља промену у скору од 0.5 и то како за поједине области тако и за укупан скор, промена од 1.0 се сматра умереном, а већа од 1.5 великом променом квалитета живота. Упитник ће бити попуњен на све три посете.

2.4.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка израчуната је помоћу програма G power, при чему су постављени почетни параметри: снага студије 80%, вероватноћа грешке првог типа (α) од 0.05 за двосмерно тестирање хипотезе, при чему су у студији сличног дизајна забележене просечне вредности АСТ скорa пре почетка третмана 13 а након третмана 18. Уз такве параметре, добијена је потребна величина узорка од минимум 25 испитаника. Због здравственог значаја истраживања планира се да узорак обухвати укупно 100 испитаника.

2.4.6. Статистичка анализа

Континуални параметри представљени су средњим вредностима, стандардним девијацијама и медијанама. Атрибутивни параметри представљени су учесталостима и процентима. Нормалност расподеле континуалних варијанти испитивана је Shapiro-Wilk или Kolmogorov-Smirnov тестом у зависности од величине испитиваних група испитаника. Упоредивање вредности континуалних параметара између два узорка вршено је Mann-Whitney и Студентовим т-тестом (у зависности од нормалности расподеле распоређених варијабли). У зависности од нормалности расподеле утврђивање повезаности континуалних варијанти утврђивано је Pearsonovim (r) или Spearmanovim (r) коефицијентом линеарне корелације. Pearsonovim χ^2 тестом, а по потреби, у случају табела контингенције 2×2 , коришћен је Mantel-Haenszelov или Fisherov тест тачне вероватноће за поређење учесталости и расподеле модалитета атрибутивних параметара. Утврђивање предиктабилности независних параметара зависне дихотомне варијабле утврђивано је униваријантном логистичком регресионом анализом. Статистичка обрада података обављена је програмом SPSS 17.0, као минимални статистички значајна вредност коришћена је $p < 0,05$.

2.5. Значај истраживања за развој науке

На основу анализе податка из литературе можемо да претпоставимо да ће код пацијената са тешком астмом који су на терапији биолошким лековима доћи до редукције броја егзацербација, поправљања параметара плућне функције као и редукције примене како оралних тако и инхалационих кортикостероида. Подаци из ранијих радова такође показују да свичовање са једне на другу врсту биолошке терапије доводе до редукције егзацербација. Само 14% пацијената се описује као "complet - super responders" на биолошку терапију, 69% су partial responders док остатак уопште не одреагује повољно на дату биолошку терапију. Очекујемо да откријемо и разлоге неадекватног одговора на биолошку терапију. Са вишеструко доступним биолошким опцијама, персонализованим приступом биолошком лечењу и свичовању терапије могу се побољшати исходи код пацијената са тешком астмом.

Значај студије се огледа у постизању потпуне контроле тешке астме применом биолошких лекова као и побољшању квалитета живота пацијената са астмом до нивоа који одговара здравој популацији.

2.6. Ображложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

На основу досадашњих истраживања учињен је велики помак у разумевању тешке астме. На територији наше земље још увек нису рађена истраживања која прате ефекте лечења биолошком терапијом пацијената са тешком астмом.

Клиничка форма и ток тешке астме у вези је са мноштвом фактора, попут демографских и клиничких карактеристика, као и фенотипа и ендотипа пацијената, а адекватан одабир пацијената је кључ успеха примене биолошке терапије. Сходно томе основни циљ истраживања је да се процени одговор на биолошку терапију током једногодишњег и двогодишњег праћења пацијената. Прегледом литературе, постоји јако мали број "real-life" студија које прате ефекат биолошке терапије, као и фактора који доприносе њеном неуспеху. Већ је напоменуто да само 14% пацијената има комплетан одговор на биолошку терапију, док 69% има парцијални одговор на терапију, док су студије које се баве дугорочним ефектима биолошке терапије јако инсуфицијентне.

На основу прегледа доступне литературе и свакодневног праћења пацијената са тешком астмом који се лече биолошком терапијом постављена је хипотеза да долази до поправљања параметра плућне функције, редукције тешких егзацербација, али и варијабилан одговор на биолошку терапију. Овим истраживањем очекује се да се потврди хипотеза о поправљању симптома, клиничких знакова и редукција примене оралних кортикостероида у терапији.

Истраживање ће дати одговор на следећа кључна питања:

- који су фенотипови и ендотипови болесника са тешком астмом на нашим просторима;
- који биомаркери имају превагу у учесталости и како њихово преклапање утиче на контролу болести, али и исход лечења биолошком терапијом;
- који су предиктивни фактори неуспеха примене биолошке терапије, као и разлоге за свичовање са једне на другу биолошку терапију,
- колико се поправља квалитет живота болесника након једногодишњег и двогодишњег праћења.

С обзиром на наведене чињенице, као и даље недовољних података из "real-life" студија и инсуфицијентних истраживања пацијената на територији Републике Србије, мишљења смо да би спроведено истраживање овакве тематике могло да допринесе у разјашњењу недоумица, као и да би било од великог научног значаја и практичне користи у свакодневном клиничком раду.

2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата

Бојан Ђокић рођен је 19.01.1987.године у Крагујевцу. Након завршене основне школе "Радоје Домановић" у Крагујевцу, уписао је Медицинску школу са домом ученика „Сестре Нинковић“ коју је завршио са одличним успехом. Факултет медицинских наука у Крагујевцу уписао је школске 2006/2007 године, а завршио 2012.године са просечном оценом 8,58. Школске 2013/2014 године уписао је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, смер Експериментална и клиничка интерна медицина, где је положио све испите предвиђене планом и програмом, а усмени докторски испит положио 27.06.2023.године.

Од 2014. до 2019. године је обављао волонтерски рад у Клиници за пулмологију УКЦ Крагујевац, а од децембра 2019.године је стално запослен у поменутој клиници. 2016.године уписао Специјалистичке студије из области Интерне медицине на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, а специјалистички испит положио 14.07.2022.године са оценом 5. Активно обавља рад у Клиници за пулмологију, посебно интересовање му је тешка астма.

2.7.1. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

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

Ђокић В, Đonović N, Tadić B, Nikolić D. Factors and estimation of risk for cardiovascular diseases among patients in primary Health Care in Central Serbia. Cent Eur J Public Health. 2015;23(3):195-199.

3.0 Предлог ментора

За ментора докторске дисертације предлаже се Доц.др Љиљана Новковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина. Предложени наставник 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

Доц.др Љиљана Новковић

Радови у часописима индексираним на SCI листи:

1. Cekerevac I, Turnic TN, Draginic N, Andjic M, Zivkovic V, Simovic S, Susa R, **Novkovic Lj**, Mijailovic Z, Andjelkovic M, Vukicevic V, Vulovic T, Jakovljevic V. Predicting Severity and Intrahospital Mortality in COVID-19: The Place and Role of Oxidative Stress. Oxid Med Cell Longev. 2021; 2021:6615787
2. Lazarević T, Petrović D, **Novković Lj**, Janićijević K, Janićijević Petrović M, Vujić A, Ljujić B, Sazdanović M, Kovačević Z. Assessment of volemia status using ultrasound examination of the inferior vena cava and spectroscopic bioimpedance in hemodialysis patients. Vojnosanit Pregl 2022; 79(5): 456–464.
3. Djokovic D, Nikolic M, Muric N, Nedeljkovic I, Simovic S, **Novkovic Lj**, Cupurdija V, Savovic Z, Vuckovic-Filipovic J, Susa R, Cekerevac I. Cardiopulmonary Exercise Test in the Detection of Unexplained Post-COVID-19 Dyspnea. Int Heart J. 2021;62(5):1164-1170.
4. Nikolic M, Simovic S, **Novkovic Lj**, Jokovic V, Djokovic D, Muric N, Bazic Sretenovic D, Jovanovic J, Pantic K, Cekerevac I. Obesity and sleep apnea as a significant comorbidities in COVID-19 - A case report. Obes Res Clin Pract. 2021;15(3):281-284.
5. **Novković Lj**, Čekerevac I. Pneumothorax in a patient with pneumonia caused by SARS-CoV-2: A case report. Vojnosanit Pregl 2021; 78(3): 361-365.

4. Научна област дисертације

Медицина

5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Марина Петровић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. Доц. др Војислав Ћупурдија, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан;
3. Проф. др Ивана Станковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Ђокић Бојана, Комисија закључује да кандидат 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 је јасна и прецизна. Ради се о оригиналном научном делу.

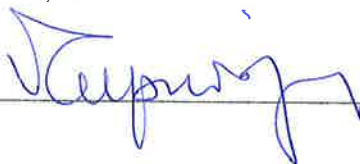
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Ђокић Бојана под називом „**Ефикасност примене моноклонских антитела који блокирају дејство имуноглобулина класе Е или модулишу активност еозинофилних леукоцита код пацијената са тешком астмом**“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. Проф. др Марина Петровић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник



2. Доц. др Војислав Ђупурдија, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан



3. Проф. др Ивања Станковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина, члан