

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
ИЗБОРНОМ ВЕЋУ

### 1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број **01-8835/3-3**, од **01.12.2010.** године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Мирјане Веселиновић, под називом:

**„Процена функције ендотела и васкуларног ремоделовања код пацијената са реуматоидним артритисом“**

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Драган Ђурић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија
2. **Проф. др Владимир Љ. Јаковљевић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија
3. **Проф. др Немања Дамјанов**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина.

#### 2.1. Кратка биографија кандидата

**Др Мирјана Веселиновић** (рођена Савић), рођена је у Крагујевцу 28. 02. 1974. године. Основну школу “Свети Сава“ завршила у Баточини са одличним успехом. Средњу медицинску школу “Сестер Нинковић“ у Крагујевцу завршила школске године 1991/92 и матурирала са одличним успехом. Медицински факултет у Крагујевцу уписала 1992/93 године и дипломирала 1998. године са просечном оценом на основним студијама 9,17 (девет и седамнаест). Специјалистичке студије из области Интерне медицине уписала 1999/2000. године на Медицинском факултету у Крагујевцу, а дана 14.07.2004. године је положила специјалистички испит из Интерне медицине са оценом одличан. Ужу специјализацију из Реуматологије уписала 2005/06 године и 09.01.2008. године одбранила рад уже специјализације. Последипломске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала 1998/99 године. Трећу годину докторских академских студија, смер Реуматологија уписала 2006.године и положила усмени докторански испит 2010. године са оценом 10 (десет).

**Др Мирјана Веселиновић** је почела да ради као доктор опште медицине 1998-1999. године у Дому здравља Баточина. Следеће школске године је радила као стручни сарадник на Медицинском факултету у Крагујевцу. Од 2000. године ради на Одељењу реуматологије Интерне клинике КЦ Крагујевац, као лекар на специјализацији, па затим као лекар специјалиста интерне медицине (од 2004. године) и субспецијалиста реуматологије (од 2009. године). Тренутно је шеф Одсека за запаљенски реуматизам и системске болести везивног ткива. Од 2009. године ради као сарадник Медицинског факултета у Крагујевцу у звању асистента за ужу научну област Интерна медицина

## 2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

**Наслов:** „Процена функције ендотела и васкуларног ремоделовања код пацијената са реуматоидним артритисом“

**Предмет:** Утврђивање промена на ендотелним ћелијама и њиховој функцији изазваних реуматоидним артритисом.

### Хипотезе:

- 1) Делови кардиоваскуларног система код болесника са реуматоидним артритисом паралелно мењају своју функцију и структуру
- 2) Висока активност реуматоидног артритиса позитивно корелира са повећањем дебљине интима-медија комплекса каротидних артерија
- 3) Висока активност реуматоидног артритиса позитивно корелира са успореном релаксацијом брахијалне артерије током реактивне хиперимије
- 4) Повишене вредности биохемијских маркера запаљења су могући предиктори развоја атеросклерозе

## 2.3. Подобност кандидата

Кандидаткињи је објављен један рад у целини за штампу у рецензираном часопису, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

- Savić M, Kučević I, Ranković A, Radisavljević M, Azanjac A, Jakovljević V. Oxidative stress in Rheumatoid arthritis: results of a clinical study. *Medicus* 2005; 6(2): 80-81.

## 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Реуматоидни артритис је хронично обољење где инфламација доводи до бола, отока и деформација зглобова. Најчешће су захваћени ситни зглобови шака и стопала. Код болесника са реуматоидним артритисом постоји висока учесталост кардиоваскуларних болести и акутних коронарних догађаја. Висок коморбидитет кардиоваскуларних болести код пацијената са реуматоидним артритисом не може се објаснити традиционалним факторима ризика. У посебном су ризику жене које имају позитиван реуматоидни фактор. ЕУЛАР (The European League Against Rheumatism) је 2010. године издао и препоруке за болеснике са реуматоидним артритисом и запаљенским артритисима који имају повишен кардиоваскуларни ризик.

Уочено је да реуматоидни артритис и атеросклероза имају сличности у запаљенском и имунолошком одговору. Атеросклероза је водећи узрок смртности у свету, а запаљење доприноси настанку атеросклеротских промена у крвним судовима. Поред тога, високе вредности показатеља запаљења у крви (CRP, Интерлеукин-6, Фибриноген) су добри предиктори кардиоваскуларних догађаја. Иницијални настанак атеросклерозе лежи у ендотелној дисфункцији, те стога истраживање ендотела има велики научни и практични значај.

## **2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области**

### *Циљеви:*

Утврдити какве промене реуматоидни артритис изазива на ендотелним ћелијама и њиховој функцији:

1. У смислу акутног одговора у регулацији васкуларног тонуса (ефекти на функцију периферног артеријског ендотела)
2. У смислу хроничног утицаја у смислу регулације структуре артеријског зида (ефекти на функцију и структуру каротидне артерије)
3. Међусобне повезаности ових параметара у смислу глобалног одговора кардиоваскуларног система код болесника са реуматоидним артритисом
4. Испитивање повезаности циркулишућих маркера ендотелне дисфункције са параметрима запаљења и степеном активности реуматоидног артритиса

### *Значај.*

Функционална способност ендотела периферних артерија за ендотел-зависном релаксацијом (ефекат реактивне хиперемije) значајно опада код болесника са реуматоидним артритисом. Васкуларно ремоделовање је процес који је убрзан код болесника са реуматоидним артритисом и манифестује се у виду значајног задебљања интима-медија комплекса каротидне артерије и значајним повећањем индекса крутости. На великом броју испитаника показано је да су најважнији показатељи успорене ендотел-зависне дилатације брахијалне артерије старост, маркери хроничне инфламације и високосензитивни Ц-реактивни протеин. Ултразвучна процена ендотелне дисфункције брахијалне артерије је одлична, безболна метода у прогностичком и дијагностичком смислу. Ови резултати указују на потребу за превенцијом атеросклерозе код болесника са реуматоидним артритисом.

## **2.6. Веза са досадашњим истраживањима**

Појам ендотелне дисфункције се односи на смањено стварање и/или ослобађање азот монооксида (NO), поремећену вазорегулаторну улогу, задобијање проинфламаторних и протромбичних својстава ендотелних ћелија и поремећај у регулацији васкуларног раста и ремоделовања. Како је ендотелна дисфункција реверзибилан поремећај са значајним прогностичким капацитетом, све су бројнији докази који упућују на потребу за укључивањем процене ендотелне дисфункције у рутинску праксу. Методе за њену процену до сада нису добиле клиничку валидност.

## 2.7. Методе истраживања

Истраживање је дизајнирано као студија пресека.

### *Испитаници*

Студијски испитаници ће бити регрутовани у периоду од 6 месеци и биће укључено 20 пацијената оба пола са постављеном дијагнозом реуматоидног артритиса (ACR /American College of Rheumatologist/ ревидирани критеријуми за реуматоидни артритис) и започетим лечењем, који су нормотензивни и нису дијабетичари. У студију ће бити укључено и 20 здравих испитаника сличног пола и старости као пацијенти и са сличним факторима ризика за кардиоваскуларне болести, укључујући менопаузу за жене и породичну историју кардиоваскуларних болести. Критеријуми искључења за обе групе ће обухватати: личну анамнезу о исхемијској болести срца, високи крвни притисак, шећерну болест, повишене нивое холестерола и триглицерида у крви, рану менопаузу, присуство кардиоваскуларних болести у породици. За пацијенте са реуматоидним артритисом критеријуми за искључење биће и ако у терапији користе високе дозе кортикостероида, већу дозу од 10мг дневно и податак да узимају или су били на биолошкој терапији. Испитаници ће бити укључени у студију ако COX2 инхибиторе или нестероидне антиинфламаторне лекове узимају само повремено. Пацијенти са реуматоидним артритисом морају да имају одређену сличну базичну терапију да би могли да их укључимо у студију: преднизолон у малим дневним дозама 10мг или мање, Метотрексат, антималярике (Chloroquin или Hidroksichloroquin) и Сулфасалазин, као монотерапија или у комбинацији. Лечење свих пацијената је започето одмах после постављања дијагнозе реуматоидног артритиса.

Испитаници неће узимати храну најмање 12 сати пре студије, конзумирати пића која садрже кофеин најмање 12 сати пре студије, узимати препарате витамина Ц 4-6 сати пре студије.

### *Протокол*

Испитаницима ће бити узета детаљна анамнеза и обављен физикални преглед. Степен активности/болести биће верификован преко индекса DAS 28 (Disease Activity Score). Овај индекс користи 4 параметра: бол и оток зглобова, седиментацију еритроцита и визуелну аналогну скалу бола која је субјективна процена болесника.

У узорцима крви биће одређени параметри повезани са ендотелном дисфункцијом и оксидативним стресом: нитрити ( $\text{NO}_2^-$ ), супероксид анјон радикал ( $\text{O}_2^-$ ), водоник пероксид ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), индекс липидне пероксидације (TBARS). Крв ће бити узимана у вакуумске епрувете са цитратом, а основна обрада узорака састојаће се од одвајања еритроцита од плазме центрифугирањем (10 мин на 5000 rpm, 4°C). Исталожени еритроцити се ресуспендују и три пута исперу физиолошким раствором уз центрифугирање 10 минута на 5000 rpm, а затим замрзну на  $-20^\circ\text{C}$  до анализе. Одређивање концентрације наведених биохемијских параметара вршиће се спектрофотометријски.

Биохемијске анализе крви укључиваће и одређивање: глукозе, ККС, урее, кратинина, CRP-а, седиментације, фибриногена, холестерола, триглицерида,

реуматоидног фактора, анти ССР антитета, вон Вилебрандовог фактора и индекса атеросклерозе.

Процена ендотелне функције биће вршена ултразвучном дијагностиком. Испитивање ендотелне функције брахијалне артерије подразумева употребу апарата за ултразвук који је опремљен високо-фреквентном сондом (7-12 MHz). Испитаник лежи на лежима и након одмора од 10 минута мери се проток и дијаметар брахијалне артерије. Након тога, манжетна тензиметра се постави на надлактицу испитаника и напумпа се до 300 ммХг у трајању од 3 минута када се брахијална артерија оклудира. Непосредно после попуштања манжетне региструје се проток и дијаметар брахијалне артерије.

Преглед каротидних артерија подразумева одређивање дебљине интима-медија комплекса путем ултразвучног прегледа. Испитаник лежи на лежима, и из одговарајућег положаја се прегледа васкуларном сондом доступни део заједничке каротидне артерије. Сва мерења се понављају у више од пет срчаних циклуса.

Поједини параметри биће добијени директно током ултразвучног прегледа, други ће бити добијени анализом кривуље протока, а неки ће бити изведени одређеним математичким операцијама.

#### *Статистичка обрада података*

Статистичка обрада података биће рађена у статистичком пакету *SPSS 10.0 for Windows*. Тестирање значајности разлике између група биће, у зависности од расподеле, вршено Т-тестом или Mann -Whitney тестом. Поред ових тестова биће коришћени и други тестови као секундарна анализа. Такви тестови су нпр. Сох-ов пропорционални модел (за одређивање утицаја коваријабли на секундарни исход – појава било ког нежељеног кардиоваскуларног догађаја), уни- и мултиваријантна анализа варијансе,  $\chi^2$  тест за тестирање разлике категоријалних варијабли између група и корелациона анализа за тестирање повезаности појединачних варијабли.

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

Уколико се потврди радна хипотеза, у студији се очекујемо добијање високог степена корелације степена активности болести реуматоидног артритиса са смањеном функционалном способношћу ендотела за ендотел-зависном и ендотел-независном релаксацијом, као и задебљањем интима-медија комплекса и значајним повећањем индекса крутости каротидне артерије.

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

Истраживање ће бити дизајнирано као студија пресека. Испитаницима ће након ноћног поста бити узети узорци крви ради анализе параметара оксидативног стреса и осталих биохемијских анализа, а затим ће им бити одрађен физикални преглед. Након добијања информација потребних за израчунавање DAS 28 индекса испитаници ће бити подвргнути прегледима за процену ендотелне функције. Испитивање ендотелне функције биће вршено ултразвучном сондом, а састојаће се од мерења протока и дијаметра брахијалне артерије пре и након оклузије, ради процене брзине њене релаксације током реактивне хиперемije. Потом ће испитаницима васкуларном сондом бити прегледана каротидна артерија.

## 2.10. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Примењена физиологија и Интерна медицина – реуматологија

## 2.11. Научна област чланова комисије

3. **Проф. др Драган Ђурић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска физиологија
4. **Проф. др Владимир Љ. Јаковљевић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија
5. **Проф. др Немања Дамјанов**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина.

## Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова кандидат др Мирјана Веселиновић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитује утицај реуматоидног артритиса на ендотелне ћелије и њихову функцију.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Мирјане Веселиновић бити од великог научног и практичног значаја, да се свеобухватно сагледају корелације између реуматоидног артритиса и ендотелне дисфункције.
4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидаткиње др Мирјане Веселиновић под следећим називом „**Процена функције ендотела и васкуларног ремоделовања код пацијената са реуматоидним артритисом**“ и одобри њену израду.

## **Предлог ментора**

За ментора се предлаже **Проф. др Драган М. Ђурић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија, а за коментора **Проф. др Владимир Љ. Јаковљевић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија

**Проф. др Драган Ђурић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија

---

**Проф. др Владимир Љ. Јаковљевић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија

---

**Проф. др Немања Дамјанов**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина.

---

У Крагујевцу, 25. 01. 2011.