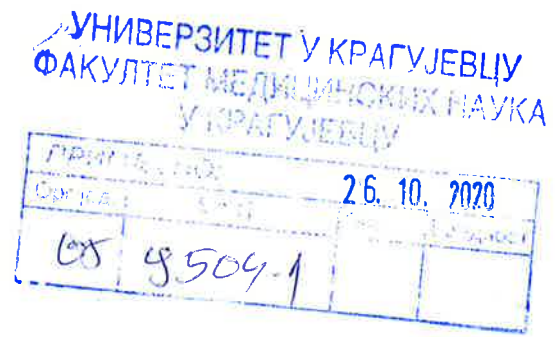


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-708/30 од 08.10.2020. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Софије Лугоње** под називом:

„Повезаност клиничких, биохемијских и имунских параметара атеросклерозе као предиктора кардиоваскуларног ризика код оболелих од улцерозног колитиса“

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

1. **Проф. др Владимир Живковић**, варедни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **Доц. др Александар Цветковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан;
3. **Проф. др Наташа Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Медицинска и клиничка биохемија*, члан.

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Софија Лугоња** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Софија Лугоња је рођена 19.09.1983. у Зрењанину, Србија. Основну школу „Соња Маринковић“ и Зрењанинску гимназију завршила је у Зрењанину са одличним успехом. Медицински факултет Универзитета у Београду је уписала 2002. године, а дипломирала 28.10.2009. године са просечном оценом 8,29. Школске 2012/2013. године уписала је Докторске академске студије, изборно подручје Клиничка и експериментална хирургија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Усмени докторски испит је положила 08.11.2013. године са оценом одличан 10. Специјалистички испит је положила 23.10.2018. на Медицинском факултету у Београду из Интерне медицине са оценом одличан. Школске 2009/2010. године уписала је академске специјалистичке последипломске студије на Медицинском факултету Универзитета у Београду на смеру Дигестивни ситем, а 28.03.2012. успешно је одбранила академски специјалистички рад под називом: Клиничке карактеристике гастроентеритиса код одојчета изазваног ротавирусом.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Повезаност клиничких, биохемијских и имунских параметара атеросклерозе као предиктора кардиоваскуларног ризика код оболелих од улцерозног колитиса“

Предмет: Испитивање међусобне повезаности клиничких, биохемијских и имунских варијабли атеросклерозе и процена њихове предиктивне моћи за процену кардиоваскуларног ризика код оболелих од улцерозног колитиса.

Хипотезе:

- Клиничко патохистолошке карактеристике улцерозног колитиса су у позитивној корелацији са присуством атеросклерозе;
- Концентрација испитиваних биохемијских параметара и проинфламацијских цитокина у серуму, је већа код оболелих од улцерозног колитиса са регистрованом атеросклерозом, у поређењу са контролном групом;
- Биохемијски параметри и проинфламацијски цитокини у серуму су присутни у већој концентрацији код оболелих од атеросклерозе у поређењу са контролном групом здравих испитаника.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Софија Лугоња, је објавила рад у целини у часопису категорије M51, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Lugonja S, Živić J, Zdravković N.** Clinical characteristics of rotavirus-induced gastroenteritis in infants. *Ser J Exp Clin Res.* 2020; doi: 10.2478/sjecr-2020-0003. **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Улцерозни колитис је инфламацијска болест црева коју карактерише хронична, рекурентна инфламација. Етиологија и патогенеза болести још увек није до краја позната. Патогенеза болести је мултифакторијална, условљена факторима средине, неадекватним имунским одговором, интестиналним антигенима (коменсалне бактерије) и генетском предиспозицијом. На основу досадашњих података, улцерозни колитис је резултат неадекватног имунског одговора домаћина на коменсалне микроорганизме, код особа са генетском предиспозицијом. Доминантне манифестације болести су цревне (бол, ректално крварење, тенезми) и системске (грозница, умор, губитак апетита и губитак телесне тежине). Инфламацијске болести црева могу дати широк спектар екстраинтестиналних манифестација (ЕИМ): хепатобилијарне, генитоуринарне, коштаномишићне, респираторне, офталмолошке, кожне и кардиоваскуларне. Учесталост ЕИМ креће се од 6-47%. Код 25% оболелих, ЕИМ су присутне пре дијагностиковања цревне болести. У склопу инфламацијских болести црева су често присутне кардиоваскуларне манифестације. Учесталост кардиоваскуларних болести међу оболелима од инфламацијских болести црева је незнатно већа од учесталости у општој популацији. Студије су показале да је распрострањеност традиционалних кардиоваскуларних фактора ризика изненађујуће ниска међу оболелима од инфламацијских болести црева. Кардиоваскуларне манифестације су последица различитих патогенетских механизма у чијој је основи имунски систем и могу се манифестовати као перикардитис, миокардитис, венски и артеријски тромбоемболизам, аритмије и поремећаји спроводљивости, инфективни ендокардитис, валвулопатија и *Takayasu* артеритис. Код оболелих од инфламацијских болести црева, ризик од венских и артеријских тромбоемболијских компликација је 1,7-5,5 пута већи него у општој популацији, са већом учесталошћу код

оболелих од улцерозног колитиса у поређењу са Кроновом болешћу. Смртност у вези са тромбоемболијом је два пута већи код болесника са инфламацијским болестима црева, у поређењу са општом популацијом. Ризик за настанак артеријске тромбоемболије код болесника са инфламацијским болестима црева је повећан, у поређењу са венском тромбоемболијом, са сличним стопама код оба ентитета инфламацијских болести црева. Артеријски тромбоемболијски догађаји су најчешћи у активној фази улцерозног колитиса. Најчешће манифестације су у виду срчаних (акутни инфаркт миокарда), церебралних (мождани удар) догађаја као и на нивоу црева (мезентерична исхемија). Учесталост код инфламацијских болести црева, у поређењу са општом популацијом је 1,2 пута већа за акутни инфаркт миокарда, 3,5 пута већа за мезентеричну исхемију и 1,2 пута већа за мождани удар.

Хронична инфламација и ендотелна дисфункција, доприносе и учествују у атерогенези, најважнијем фактору укљученом у артеријску тромбоемболију. Инфламацијски и хемостазни поремећаји доводе до иницијације и прогресије атеросклерозе.

Хронична инфламација се одржава помоћу неколико механизма. Поремећена цревна баријера код инфламацијских болести црева омогућава продукцији луминалних микроорганизама (липополисахаридима и другим ендотоксинима) улазак у крвоток. Липополисахариди индукују експресију проинфламаторних цитокина, утичу на оксидацију холестерола ниске густине (енгл. *Low-density lipoprotein, LDL*) и активацију макрофага, што заједно доприноси ендотелној дисфункцији, стварању пенастих ћелија и атеросклерози. Код гојазних болесника, мезентеријско масно ткиво утиче на продукцију проинфламаторних цитокина међу којима су *TNF- α* и *IL-6*, који учествују у имунопатогенетским механизмима настанка инсулинске резистенције, типа 2 дијабетеса и коронарне болести. Интестинална микробиота доприноси атеросклерози и повећаној активацији тромбоцита смањењем нивоа триметиламин Н-оксида и индукцијом експресије *Toll-like* рецептора 2 и 4.

Поред структурних и функционалних васкуларних алтерација, индукованих хроничном системском инфламацијом, дислипидемија и убрзан развој атеросклерозе, доприносе настанку артеријског тромбоемболизма. Традиционални кардиоваскуларни фактори ризика (мушки пол, дислипидемија, артеријска хипертензија, дијабетес мелитус,

хронична болест бубрега, старија животна доб, гојазност и пушење) имају смањену учесталост међу болесницима са улцерозним колитисом. Оболели од улцерозног колитиса имају измењени липидни профили, тачан механизам није познат, али се сматра да је последица хроничне инфламације и/или малапсорпције.

Код оболелих од улцерозног колитиса су присутни и нетрадиционални кардиоваскуларни фактори ризика (хиперхомоцистеинемија, леукоцитоза, анемија, употреба кортикостероидних лекова, тромбоцитоза, повишена агрегација тромбоцита, високи нивои С-реактивног протеина (*CRP*) и убрзана седиментација еритроцита). *CRP*, *TNF- α* , васкуларни ендотелни фактор раста и *IL-6* учествују у атерогенези и патогенези инфламацијских болести црева. Њихови повишени серумски нивои код оболелих од улцерозног колитиса доприносе убрзаном процесу атерогенезе у овој групи болесника.

Преклапање патогенетских механизма улцерозног колитиса и атеросклерозе се огледа и у повишеним вредност калпротектина, реактанта акутне фазе инфламације. Калпротектин се везује за *Toll-like* рецептор 4 (*TLR*), који учествује у амплификацији инфламације и атеросклерозе.

Поремећена функција тромбоцита, препозната је у патогенези клиничких компликација атеросклерозе. Агрегација и активација тромбоцита имају кључну улогу у акутним болестима коронарне артерије, инфаркту миокарда, нестабилној ангини пекторис и možданом удару. Абнормална агрегација и активација тромбоцита је основа патогенезе хемостазе крви и артеријске тромбозе. Тромбоцити могу бити абнормални квантитативно (превише или премало) или квалитативно (тачан број, али дисфункционални).

Артеријска тромбоза укључује три основна пута: активацију и агрегацију тромбоцита, коагулацију крви са формирањем фибрина и фибринолизом. Под утицајем *IL-1*, *TNF- α* 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 *MMP* 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.

2.5. Значај и циљ истраживања

Имајући у виду значај кардиоваскуларног ризика услед атеросклерозе, ово истраживање би дало нове информације и могућности реалног сагледавања кардиоваскуларног ризика анализом великог броја параметара и њиховог међусобног односа код оболелих од улцерозног колитиса.

Основни циљ овог истраживања је да се испита повезност клиничких, биохемијских и имунских параметара атеросклерозе, као предиктора кардиоваскуларног ризика, са клиничким, патохистолошким и имунским параметрима оболелих од улцерозног колитиса.

У складу са основним циљем истраживања дефинисани су конкретни задаци:

- Анализом биохемијских и клиничких параметара одредити статус атеросклерозе код оболелих од улцерозног колитиса и контролне групе;
- Испитати концентрације биохемијских параметара (B_{12} , B_6 , фолне киселине, хомоцистеина, CRP), агрегабилност тромбоцита и концентрације цитокина (TNF- α , IL-6) у периферној крви у односу на статус атеросклерозе код свих група испитаника;
- Анализирати корелацију добијених вредности биохемијских параметара (B_{12} , B_6 , фолне киселине, CRP, хомоцистеина), агрегабилности тромбоцита и цитокина (TNF- α , IL-6) са клиничким и патохистолошким скором улцерозног колитиса;
- Анализирати кардиоваскуларни ризик за тромбоемболијске компликације оболелих од улцерозног колитиса у односу на статус атеросклерозе пацијената без улцерозног колитиса.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Превентивне мере артеријске тромбоемболије код оболелих од инфламацијских болести црева подразумевају одржавање клиничке, ендоскопске и патохистолошке ремисије, строгу контролу кардиоваскуларних фактора ризика, суплементацију витаминима B_6 , B_{12} и фолном киселином у случају хиперхомоцистеинемије. Акутни третман и секундарна превенција артеријске тромбоемболије не разликују се код пацијената који не болују од инфламацијских болести црева.

Код инфламацијских болести црева је ослабљена апсорпција хранљивих материја, међу којима су фолати и витамин В₁₂. Многа истраживања су показала да серумски нивои фолата и витамина В₁₂ имају одређени утицај на развој инфламацијских болести црева. Фолати су укључени у процес метилације ДНК и могу произвести епигенетске промене, које утичу на интеракцију између цревне микробиоте и системског имунског одговора, као део патогенетског процеса инфламацијских болести црева. Витамин В₁₂ се у различитим биохемијским реакцијама, укључујући синтезу ДНК и метаболизам фолата, понаша као коензим. Дефицит витамина В₁₂ и фолата може допринети настанку макроцитне анемије, хиперхомоцистеинемije, неуролошких и психијатријских поремећаја. Дефицит фолне киселине је код оболелих од инфламацијских болести црева чешћи од дефицита витамина В₁₂. Фолна киселина се углавном апсорбује у дуоденуму и проксималном јејунуму, а мање у другим деловима црева, док се витамин В₁₂ углавном апсорбује у терминалном илеуму. Студије су показале да ресекција више од 50-60 cm илеума, доводи до малапсорпције витамина В₁₂. Литературни подаци потврђују смањену концентрацију витамина В₆ и хомоцистеина код оболелих од инфламацијских болести црева. Висок ниво хомоцистеина је фактор ризика за настанка тромбозе. Поређењем са здравим испитаницима, оболели од инфламацијских болести црева су у већем ризику од хиперхомоцистеинемije, а фолна киселина и витамин В₁₂ имају битан удео у метаболичким реакцијама хомоцистеина. Хомоцистеин настаје деметилацијом метионина, а недостатак витамина В комплекса је главни узрок хиперхомоцистеинемije код болесника са инфламацијским болестима црева. Међу витаминима В комплекса, недостатак пиридоксина сматра се важним фактором ризика за хиперхомоцистеинемiju код оболелих од инфламацијских болести црева. Количина хомоцистеина уклоњеног метаболичким путем зависна од фолата и кобаламина је мала, а већина хомоцистеина се претвара у цистатионин путем ензима зависног од пиридоксина.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Клиничка, опсервациона студија пресека, током које ће се упоређивати тестирани параметри у експерименталној и контролној групи испитаника. Истраживање ће бити

спроведено у Општој болници „Ђорђе Јоановић“ Зрењанин и у КЦ Крагујевац, Центру за гастроентерохепатологију, Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

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 регистрована атеросклероза, док ће другу групу представљати оболели од улцерозног колитиса, без регистроване атеросклерозе. У трећој групи биће испитаници са регистрованом атеросклерозом, без улцерозног колитиса, 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.

2.7.3. Узорковање

У студију ће бити укључени испитаници са постављеном дијагнозом улцерозног колитиса и дијагнозом атеросклерозе.

Укључујући критеријуми су:

1. За експерименталне групе:

а) 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 (50).

а) постављена дијагноза атеросклерозе на основу лабораторијских, клиничких и ултразвучних параметара мерених на каротидним крвним судовима.

2. *За контролну групу:* уредан налаз на ендоскопском прегледу колона, као и негативни лабораторијски и ултразвучни параметри атеросклерозе.

3. Потписан добровољни пристанак за учешће у студији.

Искључујући критеријуми су:

- испитаници млађи од 18 година, труднице, дојиље и особе са лимитираном правном одговорношћу и смањеним когнитивним способностима.
- испитаници који су узимали витаминске суплементе у претходних шест месеци

- испитаници са другим стањима или болестима која могу изазвати дефицит витамина (дневни унос алкохола изнад 35 грама, стриктни вегетаријанци, историја карцинома, претходна гастректомија)
- испитаници који узимају или су у претходних шест месеци узимали лекове, који могу утицати на статус витамина Б и хомоцистеина (инхибитори протонске пумпе, орални контрацептивни лекови, метформин, фенитоин, теофилин)
- испитаници са хроничним и малигним болестима и/или терапијом која може утицати на испитиване параметре: антилипидемици, антиагрегациона, имуносупресивна, имуномодулаторна и кортикостероидна терапија
- 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 и атеросклерозе 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 Добровољног 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, антилипидемици, 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*, нивоа витамина Б12, Б6, фолне киселине, *LDL* холестерола, *HDL* холестерола, триглицерида, нон *HDL* холестерол, укупни холестерол (*CHOL*), индекс атеросклерозе, однос *CHOL/HDL*, *LDL/HDL* индекс, ниво хомоцистеина, 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
 - 10 ml пуне крви за издвајање серума (ред епрувета) за одређивање концентрације цитокина у серуму
 - 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 колоне.

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
- Пацијенту ће бити заказана Посета 4.

Посета 4. На овој посети пацијент ће бити подвргнут процени индекса аортне крутости и скривене атеросклерозе. Каротидно-феморала брзина пулног таласа (*Pulse Wave Velocity, PWV*) је прихваћена као "златни стандард" за мерење крутости артерија у свакодневној пракси због лаке употребе, ниских трошкова и високе репродуктивности. Користи се да предвиди централне васкуларне догађаје, за процену хипертензије и процену болесника са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом, дијабетесом и коронарном болешћу срца. *PWV* ће се одређивати ултразучним апаратом, прегледом каротидних артерија врата.

2.7.4. Варијабле

Независне варијабле: улцерозни колитис, присуство атеросклерозе

Зависне варијабле: тежина болести, клиничко-патохистолошки налаз, концентрације биохемијских параметара и цитокина у серуму

Збуњујуће варијабле: старост >55 година, конзумирање никотина, мушки пол, клиничко-патолошке карактеристике испитаника (гојазност, дислипидемија, артеријска хипертензија, дијабетес мелитус, хронична болест бубрега), социо-епидемиолошки статус.

Одређивање комплетне крвне слике, биохемијских анализа и анализа столице биће урађени у Централној биохемијској лабораторији КЦ Крагујевац и лабораторији Опште болнице „Ђорђе Јоановић“ Зрењанин стандардним методама.

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 фиксирани 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 клиничког и патохистолошког скорa

Сваки пацијент ће бити засебно скорирани, стандардном колоноскопијом ће бити потврђена болест и одређена екстензивност болести, а патохистолошком верификацијом оштећење колона. Клиничка активност болести код оболелих од улцерозног колитиса ће бити одређена према важећим стандардима *Trueloves* и *Witss-a*, а ендоскопски скор ће се процењивати *Mayo* ендоскопским субскором.

Одређивање индекса аортне крутости и скривене атеросклерозе

Каротидни дуплекс ултразвук (*Carotid duplex ultrazvuk, CDU*) је високо сензитиван (83-86%) и специфичан (87-99%), што се битно не разликује у односу на друге неинвазивне ангиографске методе прегледа (магнетна резонанца и компјутеризована томографија). Преглед подразумева визуелизацију екстракранијалног дела каротидних артерија. Комбинацијом приказа димензионалне ултразвучне слике високе резолуције у Б-моду и мерење брзине протока помоћу пулног Доплеровог таласа (тј. спектралне анализе фреквенце и амплитуде Доплер таласа) настала је дуплекс ултрасонографија. Различитим позицијама ултразвучне сонде (уздужним и попречним снимањем) могуће је у реалном времену (*real time*) проценити како структурне тако и хемодинамске промене и пратити све фазе атеросклерозе каротидних артерија (51). Помоћу *CDU* одређиваће се поједине васкуларне структуре (каротидне артерије, југуларна вена) од осталих меких ткива врата, различитост морфолошких структура зида крвног суда, детектовати

атеросклеротски плакови, процењивати резидуални лумен, одређивати степен стенозе, као и процена хемодинамског ефекта артеријских лезија.

Доплер колор имиџинг (*color Doppler flow imaging—CDFI*) претвара Допплер сигнале у слику протока крви у артерији. Проток крви у смеру ка ултразвучној сонди (у зависности од положаја исте) приказује се црвеном бојом, а у смеру од ултразвучне сонде плавом бојом. Захваљујући овом својству и познатим анатомским односима, могуће је при прегледу тачно одредити који се крвни суд испитује. Добија се већа поузданост у процени границе површине плака од резидуалног лумена, лакше откривање улцерације површине плака, као и откривање мањих, хипоехогених плакова (52). При прегледу пацијент лежи на леђима лако забачене (хиперекстендиране) главе, која је притом и лако ротирана у супротну страну од стране која се прегледа. За преглед се користи линеарна ултразвучна сонда, фреквенције 7-15 MHz. Преглед ће се обавити попречним и уздужним снимањем (положајем сонде). Каротидне артерије је потребно инсонирати у целом вратном делу, од нивоа клавикуларне кости (каудално) до нивоа доње вилице (кранијално).

Одређивање концентрације цитокина у серуму

Издвојени серум испитаника који учествују у истраживању ће се замрзнути на -20°C до извођења анализе. Концентрација цитокина укључених у патогенезу улцерозног колитиса (*TNF- α* , *IL-6*) ће се мерити *ELISA* методом према утврђеном протоколу произвођача (*R&D Systems, Minneapolis, MN, USA*).

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 серумских концентрација хомоцистеина публикованих у студији сличног дизајна. Студијски узорак је израчунат узимајући α 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 11 за сваку од група. За потребе овог истраживања биће укључене четири

групе од по 11 испитаника, укупно 44. Испитивање ће обихватити временски период до сакупљања 11 испитаника са улцерозним колитисом и атеросклерозом. 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

Подаци ће се анализирати коришћењем статистичког програма *SPSS* верзија 20. Прво ће се испитати правилност расподеле добијених вредности (величина узорка одређује који ћемо тест користити за ту проверу). За поређење средњих вредности променљиве популација користиће се параметарски *Student's t* тест, уколико вредности буду имале правилну расподелу, док ће се неправилна расподела поредити коришћењем непараметарског *Mann-Whitney* теста. Анализа зависности две описне променљиве испитиваће се помоћу χ^2 и *Fisher*-овог теста. Испитивање утицаја више променљивих на бинарну променљиву помоћу мултиваријанте бинарне логистичке регресије. Резултати експеримента ће се изражавати као вредност \pm стандардна грешка (*SE*). Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износи $p < 0.05$, док је статистички веома значајна разлика када је $p < 0.01$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Студија би требало да испита да ли и на који начин екстензивност и активност болести утиче на имунопатогенезу и клиничко испољавање атеросклерозе, кроз анализу нетрадиционалних фактора ризика за кардиоваскуларна обољења. Очекује се да добијени резултати покажу да већа екстензивност и активност болести утичу на појачану учесталост атеросклеротских васкуларних лезија и евентуално тежу клиничку слику болесника. Истраживање би требало допринети побољшању и егзактнијем дефинисању превентивних и терапијских мера у циљу смањења учесталости кардиоваскуларних ЕИМ и њиховог утицаја на еволуцију улцерозног колитиса.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Атеросклероза као сложен мултифакторијалан, дуготрајан и прогресиван патофизиолошки процес, представља основу патофизиолошких збивања карактеристичних за многа кардиоваскуларна, цереброваскуларна и периферна васкуларна обољења. Кардиоваскуларне манифестације код пацијената са улцерозним клитисом, иако ретке, карактерише већа учесталост у поређењу са општом популацијом.

3. 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. Jovanovic M, Gajovic N, **Zdravkovic N**, Jovanovic M, Jurisevic M, Vojvodic D, Mirkovic D, Milev B, Maric V, Arsenijevic N. Fecal galectin-1 as a potential marker for colorectal cancer and disease severity. *Vojnosanit Pregl.* 2018; doi: 10.2298/VSP171201007J.

4. Jovanovic M, Gajovic N, **Zdravkovic N**, Jovanovic M, Jurisevic M, Vojvodic D, Maric V, Arsenijevic A, Jovanovic I. Fecal Galectin-3: A New Promising Biomarker for Severity and Progression of Colorectal Carcinoma. *Mediators of Inflammation* 2018;2018:8031328
5. Grbović V, Stefanović S, Đukić S, Nurković J, **Zdravković N**, Parezanović-Ilić K, Divjak A, Jurišić-Škevin A. The effects of the physical procedures in patients with diabetic neuropathy. *Vojnosanit Pregl.* 2019;76(8):787-94.
6. Zdravkovic N, Pavlovic M, Radosavljevic G, Jovanovic M, Arsenijevic A, **Zdravkovic N**, Maric V, Loncarevic S, Srzentic Z, Jovanovic I. Serum levels of immunosuppressive cytokines and tumor markers in metastatic colorectal carcinoma. *J BUON.* 2017;22(5):1-8.
7. 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):302-10.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална хирургија

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Владимир Живковић**, варедни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **Доц. др Александар Цветковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан;
3. **Проф. др Наташа Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Медицинска и клиничка биохемија*, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Софија Лугоња, 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.

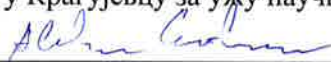
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Софије Лугоње, под називом „Повезаност клиничких, биохемијских и имунских параметара атеросклерозе као предиктора кардиоваскуларног ризика код оболелих од улцерозног колитиса“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

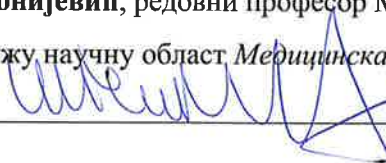
Проф. др Владимир Живковић, варедни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник



Доц. др Александар Цветковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета
у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан



Проф. др Наташа Петронијевић, редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Београду за ужу научну област *Медицинска и клиничка биохемија*, члан



У Крагујевцу, 16.10.2020. године