

Медицински факултет
Универзитета у Крагујевцу
Крагујевац

**НАУЧНО-НАСТАВНОМ ВЕЋУ
МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

Предмет: Оцена научне заснованости теме докторске дисертације

Одлуком Већа ментора Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-3219/3-3 од 27.05.2009. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Асс.мр сци. др Татјане Лазаревић ,под називом

**„ПРОЦЕНА КЛИНИЧКЕ ПРИМЕНЕ
НОВИХ БИОМАРКЕРА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ РИЗИКА
У ЗАВРШНОМ СТАДИЈУМУ ХРОНИЧНЕ СЛАБОСТИ БУБРЕГА“**

На основу препоруке већа, Комисија у саставу:

1.Проф. др Александар Ђукић
ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област патолошка физиологија - председник комисије

2.Проф. др Милован Матовић,
редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област нуклеарна медицина - члан комисије

3.Доц. др Радојица Столић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Приштини, за ужу научну област интерна медицина(нефрологија) - члан комисије

а на основу анализе и увидом у приложену документацију, на састанку комисије одржаном 24.07.2009 године, подноси Научно-наставном већу Медицинског факултета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

I Биографски подаци

Кандидат Асс. мр сци мед Др Татјана Лазаревић испуњава све услове предвиђене Законом о универзитету и Статутом факултета за израду докторске дисертације.

а. Лични подаци

Татјана Лазаревић, рођена 24.10.1965.године у Крагујевцу, где је завршила основну и средњу школу, уписала Медицински факултет 1984/85. и дипломирала 1989/90. године. Као полазник прве генерације студената последипломских студија општег смера на истом факултету, 1995. стиче звање магистра медицинских наука.

Од 1991.запослена на Медицинском факултету као асистент приправник на предмету Хигијена, а по магистрирању, у звању асистента на истом предмету.

Од 1997. године заснива стални радни однос у Клиничко-болничком центру „Крагујевац.“ .Уписује специјализацију из ИНТЕРНЕ МЕДИЦИНЕ 1995. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду.По положеном специјалистичком испиту је са одличном оценом, 1999. године, постаје асистент на истоименој катедри Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу,а на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2005. уписује субспецијализацију из нефрологије коју треба да заврши школске 2008/2009. године.

Стручно-научни ангажман на националном нивоу

- члан Српског лекарског друштва
- члан Удружења нефролога Србије.
- члан председништва удружења нефролога Србије

Стручно-научни ангажман на интернационалном нивоу

- члан европског удружења нефролога (ЕДТА) и
- члан Интернационалног удружења ПД (ИСПД)

Б. Стручно усавршавање

Стручно усавршавање обавила је кроз студијске обуке и специјалистичке тренинге:

1. Југословенску школу ултразвучне дијагностике 1996. године у Крагујевцу.
2. Школу Допплер ултразвучне дијагностике 2001. године у Крагујевцу
3. Курс из аутоматске перитонеумске дијализе 2003. године у Београду у Војномедицинској академији
4. Курс континуираних дијализних метода и плазма терапије 2007. у Београду
5. Полазник међународне академије за перитонеумску дијализу у Дубровнику 2008. године

б. Научно-истраживачки рад

Кандидат, асс. мр сци мед Др Татјана Лазаревић, учествовала је као коаутор две монографије и приложила је укупно 38 радова објављених у зборницима радова међународних и домаћих конгреса и симпозијума. Главне области професионалне и научно-истраживачке компетенције :

- истраживања у области интерне медицине
- истраживања у области нефрологије и дијализе
- едукација и усавршавање практичне примене метода из области најсавременије дијализне терапије болесника са терминалном бубрежном и мултиорганском инсуфицијенцијом (континуирани модалитети замене бубрежне функције и плазма терапија)
- рад на примени и усавршавању дијагностичких и терапијских метода из области кардиоваскуларних и хематолошких компликација болесника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом
- пројектовање и спровођење клиничких испитивања из области нефрологије.

Посебно истичемо следеће радове и поглавља у уџбеницима:

1. Lazarević T, Stojimirović B, Poskurica M, Lazarević M, Mitrović N, Stolić R. Chronic inflammation, oxidative stress and effects of erythropoetin in end-stage renal disease patients. *Med Pregl.* 2007;60 Suppl 2:109-13. Serbian.
2. Stolić R, Trajković G, Perić V, Jovanović A, Lazarević T, Subarić-Gorgieva G. Parametres of clinical and biohumoral status of pruritus in patients on chronic haemodialysis. *Med Pregl.* 2007; 60 Suppl 2:101-3.
3. Stolić R, Trajković G, Perić V, Jovanović A, Stolić D, Sovtić S, Lazarević T, Zivić Z, Subarić-Gorgieva G. Central venous catheters in hemodialysis: to accept recommendations or to stick to own experience. *Vojnosanit Pregl.* 2008 Jan;65(1):21-6.
4. Stolić R, Jovanović A, Perić V, Trajković G, Zivić Z, Stolić D, Lazarević T, Sovtić S. The influence of *Helicobacter pylori* infection on the occurrence of gastroesophageal reflux in patients with renal insufficiency. *Vojno sanit Pregl.* 2007 Dec;64(12):819-22. Serbian.
5. Лазаревић Т, Поскурица М. Компликације интердијализног периода и лечење, Хитма стања у медицини, Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, Крагујевац, 2006 ; 260-273
6. Лазаревић Т, Петровић Д. Развој нефрологије у Клиничком центру у Крагујевцу, Прилози за историју нефрологије у Србији, Медицински факултет универзитета у Београду, Београд, 2007; 141-145

Асс. мр сци мед Др Татјана Лазаревић је учествовала на више тематских скупова и континуираних медицинских едукација у својству предавача. Актуелно је учешће у два међународна истраживачка пројекта.

СТРУЧНИ РАДОВИ

МАГИСТАРСКА ТЕЗА

Лазаревић Т. Еко-епидемиолошки аспекти малигних болести плућа на подручју Шумадијског округа, Магистарска теза, Медицински факултет, Крагујевац, 1996

РАДОВИ ОБЈАВЉЕНИ У ЦЕЛИНИ У ДОМАЋИМ ЧАСОПИСИМА

1. Стевановић С, Тимотић Б, Лазаревић Т, Игњатовић С, Милосављевић Д, Старчевић М. Утицај демографских И еколошких фактора на морбидитет становнишва, И симпозијум

“Иновације у медицинској науци”, Медицински факултет у Крагујевцу, Крагујевац
Медицински часопис СЛД, 1992

2. Поскурица М, Лазаревић Т, Милетић Д, Лазаревић М, Петровић Д. Срчана инсуфицијенција код болесника са завршним стадијумом хроничне инсуфицијенције бубрега. Медицинска истаживања, 1999; 33(2) 27-32
3. Лазаревић Т, Stojimirović B, Poskurica M, Lazarević M, Mitrović N, Stolić R. Chronic inflammation, oxidative stress and effects of erythropoetin in end-stage renal disease patients Med Pregl. 2007;60 Suppl 2:109-13. Serbian. PMID: 18928173 [PubMed - indexed for MEDLINE]
4. Stolić R, Trajković G, Perić V, Jovanović A, Лазаревић Т, Subarić-Gorgieva G. Parametres of clinical and biohumoral status of pruritus in patients on chronic haemodialysis. Med Pregl. 2007; 60 Suppl 2:101-3. PMID: 18928171 [PubMed - indexed for MEDLINE]
7. Stolić R, Trajković G, Perić V, Jovanović A, Stolić D, Sovtić S, Лазаревић Т, Zivić Z, Subarić-Gorgieva G. Central venous catheters in hemodialysis: to accept recommendations or to stick to own experience. Vojnosanit Pregl. 2008 Jan;65(1):21-6. PMID: 18368934 [PubMed - indexed for MEDLINE]
6. Stolić R, Jovanović A, Perić V, Trajković G, Zivić Z, Stolić D, Лазаревић Т, Sovtić S. The influence of Helicobacter pylori infection on the occurrence of gastroesophageal reflux in patients with renal insufficiency. Vojno sanit Pregl. 2007 Dec;64(12):819-22. Serbian. PMID: 18357904 [PubMed - indexed for MEDLINE]
7. Столић Р, Живић Ж, Здравковић Н, Лазаревић Т, Лабудовић Т, Лазаревић М и остали : Карактеристике ендоскопских лезија болесника на хроничној хемодијализи и контролне група испитаника без симптома бубрежне болести. Медицински анали, Приштина-Грачаница, 2007;36-41
8. Столић Р, Трајковић Г, Перић В, Совтић С, Лазаревић Т, Лабудовић Т. И остали: Матурација артериовенске фистуле за хемодијализу. Медицински часопис, Крагујевац, 2006;3(25- 30)

РАДОВИ ОБЈАВЉЕНИ У ЦЕЛИНИ У ДОМАЋИМ ЗБОРНИЦИМА

1. Поскурица М, Лазаревић Т, Лазаревић М, Петровић Д. Поремећај ритма код болесника леђених редовним хемодијализама, В конгрес интерне медицине и И први конгрес клиничке фармакологије Југославије, Београд 1999; 244-248.
2. Лазаревић Т. Микроинфламација – фактор ризика за исхемијску болест срца код болесника са завршним стадијумом хроничне слабости бубрега, Зборник предавања КМЕ Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, Крагујевац, 2007; 59-71

3. Поскурица М, Лазаревић Т, Петровић, Грубор М. Ишемијска болест срца, Зборник предавања КМЕ Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, Крагујевац, 2007; 1-22
4. Поскурица М, Лазаревић Т, Петровић, Пљеша С, Чурић С, Јанковић С ет ал. Препоруке за рано дијагностиковање и лечење ишемијске болести срца код болесника са завршним стадијумом хроничне слабости бубрега, Зборник предавања КМЕ Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, Крагујевац, 2007; 138-139

ПОГЛАВЉА У УЦБЕНИЦИМА

1. Лазаревић Т, Поскурица М. Компликације интердијализног периода и лечење, Хитма стања у медицини, Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, Крагујевац, 2006 ; 260-273
2. Лазаревић Т, Петровић Д. Развој нефрологије у Клиничком центру у Крагујевцу, Прилози за историју нефрологије у Србији, Медицински факултет универзитета у Београду, Београд, 2007; 141-145

РАДОВИ ШТАМПАНИ КАО АБСТРАКТИ НА ИНТЕРНАЦИОНАЛНИМ КОНГРЕСИМА

1. Poskurica M, Lazarević T, Petrović D, Lazarević M, Milosević J. Calcium and phosphate disturbances and regulating hormones in chronic renal failure. Abstracts book. XXXVI Congress of the European Renal Association EDTA, Madrid, Spain, September, 1999;38
2. Poskurica M, Lazarević T, Petrović D, Lazarević Lj. M, Milosević J. Arterial hypertension in patients with end stage renal disease. Abstracts book. XXXVI Congress of the European Renal Association EDTA, Madrid, Spain, September, 1999;208
3. Poskurica M, Stojimirović B, Lazarević T, Petrović D. Left ventricular disturbances and their impact on cardiovascular morbidity in hemodialysis patients. Abstracts book. XXXVIII Congress of the European Renal Association EDTA, Vienna, Austria, June, 2001;181
4. Poskurica M, Miletić D, Lazarević T, Petrović D, Lazarević M, Milosević J. Calcium and phosphate disturbances and regulating hormones in chronic renal failure. Abstracts book. XLI Congress of the European Renal Association EDTA, Lisbon, Portugal, May, 2004;347
5. Poskurica M, Lazarević T, Petrović D: Heart failure in hemodialysis patients – why the clinical diagnosis not sufficient? BANTAO, 5th Congress of Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs, Thessaloniki, Hellas, October, 2001;37
6. Poskurica M, Miletić D, Lazarević T, Petrović D, Lazarević M. Ishemijska bolest srca kod bolesnika sa terminalnom hroničnom slabosću bubreга. Abstract book. Struga, 2003

7. Lazarević T, Anđelković N, Poskurica M, Stolić R, Petrović D. Association endothelial dysfunction, thrombotic and inflammatory factors with response to erythropoietin and risk of coronary heart disease in hemodialysis patients. BANTAO, 8th Congress of Balkan Cities Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation and Artificial Organs, Belgrade, Serbia, September, 2007; 26
8. Lazarević T, Sojimirotić B, Poskurica M, Lazarević M, Mitrović N, Stolić R. Endothelial dysfunction, inflammation and erythropoietin protective function in peritoneal dialysis patients. 18th Danubie Symposium of Nephrology conjoined with 1st Congress of Nephrology Association of Serbia and Montenegro, Abstract Book, Novi Sad, Serbia, 2006; 132
9. Lazarević T, Sojimirotić B, Poskurica M, Lazarević M, Mitrović N, Petrović D. Chronic Inflammation, oxidative stress and effects of erythropoietin in end-stage renal disease patients. 8th European Peritoneal Dialysis Meeting, Conference of EuroPD, Book of Abstracts, Helsinki, Finland, 2007; 2
10. Stolić R, Trajković G, Perić V, Jovanović A, Lazarević T, Subarić-Gorgieva G. Parameters of clinical and biochemical status of pruritus in patients on chronic haemodialysis. 18th Danubie Symposium of Nephrology conjoined with 1st Congress of Nephrology Association of Serbia and Montenegro, Abstract Book, Novi Sad, Serbia, 2006; 122

РАДОВИ ШТАМПАНИ КАО АБСТРАКТИ НА ДОМАЋИМ КОНГРЕСИМА КОНГРЕСИМА

1. Лазаревић Т, Николић М, Стевановић С, Милошевић-Сбутега Г. Утицај аерозагађења на пораст учесталости карцинома плућа, Дани превентивне медицине, Зборник сажетака, Београд, 1996; 29
2. Лазаревић Т, Стевановић С, Тимотић Б. Утицај аерозагађења на морталитет болесника са хроничним респираторним обољењима, Дани превентивне медицине, Зборник сажетака, Београд, 1996; 31
3. Јовановић М, Метилевић С, Бајовић Љ, Лазаревић Т, Ђукић А. Испитивање функције бубрега у болесника са дијабетесом тип I (IDDM). XXIV Октобарски здравствени дани, Зборник сажетака, Крагујевац, 1996; 15
4. Лазаревић Т, Лаковић С, Поскурица М, Петровић Д и остали. Наша искуства у лечењу перитонитиса на CAPD и IPD. Зборник сажетака. 21. стручни састанак „ ANDY-disc превенција перитонитиса“, Херцег Нови, 2004
5. Лазаревић Т, Пантовић Љ. Улога посебно обученог тима медицинских сестара у правилном вођењу и едукацији болесника на перитонеумској дијализи. Зборник сажетака. 21. стручни састанак „ ANDY-disc превенција перитонитиса“, Херцег Нови, 2004

6. Петровић Д, Поскурица М, Лазаревић Т, Николић А, Лазаревић М. Ефекат хемодијализе на на поремећај метаболизма липида. Зборник радова. IV Конгрес Интерне медицине Југославије, медитерански центар, Игало,Октобар, 1997; 288
7. Поскурица М, Петровић Д, Лазаревић Т, Лазаревић М. Кардиоваскуларне компликације у терминалној хроничној инсуфицијенцији бубрега. Зборник радова. IV Конгрес Интерне медицине Југославије, Медитерански центар, Игало,Октобар, 1997; 289
9. Петровић Д, Поскурица М, Лазаревић Т, Милочевић Ј. Клинички значај примене еритропоетина у лечењу анемије код болесника на хемодијализи.Зборник сажетака. 9. школа хемодијализе,Лесковац, 2003;11
10. Петровић Д, Поскурица М, Лазаревић Т, Милочевић Ј. Клинички значај примене еритропоетина у лечењу анемије код болесника на хемодијализи.Зборник сажетака. 10. школа хемодијализе,Лесковац, 2004;29
11. Поскурица М, Петровић Д, Лазаревић Т, Лазаревић Ј. М. Дислипидемија код болесника са терминалном бубрежном слабошћу. XXVIОктобарски здравствени дани, Зборник сажетака,Крагујевац, 1998; 6
12. Поскурица М, Лазаревић Т, Милетић Д, Лазаревић М,Петровић Д. Срчана инсуфицијенција код болесника са терминалним стадијумом хроничне бубрежне инсуфицијенције Зборник сажетака. Шести конгрес нефролога Југославије, Београд, 1998; 24
13. Лазаревић Т, Сојимировић Б, Поскурица М, Лазаревић М, Митровић Н,Столић Р. Малнутриција- инфламација –атеросклероза синдром и примена еритропоетина у лечењу анемије болесника са терминалним стадијумом хроничне бубрежне инсуфицијенције Зборник сажетака. VIIIКонгрес Интерне медицинеЈугославије, Игало,Јун, 2006; 289
14. Лазаревић Т, Петровић Д. Развој нефрологије у Клиничком центру у Крагујевцу, XXXV Октобарски здравствени дани, Зборник сажетака,Крагујевац, 2007; 36

II Подаци о предложеној теми

Предложена тема је из области **интерне медицине**, односно специјалистичке области **нефрологије**, која се бави поређењем нетрадиционалних биохемијских параметара и одређивањем њихових предиктивних вредности за процену кардиоваскуларног ризика код болесника са испољеним терминалним стадијумом хроничне бубрежне инсуфицијенције.

а. Предмет рада

Пораст кардиоваскуларних узрока обољевања и умирања болесника са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом усмерио је актуелна базична и клиничка испитивања на нетрадиционалне предикторе неповољних кардиоваскуларних и реналних исхода - биолошке маркере *инфламације* (CRP, TNF- α , IL-6, IL-10, IL-1, SAA), *оксидативног стреса*, *ендотелне дисфункције* (микроалбуминурија, вон

Виленбрандов фактор, тромбомодулин), *измењене ћелијске адхезивности* (ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, E, L, P-селектини, *хемостазе/тромбозе* (D-димер, Т-РА, PAI-1, протромбин) и *липидног статуса* (oxLDL, липопротеин (а), аполипопротеини).

Повезаност и узајамна амплификација ових параметара у коегзистенцији кардиоваскуларне и реналне патофизиологије код болесника са хроничном слабошћу бубрега, најважније су одреднице васкуларних оштећења, убрзане атеросклерозе и неповољних кардиоваскуларних компликација са 30% већом преваленцом морталитета у односу на општу популацију. Зато је, поред континуираних иновација дијализних метода и материјала, неопходно прецизно, једноставно, сигнификантно и неинвазивно издвајање болесника са високоризичним профилем за кардиоваскуларну патологију, који у рутинској клиничкој пракси може да дефинише даљи дијагностички и терапијски третман, као предуслов оптималног лечења и дужег преживљавања.

Процена клиничке валидности, могућност шире примене актуелних биолошких маркера и поређење са класичним параметрима, уз формирање критеријума прогностичког значаја за рано и прецизно одређивање кардиоваскуларног ризика код болесника са терминалним стадијумом бубрежне слабости – основни су циљеви овог истраживања.

Атеросклероза се може тумачити као кључни елемент удружености између стања инфламације ниског степена и бубрежних обољења: ренални аналог инфламаторног процеса опсервираног у атеросклерози је гломерулосклероза, финална последица протеинурије, хипертензије, гојазности и опадања бубрежне функције повезане са старосном доби. Гломерулске лезије укључују епителне и ендотелне целуларне лезије и дисфункцију са гломерулским инфлуксом инфламаторних ћелија - моноцита (foam cells) и лимфоцита и мезангијалном експанзијом као паралелом пролиферацији глатких мишићних ћелија у атеросклерози, а опадање бубрежне функције је засновано такође на процесу тубулоинтестицијалне инфламације и фиброзе.

У предикцији кардиоваскуларног ризика улога C реактивног протеина (CRP), најважнијег репрезентативног маркера инфламације, потврђена је у многим епидемиолошким студијама и означена као независна и супериорна у односу на остале конвенционалне и нове факторе ризика. CRP, прототип протеина акутне фазе, је сензитиван, али неспецифичан маркер инфламације и у случају инфекције или ткивне озледе, његова синтеза у јетри брзо је стимулисана IL-6 и осталим цитокинима. Биолошке и патофизиолошке карактеристике CRP, одрђују га јасно као маркера инфламације, али и као фактор ризика за васкуларну озледу: CRP је локализован у регионима блиским вулнерабилном плаку и у депозитима инфламаторних ћелија и липида, придружен је комплексу активираних компонента и оксидованог LDL-а и утиче на преузимање LDL у макрофаге, смањује експресију NO синтазе у ендотелним ћелијама и ослобађање простаглицина из хуманих ћелија аорте, утиче на експресију леукоцитних адхезионих молекула и секрецију моноцитног хемоатрактантног фактора -1 и повећава степен тромбозе и продукције ткивног фактора. Зато га као узрок треба сагледавати у акутним ситуацијама (нестабилност плака, миокардна некроза), а као

предиктивни фактор константног ризика за кардиоваскуларни морталитет у дужем (вишегодишњем) временском интервалу. Повишен ниво CRP често указује на инфламацију било где у организму или инфламацију удружену са осталим факторима ризика : постоји позитивна корелација CRP и BMI, посебно у случајевима абдоминалне гојазности, укључујући метаболички синдром и инсулинску сензитивност. Повезаност је заснована на чињеници да адипоцити секретују IL6 и тумор некротизирајући фактор α (TNF α) у значајним количинама, које су главни стимулатор хепатичке продукције CRP. Тако CRP може да рефлектује абнормални метаболички профил у хроничној бубрежној слабости, који води повећаном атеротромботичком догађају.

Најзначајнији процес који кореларира са инфламацијом је ендотелно оштећење или дисфункција. Удруженост ова два процеса је комплексна и наглашена током хроничне бубрежне инсуфицијенције у патогенези убрзане атеросклерозе и повећаног кардиоваскуларног ризика. Дисфункција и/или оштећење ендотела изазвано прикупљањем и постепеном инвазијом макрофагима представља важну улогу у развоју атеросклерозе, а саме атероматозне лезије поседују инфламаторни потенцијал садржан у основним компонентама њиховог настанка, одржавања и у случају руптуре. Због тога оба процеса одређују предикторни капацитет микроинфламације као фактора ризика за кардиоваскуларне компликације у терминалном стадијуму бубрежне инсуфицијенције.

Поједини аспекти прогресије оштећења бубрежне лезије узрокују промене у саставу липопротеина плазме и структури и функцији ендотела. Смањењем реналне функције, хепатичка апопротеин А-И (аро А-И синтеза се смањује истовремено и ниво липопротеина велике густине (HDL) опада. HDL је важан антиоксидант и штити ендотел од ефекта цитокина. Инфламација узрокује будуће структуралне и функционалне абнормалности протективног HDL-а. Апопротеин С-III (аро С-III) је компетитивни инхибитор липопротеин липазе, његов ниво расте у бубрежној слабости и серумски ниво триглицерида се повећава, као резултат акумулације липопротеина интрмедијарне густине (IDL), укључујући VLDL и хиломикронске остатке. Оксидовани липопротеини ниске густине (oxLDL) независан су фактор оштећења ендотела и део патогенетског механизма атеросклеротских промена .

Покренута ренин-ангиотензин вертикала је компонента многих бубрежних обољења и адаптација на губитак реналне масе. Ангиотензин II (AngII) активира никотинамод динуклеотид (NADPH) оксидазе, водећи продукцији супероксид ањона и смањењу корисног азот монооксида (NO), на тај начин компромитујући васкуларну релаксацију. Водоник пероксид (X_2O_2), настао као последица дејства супероксид дизмутазе, стимулише пролиферацију и хипертрофију васкуларних ћелија. Мијелопероксидаза ослобођена из леукоцита функционише као NO оксидаза и доприноси смањеној биоискористивљости за позитивну васкуларну реактивност. Промене у саставу и структури липопротеина, исто као и ANG-II посредованим алтерацијама ендотелне функције, амплификују ефекте каснијих инфламаторних догађаја.

Специфичне карактеристике опадања бубрежне функције и адаптације на губитак реналне масе одређене ренин-ангиотензин-алдостерон (RAA) осовином и

променама у липопротеинској структури и функцији, јасно одређују ризик за васкуларну болест и синергистички промовишу повећану оксидацију ендотела. Поред наведеног, у хроничној бубрежној инсуфицијенцији постоји пораст концентрације асиметричног диметиларгинина (ADMA), инхибитора NO синтетазе, који овим путем смањује распложиве концентрације NO, потентног коронарног вазодилатора и важног локалног фактора у ендотелној функцији миокардне микроциркулације. Остала одступања у хроничној бубрежној инсуфицијенцији укључују повишену продукцију ендотелина и редуковану експресију тромбомодулина, повећан оксидативни и карбонилни стрес насупрот смањених нивоа ендогених антиоксиданаса због погоршаног протеин-енергетског статуса, што у крајњој консеквенци води смањењу резерве коронарног протока. Хиперактивност RAA система, током прогресије хроничне бубрежне слабости или у њеној терминалној фази, води негирању акције NO, инхибицијом ендотел зависне вазодилатације, и тиме неизбежној прогресији васкуларних лезија.

Хронична васкуларна лезија потентан је стимулатор ангиогенезе и мобилизације и диференцијације ендотелних прогениторских ћелија (EPC). Број и миграторна активност циркулишућих EPC показује инверзну корелацију са факторима ризика за коронарну васкуларну болест и представља сурогат биолошког маркера васкуларне функције и кумулативног васкуларног ризика. Циркулишући CRP, уз поновљену дилему да ли је биомаркер или медијатор атерогенезе, има директан ефекат у промоцији EPC активације, диференцијације, али и убрзане апоптозе и смањеног преживљавања EPC и инхибиције ангиогенезе. Уремијски статус у завршном степену бубрежне слабости такође инхибира диференцијацију EPC, као још један механизам којим се објашњава повећан кардиоваскуларни морбидитет у овим стањима.

Елементима дескриптивне метододологије и корелационом анализом повезаности квантитативних параметара, очекује се адекватна процена валидности изабраних биолошких маркера из наведених ентитета нове предикције кардиоваскуларног ризика, поређење са класичним факторима ризика, детекција евентуалне варијабилности у зависности од дијалзних модалитета и могућност издвајања обележја која испуњавају критеријуме ране и прецизне селекције високоризичног профила болесника.

Циљеви истраживања су:

- 1.** Анализа степена кардиоваскуларног ризика, дефинисаног изабраним биомаркерима, у популацији болесника са испољеним терминалним стадијумом бубрежне слабости, детекција евентуалне варијабилности у зависности од дијалзних модалитета лечења (хемодијализе и перитонеумске дијализе)
- 2.** процена могућност шире клиничке примене актуелних биолошких маркера кардио-васкуларног ризика и поређење са класичним параметрима у хроничној бубрежној инсуфицијенцији: процена валидности изабраних биолошких маркера као критеријума ране и прецизне селекције високоризичног профила болесника и потребе увођења у клиничку праксу

3. формирање модела потребних и/или довољних биомаркера - параметара прецизног, једноставног, сигнификантног и неинвазивног издвајања болесника са високоризичним профилем за кардиоваскуларну патологију, који у рутинској клиничкој пракси може да дефинише даљи дијагностички и терапијски третман, као предуслов оптималног лечења и дужег преживљавања

Очекивани резултати

На основу искуствених сазнања и запажања из вишегодишње клиничке праксе, очекују се следећи резултати:

1. моделом потребног и/или довољног броја биомаркера –параметара прецизног, једноставног, сигнификантног и неинвазивног издвајања високоризичног профила за кардиоваскуларну патологију, могуће је проценити кардиоваскуларни ризик и одредити даљи дијагностички и терапијски третман код болесника са испољеним терминалним стадијумом бубрежне слабости.
2. изабрани биолошки маркери, као критеријум ране и прецизне селекције високоризичног профила болесника, самостално и/или у комбинацији са класичним факторима повећаног кардиоваскуларног ризика, могу да буду уведени у клиничку праксу.

Испитаници и метод

Испитивање би обухватило болеснике лечене у Центру за нефрологију и дијализу Клинике за нефрологију И урологију Клиничког центра “Крагујевац”, у временском периоду од децембра 2005. до децембра 2008.године. Протокол испитивања подразумева одобрење Етичког комитета, усклађеност са Хелсиншком декларацијом о медицинским истраживањима и писмену сагласност болесника.

Дефинисани укључујући критеријуми би били хронични програм лечења дијализним методама у трајању од више од три месеца, стандардизованост дијализне прескрипције по модалитетима, стандардизованост корекције анемије применом еритропоетина и стандардизованост адекватне дијализираности кроз препоручене вредности Кt/V према Европским смерницама ESBP.

Болесници са дефинисаним основним критеријумима(пол,старостосновно бубрежно обољење, ВМI), према дијализном модалитету већ су подељени у две групе испитанка : група болесника лечених хемодијализом и група болесника лечених континуираном амбулантном перитонеумском дијализом.

Због анализе степена кардиоваскуларног ризика, дефинисаног класичним параметара повећаног кардиоваскуларног ризика и новим биомаркерима,нетрадиционалним факторима ризика, болесницима ће бити одређиване рутинске лабораторијске анализе (хемоглобин, леукоцити,

тромбоцити, холестерол, LDL, HDL, триглицериди, гликемија, уреја, креатинин, мокраћна киселина, параметри коштаног метаболизма Ca, P, алкална фосфатаза, паратхормон, албумини, укупни протеини, калијум, натријум, фибриноген, АРТТ, INR) а од нових биомаркера показатеља кардиоваскуларног ризика одређиваће се из сваког параметарског ентитета по један фактор (инфламација, оксидациони стрес, ендотелна дисфункција, поремећај липидног статуса, ћелијске адхезивности и процеса хемостазе / тромбозе: високосензитивни С реактивни протеин, антиоксидациони статус плазме (водоник пероксид H_2O_2 , индекс липидне пероксидације--TBARS, азотмоксид-NO и супероксид анјон радикал- O_2), D-димер, vWF, протеин С, агрегација тромбоцита). На основу наведене литературе и клиничког искуства, клиничких параметара (крвни притисак, ВМI, односа струк/кук) упоредиће се вредности традиционалних и нетрадиционалних фактора ризика, као и њихова варијабилност у односу на дијализни метод и параметре метаболичког синдрома.

По обављеној студији пресека, на основу трогодишње проспективне студије пратиће се заступљеност кардиоваскуларних компликација (коронарне и периферне артеријске болести, изненадне смрти, možданог удара и конгестивне срчане инсуфицијенције, тромбоза васкуларних приступа) код болесника лечених хемодијализом и иницијално измерених свих поменутих параметара, ради процене валидности изабраних биолошких маркера као критеријума ране и прецизне селекције високоризичног профила болесника и потребе увођења у клиничку праксу. На основу резултата планира се формирање модела потребних и/или довољних биомаркера - параметара као препорука прецизног, једноставног, сигнификантног и неинвазивног издвајања болесника са високоризичним профилем за кардиоваскуларну патологију, који, уз осврт на економски цост-ефектар у рутинској клиничкој пракси може да дефинише даљи дијагностички и терапијски третман, као предуслов оптималног лечења и дужег преживљавања.

Сви узорци крви узимаће се ујутру, код хемодијализних болесника пре хемодијализе. Биохемијске анализе крви обављаће се у Центру за лабораторијску дијагностику, Хематолошкој лабораторији Интерне клинке Клиничког центра „Крагујевац“ и лабораторији Катедре са физиологију Медицинског факултета у Крагујевцу. Све лабораторијске анализе и клиничка мерења за хемодијализне болеснике обављаће се два пута, на почетку и на крају наведеног периода испитивања, за болесника на перитонеумској дијализи само на почетку. Све стандарне лабораторијске анализе одређиваће се на апарату Olympus AU 400 - фотометијски, високосензитивни CRP имунотурбидиметријским тестом, и на истом апарату тотални антиоксидантни капацитет - колориметријски. Све хематолошке анализе обавиће се такође аутоматски на апарату ACL-9000 и то chromogeniv assay за протеин С, плазминоген, routine assay за PT, АРТТ, INR, фибриноген, а immunological за D- димер и vWF.

У статистичкој обради добијених података у току истраживања, обавиће се дескриптивна анализа параметара, одредиће се мере сличности и разлике ентитета, предикторске и критеријумске варијабле. Код очекиваних и обсервираних фреквенција урадиће се непараметријски тестови (Mc Nemar), тест са два улаза,

као и кумулативне фреквенце двофакторске анализе. Према резултатима, табеларно и графички приказаним, природа тестова биће и накнадно коригована.

Значај студије

Очекује се адекватна процена валидности изабраних биолошких маркера из наведених ентитета нове предикције кардиоваскуларног ризика, адекватно поређење и повезаност са класичним факторима ризика, детекција степена варијабилности у зависности од дијалзних модалитета и могућност издвајања обележја која испуњавају критеријуме ране и прецизне селекције високоризичног профила болесника са завршним стадијумом бубрежне слабости за неповољан кардиоваскуларни исход.

III Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научно – истраживачког рада и публикованих радова, Мр сци мед. др Татјана Лазаревић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн студије је прецизно и сложено постављен имајући у виду методологију истраживања..
3. Комисија сматра да ће докторска теза Мр сци мед др Татјане Лазаревић представљати темељну студију која ће резултирати побољшањем прецизне селекције високоризичног профила болесника са завршним стадијумом бубрежне слабости за неповољан кардиоваскуларни исход., а самим тим повећати могућност превенције појаве ових компликација

Комисија предлаже Научно –наставном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Мр сци др Татјане Лазаревић

Проф. др Александар Ђукић
ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област патолошка физиологија - председник комисије

Проф. др Милован Матовић,
редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област нуклеарна медицина - члан комисије

**Доц. др Радојица Столић, доцент Медицинског факултета Универзитета у
Приштини, за ужу научну област интерна медицина(нефрологија) - члан комисије**
