

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ

1. Одлука Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-2508/3-1 од 06.04.2011 године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др мед. Владимира Здравковића** под називом:

"Концентрација хистамина у крви болесника са исхемијском болешћу срца"

На основу одлуке Изборног већа, формирана је Комисија у саставу:

1. **Проф. др Мирко Росић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија
2. **Проф. др Драган Сагић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Радиологија
3. **Проф. др Зорица Лазић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну области Интерна медицина

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **др мед. Владимир Здравковић**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Медицинског факултета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

А. Лични подаци

Владимир Здравковић је рођен 12.09.1973. године у Крагујевцу. Основну школу и Прву крагујевачку гимназију завршио је у Крагујевцу са одличним успехом. Медицински факултет у Београду, уписао је школске 1992/93. године, а дипломирао јула 2000. године са просечном оценом 9,64 и тиме стекао звање доктора медицине. Обавио је општи лекарски стаж и положио стручни испит.

Последипломске, магистарске студије је уписао на Медицинском факултету у Београду 2000. године, где је положио све предвиђене испите закључно са усменим магистарским (оцена 10). Након тога му је одобрена тема под називом „Одређивање нивоа хистамина у крви болесника са срчаним аритмијама“. Школске 2005/06. године, прелази на трећу годину докторских студија Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу.

Положио је усмени докторски испит (оцена 10) у јануару месецу 2011. године.

Др Владимир Здравковић је засновао радни однос на Медицинском факултету у Крагујевцу у априлу месецу 2002. године као асистент приправник на предмету Физиологија. Исте године је уписао специјалистичке студије, област Интерна медицина, које са успехом завршава јула 2007. године, и од тада ради у звању лекара специјалисте интерне медицине у Центру за кардиологију Интерне клинике КЦ Крагујевац. У периоду од априла месеца 2009. до јануара месеца 2011. године успешно завршава едукацију из области инвазивних кардиолошких процедура (коронарографије, РСЦ, перикардне пункције) у Институту за КВБ " Дедиње " и Клиници за кардиологију КЦ Србије. Има завршену школу ултразвучне дијагностике коју је похађао од септембра до децембра месеца 2009. године у Институту за КВБ " Дедиње ". Тренутно ради у Одсеку за интервентну кардиологију Центра за кардиологију ИК КЦ Крагујевац.

Б. Научно истраживачки рад

Још у току редовних студија кандидат Владимир Здравковић је учествовао у истраживачком раду. Од 2002. године се активно бави научно-истраживачким радом у Лабораторији за биомедицинска истраживања Медицинског факултета у Крагујевцу. У периоду од 2003. до 2005. године Владимир Здравковић је био сарадник на пројекту бр.1246 Програма за основна истраживања Министарства за науку, технологију и развој Републике Србије, под називом "Транспорт биолошки активних молекула кроз физиолошке мембране". Руководилац наведеног пројекта је био проф. др Мирко Росић.

В. Подаци о објављеним радовима

Кандидат др Владимир Здравковић је до сада објавио:

- 3 научна рада штампана у целини у часописима међународног значаја (категорија М 20); сва три рада М23
- 3 научна рада штампана у целини у часописима националног значаја (категорија М 50); два рада М52, један М53
- већи број сажетака на међународним (4 абстракта М34) и домаћим научним скуповима (12 абстракта М64)

Од поменутих радова за извештај су релевантни:

1. **Zdravkovic V.**, Pantovic S., Rosic G., Tomic-Lucic A., Zdravkovic N., Colic M., Obradovic Z., Rosic M. Histamine Blood Concentration in Ischemic Heart Disease Patients. Journal of Biomedicine and Biotechnology, vol 2011, Article ID 315709, 8 pages, 2011. doi:10.1155/2011/315709. **М23- 3 бода**

2. **Zdravkovic V.**, Vucic R., Lazic Z., Iric-Cupic V., Jovic M., Davidovic G., Zdravkovic N. Two different ischaemic heart entities with the same clinical presentation. Advances in Interventional Cardiology 2011; 7(3): 265-9. **М23- 3 бода**

3. Mladenović V., **Zdravković V.**, Jović M., Vučić R., Irić-Ćupić V., Rosić M. Influence of admission plasma glucose level on short and long-term prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Vojnosanit Pregl 2010; 67(4): 291-5. **М23- 3 бода**

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов:

"Концентрација хистамина у крви болесника са исхемијском болешћу срца"

Предмет:

Хистамин је биогени амин мале молекулске масе и синтетише се из L-хистидина у реакцији коју каталише ензим хистидин декарбоксилаза. Овај амин своје дејство остварује преко четири врсте рецептора који су везана за Г-протеин: "H1", "H2", "H3" и "H4". Хистамин се у нашем организму налази у скоро свим ткивима, а нарочито га синтетишу и секретују мастоцити и базофилни леукоцити. Осим тога хистамин продукују и ендотелне ћелије, тромбоцити, лимфоцити и моноцити/макрофаги.

Повећан број мастоцита је нађен у адвентицији коронарних крвних судова код особа које болују од исхемијске болести срца, посебно у мањим крвним судовима или на месту руптуре плака. Постоје многобројни подаци који указују на везу између инфламације коронарних крвних судова и активације мастоцита у процесу атерогенезе, као и да се овај ефекат једним делом остварује преко "H1" рецептора. Хистамин, такође, повећава пролиферацију и миграцију глатких мишићних ћелија што узрокује задебљање интима крвних судова у атеросклерози.

Ефекат хистамина на коронарне крвне судове је резултанта вишеструког утицаја овог молекула на глатке мишићне ћелије и ендотел. Ефекти као што су релаксација или констрикција коронарних крвних судова зависе од врсте организма, нивоа хистамина, дијаметра и тонуса крвних судова, као и места где се ти крвни судови налазе у коронарној циркулацији.

Као што је већ поменуто, хистамин се ослобађа из активираних тромбоцита што указује на могућу улогу овог амина у патогенези акутног коронарног синдрома - ACS (од енгл. acute coronary syndrome). У прилог наведеном, данас се зна да хистамин преко "H1" рецептора изазива експресију ткивног фактора - "TF" (од енгл. tissue factor), кључног ензима у активацији коагулације. Додатно, показано је да антагонисти H₂ рецептора поспешују анаеробни метаболизам миокарда у исхемијској болести срца смањујући тако негативне ефекте исхемијско-реперфузионе повреде. Тако, блокада H₂ рецептора утиче на величину инфаркта. Важно је напоменути, да у условима постојања исхемијско-реперфузионе повреде хистамин, делујући на H₁ рецепторе, доприноси развоју малигнух поремећаја ритма (комплетни блок у атриовентрикуларном спровођењу, вентрикуларна фибрилација).

На основу досадашњих истраживања, може се рећи да особе које болују од различитих облика исхемијске болести срца (SCAD и ACS) имају статистички значајно повећан ниво хистамина у крви у односу на здраву популацију, при чему његова концентрација у крви јасно корелира са величином инфарктне зоне и инциденцом вентрикуларних аритмија.

Већина података о нивоу хистамина код "ACS" пацијената се односи само на првих 24 сата од акутног догађаја, тако да је његова концентрација у крви у дужем временском периоду непозната. Такође, повезаност хистамина са срчаним аритмијама, као и постојање могуће корелације његове концентрације са учесталошћу и врстом аритмија је до сада испитиван само на анималним моделима.

Хипотезе:

1. Концентрација хистамина у крви се повећава у исхемијској болести срца
2. Концентрација хистамина у крви болесника са исхемијском болешћу срца је у корелацији са обликом исхемијске болести срца и при томе је највећа код оних са инфарктом миокарда.
3. Концентрација хистамина у крви болесника са исхемијском срчаном болешћу и срчаним аритмијама је највећа код оних код којих се јављају малигни поремећаји ритма.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат Здравковић Владимир је положио усмени докторски испит 26.01.2011. године са оценом 10 (десет). У току студија објавио је три рада у научним часописима међународног значаја, од чега два у којима је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Истраживања ефеката хистамина на срце, нарочито током последњих двадесет година, су показала да је он вазоактивни метаболит који се у коронарној циркулацији ослобађа током исхемије и некрозе миокарда, при чему његова концентрација у крви јасно корелира са величином инфарктне зоне и инциденцом вентрикуларних аритмија. Експерименти на анималним моделима јасно указују да у условима миокардне исхемије, а нарочито реперфузије, настаје повећена продукција хистамина. С тим у вези, показано је да антагонисти H_2 рецептора поспешују анаеробни метаболизам миокарда у исхемијској болести срца смањујући тако негативне ефекте исхемијско-реперфузионе повреде. Тако, блокада H_2 рецептора утиче на величину инфаркта. Важно је напоменути, да у условима постојања исхемијско-реперфузионе повреде хистамин, делујући на H_1 рецепторе, доприноси развоју малигних поремећаја ритма (комплетни блок у атриовентрикуларном спровођењу, вентрикуларна фибрилација)

Данас се зна да је ефекат хистамина на коронарне крвне судове резултанта вишеструког утицаја овог молекула на глатке мишићне ћелије и ендотел. Ефекти као што су релаксација или констрикција коронарних крвних судова зависе од врсте организма, нивоа хистамина, дијаметра и тонуса крвних судова, као и места где се ти крвни судови налазе у коронарној циркулацији. У погледу атеросклерозе коронарних артерија, хистамин је вазоконстриктор, док делујући преко H_1 рецептора на

ендотелним ћелијама активира "eNOS" (од енгл-endothelial NO synthase) и изазива вазодилатацију. Такође, показано је да хистамин изазива коронарну вазодилатацију преко ендотел-независних "H2" рецептора, као и преко "H2" и "H3" рецептора стварајући азот моноксид - NO (од енгл- nitric oxide).

Новија истраживања упућују на улогу хистамина у инфламацији, односно атерогенези, те самим тим у патогенези исхемијске болести срца. Ова истраживања потенцирају улогу хистамина у инфламацији преко утицаја на циклооксигеназу и повећану продукцију простагландина - "PGI₂" и "PGE₂". Како је инфламација кључни фактор у атеросклерози, битно је да се укаже на чињеницу да хистамин у крвним судовима може бити добар прогностички показатељ за појаву акутног коронарног синдрома, бољи него "CRP" (од енгл- C reactive protein), чак и када се комбинује са липидним индексом. С тим у вези, хистамин се ослобађа из активираних тромбоцита који имају значајну улогу у настанку акутног коронарног синдрома - ACS (од енгл- acute coronary syndrome). У прилог наведеном, данас се зна да хистамин преко "H1" рецептора изазива експресију ткивног фактора - "TF" (од енгл- tissue factor), кључног ензима у активацији коагулације. Повишени нивои и активност TF антигена су примећени код особа које болују од нестабилне ангине и акутног инфаркта миокарда.

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

Генерални циљ ове студије је да се утврди да ли би концентрација хистамина у крви могла да буде клинички параметар у дијагностиковању коронарне болести и процени њене озбиљности.

У складу са овим општим циљем поставили смо и следеће специфичне циљеве:

1. Утврдити ниво хистамина у крви особа које болују од исхемијске болести срца.
2. Испитати да ли концентрација хистамина у крви зависи од облика исхемијске болести срца као што су "SCAD", "ACS- non occlusive" тип, или "ACS-occlusive" тип.
3. Утврдити да ли постоји корелација нивоа хистамина у крви и поремећаја ритма који се јављају код особа које болују од исхемијске болести срца.

На основу резултата добијених из ове студије моћи ћемо боље да сагледамо улогу и значај хистамина у исхемијској болести и поремећајима срчаног ритма. Такође,

добијени резултати би могли да покажу да ли хистамин може да игра улогу додатног маркера коронарне болести заједно са кардиоспецифичним ензимима.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Ефекати хистамина на срце су предмет бројних истраживања током последњих неколико деценије. Ова истраживања су недвосмислено показала да је он вазоактивни метаболит који се у коронарној циркулацији ослобађа током исхемије и некрозе миокарда, при чему његова концентрација у крви јасно корелира са величином инфарктне зоне и инциденцом вентрикуларних аритмија. Новија истраживања упућују на улогу хистамина у инфламацији, односно атерогенези, те самим тим у патогенези исхемијске болести срца. С тим у вези, његова улога у настанку ACS-а (од енг- acute coronary syndrome), као облика исхемијске болести срца, је неоспорна. Данас се зна да се хистамин ослобађа из активираних тромбоцита као и да делујући на "H1" рецепторе изазива експресију ткивног фактора - "TF" (од енг- tissue factor), кључног ензима у активацији коагулације, што јасно указује на могућу улогу овог амина у патогенези акутног коронарног синдрома. Додатно, поједини радови сугеришу да концентрација хистамина у крви може бити добар прогностички показатељ за појаву акутног коронарног синдрома, али је број таквих испитивања недовољан да би се извели неоспорни закључци. Такође је недовољно испитан значај овог бигеног амина на развој различитих поремећаја срчаног ритма, мада досадашња испитивања на анималном моделу указују да локално ослобађање хистамина има изражен аритмогени ефекат.

Већина наведених података је добијена или из експеримената на анималним моделима или из истраживања у хуманој популацији током првог дана након срчаног удара. Овим истраживањем ће бити обухваћено испитивање концентрације хистамина у различитим облицима исхемијске болести срца у дужем временском периоду. Посматрајући динамику његовог ослобађања као и корелацију са другим показатељима миокардне некрозе (тропонин, СКМВ) моћи ћемо да сагледамо улогу овог амина у дијагностици болесника са акутним коронарним синдромом. Такође, биће испитана повезаност хистамина са појавом малигних поремећаја ритма који се појављују код болесника са ACS-ом.

2.7. Методе истраживања

Нашим испитивањем ће бити обухваћене одрасле особе, оба пола, старости од 18 до 80 година које се због исхемијске болести срца лече у Клиничком центру у Крагујевцу.

Као контролу узећемо одрасле особе одговарајућег пола и старости, али без знакова кардиоваскуларног обољења. Хоспитализованим пацијентима ће се у циљу дијагностиковања и адекватног лечења урадити неопходне анализе које обухватају ЕКГ, крвну слику, липидни статус, ниво серумских ензима (тропонин I, СКМВ), ехокардиографију и по потреби коронарографију.

Сви испитаници ће бити сврстани у четири групе:

I група: Контролна група ће бити формирана од особа одговарајућег пола и узраста, које не болују од кардиоваскуларних болести и нису имале забележена алергијска испољавања.

II група: Особе које болују од стабилне коронарне артеријске болести ("SCAD" пацијенти), што ће бити процењено на основу симптома који се јављају током физичке активности, ергометријом, ехокардиографијом.

III група: Особе са акутним коронарним синдромом – "non occlusive type" ("ACS-UA" пацијенти), што ће бити процењено на основу симптома који се јављају у миру, еволутивних електрокардиографских промена (негативни Т таласи), нивоа кардиоспецифичних ензима у серуму (тропонин I, СКМВ), ехокардиографијом и коронарографијом.

IV група: Особе са акутним коронарним синдромом – "occlusive type" ("ACS-STEMI" пацијенти), што ће бити процењено на основу симптома, еволутивних електрокардиографских промена (елевација ST сегмента), нивоа ензима у серуму (тропонин I, СКМВ), ехокардиографијом и коронарографијом.

У оквиру друге, треће и четврте групе ће посебно бити анализирани болесници код којих се јављају поремећаји срчаног ритма. Односно, биће испитана корелација између концентрације хистамина у крви болесника и појаве одређених типова поремећаја срчаног рада.

Одређивање концентрације хистамина у крви

Из крви пацијената, која ће бити узета за рутинске анализе, биће одређиван још један параметар, а то је концентрација хистамина. Концентрација хистамина у периферној крви пацијената ће се тако одређивати из узорака који се прикупљају:

- у току прва 24 сата од акутног срчаног удара ("ACS-UA" и "ACS-STEMI" пацијенти) и то одмах након њихове медицинске стабилизације, односно

- унутар прва 24 сата од њихове хоспитализације у Клиничком центру Крагујевац ("SCAD" пацијенти), као и у
- у интервалу од другог до четвртог дана од дана пријема (сви пацијенти)
- у интервалу од петог до осмог дана од дана пријема (сви пацијенти)

Свим испитиваним пацијентима ће се процењивати и други релевантни подаци који укључују: пол, старост, друга обољења, физичку активност, бол, пушење.

Истраживања концентрације хистамина у крви болесника са исхемијском болешћу и поремећајима срчаног ритма ће бити урађена у складу са стандардима прописаним од стране надлежног Етичког комитета и у складу са Хелсиншком Декларацијом.

Биохемијске анализе

Одређивање концентрације хистамина

У циљу одређивања концентрације хистамина у периферној крви ћемо користити флуориметријску модификовану методу по Шору (Shore PA, Burkhalter A. and Cohn VH Jr. A method for fluorometric assay of histamine in tissue. Journal of the American Chemical Society 1959; 127:182-6.). Ова метода је прецизна, осетљива и специфична за хистамин. Обухвата екстракцију хистамина у n-бутанолу из крви у перхлорној киселини ("РСА"), враћање хистамина у водени раствор и флуориметријски есеј, односно кондензацију хистамина са о-фталалдехидом ("о-РТ") и стварање продукта (флуорофор) са јаком и стабилном флуоресценцом, која се може мерити спектрофлуориметром ("Perkin-Elmer LS-5B").

Одређивање серумске креатинин киназе – МБ (СКМВ)

За квантитативно одређивање изоензима креатин киназе-МБ (СКМВ) у серуму ће се користити ензимски имуноинхибициони тест на Olympus анализаторима.

Креатин киназа катализује реакцију између креатин фосфата и АДП, и стварају се креатинин и АТП. Створени АТП, у присуству глукозе и хексокиназе производи АДП и Глукоза-6-фосфат. Створени глукоза-6-фосфат у присуству глукоза-6 фосфат дехидрогеназе, реагује са НАДП формирајући 6-фосфоглуколат и НАДПХ. Присуство мишићних антитела која инхибишу активност ЦК-ММ у овој мешавини, дозвољава одређивање резидуалне активности ЦК-Б (ЦК-МБ и ЦК-ББ). Активност ЦК-МБ се добија множењем активности ЦК-Б са два. Мерењем варијације апсорбанце изазване

трансформацијом НАДП у НАДПХ у временском интервалу на 340 нм, могуће је израчунати резидуалну активност у испитиваном узорку.

Узорци крви се узимају у епруветама које садрже $\text{Na}_2\text{-EDTA}$.

Одређивање серумског срчаног тропонина И (сТnI)

Узорци крви се узимају у епруветама које садрже $\text{Na}_2\text{-EDTA}$ (1.5 mg/ml). По узимању узорка, они се одлажу у посуду са леденом водом, а затим центрифугирају на 4000 обртаја (r.p.m) на 4°C током 15 минута. ВИДАС ултра есеј за одређивање кардијалног Тропонина И је лабораторијска анализа уз помоћ које се дијагностикује акутни инфаркт миокарда. Принцип рад есеја кобинује једностепени имуноесеј сендвич метод са коначном флуоресцентном детекцијом (ЕЛФА). Узорак се пребацује у епрувету која садржи анти-кардијална тропонинска антитела (мишји моноклонски имуноглобулини) обележена са алкалном фосфатазом (коњугат). Коњуговани ензим катализује хидролизу супстрата у продукар, чија се флуоресценција одређује на 450 нм. На крају, резултате аутоматски израчунава инструмент у уз помоћ 2 калибрационе криве које су у меморији апарата.

Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно публиковане студије (S. Clejan, S. Japa, C. Clemetson, S.S. Hasabnis, O. David, J.V. Talano, "Blood histamine is associated with coronary artery disease, cardiac events and severity of inflammation and atherosclerosis," *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, vol. 6, no. 4, pp. 583–592, 2002.) у којој је концентрација хистамина праћена код здравих испитаника, болесника са стабилном ангином пекторис и болесника са акутним коронарним синдромом. За прорачун је коришћена анализа варијансе уз претопставку алфа грешке од 0.05 и снаге студије 0.8 (бета грешка 0.2), са односом испитаника 1:1, и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма (Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods* 2007; 39: 175-91.).

Сходно резултатима поменуте студије, најниже вредности хистамина у крви су биле код здравих 38,8 +/- 8,7 нг/мл (средња вредност +/- стандардна девијација). У групи са стабилном ангином пекторис су биле 73.6 +/- 11,1 нг/мл, а у групи са акутним коронарним синдромом 84.5 +/- 10,9 нг/мл. Јасно се уочава да између болесника са ангином пекторис и здравих, постоји изразита разлика у концентрацијама хистамина у

крви; Последично, прорачун заснован на резултатима у овим групама резултатура у узразито малом узорку. Уместо тога, од већег је интереса доказивање значајности разлике између субпопулација болесника са ангином пекторис и акутним коронарним синдромом. Узимањем вредности концентрације хистамина у крви из ове две групе (стабилна ангина и акутни коронарни синдром), број болесника је прорачунат на 32 (по 16 у групи). Имајући у виду могућност искључења неких болесника из завршне анализе (комплијанса-некомплетни подаци), за ове две групе је узорак предвиђен на по 18 испитаника.

Врста студије

Опсервациона студија, аналитичка проспективна кохортна студија

Статистичка обрада

Резултати ове студије ће се изражавати као вредност \pm стандардна грешка (SE).

Добијени подаци би статистички били обрађени у SPSS програму ver 13.

Представљени би били табеларно и графиконима, а значајност ће се тестирати ANOVA тестом и Спирмановим коефицијентом корелације. Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износи $p < 0,05$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Досадашњи подаци су показали да болесници са исхемијом миокарда имају значајно виши ниво хистамина у крви него здрава, контролна популација. Међутим, ти подаци су добијени мерењем нивоа хистамина у крви само током прва 24 часа након срчаног удара. Због тога је од значаја да се испита ниво хистамина у крви болесника са исхемијском болешћу у дужем временском периоду, као и да се испита да ли ниво хистамина у крви болесника зависи од облика исхемијске болести ("SCAD", "ACS- non occlusive" тип, или "ACS-occlusive"). На основу ових резултата моћи ћемо боље да сагледамо улогу и значај хистамина у исхемијској болести. Добијени резултати би могли да покажу да ли хистамин може да игра улогу маркера у дијагностиковању коронарне болести, односно, да ли његова концентрација може указати на прелазак једног облика исхемијске болести срца у други.

С обзиром да се недовољно зна о нивоу хистамина код особа са срчаним аритмијама, било би од интереса да се испита концентрација овог биогеног амина у крви код таквих болесника. Такође, треба испитати да ли је његова концентрација у крви у корелацији са учесталашћу и врстом срчаних аритмија. С тим у вези, уколико се покаже да у условима реперфузије (пацијенти са ACS-ом) постоји додатно ослобађање

хистамина то би, с обзиром на досадашње резултате, могло да се доведе у везу са појавом малигних аритмија. Ова могућа позитивна корелација хистамина са малигним поремећајима ритма би отворила пут за испитивање додатних терапијских процедура које би спречиле овакве његове ефекте.

2.9. Оквирни садржај дисертације

На основу резултата овог клиничког истраживања биће утврђен ниво хистамина у крви особа које болују од различитих облика исхемијске болести срца. Такође, биће испитана корелација концентрације хистамина у крви са поремећајима ритма који се јављају код особа које болују од исхемијске болести срца.

2.10. Предлог ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже **проф. др Мирка Росића**, редовног професора Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија. Проф. др Мирко Росић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом, као и искуство и остварене резултате у развоју научно-наставног подмлатка.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Кардиологија, Физиологија

2.12. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Мирко Росић, ментор, редовни професор на Медицинском факултету универзитета у Крагујевцу
2. Проф. др Драган Сагић, ванредни професор на Медицинском факултету универзитета у Београду
3. Проф. др Зорица Лазић, редовни професор на Медицинском факултету универзитета у Крагујевцу

Закључак и предлог Комисије

1. На основу досадашњег научно истраживачког рада и публикованих радова кандидат др мед. Владимир Здравковић испуњава све услове прописане

Статутом Медицинског факултета и законом о Универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације;

2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна;
3. Комисија сматра да ће докторска дисертација кандидата др мед. Владимира Здравковића показати да концентрација хистамина може бити значајан параметар у дијагностиковању коронарне болести и процени њене озбиљности. Даље, резултати ове дисертације ће указати на значајну повезаност нивоа хистамина и појаве малигних поремећаја ритма код исхемијских болесника.
4. Комисија предлаже Већу ментора Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др мед. Владимира Здравковића, под називом **"Концентрација хистамина у крви болесника са исхемијском болешћу срца"** и одобри њену израду.

У Крагујевцу
децембар, 2011.г.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Мирко Росић**, председник,
редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну
област Физиологија
-

2. **Проф. др Драган Сагић**, члан
ванредни професор Медицинског факултета
Универзитета у Београду, за ужу научну
област Радиологија
-

3. **Проф. др Зорица Лазић**, члан,
редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну
области Интерна медицина
-