

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

| | |
|----------|---------------|
| ПРИМЉЕНО | 13. 02. 2019. |
| Оргјед: | |
| 01 | 1433-1 |

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-15/62 од 22.01.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Живанке Ђуровић** под називом:

„Прогностички значај вредности хомоцистеина, фолне киселине и витамина В12 у крви оболелих од малихних тумора мозга“

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

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **Проф. др Драган Ђурић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан;
3. **Доц. др Иван Срејовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан.

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Живанка Ђуровић** 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

Живанка Ђуровић је рођена 11.04.1963. у Београду, Република Србија. Основну и средњу школу је завршила у Београду, а потом Високу медицинску школу струковних студија у Земуну и Факултет за менаџмент универзитета „Браћа Карић” Београд. Одбранила је мастер рад из Јавног здравља на Медицинском факултету у Београду. 2013. године именована за начелника службе за медицинску администрацију и координацију и акредитацију програма стручних усавршавања клинике за ортопедску хирургију и трауматологију Клиничког центра Србије. Током последњих четири године ангажована испред Министарства здравља и преко института Батут као надзорник за спољашњу проверу квалитета рада медицинских сестара и техничара. Радилa као сарадник у настави у Високој медицинској школи струковних студија у Земуну. Учествовала је на више стручних састанака и симпозујума као учесник и предавач.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Прогностички значај вредности хомоцистеина, фолне киселине и витамина В12 у крви оболелих од малихних тумора мозга“

Предмет: Испитивање прогностичких могућности анализе вредности хомоцистеина, фолне киселине и витамина В12 у крви особа оболелих од малихних тумора мозга.

Хипотезе:

1. Концентрације хомоцистеина, фолне киселине и витамина В12 у крви могу имати предиктивни значај у дијагностици рецидива малигне болести, третману и праћењу оболелих од малихних тумора мозга;

2. Концентрације хомоцистеина, фолне киселине и витамина B₁₂ у крви могу корелирати са бољим или лошијим одговором на примењену терапију код болесника са малигним тумором мозга;
3. Концентрације хомоцистеина, фолне киселине и витамина B₁₂ у крви испитаника са малигним тумором мозга ће бити веће у односу на групу испитаника са бенигним тумором мозга;
4. Очекује се пораст концентрације хомоцистеина, фолне киселине и витамина B₁₂ у крви код испитаника са малигним тумором мозга у функцији времена протеклог од оперативног захвата.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Живанка Ђуровић, је објавила 1 рад у целости у часопису категорије M51, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Djurovic Z**, Mutavdzin S, Drobrijačević M, Djurovic M, Cvrkota I, Jovanovic V. Relationship between malignant brain tumors and values of homocysteine, folic acid and vitamin B12. *Serb J Exp Clin Res.* 2018; doi: 10.2478/sjccr-2018-0045. **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Канцерогенеза је дуготрајни мултистепенни процес акумулације генетских абнормалности; удружених са метаболичким алтерацијама које убрзавају неопластичку прогресију. Тако је проучавање метаболичких поремећаја не само значајно за сагледавање биолошких карактеристика тумора већ може бити и пут проналажења нових прогностичких али и терапијских мета.

Метаболичке реакције у којима учествује фолна киселина називају се једнокарбонске метаболичке реакције. Промене у једно-карбонском метаболизму се одражавају на ДНК синтезу, поправку и метилацију, што може довести до карциногенезе. Фолна киселина учествује у синтези серина и пуринских и пиримидинских база и донор је метил групе у циклусу синтезе метионина. Хомоцистеин (Hcy) је интермедијарни метаболит у метаболизму метионина и метаболише у метионин и цистеин. Током ових

метаболичких циклуса настаје и С-аденозил метионин, главни дозор метил групе у људском организму. Концентрација хомоцистеина у серуму је осетљиви индикатор фолатног статуса организма док је недостатак фолата често је удружен са хиперхомоцистеинемијом, а уносом фолата може се снизити ниво хомоцистеина.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања се огледа у могућностима креирања нових параметара у предиктивном моделу исхода пацијената са малигним туморима мозга. Стављање прецизних предиктивних модела омогућава адекватније планирање терапије и креирање реалних могућности у лечењу.

Циљеви овог истраживања су:

1. Утврдити односе између концентрација хомоцистеина, фолне киселине и витамина В12 у крви са врстом и стадијумом малигног тумора мозга
2. Одредити утицај примењене терапије на промене у концентрацијама хомоцистеина, фолне киселине и витамина В12
3. Утврдити значај хомоцистеина као могућег маркера туморске прогресије
4. Проучавање динамике хомоцистеина, фолне киселине и витамина В12 у плазми код одраслих са малигним и бенигним тумором мозга и евалуација промена у односу на дијагностику, лечење и праћење болести.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Дефицит фолата смањује уградњу урацила у ДНК, што у крајњем узрокује нестабилност ДНК молекула. Утврђено је да су повећане концентрације хомоцистеина удружене са карциномом плућа и колоректалним карциномом. Поремећаји метионинског циклуса су присутни и код карцинома дојке, панкреаса и ларинкса.

Последњих година се све више указује на могуће ефекте хомоцистеина и једињења укључених у његов метаболизам у настанку и развоју карциномима нервног ткива али и даље није сасвим јасно да ли су ефекти ових метаболита позитивни или негативни, нарочито ако се узме у обзир мали број студија које су се бавиле овом проблематиком. Експериментални подаци добијени у студиј на ћелијама хуманог глиобластома указују да

D,L-хомоцистеин изазива апоптозу ових ћелија односно испољава цитостатску активност што сугерише да би хиперхомоцистеинија деловала протективно.

Са друге стране, једна ретроспективна студија сугерисала је да серумске концентрације витамина В12 могу бити прогностички показатељ времена преживљавања код пацијената са метастатским карциномом у нервноом ткиву, тако што повећане концентрације витамина В12 указују на повећан ризик лошег исхода.

Ова и слична истраживања су указала да суплементација фолатима може бити корисна у лечењу глиома ради јер се верује да фолати смањују метилацију ДНК.

Умајући у виду наведено као и то да у литератури нема довољно података о концентрацијама Нсу, фолне киселине и витамина В12 у крви оболелих од малигних тумора мозга предложена студија ће у том смислу дати значајне податке.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Студија је замишљена као проспективна клиничка студија пресека.

2.7.2. Популација која се истражује

Студијом ће бити обухваћено минимум 100 испитаника оба пола који ће у периоду од 24 месеца бити лечени од малигних и бенигних неурохируршких малигнома на Неурохируршкој клиници Клиничког центра Србије.

2.7.3. Узорковање

Популацију која се испитује чиниће 1) минимум 50 испитаника код којих је новооткривена и постављена дијагноза једног од малигних тумора мозга: анапластични астроцитом градус III или мултиформног глиобластома градус IV; и 2) минимум 50 испитаника са дијагнозом бенигног тумора који су у периоду од 24 месеца праћени и лечени на Неурохируршкој клиници Клиничког центра Србије.

Критеријуми за укључивање у студију

Истраживањем би били обухваћени испитаници узраста од 30-60 година оба пола код којих су малигни тумори визуелним методама дијагностикован и патохистолошким методама потврђени као: астроцитом GRIII и IV или као мултиформни глиобластом градус IV. Код испитаника са бенигним туморима мозга, критеријум за укључивање у студију био би дијагноза и патохистолошка потврда менингеома GRI и/или цисте мозга. Од осталих критеријума за укључивање у студију неопходно је пре почетка истраживања добити од пацијента информисани и писани добровољни пристанак да учествује у клиничкој студији.

Студија је одобрена од стране Етичког одбора Клиничког центра Србије, број 526/10.

Критеријуми за искључивање из студије

Из студије би били искључени сви пацијенти унутар старосне лимитације који имају психоргански синдром. Степен конгитивних способности и присуства деменције би се уврдило Mini-Mental State Examination (MMSE) - скалом на основу које би се испитаници укључили/искључили из студије. Из студије ће бити искључени сви пацијенти који су у периоду од две године пре почетка студије били на хемио- или радиотерапији, као и пацијенти који су у било ком временском периоду били на хроничној имуносупресивној терапији из било ког разлога.

2.7.4. Варијабле

Зависне варијабле

1. укупни хомоцистеин, витамин B12 и фолна киселина,
2. одређивање рутинских биохемијских анализа (крвна слика, липидни профил, хепатограм, уреа и креатинин),
3. маркера инфламације (C-реактивни протеин, фибриноген, прокалцитонин).

Узорци крви за све зависне варијабле ће се прикупити пре хируршке интервенције и по истеку првог, трећег и шестог месеца од операције.

Независне варијабле

Старост, пол, присутни коморбидитети, тренутна фармакотерапија, социо-економски подаци.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно објављене студије у којој је праћена повезаност хомоцистеина, фолне киселине и витамина В12 са клиничком сликом пацијената са ректалним карциномом. За прорачун је коришћен Т-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0.05 и снаге студије 0.8 (бета грешка 0.2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма (15). Узимањем у обзир резултате наведене студије, укупан студијски узорак је прорачунат на најмање 84 пацијената. Имајући у виду могућност да ће због типа испитиваног патоанатомског субстрата неки од пацијената бити изузети из студије до њеног краја, укупан студијски узорак је утврђен на 100 пацијената (50 пацијената по групи).

2.7.6. Статистичка обрада података

За статистичку обраду резултата ће бити коришћен статистички програм SPSS 18.0 for Windows. Подаци ће бити анализирани статистички и представљени табеларно и графички. Користиће се дескриптивне статистичке методе (за опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, користиће се: фреквенција, проценти, узорачка средња вредност, узорачка медијана, узорачка стандардна девијација, ранг и 95% интервали поверења), корелациона анализа и регресиона анализа података, при чему ће зависна варијабла бити концентрација хомоцистеина, витамина В12 и фолне киселине и осталих биохемијских анализа, а независне варијабле као што су старост, пол, стадијум болести, присутни коморбидитети и остали анамнестички подаци. Регресионом анализом израчунала би се и предиктивна вредност сваког од наведених зависних параметара.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекују се веће концентрације хомоцистеина, фолне киселине и витамина В12 у крви испитаника са малигним тумором мозга у односу на концентрације истих параметара у

групи испитаника са бенигним тумором мозга. Такође може се очекивати и континуирани пораст концентрација поменутих маркера код испитаника са малигним тумором мозга у функцији протока времена. Проучавање повезаности између вредности хомоцистеина, фолне киселине, витамина В12 и различитих врста малигнух тумора код одраслих може бити од велике практичне користи у циљу проналажења могућих нових стратегија у дијагностици, третману и праћењу малигнух болести мозга.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Досадашња истраживања везана за хомоцистеин, фолну киселину и витамин В12 нису обухватала адултну популацију оболелих од малигнух тумора мозга. Како су малигне болести све чешће, било би значајно проучити корелацију између вредности хомоцистеина, фолне киселине, витамина В12 и различитих врста малигнух тумора код одраслих, као и динамике промена у циљу проналажења могућих нових стратегија у дијагностици, третману и праћењу болести.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже проф. др Владимир Живковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија.

Проф. др Владимир Живковић 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 Владимира Живковића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Rosic G, Joksimovic J, Selakovic D, Jakovljevic V, **Zivkovic V**, Srejovic I, Djuric M, Djuric D. The Beneficial Effects of Sulfur-containing Amino Acids on Cisplatin-induced Cardiotoxicity and Neurotoxicity in Rodents. *Curr Med Chem*. 2018; 25(3): 391-403.
2. Nikolic T, **Zivkovic V**, Srejovic I, Stojic I, Jeremic N, Jeremic J, Radonjic K, Stankovic S, Obrenovic R, Djuric D, Jakovljevic V. Effects of atorvastatin and simvastatin on oxidative stress in diet-induced hyperhomocysteinemia in Wistar albino rats: a comparative study. *Mol Cell Biochem*. 2018; 437(1-2): 109-118.
3. **Zivkovic V**, Jakovljevic V, Pechanova O, Srejovic I, Joksimovic J, Selakovic D, Barudzic N, Djuric DM. Effects of DL-homocysteine thiolactone on cardiac contractility, coronary flow, and oxidative stress markers in the isolated rat heart: the role of different gasotransmitters. *Biomed Res Int*. 2013;2013:318471.
4. Nikolic T, **Zivkovic V**, Jevdjevic M, Djuric M, Srejovic I, Djuric D, Jeremic N, Djuric D, Bolevich S, Jakovljevic V. The effects of chronic administration of nandrolone decanoate on redox status in exercised rats. *Mol Cell Biochem*. 2016; 411(1-2): 95-105.
5. Paspalj D, Nikic P, Savic M, Djuric D, Simanic I, **Zivkovic V**, Jeremic N, Srejovic I, Jakovljevic V. Redox status in acute ischemic stroke: correlation with clinical outcome. *Mol Cell Biochem*. 2015; 406(1-2): 75-81.
6. Pesic G, Jeremic J, Nikolic T, **Zivkovic V**, Srejovic I, Vranic A, Bradic J, Ristic B, Matic A, Prodanovic N, Jakovljevic V. Interleukin-6 as possible early marker of stress response after femoral fracture. *Mol Cell Biochem*. 2017; 430(1-2): 191-199.
7. Zivkovic V, Jakovljevic V, Djordjevic D, Vuletic M, Barudzic N, Djuric D. The effects of homocysteine-related compounds on cardiac contractility, coronary flow, and oxidative stress markers in isolated rat heart. *Mol Cell Biochem*. 2012;370(1-2):59-67.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином

5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. Проф. др Драган Ђурић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан;
3. Доц. др Иван Срејовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан;

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Живанка Ђуровић, 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.

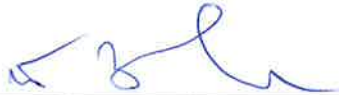
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Живанке Ђуровић, под називом: **“Прогностички значај вредности хомоцистеина, фолне киселине и витамина В12 у крви оболелих од малихних тумора мозга”** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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



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



Доц. др Иван Срејовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан



У Крагујевцу, 28.01.2019. године