

ПРИМЉЕНО:		18.04.2023	
Орг.јед.	Број	Пол.јед.	Бројност
05	3588	05	2327

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 20.12.2022. године одлуком број IV-03-962/2 формирана је Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Повезаност полиморфизама гена укључених у процес коагулације са тромбозом дубоких вена и плућном емболијом“, кандидата Слађане Теофилов, у следећем саставу:

1. **др Данијела Тодоровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, председник;
2. **др Владимир Здравковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан;
3. **др Зоран Тодоровић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, Клиничка фармакологија и токсикологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Слађане Теофилов и подноси Наставно-научном већу следећи:

2. Извештај Комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

2.1 Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Слађане Теофилов, под називом „Повезаност полиморфизама гена укључених у процес коагулације са тромбозом дубоких вена и плућном емболијом“, урађена је под менторством др сци. мед. Наташе Ђорђевић, редовног професора Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу и др сци. мед. Оливере Миљановић, ванредног професора Медицинског факултета, Универзитета Црне Горе.

Наведена дисертација представља оригиналну научну студију којом је испитиван утицај и повезаност генских полиморфизама, варијација на нивоу једног нуклеотида (SNP), са настанком, карактеристикама и рецидивом венске тромбоемболије. Осим тога, анализирани су и стечени фактори ризика као и животне навике испитиваних група.

Студија је дизајнирана по принципу случај-контрола, у којој су упоређивани резултати групе пацијената са тромбозом са здравом групом испитаника.

У поглављу **Увод**, изложена су актуелна сазнања о хемостази и патолошкој коагулацији, тромбози, која је резултат сложених интеракција наследних фактора предиспозиције и стечених фактора ризика који провоцирају коагулацију. Посебно детаљно су описани генски полиморфизми који представљају предиспонирајуће факторе коагулације а чији утицај на настанак тромбозе је испитиван овом студијом.

У поглављу **Циљ рада**, прецизно је дефинисан циљ и хипотезе истраживања, који су у складу са пријављеном и одобреном темом докторске дисертације. Главни циљ ове дисертације био је: да утврди да ли су полиморфизми једног нуклеотида (SNP) гена који кодирају факторе коагулације, и то: *FVHR26755A>G*, *FII19911A>G*, *FXIII-A102G>T*, *MTHFR677C>T*, *PAII4G/5G* и *FSAP1601G>A*, повезани са настанком, карактеристикама и рецидивом ВТЕ. Као коваријабле анализирани су полиморфизми *FV 1691G>A* и *FII 20210G>A*. Остали циљеви у студији били су:

1. Утврђивање повезаности коморбидитета, активности, ВМI и и не О-те крвне групеи појаве ВТЕ, животне доби испољавања болести ВТЕ, појаве рецидива и локализације ВТЕ.
2. Упоређивање учесталости испитиваних полиморфизама у односу на пол испитиваних група.
3. Упоређивање учесталости испитиваних полиморфизама код пацијената са различитим формама ВТЕ.
4. Утврђивање утицаја испитиваних полиморфизама на животну доб испољавања ВТЕ, локализацију ВТЕ и појаву рецидива.
5. Утврђивање повезаности истовременог присуства већег броја полиморфизама са појавом ВТЕ, животном доби испољавања ВТЕ и појавом рецидива.

У поглављу **Материјал и методе** детаљно су описани: популација која је истраживана, начин узорковања, варијабле, класификовање група и фактори ризика. Методе генотипизације и анализа полиморфизама су прецизно и јасно описани. Учесталост полиморфизама, повезаност и ризик од тромбозе, испитивани у групи оболелих од тромбозе, упоређивани су са здравом контролном групом.

Резултати су систематично представљени кроз 35 табела, 3 графикона и једном сликом. На основу добијених резултата изведени су главни закључци студије.

У **Дискусији** су детаљно анализирани и коментарисани резултати дисертације и упоређивани са релевантним подацима објављених истраживања из ове области.

2.2 Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Венска тромбоемболија са око 10 милиона нових случајева годишње, великом преваленцијом, смртношћу и посттромботским компликацијама, представља велики здравствени проблем у целом свету и главни фактор у глобалном оптерћењу болестима. Полиморфизми гена одговорних за синтезу и активност фактора коагулације имају значајну улогу у мултифакторској основи и етиопатогенези венске тромбоемболије. Њихова учесталост значајно варира у односу на етничку, расну и географску припадност, како у општој популацији тако и код оболелих од ВТЕ, због чега су још увек широко испитивани у студијама генетичких асоцијација.

Без обзира на то што су објављени бројни радови о учесталости и повезаности многих генетичких фактора ризика са настанком ВТЕ, још увек је велики број контроверзних резултата о значају полиморфизама за испољавање ВТЕ, што сугерише да предиктивна вредност SNPs алтерација још увек није јасно дефинисана. Ово се посебно односи на значај SNPs: *PAII*, *FXIII-A*, *FSAP* и *MTHFR*. Такође, веома је мали број студија у којима је испитивана улога варијација *FII* 19911A>G и *FV* HR2 6755A>G, као фактора ризика у настанку тромбозе. Имајући ово у виду, наведени SNPs укључени у ово истраживање, дају допринос у процени истих о повезаности и предвиђању ризика за настанак ВТЕ.

2.3 Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом доступне релевантне литературе и претраживањем биомедицинских база података: „PubMed“, „Medline“, „ScienceDirect“, „EBSCO“, „Kobson“ и „SCIndex“, коришћењем адекватних кључних речи: VTE, SNP и coagulation factors, нису пронађене студије које су имале сличан методолошки приступ и биле дизајниране на овакав начин. На основу наведених чињеница, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Слађане Теофилов, под називом „Повезаност полиморфизама гена укључених у процес коагулације са тромбозом дубоких вена и плућном емболијом“, представља резултат оригиналног научног истраживања.

2.4 Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А Лични подаци

Слађана Д. Теофилов (рођена Божовић) рођена је 18.02.1967. године у Зубином Поточу, Република Србија. Студије је уписала 1985/1986 на ПМФ (Природно математички факултет), Биологија, на Универзитету у Приштини, а завршила 1990. године.

Слађана је од 1993-1999 г. радила у Клиничко болничком центру у Приштини, а 1993. године обављала део приправничког стажа у Институту за болести деце, у Новом Саду. Специјализацију из медицинске генетике завршила на Медицинском факултету у Новом Саду, Институт за болести деце, у периоду 1996-1999 године, а специјалистички испит положила новембра 1999. године. Од јануара 2000. године, запослена је у Центру за медицинску генетику и имунологију, Клинички центар Црне Горе у Подгорици, а од октобра 2002. године (и даље) је начелник Одељења за генетику. У јуну 2008. године, у

оквиру пројекта Progetto Tiorcas, завршила курс молекуларне генетике у Campo Baso, Италија. Одлуком Медицинског факултета, Универзитета у Београду, од 2010. године, Слађана је Ментор из области Медицинске генетике. Била је члан тима у научно-истраживачком пројекту: Конгениталне аномалије у Црној Гори; молекуларни механизми настанка геномских поремећаја, клиничке и епидемиолошке карактеристике (2012-2015). Стручно звање: специјалиста медицинске генетике.

Б Списак објављених радова

Кандидат има 6 публикација у научним часописима а као аутор и/или коаутор са више од 20 радова (постер презентације) учешће на европској конференцији (ESHG). Први је аутор у раду објављеном у часопису индексираном на SCI листи, чији резултати представљају саставни део докторске дисертације, чиме је испуњен прописани услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова у индексираним часописима (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Teofilov S**, Magić Z, Miljanović O, Ostojić T, Bulatović M. Association of FII Prothrombin, FV Leiden and MTHFR gene polymorphisms in the Montenegrin patients with venous thromboembolisms. *Vojnosanit Pregl.* 2021;78(4):415-20. **M23**
2. Miljanović O, **Teofilov S**, Anđelić M, Magić Z, Cikota-Aleksić B. Maternal MTHFR 677C>T, 1298A>C gene polymorphisms and risk of offspring aneuploidy. *Prenat Diagn.* 2022 Aug;42(9):1190-1200. **M21**
3. Miljanović O, Ilić V, **Teofilov S**, Cikota-Aleksić B, Magić Z. Polymorphisms of *ACE* and thrombophilic genes: risk for recurrent pregnancy loss *J Clin Pathol.* 2022; doi: 10.1136/jcp-2021-208057. **M21**

2.5 Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Истраживање је у потпуности усклађено са пријављеном и одобреном темом докторске дисертације. Докторска дисертација кандидата Слађане Теофилов садржи сва предвиђена поглавља: Увод, Циљеве и хипотезе истраживања, Материјал и методе, Резултате, Дискусију, Закључке и Референце. Написана је на 142 стране, и садржи 2 слике, 35 табела, 3 графикана и 410 библиографских података.

На основу увида у наведене чињенице, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Слађане Теофилов према садржају, обиму и квалитету одговара пријављеној теми.

2.6 Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања:

3. Носиоци бар једног варијантног *FII* 20210А алела су у вишеструко већем ризику од развоја ВТЕ.
4. Присуство бар једног варијантног *FVI*1691А алела повезано је са вишеструко већим ризиком од ВТЕ. У групи ВТЕ пацијената, генотип *FVI*1691G>А је чешће заступљен код оних са ТДВ у поређењу са пацијентима са ПЕ.
5. Присуство бар једног варијантног *FVHR*2 6775G алела, посматрано у склопу заједничког утицаја свих испитиваних SNPs, носи скоро троструко већи ризик од појаве ВТЕ. Међу здравим испитаницима, генотип *FV* HR2 6775А>G заступљенији је код мушкараца него код жена.
6. Међу полиморфизмима *FVI*1691G>А и *FVHR*2 6775А>G постоји умерен LD. Хаплотипови повезани са повећаним ризиком од тромбозе су А-А и А-G, а ризични диплотипови G-А/А-А и G-А/А-G. Хаплотип А-G и диплотип G-А/А-G присутни су само код ВТЕ пацијената.
7. Међу полиморфизмима *FII* 20210G>А и *FII* 19911А>G постоји комплетан LD. Хаплотип А-А и диплотипови G-А/А-А и G-G/А-А су значајно чешће заступљени код ВТЕ пацијената у односу на здраве испитанике. Диплотип G-А/G-G је чешће заступљен код здравих испитаника него код ВТЕ пацијената.
8. У удруженом дејству полиморфизама и осталих испитиваних фактора ризика, присуство бар једног варијантног *MTHFR* 677Т алела повезано је са скоро троструко већим ризиком од настанка ВТЕ.
9. Варијантни *FXIII*-А 102Т алел чешће је заступљен код здравих испитаника него код ВТЕ пацијената, што указује на његову протективну улогу. У оквиру укупног утицаја свих испитиваних SNPs, присуство бар једног варијантног *FXIII*-А 102Т алела удружено је са скоро два и по пута мањим ризиком од развоја ВТЕ.
10. У поређењу са ВТЕ пацијентима са тромбозом на другим локализацијама, они који су имали ПЕ значајно чешће су били носиоци варијантног *FSAP* 1601А алела. Ниједан пацијент са рецидивима није имао генотип *FSAP* 1601G/А.
11. Није утврђена разлика у заступљености полиморфизма *PAII* 4G/5G и *FII* 19911А>G између ВТЕ пацијената и здравих испитаника.
12. Варијантни хетерозиготи и/или хомозиготи на 4 и више гена чешће су заступљени код ВТЕ пацијената у односу на здраве испитанике, као и код пацијената млађих од 50 година у односу на здраве испитанике исте старосне доби.
13. Након ТДВ, ПЕ и рецидиви чешће су се јављали код пацијената са тромбозама у проксималним венама.

14. Занимања седентарног типа су повезана са тромбозама и појавом рецидива.

15. Дијагноза ВТЕ или неке кардиоваскуларне болести у породици, присуство коморбидитета (поготово хипертензије, дијабетеса и траума и операција) и већи ВМІ повезани су са вишеструко већим ризиком од појаве ВТЕ.

2.7 Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати овог истраживања указују да присуство варијантних форми до сада недовољно испитаног хаплотипа *FV HR26775A>G* у заједничком утицају свих испитиваних SNPs, као и *MTHFR677C>T*, у заједничком утицају SNPs и испитиваних стечених фактора ризика доприносе повећаном ризику од ВТЕ.

2.8 Начин презентовања резултата научној јавности

Део резултата ове студије публикован је као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи, категорија M23.

Teofilov S, Magić Z, Miljanović O, Ostojić T, Bulatović M. Association of FII Prothrombin, FV Leiden and MTHFR gene polymorphisms in the Montenegrin patients with venous thromboembolisms. *Vojnosanit Pregl.* 2021;78(4):415-20. **M23**

Закључак

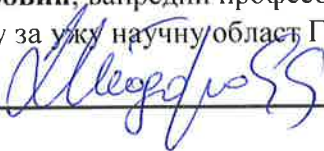
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Слађане Теофилов под називом „Повезаност полиморфизама гена укључених у процес коагулације са тромбозом дубоких вена и плућном емболијом“, сматра да је истраживање у оквиру дисертације засновано на релевантним сазнањима и адекватно спроведено према прецизно постављеној методологији истраживања.

Комисија сматра да наведена дисертација, урађена под менторством др сци. мед. Наташе Ђорђевић, редовног професора Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу и др сци. мед. Оливере Миљановић, ванредног професора Медицинског факултета, Универзитета Црне Горе, даје оригиналан научни допринос у испитивању повезаности генских полиморфизама са ризиком од настанка тромбоемболијске болести.

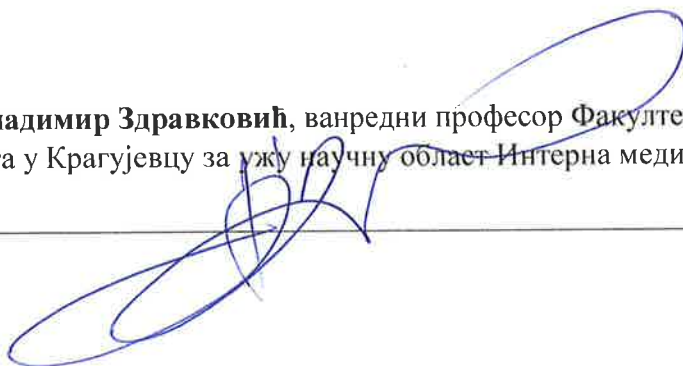
На основу свега наведеног, Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „Повезаност полиморфизама гена укључених у процес коагулације са тромбозом дубоких вена и плућном емболијом“, кандидата Слађане Теофилов буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Данијела Тодоровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, председник Комисије.



Проф. др Владимир Здравковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан Комисије.



Проф. др Зоран Тодоровић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, Клиничка фармакологија и токсикологија, члан Комисије.



У Крагујевцу, фебруар 2023.