

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО:		15.10.2019	
Орг. јед.	Број	Датум	Вредност
05	12 076/1-1		

**1. ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ И ОДБРАНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 16.09.2019. године, одлуком број IV-03-716/39 од 16.09.2019 године, формирана је комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Татјане Бошковић Матић, под називом: „Когнитивни поремећаји и метаболички синдром код болести малих крвних судова мозга“ у следећем саставу:

1. Проф. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник
2. Проф. др Владимир Јањић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан
3. Проф. др Евица Динчић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Неурологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Татјане Бошковић Матић и подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Татјане Бошковић Матић под насловом „Когнитивни поремећаји и метаболички синдром код болести малих крвних судова мозга“ урађена под менторством проф. др Гордане Тончев, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, представља оригиналну студију која се бави значајем болести малих крвних судова мозга, појавом когнитивне дисфункције и депресије код ових болести, као и повезаношћу метаболичког синдрома са развојем болести малих крвних судова мозга.

Циљеви истраживања су били утврђивање присуства и степена когнитивне дисфункције код болесника са болешћу малих крвних судова мозга, да ли се присуство и степен когнитивне дисфункције разликује код различитих неурорадиолошких облика болести малих крвних судова мозга, утврђивање учесталости присуства метаболичког синдрома код болесника са болешћу малих крвних судова мозга, учесталости метаболичког синдрома код различитих неурорадиолошких облика болести малих крвних судова мозга, утврђивање учесталости и тежине депресије код болесника са болешћу малих крвних судова мозга, као и код различитих неурорадиолошких облика болести малих крвних судова мозга и утврђивање да ли учесталост метаболичког синдрома корелира са депресијом код болесника са болешћу малих крвних судова мозга.

Болест малих крвних судова мозга подразумева неколико клиничких синдрома који проистичу из оштећења зида или зачепљења малих крвних судова унутар možданог ткива. Одговорна је за око 20-30% свих možданих удара. Најчешће је реч о стеченим дегенеративним променама у старијем животном добу али се све чешће среће и у млађем животном добу. Удружена је са факторима ризика као што су хипертензија, дислипидемија, дијабетес, гојазност, исхемијска болест срца, пушење и злоупотреба алкохола. Морфолошки супстрат овог обољења је дисфункција ендотела, односно атеросклеротичне промене васкуларног зида малих крвних судова мозга, што се клинички манифестује неурошким симптомима и когнитивним дисфункцијама, али и такозваним меким неуролошким знацима који могу бити и асимптоматски, или са оскудним

симптомима које пацијенти често занемарују. Није необично ни присуство депресије код ових болесника, што може резултирати псеудокогнитивним дисфункцијама, мада има мишљења и да се ради о такозваној органски узрокованој депресији. Болест се дијагностикује искључиво неурорадиолошки, односно налазом на магнетној резонанци ендокранијума где се визуелизују лакунарни (поједнични или мултипли) инфаркти у сивој маси или конфлуентне, сливене лезије у белој маси.

Један од потенцијалних фактора за настанак болести малих крвних судова мозга је метаболички синдром, мада су досадашњи резултати оскудни и неусаглашени.

Интернационална федерација за дијабетес 2005. године дефинисала је метаболички синдром као збир телесних и лабораторијских параметара који представљају најважније факторе ризика за кардиоваскуларне и цереброваскуларне болести. Кључни параметар је постојање централне гојазности која се мери обимом струка (ОС). Уз овај параметар који је обавезан, за дијагнозу је неопходно је постојање још 2 од 4 следећа параметра: повишена гликемија на таште или терапија за хипергликемију, повишен ниво триглицерида или терапија за хипертриглицеридемију, повишен крвни притисак или терапија антихипертензивима, снижен ниво HDL-холестерола у серуму или терапија за снижени HDL. Посебна пажња посвећена је и етичкој припадности.

Светска здравствена организација (World Health Organization - WHO) даје препоруке за постављање дијагнозе метаболичког синдрома које се базирају на постојању следећих критеријума: дијабетес мелитус тип 2, повишене вредности гликемије наше, интолеранција глукозе или инсулинска резистенција потврђена НОМА индексом (индекс инсулинске резистенције) и постојање два или више од наведених структуралних елемената синдрома: BMI >30 kg/m², однос струка/кука > 0,9 код мушкараца односно > 0,85 код жена, серумски трглицериди $\geq 1,7\text{mmol/l}$, HDL холестерол < 0,9 mmol/l код мушкараца односно < 1.0mmol/l код жена, микроалбуминурија >20 $\mu\text{g/min}$, крвни притисак $\geq 140/90\text{ mmHg}$ (9).

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

Прегледом литературе прикупљене претраживањем биомедицинских база података „SCIndex“, „Scopus“, „PubMed“, „Medline“ и „KoBSON“, помоћу следећих

кључних речи: „*cerebral small vessel disease*“, „*cognitive disorders*“, „*metabolic syndrome*“, „*depression*“ нису пронађене студије аналогног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Татјане Бошковић Матић под називом: „Когнитивни поремећаји и метаболички синдром код болести малих крвних судова мозга“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Кратка биографија кандидата

Др Татјана Бошковић Матић рођена је 13. децембра 1971. године у Крагујевцу, где је завршила основну и средњу школу. Уписала је Медицински факултет у Крагујевцу 1990. године и на истом дипломирала 1997. године, са средњом оценом 8,37. Лекарски стаж је обавила у Клиничком центру Крагујевац и положила стручни испит 1998. године. Годину дана је радила као стручни сарадник Медицинског факултета на Клиници за неурологију.

Од 1999. године је запослена на Клиници за неурологију, Клиничког центра Крагујевац, када је и започела специјализацију из Неурологије. Исту је завршила 2003. године на Медицинском факултету у Београду. Начелник је Одељења за цереброваскуларне болести, усмерена на лечење ових болести и аутор радова на ову тему.

Докторске академске студије уписала је на Факултету Медицинских наука у Крагујевцу, смер Неуронауке, ужа научна област Неурологија. Усмени докторски испит је положила у октобру 2013. године. Тема докторске дисертације: „Когнитивни поремећаји и метаболички синдром код болести малих крвних судова мозга“, прихваћена је 2016. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Члан је Лекарске коморе Србије и Друштва неуролога Србије. Говори енглески језик.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Bošković Matic T**, Toncev G, Gavrilović A, Aleksić D. Suffering from cerebral small vessel disease with and without metabolic syndrome. *Open Med.* 2019;14:479-84. **M23**
2. Gavrilovic A, Toncev G, **Boskovic Matic T**, Vesic K, Ilic Zivojinovic J, Gavrilovic J. Impact of epilepsy duration, seizures control and EEG abnormalities on cognitive

impairment at drug resistant epilepsy patients. Acta Neurol Belg. 2019; doi 10.1007/s13760-019-01090-x. M23

3. Toncev G, Miletic Drakulic S, Knezevic Z, **Boskovic Matic T**, Gavrilovic A, Toncev S, Drulovic J, Pekmezovic T. Prevalence of multiple sclerosis in the Serbian district Sumadija. Neuroepidemiology. 2011;37(2):102-6. M21

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Сprovedено истраживање је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду су остали исти. Примењена методологија истраживања је идентична са одобреном у пријави тезе.

Докторска дисертација др Татјане Бошковић Матић написана је на 83 стране, има 8 табела, 7 графикона и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. У поглављу Литература адекватно је цитирано 92 библиографске јединице из домаћих и страних научних публикација.

У уводном делу кандидат је цитирајући релевантну литературу на јасан и прецизан начин, објаснио досадашња сазнања о болести малих крвних судова мозга, когнитивним поремећајима, депресивности и метаболичком синдрому. У првом делу увода описана је дефиниција, етиологија, патолошке промене, епидемиологија и клиничка слика болести малих крвних судова мозга, док су у другом делу описани когнитивни поремећаји и депресивност код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга. У трећем делу увода је описан метаболички синдром, његова повезаност са болестима малих крвних судова мозга, као и когнитивно слабљење и депресивност код ових пацијената..

Циљеви истраживања и хипотеза студије се поклапају са онима одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је потом детаљно описао методологију извођења истраживања, а материјал и методе рада су јасно и прецизно написани и поклапају се са подацима изнетим у пријави тезе. Истраживање је дизајнирано као клиничка, неинтервентна, опсервациона студија пресека.

Истраживање је спроведено код пацијената који су хоспитализовани на Клиници за неурологију КЦ Крагујевцу у периоду од 01.02.2017. до 31.12.2017 године, код којих је

неурорадиолошки потврђена болест малих крвних судова (магнетном резонанцом ендокранијума). Било је укључено 49 одраслих болесника са болешћу малих крвних судова мозга (24 са лакунарним инфарктима и 25 са исхемијским, хиперинтензивним лезијама беле масе). Контролну групу чинило је 25 неуролошких пацијената са уредним налазом на магнетној резонанци ендокранијума, сличног пола и старости. Пацијенти и контролна група су пре укључења, а после детаљног информисања о студији и њиховом будућем учешћу у њој, потписивали образац о сагласности за учешће у складу са важећом регулативом Добре клиничке праксе (Good Clinical Practice-GSP) и претходним одобрењем надлежног Етичког комитета.

У студију нису били укључени пацијенти који имају дијабетес мелитус, јер је то један од познатих фактора ризика за болест малих крвних судова мозга. Искључујући критеријуми су такође били: употреба терапије која утиче на испитиване функције (лекови са утицајем на когнитивне функције и депресивност), урођене и стечене болести хемостазе, системске болести везивног ткива и повреда протокола студије.

С обзиром на опсервациони карактер студије, са пацијентима је поступано према локалним смерницама и клиничким путевима који нису повезани са овом студијом, већ представљају део рутинске неге неуролошких болесника у Клиничком центру Крагујевац. По пријему пацијената на Клинику за неурологију Клиничког центра Крагујевац обављали су се следећи поступци:

Први дан: физикални преглед, неурошки преглед, мерење виталних параметара (пулс, артеријски крвни притисак, телесна температура, телесна тежина, телесна висина и обим струка), електрокардиограм.

Други до седми дан: магнетна резонанца ендокранијума, узимање узорка крви за биохемијске анализе: ниво липида у серуму, ниво мокраћне киселине, ниво Ц реактивног протеина и орални тест оптерећења глукозом (ОГТТ) са одређивањем гликемије и инсулинемије одмах по уношењу тест оброка, после 30 и 120 минута).

Тридесети дан (+/-5 дана): процена когнитивних функција Монреалском скалом когниције, као и процена присуства и тежине депресивних симптома применом Бекове скале за процену депресивности.

За процену когниције коришћена је Монреалска скала (Монреалска процена когниције - српска верзија, енглески назив „Montreal Cognitive Assessment“) коју је

конструисао и развио неуролог Dr. ZiadNasreddinesa сарадницима. Упитник обухвата испитивање пажње, концентрације, меморије, извршних функција, језика, визуелно-конструкционих способности, концептуализацију, рачунање и оријентацију. Једноставан је и брз за извођење, потребно је десетак минута за његову реализацију. Функције које су испитане у студији: пажња, концентрација, оријентација, памћење, апстрактно мишљење, вербална флуентност.

За процену депресивности коришћен је Беков упитник за процену депресивности (енглески назив „BeckDepressionInventory“) коју попуњава пацијент. Време потребно за попуњавање овог упитника је износило пет до десет минута. Беков упитник је најчешће коришћена скала за процену јачине симптома депресије како у свакодневном клиничком раду, тако и у истраживањима.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 8) и графиконима (укупно 7).

Болест малих крвних судова мозга праћена слабљењем когнитивне способности и депресивним симптомима, при чему пацијенти са лакунарним инфарктима имају слабију когницију и израженије депресивне симптоме од пацијената са хиперинтензивним лезијама беле мождане масе. Такође, пацијенти са болешћу малих крвних судова мозга који имају и метаболички синдром су више депресивни и мање когнитивно способни од пацијената са болешћу малих крвних судова мозга, али без метаболичког синдрома. На когнитивну способност протективно делују ниво С-реактивног протеина у плазми и синусни ритам, док је метаболички синдром, болест малих крвних судова мозга (посебно лакунарни инфаркти) и депресивност додатно слабе. Против депресивности заштитно делује већа когнитивна способност, док депресивност појачавају већи број леукоцита, систолни крвни притисак и постојање синусног ритма. Резултате ове студије који се односе на сепаратне ефекте метаболичког синдрома и болести малих крвних судова мозга на когнитивну способност и депресивност треба узети са резервом, јер постоји могућност преклапања симптома између депресије и когнитивне слабости. У студији је виши скор депресивности био повезан са нижим когнитивним скором, и обрнуто, виши когнитивни скор је био повезан са нижим скором депресивности, што говори у прилог идеје да когнитивни и депресивни поремећаји могу маскирати један другог. Потенцијално конфликтни резултат ове студије се односи на ефекат синусног ритма на когнитивни и

депресивни поремећај: синусни ритам је повезан како са вишим когнитивним скором, тако и са вишим депресивним скором, што значи да делује протективно на когницију, а штетно на депресивност. Изостанак протективног дејства синусног ритма на депресивност опсервиран у овој студији сугерише да депресивност доприноси појави атријалнефибрилације, али да веза у супротном смеру највероватније не постоји. У овој студији се показало да је концентрација С-реактивног протеина повезана са вишим скором на скали процене когнитивне способности, што је у супротности са налазима већине других студија, које редовно повезују висок С-реактивни протеин и инфламацију уопште са когнитивним опадањем, посебно у домену извршних функција и течног говора.

У поглављу дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су врло детаљно дискутовани, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим.

Након сумирања главних резултата и закључака студије, кандидат је прецизно навео сву литературу, тј. све референце коришћене у припреми и реализацији дисертације.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Татјане Бошковић Матић под називом: „ Когнитивни поремећаји и метаболички синдром код болести малих крвних судова мозга “, по обиму и квалитету израде одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

1. Пацијенти са лакунарним инфарктима имају слабију когницију и израженије депресивне симптоме од пацијената са хиперинтензивним лезијама беле моздане масе, као и од контролних пацијената без болести малих крвних судова мозга
2. Пацијенти са болешћу малих крвних судова мозга који имају и метаболички синдром су више депресивни и мање когнитивно способни од пацијената са болешћу малих крвних судова мозга, али без метаболичког синдрома.
3. На когнитивну способност протективно делују ниво С-реактивног протеина у плазми и синусни ритам, док је метаболички синдром, болест малих крвних судова мозга (посебно лакунарни инфаркти) и депресивност додатно слабе.

4. Против депресивности заштитно делује већа когнитивна способност, док депресивност појачавају већи број леукоцита, систолни крвни притисак и постојање синусног ритма.
5. Метаболички синдром је био присутан код 68% пацијената са лакунарним инфарктима, код 46% пацијената са хиперинтензивним оштећењима беле мождане масе и код 36% пацијената из контролне групе
6. Интензитет депресивне симптоматологије је највећи у групи са лакунарним инфарктима, значајно мањи у групи са хиперинтензивним лезијама беле масе и најмањи у контролној групи.
7. Когнитивна способност је најмања у групи са лакунарним инфарктима, значајно већа у групи са хиперинтензивним лезијама беле масе и највећа у контролној групи.
8. Депресивност и когнитивна способност су у обрнутој (негативној) корелацији код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга

2.6. Примењивост и корисност резултата резултата у теорији и пракси

Резултати приказани у овом раду указују да је болест малих крвних судова мозга праћена слабљењем когнитивне способности и депресивним симптомима, при чему пацијенти са лакунарним инфарктима имају слабију когницију и израженије депресивне симптоме од пацијената са хиперинтензивним лезијама беле мождане масе. Такође, пацијенти са болешћу малих крвних судова мозга који имају и метаболички синдром су више депресивни и мање когнитивно способни од пацијената са болешћу малих крвних судова мозга, али без метаболичког синдрома

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су у међународном часопису *Open Medicine*, категорије M23, са импакт фактором 0,484.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Татјане Бошковић Матић под насловом: „Когнитивни поремећаји и метаболички синдром код болести малих крвних судова мозга“, на основу свега наведеног, сматра да је истраживање адекватно и прецизно спроведено, као и да је засновано на савременим сазнањима и адекватно осмишљеној методологији.

Добијени резултати су прегледни, валидни и јасно и адекватно продискутовани. Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Татјане Бошковић Матић, урађена под менторством проф. др Гордане Тончев, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја. Они значајно доприносе сазнању да је болест малих крвних судова мозга праћена слабљењем когнитивне способности и појавом депресивних симптома код пацијената, као и да је метаболички синдром значајно повезан са развојем болести малих крвних судова мозга.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом: „Когнитивни поремећаји и метаболички синдром код болести малих крвних судова мозга“ кандидата др Татјане Бошковић Матић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф.др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник



Prof. Univ. dr. sci. med.
Aleksandar ĐUKIĆ
Internista - endokrinolog

проф. др Евица Динчић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске
академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Неурологија, члан



Проф.др Владимир Јањић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан

