

UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET
11000 BEOGRAD
Ul. Vojvode Stepe 450
01 broj 874/1
16.05.2019. godine

Na osnovu člana 28. Statuta Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta i predloga Komisije za poslediplomske studije – doktorske studije, Nastavno-naučno veće Farmaceutskog fakulteta u Beogradu na sednici održanoj 16. 05. 2019. godine, donelo je

ODLUKU

PRIHVATA SE izveštaj Komisije za ocenu ispunjenosti uslova kandidata dipl. farmaceuta – medicinskog biohemičara Vesne Vuković - Dejanović i naučne zasnovanosti teme za izradu doktorske disertacije pod naslovom:

„Ispitivanje markera inflamacije pentraksina 3, ciklofilina A i heparin-vezujućeg epidermalnog faktora rasta kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom“

i upućuje Veću naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu na usvajanje, a po dobijenoj pisanoj saglasnosti odobrava izradu doktorske disertacije.

Odluku dostaviti: imenovanoj, Univerzitetu, dekanu, prodekanu za poslediplomsku nastavu i kontinuiranu edukaciju, sekretaru, Odseku za nastavu i studentska pitanja, poslovnom sekretaru i arhivi.

**PREDSEDNIK
NASTAVNO-NAUČNOG VEĆA
FARMACEUTSKOG FAKULTETA**

Prof. dr Sladana Šobajić

Факултет Фармацеутски

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

874/1
(Број захтева)

Већу научних области медицинских наука
(Назив већа научне области коме се захтев
упућује)

16.05.2019.
(Датум)

ЗАХТЕВ

**за давање сагласности на предлог теме докторске дисертације за кандидата
на докторским студијама**

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 162/11-пречишћени текст, 167/12 и 172/13), дате сагласност на предлог теме докторске дисертације:

**Испитивање маркера инфламације пентраксина 3, циклофилина А и хепарин-везујућег
епидермалног фактора раста код болесника са акутним инфарктом миокарда са ST елевацијом**

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

Медицинска биохемија

НАУЧНА ОБЛАСТ

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

- Име , име једног од родитеља и презиме кандидата:
Весна Драгомир Вуковић - Дејановић

- Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм): Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет,
дипломирани фармацеут – медицински биохемичар

- Година дипломирања: 1997.
2014.

- Година уписа на докторске студије:

5. Назив студијског програма
докторских студија:
Фармацеутске науке, модул:
Медицинска биохемија
-

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

Име и презиме ментора: dr Aleksandar N. Nešković

Звање: redovni profesor

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Valdes-Chavarri M, Kedev S, **Neskovic AN**, Morís de la Tassa C, Zivkovic M, Trillo Nouche R, Vázquez González N, Bartorelli AL, Antoniucci D, Tamburino C, Colombo A, Abizaid AA, McFadden E, Garcia-Garcia HM, Milasinovic D, Stankovic G. Randomised evaluation of a novel biodegradable polymer-based sirolimus-eluting stent in ST-segment elevation myocardial infarction: the MASTER study. *EuroIntervention*. 2019; 5;14(18):e1836-e1842. doi: 10.4244/EIJ-D-17-01087.
2. Beela AS, Ünlü S, Duchenne J, Ciarka A, Daraban AM, Kotrc M, Aarones M, Szulik M, Winter S, Penicka M, **Neskovic AN**, Kukulski T, Aakhus S, Willems R, Fehske W, Faber L, Stankovic I, Voigt JU. Assessment of mechanical dyssynchrony can improve the prognostic value of guideline-based patient selection for cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(1):66-74. doi: 10.1093/ehjci/jeu029.
3. **Neskovic AN**, Skinner H, Price S, Via G, De Hert S, Stankovic I, Galderisi M, Donal E, Muraru D, Sloth E, Gargani L, Cardim N, Stefanidis A, Cameli M, Habib G, Cosyns B, Lancellotti P, Edvardsen T, Popescu BA. Focus cardiac ultrasound core curriculum and core syllabus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19 (5): 475-481.
4. Stankovic I, Janicijevic A, Dimic A, Stefanovic M, Vidakovic R, Putnikovic B, **Neskovic AN**. Mechanical dispersion is associated with poor outcome in heart failure with a severely depressed left ventricular function and bundle branch blocks. *Annals of Medicine* 2018; 50: 128-138.
5. Stankovic I, Kafedzic S, Janicijevic A, Cvjetan R, Vulovic T, Jankovic M, Ilic I, Putnikovic B, **Neskovic AN**. T-wave changes in patients with Wellens syndrome are associated with increased myocardial mechanical and electrical dispersion. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(10):1541-1549. doi: 10.1007/s10554-017-1181-4.

У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији техничко-технолошких, природно-математичких и медицинских наука ментор треба да има најмање три рада са SCI, SSCI, AHCI или SCIE листе, као и Math-Net.Ru листе.

У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији друштвено-хуманистичких наука ментор треба да има најмање три рада са релевантне листе научних часописа (Релевантна листа научних часописа обухвата SCI, SSCI, AHCI и SCIE листе, као и ERIH листу, листу часописа које је Министарство за науку класификовало као M24 и додатну листу часописа коју ће, на предлог универзитета, донети Национални савет за високо образовање. Посебно се вреднују и монографије које Министарство науке класификује као M11, M12, M13, M14, M41 и M51.)

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

Име и презиме ментора: dr Nataša Bogavac-Stanojević

Звање: redovni profesor

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Kotur-Stevuljevic J, **Bogavac-Stanojevic N**, Jelic-Ivanovic Z, Stefanovic A, Gojkovic T, Joksic J, Sopic M, Gulan B, Janac J, Milosevic S. Oxidative stress and paraoxonase 1 status in acute ischemic stroke patients. *Atherosclerosis* 2015; 241(1): 192-198.
2. Petrovic S, **Bogavac-Stanojevic N**, Lakic D, Peco-Antic A, Vulicevic I, Ivanisevic I, Kotur-Stevuljevic J, Jelic-Ivanovic Z. Cost-effectiveness analysis of acute kidney injury biomarkers in pediatric cardiac surgery. *Biochemia Medica* 2015; 25 (2): 262-271.
3. Petrovic S, **Bogavac-Stanojevic N**, Kotur-Stevuljevic J, Peco-Antic A, Ivanisevic I, Ivanisevic J, Paripovic D, Jelic-Ivanovic Z. Oxidative status parameters in children with urinary tract infection. *Biochem Med.* 2014;24(2):266-72.
4. Spasojevic-Kalimanovska V, **Bogavac-Stanojevic N**, Kalimanovska-Ostic, Memon L, Spasic S, Kotur-Stevuljevic J, Jelic-Ivanovic Z. Factor analysis of risk variables associated with iron status in patients with coronary artery disease. *Clin Biochem* 2014;47(7-8):564-9.
5. Zeljkovic A, Vekic J, Spasojevic-Kalimanovska V, Jelic-Ivanovic Z, Kalimanovska-Ostic D, Memon L, **Bogavac-Stanojevic N**, Topic A, Spasic S. Smaller HDL particles are associated with absence of obstructive coronary artery disease in stable angina pectoris patients. *Ann Clin Biochem* 2014;51:412-

У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији техничко-технолошких, природно-математичких и медицинских наука ментор треба да има најмање три рада са SCI, SSCI, AHCI или SCIE листе, као и Math-Net.Ru листе.

У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији друштвено-хуманистичких наука ментор треба да има најмање три рада са релевантне листе научних часописа (Релевантна листа научних часописа обухвата SCI, SSCI, AHCI и SCIE листе, као и ERIH листу, листу часописа које је Министарство за науку класификовало као M24 и додатну листу часописа коју ће, на предлог универзитета, донети Национални савет за високо образовање. Посебно се вреднују и монографије које Министарство науке класификује као M11, M12, M13, M14, M41 и M51.)

Обавештавамо вас да је

Наставно научно веће

(назив надлежног тела факултета).

на седници одржаној 16.05.2019. размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

- Прилог
- 1. Предлог теме докторске дисертације са образложењем.**
 - 2. Акт надлежног тела факултета о подобности теме за израду докторске дисертације.**
 - 3. Електронска верзија.**

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU FARMACEUTSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nastavno-naučnog Veća Farmaceutskog fakulteta održanoj 11. 04. 2019. godine, imenovani smo u Komisiju za pisanje izveštaja o oceni ispunjenosti uslova kandidata i naučne zasnovanosti teme doktorske teze pod nazivom „**Ispitivanje markera inflamacije pentraksina 3, ciklofilina A i heparin-vezujućeg epidermalnog faktora rasta kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom i stabilnom koronarnom bolešću**“ kandidata prim. mr sci farm. Vesne Vuković-Dejanović, specijaliste medicinske biohemije, zaposlene u Institutu za rehabilitaciju, Beograd, na mestu šefa laboratorije, te posle pregledane dokumentacije podnosimo Nastavno-naučnom Veću Farmaceutskog fakulteta sledeći

I Z V E Š T A J

A. Biografija kandidata

Vesna Vuković-Dejanović je rođena 26. oktobra 1973. godine u Beogradu, Srbija. Na Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala se školske 1992/1993 godine, a diplomirala je na smeru diplomirani farmaceut-medicinski biohemičar 2. septembra 1997. godine, sa prosečnom ocenom 9,59.

Jednogodišnji pripravnički staž obavila je u biohemijskoj laboratoriji Instituta za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, a stručni ispit je položila 1998. godine. Bila je zaposlena kao asistent pripravnik u Zavodu za bromatologiju Farmaceutskog fakulteta do maja 2000. godine, kada se zaposlila u Institutu za medicinsku biohemiju Vojnomedicinske akademije, gde je radila do 2008. godine. U novembru 2008. godine zaposlila se u Institutu za rehabilitaciju u Beogradu.

Poslediplomske magistarske studije na predmetu Medicinska biohemija, Vesna Vuković-Dejanović je upisala školske 1997/1998 godine na Farmaceutskom fakultetu u Beogradu, a magistarsku tezu pod nazivom „Značaj određivanja pentraksina-3 kod

pacijenata sa angiografski dokazanom koronarnom bolešću” odbranila je 2014. godine. Na doktorske akademske studije iz oblasti Medicinske biohemije upisala se 2014. godine.

Specijalističke studije iz oblasti Medicinske biohemije je upisala školske 2000/2001 godine na Farmaceutskom fakultetu u Beogradu, a specijalistički ispit je položila 2003. godine sa odličnom ocenom. Subspecijalističke studije iz Kliničke enzimologije na Farmaceutskom fakultetu u Beogradu upisala je 2016. godine. Od 2017. godine nosi zvanje primarijus.

Učestvovala je na naučnim skupovima u zemlji i inostranstvu sa usmenim izlaganjima i posterskim prezentacijama.

B. Objavljeni naučni radovi kandidata

1. Vuković-Dejanović V, Dejanović B, Mandić-Radić S. Monitoring of oral anticoagulant therapy. *Balc J Clin Lab* 2011;11:165.(19th BCLF Bukurešt)
2. Dejanović B, Vuković-Dejanović V. Impact of interferences on the determination of serum lipase activity with two different methods. *J Med Biochem* 2012;31:390.(20th BCLF Beograd)
3. Vuković-Dejanović V, Dejanović B. Coumarin anticoagulant therapy and laboratory control. *MD-Medical Data* 2012;4(3):307-310. (M52)
4. Vuković-Dejanović V, Dejanović B. Lipid peroxidation in acutely drug poisoned patients. *Biochim Clin* 2013;37(SS):S254. (Euromedlab Milano 2013)
5. Bogavac-Stanojević N, Miljković M, Vuković-Dejanović V, Kotur-Stevuljević J, Simić-Ogrizović S, Spasojević-Kalimanovska V, Jelić-Ivanović Z. The influence of sTWEAK on intima-media thickness in renal patients. *Balc J Clin Lab* 2013; 21:32-33. (21th BCLF Budva)
6. Vuković-Dejanović V, Dejanović B, Mandić-Radić S. Protrombin i fragment protrombina 1+2 u praćenju oralne antikoagulantne terapije. *MD-Medical Data* 2014;6(1):039-043. (M52)
7. Vuković-Dejanović V, Bogavac-Stanojević N, Spasić S, Spasojević-Kalimanovska V, Kalimanovska-Oštrić D, Topalović M, Jelić-Ivanović Z. Association of serum pentraxin-3 and high-sensitivity C-reactive protein with

- the extent of coronary stenosis in patients undergoing coronary angiography. J Med Biochem 2014;33:1-10. DOI:10.2478/jomb-2014-0061 (M23, rang časopisa 71/97 u kategoriji Clinical Biochemistry)
8. Vuković-Dejanović V, Dejanović B, Milosavljević-Stanojević B. Influence of hemolysis, lipemia or icterus of serum at specificity of the determination of lipase activity with spectrophotometric and turbidimetric method. MD-Medical Data 2014;6(4):367-371. (M52)
 9. Dejanovic B, Stevanovic I, Ninkovic M, Stojanovic I, Vukovic-Dejanovic V. Protective effect of agmatine in acute chlorpromazine hepatotoxicity in rats. Acta vet Brno 2014;83(4):305-312. (M22, rang časopisa 75/160 u kategoriji Veterinary (miscellaneous))
 10. N. Bogavac-Stanojević¹, V. Vuković Dejanović¹, V. Spasojević Kalimanovska¹, D. Kalimanovska Oštrić¹, Zorana Jelić-Ivanović¹ Uloga novih inflamatornih biomarkera u razvoju ateroskleroze (IV Kongres o aterosklerozi sa međunarodnim učešćem, Beograd 21.11.2014)
 11. V.Vuković-Dejanović: Značaj određivanja pentraksina-3 kod pacijenata sa angiografski dokazanom koronarnom bolešću (Sedamnaesta godišnja naučna konferencija posvećena životu i delu Profesora Ivana Berkeša, Beograd 2.12.2014)
 12. Studija EUROASPIRE IV (maj 2012-april 2013) (EUROASPIRE investigators u: Gyberg V, et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. Cardiovasc Diabetol 2015;14:133)
 13. Vuković-Dejanović V, Dejanović B. Comparision of spectrophotometric and turbidimetric methods for determination of serum lipase reference values. MD-Medical Data 2015;7(1):049-054. (M52)
 14. Vuković-Dejanović V. The structure, roles and significance of human C-reactive protein determination – a literature review. MD-Medical Data 2015;7(2):155-158. (M52)

15. Vesna Vukovic-Dejanovic¹, Natasa Bogavac-Stanojevic², Vesna Spasojevic-Kalimanovska², Dimitra Kalimanovska-Ostic³, Zorana Jelic-Ivanovic². Impact of statin therapy at concentrations of inflammatory parameters pentraxin-3 and C-reactive protein in patients with coronary artery disease. Clin Chem Lab Med 2015; 53 SS; S1-S1450 (Euromedlab Pariz 2015)
16. Dejanovic B, Vukovic-Dejanovic V, Stevanovic I, Stojanovic I, Mandic-Gajic G, Dilber S. Oxidative stress induced by chlorpromazine in patients treated and acutely poisoned with the drug. Vojnosanit Pregl 2015;47 (M23, rang časopisa 1097/1775 u kategoriji Medicine (miscellaneous), i 178/248 u kategoriji Pharmacology (medical))
17. Vuković-Dejanović V. Značaj načina izražavanja hemijskog sastava prirodnih mineralnih voda (XVI kongres fizijatara Srbije sa međunarodnim učešćem Aranđelovac, 22.maj 2016)
18. Dejanovic B, Vukovic-Dejanovic V, Stevanovic I. Could agmatine act as an antidote in a single toxic dose chlorpromazine-treated rats? Clin Chem Lab Med 2016;54(10): e343 (4th Joint EFLM-UEMS Congress - Laboratory medicine at clinical interface, Varšava 2016)
19. Cutovic M, Lazovic M, Vukovic-Dejanovic V, Nikolic D, Petronic-Markovic I, Cirovic D. Clinoptilolite for Treatment of Dyslipidemia: Preliminary Efficacy and Dose-Response Study. J Altern Complement Med 2017 doi:10.1089/acm.2016.0414 (M21, rang časopisa 17/96 u kategoriji Complementary and Alternative Medicine)
20. Dejanovic B, Vukovic-Dejanovic V. Hepatoprotective effect of agmatine in acute chlorpromazine induced liver injury. Clin Chem Lab Med 2017;55supl: S1108 (Euromedlab Atina 2017)
21. Čutović M, Bajić G, Vukovic-Dejanovic V. Aerobic capacity - Importance of VO_{2max} in athletes in terms burdens of high intensity. 8th International Conference on Sports Science and Health (Banja Luka, 16. mart 2018) – Zbornik radova 2018
22. Nataša Bogavac-Stanojević, (Vesna Vuković Dejanović, Jasmina Ilić). Primena six-sigma i ekonomskih metoda u kliničkoj laboratoriji (XXI srpski

kongres medicinske biohemije i laboratorijske medicine sa međunarodnim učešćem, Beograd 23-25 maj 2018)

23. Dejanovic B, Vukovic-Dejanovic V, Ninkovic M, Lavrnja I, Stojanovic I, Pavlovic M, Begovic V, Mirkovic D, Stevanovic I. Effects of agmatine on chlorpromazine-induced neuronal injury in rat *Acta Veterinaria Brno* January 2018; 87(2):145-153 DOI: 10.2754/avb201887020145 (M22, rang časopisa 75/160 u kategoriji Veterinary (miscellaneous))

C. Obrazloženje teme doktorske teze

1. Naučna oblast

Medicinska biohemija

2. Predmet naučnog istraživanja

Analiza pentraksina-3, ciklofilina A i heparin-vezujućeg epidermalnog faktora rasta kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda sa ST-elevacijom

3. Naučna zasnovanost predložene teme doktorske teze

Koronarna arterijska bolest (KAB) je povezana sa inflamatornim i oksidativnim procesima koji, kako bolest napreduje, dovode do oštećenja i disfunkcije endotela, do stvaranja aterosklerotskog plaka i razvoja koronarne stenozе, što kao krajnji ishod ima okluziju koronarne arterije koja se klinički manifestuje kao akutni koronarni sindrom (AKS) (1). AKS je zajednički naziv za kliničke simptome i znake ishemije miokarda koja se može javiti u vidu nestabilne angine pektoris, infarkta miokarda bez ST-elevacije (NSTEMI) ili infarkta miokarda sa ST-elevacijom (STEMI) (2). Prema smernicama Evropskog udruženja kardiologa (3) i Vodiču za lečenje STEMI pacijenata koje je izdalo Američko udruženje za srce (4), kod bolesnika sa STEMI, mehanička reperfuzija u vidu primarne perkutane koronarne intervencije (pPCI) je prvi nivo terapijskog pristupa (klasa preporuke I, nivo dokaza A). U slučaju nemogućnosti izvođenja pPCI, pristupa se prehospitalnoj trombolizi (u odsustvu kontraindikacija) (5).

Primećeno je da oko 10% pacijenata sa akutnim infarktom miokarda nema angiografski potvrđenu značajnu KAB (6,7), što je otvorilo pitanja o mogućem mehanizmu oštećenja miokarda kod ovih pacijenata kao i razlici u terapijskom pristupu u odnosu na pacijente sa opstruktivnom KAB (8-10). Ovim pacijentima postavlja se radna dijagnoza infarkta miokarda bez opstrukcije koronarnih arterija (MINOCA-*engl. myocardial infarct with non-obstructive coronary arteries*), i oni se ne upućuju na pPCI. Angiografski kriterijum za postavljanje dijagnoze MINOCA je odsustvo stenoze $\geq 50\%$ na jednoj ili više koronarnih arterija (11). Magnetna rezonanca srca je ključna za postavljanje dijagnoze kod MINOCA pacijenata, ali ovo je skupa i ne uvek dostupna tehnika, što govori o neophodnosti uvođenja biomarkera koji bi bili od pomoći pri postavljanju dijagnoze. Određivanje C-reaktivnog proteina (CRP) može pružiti korisne informacije za dijagnozu MINOCA (12).

CRP i pentraksin 3 (PTX3) su dva predstavnika familije pentraksina koji se smatraju važnim inflamatornim faktorima koji učestvuju u progresiji ateroskleroze. Zbog nespecifičnosti CRP koga indukuju i nekoronarne bolesti, PTX3 je superiorniji od CRP kao inflamatorni marker u koronarnoj bolesti. PTX3 u odnosu na CRP ima drugačiju patofiziološku ulogu u infarktu miokarda. Vezivanjem za P-selektin smanjuje dalju P-selektinom posredovanu infiltraciju neutrofila na mesto oštećenja miokarda, a vezivanjem za aktivirane trombocite smanjuje njihov proinflamatorni i protrombotski efekat kod pacijenata sa infarktom miokarda (2). Smatra se da je PTX3 u poređenju sa CRP specifičniji faktor za aterosklerozu i koronarnu vaskularnu inflamaciju i nezavisno je udružen sa progresijom ateroskleroze i KAB (13). Studije koje su ispitivale PTX3 kod bolesnika sa STEMI, dale su različite rezultate u pogledu povećanih vrednosti PTX3 kod ovih bolesnika – od protektivne uloge do pokazatelja loše prognoze (14-16).

U ishemičnom miokardu usled aktivacije makrofaga nastaju velike količine reaktivnih kiseoničnih jedinjenja koje pokreću sekreciju ciklofilina A (CyPA) iz vaskularnih glatkih mišićnih ćelija (17). Fiziološke i patološke aktivnosti CyPA ostvaruje zajedno sa svojim ekstracelularnim receptorom, CD147 (receptor ekstraćelijskog induktora matriks-metaloproteinaza, *engl. extracellular matrix metalloproteinase inducer*, EMMPRIN). Pacijenti sa AKS imaju visoke koncentracije CyPA u plazmi, a CyPA je eksprimiran u aterosklerotskim plakovima pacijenata sa akutnim infarktom

miokarda, i to u regionu odmah pored tanke fibrozne kape, odnosno na mestima nestabilnih plakova (18). Smatra se da u aterosklerozi CyPA deluje proinflamatorno i proaterogeno (19), i da vaskularni CyPA pospešuje razvoj ateroskleroze putem više patofizioloških mehanizama (20). Pokazano je da prekid CyPA/EMMPRIN puta dovodi do smanjenja veličine infarkta i očuvanja sistolne funkcije posle ishemije i reperfuzije miokarda (21). Povišena koncentracija CyPA u plazmi pacijenata posle STEMI ukazuje na stanje povećanog inflamatornog i oksidativnog stresa (18).

Vulnerabilne plakove, tj. plakove sklone rupturi karakteriše inflamacija, veliki ekstraćelijski depozit lipida, nekroza, smanjen broj glatkih mišićnih ćelija i smanjen sadržaj konektivnih tkivnih proteina. Makrofage infiltrirane u plaku oslobađaju matriksmetaloproteinaze koje razgrađuju fibroznu kapu usled čega dolazi do inflamacije. Kako bi se održao integritet fibrozne kape, pojačana je proliferacija glatkih mišićnih ćelija (GMĆ). Heparin-vezujući epidermalni faktor rasta (HB-EGF) jedan je od najvažnijih faktora rasta koji stimulišu proliferaciju GMĆ, i igra važnu ulogu u migraciji GMĆ iz medije u intimu i interakciji između GMĆ i makrofaga u procesu koronarne aterogeneze (22). Povećana ekspresija HB-EGF u krvnim sudovima i koncentracija HB-EGF u cirkulaciji kod ljudi korelira sa većim rizikom za razvoj KAB (23). Inflamatorni citokini, kao što su faktor nekroze tumora- α i interleukin-1 β , aktiviraju transkripciju HB-EGF (24). Oksidovani LDL indukuje stvaranje HB-EGF, a HB-EGF povećava ekspresiju receptora za oksidovani LDL (25).

4. Ciljevi istraživanja

- a. Odrediti koncentracije PTX3, HB-EGF i CyPA kod bolesnika sa STEMI pre pPCI, kod bolesnika sa stabilnom anginom pectoris (SAP) i kod zdravih osoba i utvrditi razlike između pojedinih grupa ispitanika;
- b. Utvrditi razlike u koncentracijama PTX3, HB-EGF i CyPA između bolesnika sa značajnom okluzivnom KAB (STEMI-KAB) pre izvođenja pPCI i MINOCA bolesnika;
- c. Odrediti koncentracije PTX3, HB-EGF i CyPA kod bolesnika sa STEMI neposredno nakon pPCI i uporediti sa vrednostima pre pPCI;

- d. Ustanoviti povezanost ispitivanih parametara sa lipidnim parametrima i parametrima oksidativnog i antioksidativnog statusa, kao i dijagnostičku vrednost određivanja koncentracija PTX3, HB-EGF i CyPA u detekciji bolesnika sa STEMI i njihovom razlikovanju od bolesnika sa MINOCA.

5. Metodologija naučnog istraživanja

U istraživanje će biti uključiti bolesnici sa dijagnozom STEMI i SAP, a čiji uzorci će biti sakupljeni u Kliničko-bolničkim centrima „Zemun“ i „Bežanijska kosa“. Kontrolnu grupu predstavljaju zaposleni na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu i osobe koje u Opštu bolnicu „Medigroup“ dolaze na sistematski pregled, pod uslovom da nemaju istoriju malignih bolesti i KVB (što će biti utvrđeno detaljnim kardiološkim pregledom koji će uključiti elektrokardiogram, transtorakalnu ehokardiografiju i stres test na ishemiju miokarda). Za nivo značajnosti od 0,05 i za snagu studije od 80% potrebna veličina uzorka je 150 ispitanika uz uslov da svaka grupa ima isti broj subjekata. Uzimajući u obzir učestalost bolesnika sa MINOCA u odnosu na STEMI bolesnike (11) i broj dostupnih uzoraka za bolesnike sa SAP, potrebna veličina uzorka je korigovana za STEMI i kontrolnu grupu kako bi se zadržala potrebna snaga studije (26). Takođe, veličina uzorka je uvećana za 15% uzimajući u obzir da će se neke od varijabli analizirati neparametarskim statističkim testovima. Potrebna veličina uzorka za STEMI bolesnike je minimalno 81, za SAP je 15 i za kontrolnu grupu minimalno 160 ispitanika.

STEMI bolesnici će biti podeljeni u dve grupe – STEMI - KAB i grupa MINOCA bolesnika. STEMI-KAB bolesnici biće podvrgnuti pPCI, a MINOCA ne. Iz istorije bolesti i upitnika koji će se popunjavati uzeće se podaci o faktorima rizika (konzumiranje cigareta, hipertenzija, visina, težina, iz kojih će se izračunati indeks telesne mase) za svakog bolesnika uključenog u studiju. Iz studije će se isključiti bolesnici sa skoro preležanom infekcijom, operacijom, traumom ili težom bubrežnom, hepatičnom ili malignom bolešću. Studija je odobrena je od strane etičkih komiteta Kliničko-bolničkih centara „Zemun“ (Odluka br. 325/1) i „Bežanijska kosa“ (Odluka br. 4705/4), Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (Odluka br. 2262/2) i Opšte bolnice

„Medigroup“ (Odluka br. 1050/1/15 i Odluka 1464-2/15). Studija se planira prema etičkom principu zasnovanom na Helsinškoj deklaraciji (27).

Kontrolnim ispitanicima krv će se uzimati u epruvete bez antikoagulansa i epruvete sa EDTA, našte. Parametri oksidativnog stresa biće određeni u serumu, a svi ostali parametri u EDTA plazmi, a uzorci seruma i plazme za analize koje se neće raditi odmah po uzorkovanju čuvaće se na -80°C do izvođenja analiza. Koncentracije glukoze, mokraćne kiseline, ukupnog holesterola, triglicerida, LDH i HDL-holesterol biće određeni rutinskim metodama, a koncentracija LDL-holesterola izračunata pomoću Friedewald-ove formule (28). hsCRP će biti određen imunoturbidimetrijskom metodom, a troponin I metodom elektrohemiluminiscencije. PTX3, HB-EGF i CyPA će biti određivani ELISA sendvič metodom komercijalnim testovima. Parametri oksidativnog stresa i antioksidativne zaštite određivaće se metodama koje su automatizovane i izvode se na Katedri za medicinsku biohemiju Farmaceutskog fakulteta u Beogradu: malondialdehid - Girottijevom metodom (29), superoksid anjon radikal prema metodi Auclair i Voisin (30), superoksid dismutaza prema metodi Misra i Fridovich (31), ukupni sadržaj sulfhidrilnih grupa Ellmanovom metodom (32), uznapredovali produkti oksidacije proteina metodom Witko-Sarsat (33), prooksidativno-antioksidativni balans prema metodi Alamdaria (34), aktivnost paraoksonaze po metodi Richter-Furlong (35), totalni oksidativni status i totalni antioksidativni status određivaće se spektrofotometrijski prema modifikovanim Erelovim metodama (36,37).

Za statističku analizu koristiće se PASW® Statistic v. 22. Koristiće se parametarski i neparametarski testovi: Student t-test, Mann Whitney test, Wilcoxon signed-rank test, analiza varijanse sa Tukey's post hoc testom i Kruskall Wallis test sa Mann Whitney U kao post hoc testom, Chi-kvadrat test, linearna regresiona analiza, binarna logistička regresiona analiza i analiza ROC krive.

6. Literatura

1. Hudzik B, Danikiewicz A, Szkodzinski J, et al. Pentraxin-3 concentrations in stable coronary artery disease depend on the clinical presentation. *Eur Cytokine Netw* 2014;25(3):41-5.

2. Maugeri N, Rovere-Querini P, Slavich M, et al. Early and Transient Release of Leukocyte Pentraxin 3 during Acute Myocardial Infarction. *J Immun* 2011;187:970–979.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart* 2018;39(2,7):119–177.
4. American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC* 2013;61(4):e86-e91.
5. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse - Ishemijska bolest srca. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije 2012.
6. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897–902.
7. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, Spores J, Eugster GS, Judge TP, Hinnen ML. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986;315:417–423.
8. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH, Roe MT, Gibler WB, Ohman EM, Newby LK, Peterson ED, Hochman JS. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J* 2009;158:688–694.
9. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, Hur SH, Seong IW, Hong TJ, Choi DH, Cho MC, Kim CJ, Seung KB, Chung WS, Jang YS, Rha SW, Bae JH, Cho JG, Park SJ, Korea Acute Myocardial Infarction

- Registry Investigators. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol* 2011;146:207–212.
10. Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, Norris CM, Graham MM, Knudtson ML. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2005;95:261 – 263.
 11. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al; WG on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38:143–153.
 12. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, Chopard R, Collste O, Laraudogoitia E, et al. Myocarditis or “true” infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: A meta-analysis of individual patient data. *Atheroscl* 2015;241:87 – 91.
 13. Alipour-Parsa S, Haybar H, Namazi MH, et al. Evaluation of pentraxin-3 level and its related factors in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *ARYA atherosclerosis*, 2017;13(2):73–78.
 14. Tomandlova M, Jarkovsky J, Tomandl J, Kubkova L, Kala P, Littnerova S, et al. Prognostic value of pentraxin-3 level in patients with STEMI and its relationship with heart failure and markers of oxidative stress. *Disease Markers* 2015.
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/159051>
 15. Kimura S , Inagaki H, Haraguchi G, et al. Relationships of elevated systemic pentraxin-3 levels with high-risk coronary plaque components and impaired myocardial perfusion after percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Circ J* 2014;78(1):159-169.
 16. Haybar H, Parsa SA, Khaheshi I, Zayeri ZD. Pentraxin level is the key to determine primary percutaneous coronary intervention (PCI) or fibrinolysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2018.
doi: 10.2174/1871529X19666181120161

17. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Plasma cyclophilin A is a novel biomarker for coronary artery disease. *Circ J* 2013;77:447-455.
18. Huang CH, Chang CC, Kuo CL, et al. Decrease in plasma cyclophilin A concentration at 1 month after myocardial infarction predicts better left ventricular performance and synchronicity at 6 months: a pilot study in patients with ST elevation myocardial infarction. *Int J Biol Sci* 2015;11:38-47
19. Satoh K., Shimokawa H. (2015) Cyclophilin A: Novel Biomarker for Oxidative Stress and Cardiovascular Diseases. In: Preedy V., Patel V. (eds) *General Methods in Biomarker Research and their Applications. Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications*. Springer, Dordrecht
20. Nigro P, Pompilio G, Campogrossi MC. Cyclophilin A: a key player for human disease. *Cell Death and Disease* 2013;4:e888
21. Seizer P, Ochmann C, Schönberger T. et al. Disrupting the EMMPRIN (CD147)-cyclophilin A interaction reduces infarct size and preserves systolic function after myocardial ischemia and reperfusion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1377-86.
22. Nakata A, Miyagawa J, Yamashita S, et al. Localization of Heparin-Binding Epidermal Growth Factor–Like Growth Factor in Human Coronary Arteries. *Circ* 1996; 94:2778-2786. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.11.2778>
23. Agrawal A., Singh P.P., Bottazzi B., Garlanda C., Mantovani A. (2009) Pattern Recognition by Pentraxins. In: Kishore U. (eds) *Target Pattern Recognition in Innate Immunity. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 653. Springer, New York, NY
24. Miyata K, Yotsumoto F, Nam SO, et al. Contribution of transcription factor, SP1, to the promotion of HB-EGF expression in defense mechanism against the treatment of irinotecan in ovarian clear cell carcinoma. *Canc Med* 2014; 3(5):1159–1169. doi: 10.1002/cam4.301
25. Zhang H, Sunnarborg S, McNaughton K et al. Heparin-binding EGF-like growth factor signaling in flow-induced arterial remodeling. *Circ Res* 2008;102(10):1275-1285.

26. Algina J, Olejnik S. Conducting power analyses for ANOVA and ANCOVA in between-subjects designs. *Evaluation & the Health Professions* 2003;26(3):288-314.
27. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191-2194.
28. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
29. Girotti MJ, Khan N, McLellan BA. Early measurements of systemic lipid peroxidation products in plasma of major blunt trauma patients. *J Trauma* 1991;31(1):32-35.
30. Auclair C, Voisin E. Nitroblue tetrazolium reduction. In: Greenwald RA, editor. *CRC Handbook of Methods for Oxygen Radical Research*. Boca Raton, FL:CRC Press;1985.p.123-132.
31. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1972;247:3170-3175.
32. Ellman GL. Tissue sulphidryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959;82:70-77.
33. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996;49:1304-1313.
34. Alamdari DH, Paletas K, et al. Novel assay for the evaluation of prooxidant-antioxidant balance, before and after antioxidant vitamin administration in type II diabetes patients. *Clin Biochem* 2007;40:248-254.
35. Richter RJ, Furlong CE. Determination of paraoxonase (PON1) status requires more than genotyping. *Pharmacogenetics* 1999;9:745–753.
36. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin. Biochem.* 2005, 38.12: 1103-1111.
37. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37:277–285.

7 .Očekivani rezultati

Rezultati ovog rada omogućili bi značajnu procenu inflamatornih markera i parametara oksidativnog stresa i antioksidativne zaštite kod pacijenta sa STEMI pre izvođenja pPCI. Pošto je u početnoj fazi akutnog infarkta miokarda pojačan oksidativni i inflamatorni stres a smanjena antioksidativna zaštita, očekujemo da utvrdimo koji inflamatorni i parametri oksidativnog stresa i antioksidativne zaštite su se promenili kod STEMI bolesnika pre pPCI u odnosu na bolesnike sa SAP i kontrolnu grupu, kao i da utvrdimo koji od ispitivanih markera inflamacije se razlikuju kod bolesnika sa STEMI-KAB od vrednosti kod MINOCA bolesnika. Inflamatorni markeri i markeri oksidativnog stresa i antioksidativne zaštite će biti urađeni i neposredno nakon pPCI, jer očekujemo da će vrednosti nekih od ovih parametara biti promenjene u odnosu na vrednosti pre intervencije, što će nam pomoći u proceni uticaja pPCI intervencije na ispitivane parametre. Utvrdićemo i da li postoji korelacija između inflamatornih parametara i oksidativnog statusa ili antioksidativnog kapaciteta plazme. Očekujemo da će u ovom radu ispitivani inflamatorni kao i markeri oksidativnog stresa dati neke nove podatke o inflamatornom odgovoru kod MINOCA bolesnika što bi moglo biti od pomoći u identifikaciji pacijenata sa ovim tipom akutnog infarkta miokarda u odnosu na pacijente sa značajnom okluzivnom KAB. Ispitivanjem dijagnostičke tačnosti, utvrdićemo koji od ispitivanih parametara ima najbolju sposobnost razdvajanja bolesnika sa STEMI-KAB ili MINOCA od zdravih osoba.

D. Zaključak

Predložena tema doktorske teze bi predstavljala originalan naučni doprinos u proceni inflamatornog i oksidativnog statusa kod pacijenta sa STEMI pre izvođenja pPCI i odmah nakon završene intervencije, a dobile bi se i nove informacije o patofiziološkim ulogama ispitivanih parametara kod STEMI bolesnika sa značajnom okluzivnom bolešću, kao i kod MINOCA bolesnika. Takođe bi dobijeni rezultati dali nove podatke o inflamatornom odgovoru kod MINOCA bolesnika što bi moglo doprineti identifikaciji pacijenata sa ovim tipom akutnog infarkta miokarda. Ovaj rad bi bio osnova za dalja istraživanja na većem broju ispitanika sa ciljem da se razmotri uvođenje novih

biomarkera ili kombinacije biomarkera koji mogu biti od pomoći u selekciji bolesnika sa značajnom okluzivnom KAB od MINOCA bolesnika.

Na osnovu izloženog komisija smatra da kandidat prim. mr sci farm. Vesna Vuković-Dejanović, specijalista medicinske biohemije, zaposlena u Institutu za rehabilitaciju, Beograd, ispunjava sve uslove za izradu doktorskog rada, a da je tema naučno zasnovana i aktuelna.

Komisija predlaže korekciju naziva doktorske teze u: **„Ispitivanje markera inflamacije pentraksina 3, ciklofilina A i heparin-vezujućeg epidermalnog faktora rasta kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom“**

Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta da prihvati predloženu prijavu teme doktorske teze pod nazivom: **„Ispitivanje markera inflamacije pentraksina 3, ciklofilina A i heparin-vezujućeg epidermalnog faktora rasta kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom“** i odobri kandidatu izradu doktorskog rada.

Članovi komisije:

1. dr Nataša Bogavac-Stanojević (mentor), redovni profesor Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta

2. dr Aleksandar N. Nešković (mentor), redovni profesor Univerziteta u Beogradu - Medicinskog fakulteta

3. dr Marija Zdravković, viši naučni saradnik Univerziteta u Beogradu -
Medicinskog fakulteta
-

4. dr Jelena Kotur-Stevuljević, redovni profesor Univerziteta u Beogradu -
Farmaceutskog fakulteta
-

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
Војводе Степе 450
11000 Београд
Бр. 821/2
Датум: 13.05.2019.

На основу члана 19. Правилника о раду Етичког комитета за биомедицинска истраживања Фармацеутског факултета у Београду, Етички комитет за биомедицинска истраживања Фармацеутског факултета у Београду на седници одржаној 13.05.2018. године, донео је

ОДЛУКУ

ДАЈЕ СЕ САГЛАСНОСТ за спровођење истраживања у циљу израде докторске дисертације под називом „Испитивање маркера инфламације пентраксина 3, циклофилина А и хепарин-везујућег епидермалног фактора раста код болесника са акутним инфарктом миокарда са СТ елевацијом“, кандидата маг.фармације-мед. биохемичара, Весне Вуковић-Дејановић, студента докторских академских студија фармацеутских наука на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду, под менторством др Наташе Богавац Станојевић, редовног професора на Катедри за медицинску биохемију Фармацеутског факултета Универзитета у Београду.

Истраживање ће бити спроведено у оквиру пројекта основних истраживања Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије под називом: „Интерактивна улога дилипидемије оксидативног стреса и инфламације у атеросклерози и другим болестима: генетички и биохемијски маркери“ (бр. 175035), чији је носилац Фармацеутски факултет Универзитета у Београду, а руководиоца др Весна Спасојевић-Калимановска, редовни професор на Катедри за медицинску биохемију Фармацеутског факултета Универзитета у Београду.

Подносилац захтева за добијање сагласности је докторанд, маг.фармације-мед. биохемичар Весне Вуковић-Дејановић.

Одлуку доставити: подносиоцу захтева, председнику комитета, председнику Комисије за последипломску наставу-докторске студије, секретару, руководиоцу Одсека за правне и опште послове, Одсеку за наставу и студентска питања, Одсеку за правне и опште послове и архиви.

ПРЕДСЕДНИК ЕТИЧКОГ КОМИТЕТА
ЗА БИОМЕДИЦИНСКА ИСТРАЖИВАЊА
Проф. др Иван Станковић



[Handwritten signature of Prof. Dr. Ivan Stanković]