

Univerzitet u Beogradu
Veću naučnih oblasti medicinskih nauka
Studentski trg 1
11000 Beograd

VEĆU NAUČNIH OBLASTI MEDICINSKIH NAUKA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Molim članove Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu da prihvate korigovane prijave tema doktorskih disertacija mr farm. Tee Đorđević i mr. farm. Dejana Vidojević, prema zahtevu Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu broj 61206-131/2-21 TK od dana 02.02.2021.

Magistre Tea Đorđević i Dejana Vidojević odgovorile su na sve sugestije i zahteve Komisije za ocenu naučne zasnovanosti tema doktorskih disertacija.

Kao prilog dopisu dostavljaju se:

1. Obrazloženje
2. Prijava teme Mr farm. Tee Đorđević pod nazivom „Evaluacija dinamike i prognostičke vrednosti N-terminalnog-pro-B-tip natriuretskog peptida tokom napora i oporavka kod ishemijom izazvane srčane slabosti“
3. Prijava teme Mr farm. Dejana Vidojević pod nazivom „Značaj hormona hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine i gasnih analiza tokom stresa i oporavka od stresa u proceni težine koronarne bolesti i stratifikaciji rizika“

S poštovanjem,

Prof. dr Slađana Šobajić

Dekan

Farmaceutski Fakultet Univerziteta u Beogradu

UNIVERZITET U BEOGRADU – FARMACEUTSKI FAKULTET
NASTAVNO – NAUČNOM VEĆU

Komisiji za poslediplomsku nastavu – doktorske studije

DATUM: 22.02.2021.

Molim članove Nastavno-naučnog veća Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvate korigovane PRIJAVE TEMA DOKTORSKIH DISERTACIJA mr farm. Tee Đorđević i mr. farm. Dejana Vidojević, uz sledeće obrazloženje.

Na Veću naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu održanom dana 02.02.2021. doneta je odluka da se odloži razmatranje prijava tema doktorskih disertacija mr farm. Tee Đorđević i mr. farm. Dejana Vidojević dok se ne otklone sledeći nedostaci:

1. Definirati doprinos kandidata u izradi teze

Predložene teze kandidata mr farm. Tee Đorđević (“Evaluacija dinamike i prognostičke vrednosti N-terminalnog-pro-B-tip natriuretskog peptida tokom napora i oporavka kod ishemijske srčane slabosti”) i mr. farm. Dejana Vidojević („Značaj hormona hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine i gasnih analiza tokom stresa i oporavka od stresa u proceni težine koronarne bolesti i stratifikaciji rizika“) se bave ispitivanjem odgovora i evaluacijom fiziološkog značaja različitih biomarkera stresa u ishemijskoj bolesti srca. Teme su iz oblasti medicinske/farmaceutske, tj. humane fiziologije, kao fundamentalne nauke, sa ciljem da se dobije jasniji uvid u fiziološke procese i uloge biomarkera u pacijenata sa ishemijskom bolešću srca sa i bez srčane slabosti, kao i da se kroz multidisciplinarni pristup farmaceuta i lekara doprinese preciznijoj neinvazivnoj dijagnostici i boljem individualnom pristupu nefarmakološkom i farmakološkom tretmanu pacijenata. Obe teme

na multidisciplinarnan način obuhvataju istraživanje značajnog i složenog kliničkog problema, s tim da je evaluacija biomarkera u fokusu, što bi najpre odgovaralo ulozi farmaceuta.

Oba kandidata, i mr farm. Tea Đorđević i mr farm. Dejana Vidojević su bile angažovane kao saradnici na predmetu farmaceutska fiziologija na Farmaceutskom fakultetu u Beogradu, te je preporuka za njihove dalje stručne i naučne kompetencije bio izbor teme iz ove oblasti. Takođe, oba kandidata su trenutno zaposlena u kompanijama koje se bave kliničkim ispitivanjima, te je savladavanje metodologije naučnog rada i principa kliničkog istraživanja njihova sadašnja i buduća potreba. Obe teze su koncipirane tako da udruže prethodno iskustvo i trenutno opredeljenje oba kandidata.

Uloga kandidata mr farm. Tea Đorđević i mr farm. Dejana Vidojević će konkretno biti da:

- 1) Pretražuju medicinsku dokumentaciju ispitanika i dođu do potrebnih podataka u cilju uključenja u istraživanje, registrovanja komorbiditeta i primenjene terapije, antropometrijskih i ehokardiografskih parametara
- 2) Da izvode kardiopulmonalni test pod supervizijom iskusne sestre i supspecijaliste kardiologa, što je prema aktuelnim preporukama dozvoljeno *Myers J et al. American Heart Association Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology, Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Supervision of exercise testing by nonphysicians: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014 Sep 16;130(12):1014-27*, kao i da nadziru uzorkovanje krvi u tri vremenske odrednice tokom testa, te nakon toga u saradnji sa kolegama iz biohemijske laboratorije KCS izmere vrednosti plazma nivoa ispitivanih biomarkera, a dobijene nalaze evaluiraju
- 3) Pozivaju pacijente da ispituju pojavu neželjenih kardiovaskularnih događaja nakon testiranja i merenja biomarkera.

Uloga farmaceuta u ovom slučaju nije ništa manja nego uloga većine lekara u izradi svojih disertacija. Malo je verovatno da je lekar koji prijavljuje svoje kliničko istraživanje u svrhe izrade doktorske teze specijalizovan da izvede sve metode koje navodi da će biti primenjene u doktoratu, niti je to neophodno, s obzirom da je praktično obučavanje za izvođenje metoda predmet specijalističkih, a ne doktorskih studija.

2. U kojoj meri je sličnost teza mr farm. Dejan Vidojević („Značaj hormona hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine i gasnih analiza tokom stresa i oporavka od stresa u proceni težine koronarne bolesti i stratifikaciji rizika“) i mr. farm. Tee Đorđević („Evaluacija dinamike i prognostičke vrednosti N-terminalnog-pro-B-tip natriuretskog peptida tokom napora i oporavka kod ishemijske srčane slabosti“) prihvatljiva, s obzirom da se izveštaj Komisije za ocenu naučne zasnovanosti tema doktorskih disertacija u nekim delovima delimično, a u nekim potpuno poklapaju.

Obe predložene teze, i mr farm. Tee Đorđević i mr farm. Dejan Vidojević, potiču sa istog projekta Ministarstva nauke i tehnologija pod nazivom “Akutni koronarni sindrom: istraživanje vulnerabilnosti plaka, krvi i miokarda, optimalno lečenje i određivanje prognostičkih faktora” na kome je angažovan mentor. Cilj ovog projekta je poboljšanje dijagnostike i stratifikacije rizika ishemijske bolesti srca, što je zajednički imenilac obe teze, te je metodološka sličnost neminovna. Ipak, predložene teze se bave sasvim različitim aspektima ovog problema.

Predložena teza mr farm. Tee Đorđević se bavi problemom **srčanog popuštanja usled ishemijske bolesti srca**, evaluacijom dijagnostičkog i prognostičkog značaja N-terminalnog B tip natriuretskog peptida i ima predviđenih između **200 i 250 bolesnika** sa srčanim popuštanjem za uključenje. Oni bi bili podvrgnuti:

- a) ultrazvučnom pregledu radi procene **opterećenja plućne cirkulacije i desnog srca**

- b) kardiopulmonalnom testu opterećenja na **jednom modalitetu (biciklu)** da bi se simulirali uslovi stresa i da bi se procenila kriva zaravnjenja potrošnje kiseonika
- c) proceni **N-terminalnog B tip natriuretskog peptida** u uslovima stresa (u miru, naporu i oporavku od napora)
- d) praćenju u cilju otkrivanja ozbiljnih srčanih neželjenih događaja [smrt kao posledica srčanih uzroka, **transplantacija srca, mehanička pumpa za pomoć levoj komori (LVAD)**].

Sa druge strane predložena teza mr farm. Dejana Vidojević se bavi sasvim drugom populacijom bolesnika, bolesnicima sa **ishemijskom bolešću srca bez srčanog popuštanja**, koje je jasno naveden kriterijum za isključenje. Dalje, bavi se ispitivanjem dominantno odgovora **hormona hipotalamo-hipofizno-adrenalne stres osovine (kortizol, ACTH i alfa-MSH)** kod ovih bolesnika, kao i evaluacijom dijagnostičkog i prognostičkog značaja merenja ovih hormona. Predviđeno je između **40 i 50 bolesnika** bez srčanog popuštanja za uključanje. Oni bi bili podvrgnuti:

- a) ultrazvučnom pregledu radi **procene funkcije leve komore srca**
- b) kardiopulmonalnom testu opterećenja **na dva modaliteta (na biciklu i tredmilu sa vremenskim razmakom od dva dana)**, koji laboratorijski simuliraju dve različite vrste stresa, sa praćenjem gasnih analiza
- c) proceni hormona **hipotalamo-hipofizno-adrenalne stres osovine (kortizol, ACTH i alfa-MSH)** i **udruženih hormona (NT-pro-BNP)** u miru, naporu i oporavku od napora
- d) praćenju u cilju otkrivanja ozbiljnih srčanih neželjenih događaja (smrt kao posledica srčanih uzroka, **infarkt miokarda, revaskularizacija srca, hospitalizacija**).

Iz navedenog se jasno vidi da ova dva predloga teza, osim što imaju zajednički cilj unapređenja dijagnoze i stratifikacije rizika bolesnika sa ishemijom srca, uz korišćenje dostupnih metoda procene,

analiziraju drugačiju populaciju bolesnika, sasvim različite njene prognostičke faktore i ishode.

Identičnost teksta u Izveštajima Komisije za naučnu zasnovanost tema je prepoznata u poklapanju nekih referenci što se dominantno odnosi na važeće preporuke za primenjeni metod, koje moraju biti identične, kao i na nekoliko "state of art" radova koje uvek poželjno citirati kada se govori o ishemijskoj bolesti srca. Nekolicina referenci koje se poklapaju, a nisu neophodne, su zamenjene i izbačene.

Takođe, slične formulacije u odeljku Metoda israživanja su korigovane.

3. Dostaviti odluku Etičke komisije koja će glasiti na ime kandidata

Prema sugestiji Veću naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu kontaktirali smo Etički odbor Kliničkog centra Srbije, gde nam je potvrđeno da nije moguće izdati odobrenje Etičkog komiteta KCS na ime kandidata koji nije zaposlen u KCS, te da se odobrenje izdaje na ime mentora, a da rezultate istraživanja mogu koristiti svi saradnici imenovani na odobrenju. Na odobrenju koje smo dostavili jasno stoji da je kliničko istraživanje odobreno mentorima kao glavnim istraživačima, a za potrebe izrade doktorskih disertacija mr farm. Tee Đorđević i mr farm. Dejan Vidojević.

4. Definisati dužinu perioda praćenja neželjenih kardiovaskularnih događaja

U skladu sa sugestijom, u obe prijave je formulisan period praćenja.

5. Korigovati naziv teme mr farm. Tee Djordjević "Evaluacija dinamike i prognostičke vrednosti N-terminalnog-pro-B-tip natriuretskog peptida tokom napora i oporavka kod ishemijske srčane slabosti" u „Evaluacija dinamike i prognostičke vrednosti N-terminalnog-pro-B-tip natriuretskog peptida tokom napora i oporavka kod ishemijom izazvane srčane slabosti“

U skladu sa sugestijom, korigovan je naziv teme mr farm. Tee Đorđević

Uz prijavu prilažemo svu dokumentaciju predviđenu *Pravilnikom o postupku prijave doktorske disertacije* na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

S poštovanjem,

Dr Dejana Popović, vanredni profesor - mentor

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za fiziologiju

UNIVERZITET U BEOGRADU – FARMACEUTSKI FAKULTET
NASTAVNO – NAUČNOM VEĆU

Komisiji za poslediplomsku nastavu – doktorske studije

Molim članove Nastavno-naučnog veća Farmaceutskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu da prihvate

PRIJAVU – PREDLOG

Teme doktorske disertacije.

Uz prijavu prilažem svu dokumentaciju predviđenu *Pravilnikom o postupku prijave doktorske disertacije* na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Beograd, 22.02.2021.

mr farm. Dejana Vidojević

1. Predlog teme doktorske disertacije:

ZNAČAJ HORMONA HIPOTALAMO-HIPOFIZNO-ADRENALNE OSOVINE I GASNIH ANALIZA TOKOM STRESA I OPORAVKA OD STRESA U PROCENI TEŽINE KORONARNE BOLESTI I STRATIFIKACIJI RIZIKA

2. Biografija kandidata Dejana Vidojević

Rođena sam 24.8.1989. godine u Sarajevu. U Beogradu sam završila osnovnu školu i Šestu beogradsku gimnaziju (smer prirodno-matematički). Nosilac sam diplome „Vuk Stefanović Karadžić“. Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala sam školske 2008/09. godine (smer diplomirani farmaceut). Diplomirala sam 2014. godine sa prosečnom ocenom 8.24 i stekla zvanje magistra farmacije odbranom završnog rada na Katedri za fiziologiju pod nazivom „Značaj relativnog odnosa nivoa testosterona i kortizola i njegove promene pod uticajem magnezijuma kod ragbista“.

Po završetku studija, obavila sam pripravnički stručni staž u apoteci javnog tipa „Anafarm“ (9 meseci) i Bolničkoj apoteci Kliničkog centra Srbije (3 meseca). Državni ispit sam položila 2015. godine.

Doktorske akademske studije, modul Farmakologija, upisala sam školske 2013/14. godine na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu sam bila zaposlena od oktobra 2014. godine do juna 2017. godine kao Saradnik u nastavi na katedri za Fiziologiju. U međuvremenu sam završila Akademiju za klinička ispitivanja (Clinical Research Academy) u Beogradu 2015. godine. Od 2017. godine sam zaposlena u kompaniji „AXIOM International d.o.o“ u stalnom radnom odnosu kao saradnik u kliničkim ispitivanjima lekova i medicinskih sredstava, a od 2019. godine kao menadžer poslova kliničkih ispitivanja.

Govorim engleski (napredni nivo), nemački (srednji nivo) i španski (početni nivo) jezik.

OBJAVLJENI NAUČNI RADOVI

1. Popovic D, Damjanovic S, Djordjevic T, **Martic D**, Ignjatovic S, Milinkovic N, Banovic M, Lasica R, Petrovic M, Guazzi M, Arena R. Stress hormones at rest and following exercise testing predict coronary artery disease severity and outcome. Stress. 2017 Sep;20(5):523-531. doi: 10.1080/10253890.2017.1368488. Epub 2017 Aug 28.PMID: 28845719

3. Obrazloženje predloga teme doktorske disertacije

a. Naučna oblast: Farmakologija

b. Predmet naučnog istraživanja

Uprkos velikom znanju o ulozi hormona stresa u patogenezi koronarne arterijske bolesti, u rutinskoj kliničkoj praksi je zanemaren njihov značaj, velikim delom zbog nedostatka standardizovanih, objektivnih metoda njihove procene, kao i adekvatne interpretacije. Hormoni hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HPA) stres osovine, kortizol i adrenokortikotropni hormon (ACTH), mereni u miru su u ovom smislu najviše istraživani, a u poslednje vreme se sve više značaja u adaptaciji na stres pridaje alfa-melanocit stimulišućem hormonu – alfa-MSH, najpre zbog njegovih efekata na simpatičku regulaciju kardiovaskularnog sistema, sistolnu aktivnost srca i krvni pritisak. Vrlo je malo podataka koji pokazuju odgovor navedenih hormona na stres izazvan u laboratorijskim uslovima, za čije potrebe se u rutinskoj praksi izvodi test fizičkim opterećenjem, kao i o značaju ovog odgovora u dijagnozi i prognozi koronarne bolesti. Podataka o značaju ovih hormona merenih u uslovima oporavka od stresa zapravo i nema.

Test opterećenja ili stres test se inače standardno koristi za detekciju koronarne bolesti i stratifikaciju rizika, što je najpre zasnovano na analizi depresije ST segmenta, zajedno sa trajanjem i kapacitetom vežbanja, pa i vrednostima srčane frekvence u oporavku. Dodatna analiza ventilacionih parametara tokom ovog testa, tj. kardiopulmonalni test opterećenja (CPET), poboljšava performanse standardnog testa opterećenja u dijagnostičkom i prognostičkom smislu, dok je značaj merenja ventilacionih parametara u oporavku od stres testa neistražen.

Iz svega navedenog, nameće se pretpostavka da odgovor hormona stresa (kortizola, ACTH, alfa-MSH i NT-pro-BNP), kao i gasnih analiza, u naporu i oporavku od napora, može biti izvor značajnih podataka koji bi doprineli boljoj proceni težine koronarne bolesti i stratifikaciji rizika.

Stoga je predmet naučnog istraživanja predložene teme doktorske disertacije ispitivanje odgovora kortizola, ACTH, alfa-MSH i NT-pro-BNP tokom fizičkog stresa i oporavka

od fizičkog stresa kod bolesnika sa koronarnom bolešću, kao i evaluacija značaja ovih merenja u proceni težine koronarne bolesti i stratifikaciji rizika.

c. Naučna zasnovanost predložene teme doktorske disertacije

Koronarna bolest (CAD) je vodeći uzrok obolevanja i smrtnosti zapadnog sveta (Oakley RH, Cidlowski JA, 2015) uprkos značajnom napretku u dijagnostici i lečenju. Smatra se da dovodi do smrtnog ishoda kod oko jedne trećine populacije starije od 35 godina (Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Lucia A i sar. 2016). Prevalenca je u porastu nezavisno od pola i uzrokuje 37.5% smrtnih slučajeva kod muškaraca i 18.3% žena (Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Lucia A i sar. 2016). Sve veće socioekonomske razlike dovode do povećanja mortaliteta, a prisutan je i negativan uticaj životnih stilova koji pogoduju neaktivnosti i razvoju gojaznosti (Leischik R, Dworak B, Strauss M i sar.) umanjuju uticaj borbe protiv CAD koji je postignut u pojedinim zemljama (Laatikainen T, Critchley J, Vartiainen E, i sar.). Više od 870,000 muškaraca i žena godišnje umire od posledica koronarne bolesti, čineći je najčešćim uzrokom smrti (Townsend M, Nichols M, Scarborough P i sar., 2015). Stoga, veoma je važno razumeti patogenezu koronarne bolesti, faktore koji na nju utiču, i raditi na ranoj detekciji i lečenju ove bolesti. Rad na poboljšanju dijagnostičke i prognostičke vrednosti testova koji se primenjuju u detekciji koronarne bolesti su u ovom smislu neophodni.

Hormoni stresa regulišu raznolik spektar bioloških procesa u organizmu uključujući i metabolizam, te se pretpostavlja da stoga doprinose progresiji i komplikacijama kardiovaskularnih bolesti (Oakley RH, Cidlowski JA, 2015). Već je poznato da su neki od ključnih činioca u patogenezi ateroskleroze medijatori stresa, prevashodno hormoni HPA ose, pored epinefrina i norepinefrina, kao i medijatori u korelaciji sa njima, što je pokazano i na animalnom (Kaplan JR, Stephen B, Constantine G i sar., 1990) i na humanom modelu (Iso H, Date C, Yamamoto A i sar., 2002; Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE ,2007). U ovom smislu najviše je ispitivan ACTH, parametar akutnog stresa, kao i kortizol, parametar hroničnog stresa, ali je relevantnih podataka vrlo malo (Koelsch S, Boehlig A, Hohenadel M, i sar.2016).

Kortizol je imunosupresiv i ima antiinflamatorne efekte (Goldfarb AH , 2006). Vazokonstriktorno dejstvo, izazivanje leukocitoze, deplecije eozinofila i limfoidnog tkiva, smanjenje celularnog imuniteta, inhibicija produkcije limfokina, prostaglandina i leukotriena, inhibicija oslobađanja interferona iz T limfocita, produkcija IL-1 i IL-6, faktora rasta T-ćelija IL-2, faktora inhibicije migracije makrofaga (MIF), inhibicija bradikinina, faktora aktivacije trombocita i serotonina (Jameson JL, Braunwald E,

Fauci AS i sar., 2004) samo su neki od mehanizama delovanja ovog hormona. Kortizol takođe utiče i na regulaciju telesnih tečnosti, ponašanje (Jameson JL, Braunwald E, Fauci AS i sar., 2004), regulaciju ćelijske proliferacije (Dickmeis T, 2009), mobilise aminokiseline iz proteina, kao i masti, do jetre gde će poslužiti za sintezu glukoze (Goldfarb AH, 2006). Ovaj hormon takođe vrši i inhibiciju perifernog preuzimanja glukoze, stimulaciju glikoneogeneze i povećava sadržaj glikogena u jetri (Goldfarb AH, 2006). Produžena hiperkortizolemija povećava insulinsku rezistenciju i inhibitorno utiče na nivo leptina (DeRijk RH, Schaaf M, De Kloet ER, 2002). Kortizol ostvaruje svoja metabolička dejstva i preko mineralokortikoidnog receptora (uglavnom bazna), mada prevashodno deluje preko glikokortikoidnog receptora (GR) (Schaaf MJM & Cidlowski JA. i sar., 2003). Ovaj receptor ima četiri najpoznatija GR-gen- (NR3C1) polimorfizma (ER22/23EK, N363S, Bcl I, 9β) koji utiču na način aktivacije HPA ose, a takođe su i supstrat glikokortikoidne senzitivnosti (Van den Akker ELT, Ruscher H, Van Rossum EFC, 2006). Polimorfizam ovog gena može biti zaslužan za individualno reagovanje na stres i poremećaje u vezi sa tim. S obzirom na veliku ulogu inflamatornih procesa, kao i metabolizma glukoze i lipida, u etiopatogenezi koronarne bolesti, te značaj kortizola u njihovoj regulaciji, sasvim je logična veza između nivoa ovog hormona u miru, i njegove sekrecije u uslovima stresa, sa dijagnozom i prognozom koronarne bolesti. Međutim, podataka koji potkrepljuju ovo stanovište ima veoma malo.

Sekrecija kortizola je, između ostalog, stimulirana prisustvom ACTH sintetisanog u hipofizi. ACTH se smatra najznačajnijim validnim parametrom endokrinog odgovora na stres, pored epinefrina, norepinefrina i kortizola (Adams HA & Hampelmann G, 1991). Receptor za ACTH je označen kao melanokortin-2 receptor (MC2R), iako ACTH selektivno agonističko dejstvo ostvaruje i na MC1R, MC3R, MC4R i MC5R (Yang Y, Hruby VJ, Chen M i sar., 2009). Ovaj receptor je neophodan u funkciji adrenalne žlezde i steroidogenezi (Chida D, Nakagawa S, Nagai S i sar., 2007). U velikoj meri prisutan je i polimorfizam ACTH receptora (Naville D, Jaillard C, Barjhouks L i sar., 1997), iako nije pokazano da utiče direktno na odgovor stres osovine i telesni sastav, ima veze sa kardiopulmonalnim parametrima (Popovic D, Plecas B, Pesic V i sar., 2014). Polimorfizam promotora MC2R na poziciji 2 u vezi je sa smanjenom responzivnošću na ACTH (Slawik M, Reisch N, Zwermann O i sar., 2004), što može uticati na adaptaciju u uslovima stresa. Sa stanovišta etiopatogeneze, dijagnoze i prognoze koronarne bolesti, interesantno je ispitati kakav je značaj ACTH, kao parametra akutnog stresa, kako u uslovima mira, tako i njegove aktivacije u uslovima stresa, a podataka o tome gotovo i da nema.

Hormon koji dokazano interreaguje sa HPA osom (Popovic D, Plecas B, Pesic V i sar., 2014), a potiče iz srca je NT-pro-BNP.

NT-pro-BNP se luči u srčanim šupljinama usled istezanja miocita (Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K, 2019; Maries L, Manitiu I. 2013; Armaly Z, Assady S, Abassi Z. 2013), ali isto tako i usled hipoksije. (Magini A, Farina S, Riggio D, i sar., 2018). Prethodne studije su pokazale da napor dovodi do povećanja natriuretičkih peptida, a posebno u prisustvu koronarne bolesti (Yurtdaş M, Ozcan IT, Camsar A i sar., 2012). U prisustvu koronarne bolesti, često dolazi do ispada u kontraktilnosti leve komore u naporu, što može biti detektovano prisustvom povećanog cirkulišućeg NT-pro-BNP-a (Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V, 2016; Magini A, Farina S, Riggio D i sar., 2018), pa se očekuje da dinamika NT-pro-BNP tokom napora može pomoći u dijagnostici i stratifikaciji rizika koronarne arterijske bolesti.

U poslednje vreme se sve više značaja u adaptaciji na stres pridaje i alfa- MSH, najpre zbog njegovih efekata u sprečavanju reperfuzionog oštećenja tkiva, uticaja na simpatičku regulaciju kardiovaskularnog sistema i posledično sistolnu aktivnost srca i krvni pritisak (Varga B, Gesztelyi R, Bombicz M i sar., 2013). Nedavne studije pokazale su i potencijalni regulatorni efekat ovog hormona tokom napora kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću (Varga B, Gesztelyi R, Bombicz M i sar., 2013). Ipak, studija koje se bave ulogom alfa-MSH u koronarnoj bolesti ima veoma malo.

Detekcija koronarne bolesti tokom standardnog testa opterećenja, odnosno stres testa, najčešće se zasniva na analizi depresije ST segmenta, kao snažnim prognostičkim parametrom, zajedno sa trajanjem i kapacitetom vežbanja (Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P i sar., 2013; Bourque JM, Beller GA, 2015; Kiviniemi AM, Lepojarvi S, Keuttta TV i sar., 2015). Iako parametri dobijeni tokom ovog testa imaju značajnu dijagnostičku i prognostičku vrednost, ipak, tačnost testa opterećenja i dalje je nedovoljna, do te mere da svaki peti bolesnik bude neprepoznat ili dobije lažnu dijagnozu (Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P i sar., 2013).

Poboljšanje dijagnostičke i prognostičke tačnosti standardnog stres testa je veoma značajno, naročito u specifičnim populacijama pacijenata, kao što su žene, revaskularizovani pacijenti, kao i u prisustvu udruženih fenomena kao što je ST-depresija u miru, upotreba digoksina, blok leve grane i hipertrofija leve komore sa promenama u repolarizaciji (Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P i sar., 2013; Bourque JM, Beller GA, 2015). Takođe, standardni test opterećenja ne daje mogućnost za kvantifikaciju koronarne bolesti, to jest procenu stepena njene težine, što je važno za donošenje odluka o intervenciji [na pr, perkutana koronarna intervencija (PCI) ili bajpas graft koronarne arterije (CABG)] (Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P i sar., 2013; Bourque JM, Beller GA, 2015; Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP i sar., 2009). S obzirom na sve veći broj dokaza u literaturi koji ukazuju na to da revaskularizacija može biti korisna samo kod pacijenata sa težim oblicima koronarne

bolesti, odnosno višim stepenom ishemije (Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK i sar., 2007), broj neinvazivnih ehokardiografskih i radionuklidnih imidžing studija koje se izvode radi detekcije i kvantifikacije koronarne bolesti značajno raste, uz dodatni rizik izloženosti radijaciji kao i uz veće troškove (Bourque JM, Beller GA, 2015). Istovremeno, predložena je dodatna analiza ventilacionih parametara uz standardni test opterećenja, tj. CPET, koji može poboljšati dijagnostičke performanse (Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F i sar., 2003). Superiornost CPET-a u odnosu na standardni test opterećenja u detekciji koronarne bolesti, koju je demonstrirao Belardinelli sa sar., dokumentovana je većom senzitivnošću i specifičnošću testa opterećenja kada se dodaju gasne analize (Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F i sar., 2003). To je zasnovano na potencijalu CPET da otkrije smanjenje udarnog volumena srca tokom napora, usled nedovoljne prokrvljenosti suženim koronarnim arterijama putem merenja kiseoničnog (O_2) pulsa, i odnosa potrošnje kiseonika i radne efikasnosti (ΔVO_2 - ΔWR). Nedavna studija je takođe pokazala dijagnostičku vrednost odnosa minutne ventilacije i proizvodnje ugljen-dioksida (VE/VCO_2) u detekciji koronarne bolesti (Mazaheri R, Shakerian F, Vasheghani-Farahani A i sar., 2016). Stoga, CPET omogućava sveobuhvatnu procenu metaboličkih promena i ukupnih fizioloških procesa u organizmu u uslovima ishemije, na ekonomičan način, što implicira njegov dijagnostički i prognostički značaj. Rezultat ovog testa izražen je objektivno, u brojevima i može imati dodatnu vrednost u kvantifikaciji koronarne bolesti (Guazzi M, Arena R, Halle M i sar., 2016). Ipak, studija koje se bave ovim problemom ima veoma malo, te gasne analize još uvek nisu u aktuelnim preporukama za menadžment koronarne bolesti.

U cilju bolje detekcije koronarne bolesti i stratifikacije rizika, poslednjih godina se sve više značaja pridaje fazi oporavka od stresa (Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P i sar., 2013). Shodno tome, markeri poput brzine oporavka promena ST segmenta i promena sistolnog krvnog pritiska pokazali su dijagnostičku i prognostičku vrednost (Bourque JM, Beller GA, 2015). Štaviše, abnormalnost ponašanja srčane frekvence u fazi oporavka, dosledno je pokazala prognostičku vrednost kod pacijenata sa dokazanom koronarnom bolešću (Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P i sar., 2013; Bourque JM, Beller GA, 2015; Kiviniemi AM, Lepojarvi S, Keuttu TV i sar., 2015; Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ i sar., 1999;). Naime, koronarnu bolest karakteriše pad koncentracije kiseonika u tkivima i brza konverzija iz aerobnog u anaerobni metabolizam, globalna proizvodnja laktata i posledična acidoza (Crossman DC, 2004). Mlečna kiselina se potom zadržava u mišićima razlažući bikarbonate i dovodeći do porasta CO_2 koncentracije u krvi, što dovodi do višestruko ubrzane ventilacije pokrenute putem perifernih i centralnih hemoreceptora, kao i metaboreceptora skeletnih mišića (Schmidt H, Schwaller B, Eilers J i sar., 2005). Oksidativna energija dobijena iz prevođenja piruvata u laktat može se smatrati većinom ukupnog deficita O_2 u

ishemičnom stanju i mora se otplatiti tokom perioda oporavka od vežbanja kao kiseonični dug, koji deluje kao glavni faktor uticaja na ventilatorni odgovor nakon vežbanja (Wasserman K, Hansen JE, Sue DY i sar., 2005). U oporavku nakon fizičkog stresa, ćelijsko disanje je u sprezi sa kardiovaskularnim i ventilatornim mehanizmima u cilju obnavljanja energetske depoa i otplate metaboličkog duga (Fletcher, Ades, Kligfield i sar., 2013). Miokardijalna ishemija remeti oporavak energetske rezervi u perifernim mišićima, kao i minutnog volumena (Ruf J, Paganelli F, Bonello L, i sar 2016). Zbog toga smo pretpostavili da razmena gasova i ponašanje stres hormona u fazi oporavka od stresa može doneti značajne informacije o kliničkom statusu i prognozi bolesnika sa koronarnom bolešću.

d. Cilj naučnog istraživanja

Cilj naučnog ispitivanja predložene disertacije je:

1. Da se ispita odgovor kortizola, ACTH, alfa-MSH i NT-pro-BNP tokom fizičkog opterećenja i oporavka kod bolesnika sa koronarnom bolešću
2. Da se ispita značaj kortizola, ACTH, alfa-MSH i NT-pro-BNP merenih tokom fizičkog opterećenja i oporavka u proceni težine koronarne bolesti
3. Da se ispita značaj kortizola, ACTH, alfa-MSH i NT-pro-BNP merenih tokom fizičkog opterećenja i oporavka u stratifikaciji rizika bolesnika sa koronarnom bolešću
4. Da se ispita značaj gasnih analiza tokom fizičkog opterećenja i oporavka u proceni težine koronarne bolesti
5. Da se ispita značaj gasnih analiza tokom stresa i oporavka od stresa u stratifikaciji rizika bolesnika sa koronarnom bolešću

e. Metodologija naučnog istraživanja

Primarna lokacija izvođenja eksperimentalnih testova biće Poliklinika Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije. Nakon što pacijenti budu informisani, upoznati sa protokolom,

procedurama i obavezama, potpisivaće pismenu saglasnost za učešće u istraživanju formi Informisanog pristanka.

Protokol ove prospektivne opservacione studije podrazumeva identifikovanje između 40 i 50 ispitanika oba pola sa dijagnostikovanom koronarnom bolešću. U cilju identifikovanja uključujućih i isključujućih kriterijuma pregledaće se medicinska dokumentacija, sprovoditi upitnik, a koristiće se i podaci sa rutinske ehokardiografske procene i kateterizacije srca izvedene od strane iskusnih kardiologa unutar dva meseca od početka istraživanja. Pacijenti će potom biti podvrgnuti CPET na tredmilu i biciklu koji će biti izveden od strane iskusne medicinske sestre i farmaceuta, pod supervizijom supspecijaliste kardiologa (uz dva dana razmaka između ova dva testa), sa uzorkovanjem krvi u miru, piku napora, kao i nakon trećeg minuta oporavka nakon testa. Iz uzoraka krvi biće merene vrednosti plazma nivoa kortizola, ACTH, NT-pro-BNP i alfa- MSH. Nakon drugog CPET, pacijenti će biti praćeni u cilju detektovanja ozbiljnih srčanih neželjenih događaja, kao što su smrt kao posledica srčanih uzroka, infarkt miokarda, revaskularizacija srca i hospitalizacija

Metode

Studijska kohorta

Između 40 i 50 ispitanika oba pola sa dijagnostikovanom koronarnom bolešću će biti uključeno u ovu prospektivnu opservacionu studiju.

Uključujući kriterijumi će biti:

- 1) dobrovoljni informisani pristanak,
- 2) starost od 18 do 75 godina, bez obzira na pol
- 3) znaci i simptomi koronarne bolesti srca
- 4) postojanje ehokardiografskog nalaza ne starijeg od dva meseca
- 5) urađena kateterizacija srca ne starija od dva meseca.

Isključujući kriterijumi će biti:

- 1) Hronična srčana insuficijencija
- 2) Nestabilna angina pectoris
- 3) Nedavni akutni koronarni sindrom

- 4) Nekontrolisana hipertenzija i/ili dijabetes
- 5) Anemija
- 6) Respiratorne bolesti
- 7) Trudnoća
- 8) Nepokretnost.

Dijagnoza koronarne bolesti će biti bazirana na kriterijumima Evropskog udruženja kardiologa (Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al., 2016). Značajnom koronarnom bolešću smatraće se: 1) prethodni infarkt miokarda, 2) prethodna revaskularizacija srca, 3) smanjenje luminalnog dijametra koronarnih arterija $\geq 50\%$ na koronarnoj angiografiji. Prema nalazu koronarne angiografije ispitanici će biti dihotomno podeljeni na one koji imaju stenozu jedne ili dve koronarne arterije (1, 2-SCA) i na one koji imaju značajnu stenozu sve tri koronarne arterije (3-SCA).

Od ehokardiografskih parametara merenih od strane dva iskusna kardiologa prema aktuelnim preporukama (Lang RM, Badano LB, Mor-Avi V i sar., 2015), evaluiće se sledeći parametri: 1) vrednost LVEF (%) merena B-mod tehnikom; 2) promer leve pretkomore (LA, cm), debljina interventrikularnog septuma u dijastoli (IVSd, cm), end-dijastolni dijametar leve komore (LVDd, cm), debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli (PWTd, cm), dijametar desne komore (RVDd, cm), amplituda mitralnog i trikuspidnog anularnog sistolnog pokreta (MAPSE, TAPSE, mm) koji su dobijeni M-mod tehnikom.

Procedure

Procedura kardiopulmonalnog testa (CPET)

Bolesnici koji ispune kriterijume uključenja će biti podvrgnuti kardiopulmonalnom testu opterećenja (CPET) na trenažeru i biciklu (uz dva dana razmaka) koji će biti ograničen njihovim simptomima, a u skladu sa aktuelnim vodičima (Guazzi M, Adams V, Conraads V i sar., 2012). Pre svakog testa, oprema će biti kalibrisana u skladu sa specifikacijama proizvođača koristeći referentne gasove. Za testiranje na trenažeru biće korišćen Bruce protokol, a za testiranje na biciklu ramp protokol. Propisana farmakološka terapija se neće ukidati tokom CPET, uz to što će nitrati biti obustavljeni 24 h, antagonisti kalcijuma 48 h i beta blokatori 3 dana pre testiranja. Čaj, kafa, koka kola, čokolada i pušenje nisu dozvoljeni 24 h pre testiranja. Gasne analize će se izvoditi pomoću Cardiovit CS 200 (Schiller, Baar, Švajcarska) metaboličkog uređaja od strane

iskusnog medicinskog tehničara i farmaceuta, pod supervizijom kardiologa. Kriterijumi za obustavu sprovođenja testa, prema aktuelnim smernicama će biti:

- 1) pojava kratkotrajne ventrikularne tahikardije sa uticajem na hemodinamsku stabilnost,
- 2) pojava kardiovaskularnih simptoma (dispnea i/ili zamor),
- 3) pad sistolnog krvnog pritiska >20 mmHg tokom progresivnog napora.
- 4) pojava dugotrajne ventrikularne tahikardije,
- 5) pojava horizontalne ili nishodne depresije ST segmenta >2 mm.

Parametri koji će biti određeni pre početka samog testa, tokom testa u maksimumu napora, i nakon trećeg minuta oporavka su:

1. Arterijski krvni pritisak (BP) (sistolni i dijastolni)
2. Srčana frekvencija (HR)
3. Potrošnja kiseonika (VO_2)
4. Proizvodnja ugljen - dioksida (VCO_2),
5. Minutna ventilacija (VE)
6. Parcijalni pritisak end-tidalnog CO_2 ($P_{ET}CO_2$)

Gasne analize će se vršiti metodom “dah-po-dah” i štampati u intervalima od po 10 sekundi. Za vršni VO_2 i vršni RER uzeće se najviši 10-sekundni prosečni uzorak dobijen tokom poslednjih 15 sekundi CPET-a. Promene u odnosu vrednosti oporavak/maksimum za testirane varijable izračunaće se kao razlika između vrednosti nakon trećeg minuta oporavka i maksimalne vrednosti. Za određivanje nagiba krive VE/VCO_2 koristiće se tabelarni proračun (Microsoft Excel, Microsoft Corp., Bellevue, WA) uz pomoć linearne regresije najmanjih kvadrata ($y = mx + b$, m =nagib).

Pomoću integrisanog softvera opreme prema formuli: $\text{pik}VO_2/T-0.75 \times S$ (S -nagib povećanja WR u Watt/min; T -vreme povećanja napora) automatski će biti računato zaravnjenje krive potrošnje kiseonika (VO_2) u odnosu na radno opterećenje (WR). Smanjenja drugog nagiba za $> 35\%$ u poređenju sa prvim, tokom ≥ 30 s smatraće se značajnim (Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F et al., 2003).

Analiza krvi

Uzorci krvi za analizu nivoa kortizola, ACTH, NT-pro-BNP i alfa MSH (20 ml) će biti uzeti u miru i u piku CPET, kao i nakon trećeg minuta oporavka nakon CPET, pomoću braunile plasirane u brahijalnu venu pacijenta 30 minuta pre samog testa, a 1.5 h nakon buđenja. Uzorci će biti čuvani na -80°C i centrifugirani na 4000 Hz.

Kortizol će biti meren radioimunoesej metodom (CORTCT2, CIS BioInternational, Gif-Sur-Yvette Cedex, France) sa donjom granicom osetljivosti 4.6 nmol/l.

ACTH će biti meren imunoradiometrijskom metodom (ELSA-ACTH, CIS BioInternational, Gif-Sur-Yvette Cedex, France) sa donjom granicom osetljivosti 2 ng/l.

Alfa-MSH će biti meren enzimskim imunosorbentnim esejom (Cusabio Biotech, Wuhan, China) sa donjom granicom osetljivosti 0.039 ng/ml.

NT-pro-BNP će biti meren u svim uzorcima plazme pomoću imunoesej sandwich tehnike (pro-BNP II, Cobas, Burges Hill, England), sa donjim limitom osetljivosti od 5 pg/ml.

Praćenje pojave neželjenih kardiovaskularnih događaja

Pacijenti će biti praćeni u cilju otkrivanja ozbiljnih srčanih neželjenih događaja (smrt kao posledica srčanih uzroka, infarkt miokarda, revaskularizacija srca, hospitalizacija) kroz posete bolnici ili pregled medicinskog kartona pacijenata tokom perioda praćenja.

Statistička analiza

Rezultati parametarskih varijabli biće izraženi kao srednja vrednost i standardna devijacija. Rezultati neparametarskih varijabli biće izraženi pomoću medijane i interkvartilnog ranga. Logaritamska transformacija podataka koji ne budu bili normalno distribuirani vršiće se Kolmogorov-Smirnov testom. Kategorički podaci će biti procentualno izraženi. Razlike između grupa stratifikovanih prema prisustvu 1-2-SCA i 3-SCA biće testirane studentskim t-testom za nezavisne uzorke. Mann-Whitney test biće korišćen za neparametarske varijable. Korelacije između varijabli biće izvršene pomoću Pearson korelacionog testa i Spearman testa rangiranja. Za procenu prognostičkih vrednosti ključnih CPET i biohemijskih parametara biće korišćena univarijantna i multivarijantna Cox regresiona analiza. Za multivarijantnu regresiju koristiće se napredni kondicionalni model sa stepenastim unosom i kriterijumom za

uklanjanje podešenim na 0.05 i 0.10, respektivno. Zatim će biti konstruisane Kaplan-Meier krive preživljavanja kako bi se dodatno ispitaio značaj biohemijskih i CPET varijabli u predviđanju kumulativne stope neželjenih srčanih događaja. SPSS 22.0 (IBM, Armonk, New York) statistički softverski paket će biti korišćen za sve navedene analize. Svi testovi sa p-vrednošću <0.05 će biti smatrani statistički značajnima. Dodatno, da bi se procenila osetljivost na cenzurisane subjekte, izračunavaće se i Harrell C, kao mera dobrog uklapanja binarnih ishoda u modelu regresione analize preživljavanja, što je ekvivalentno površini ispod ROC krive. Za ovu analizu koristiće se program STATA 14 (STATA, College Station, TKS).

f. Literatura

1. Adams HA, Hampelmann G. The endocrine stress reaction in anaesthesia and surgery-origins and significance. *Anaesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* 1991; 26(6):294-305.
2. Armaly Z, Assady S, Abassi Z. Corin: a new player in the regulation of salt-water balance and blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013 Nov;22(6):713-22. doi: 10.1097/01.mnh.0000435609.35789.32. PMID: 24100222.
3. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, D'Eusanio G. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *European Heart Journal.* 2003;24:1304-1313.
4. Bourque J.M., G.A. Beller, Value of exercise ECG for risk stratification in suspected or 20 known CAD in the era of advanced imaging technologies, *JACC Cardiovasc. Imaging* 8 (11) (2015) 1309–1321.
5. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Maron D.J., Hartigan P.M, Sedlis S.P., Dada M., Labedi M., Spertus J.A., Kostuk W.J, Berman D.S., Shaw L.J., B.R. Chaitman, G.B., Mancini, W.S. Weintraub, C.O.U.R.A.G.E. Trial Investigators, Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease, *N. Engl. J. Med.* 356 (2007) 1503–1516
6. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med.* 1999; 341:1351–1357.
7. Chida D, Nakagawa S, Nagai S, et al. Melanocortin 2 receptor is required for adrenal gland development, steroidogenesis, and neonatal gluconeogenesis. *PNAS* 2007; 104: 18205-10.
8. Cohen S., Janicki-Deverts D., Miller G.E.; Psychological stress and disease. *JAMA.* 2007; 298: 1685-1687
9. Crossman d., The pathophysiology of myocardial ischaemia; *Heart* 2004;90:576–580. doi: 10.1136/hrt.2003.029017
10. Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock. *Journal of Endocrinology* 2009; 200:3-22.

11. DeRijk RH, Schaaf M, de Kloet ER. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2002;81:103–122.
12. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al; on behalf of the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:873–934.
13. Goldfarb AH. Exercise Response of β -Endorphin and Cortisol: Implications on Immune Function. In: Kraemer WJ, Rogol AD, editors. *The endocrine system in sports and exercise*. Oxford, UK: Blackwell Publishing; 2006. p. 339.
14. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, Arena R, Fletcher GF, Forman DE, Kitzman DW, Lavie CJ, Myers J. European Association for Cardiovascular P, Rehabilitation, American Heart A. EACPR/AHA scientific statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation* 2012; 126:2261-74.
15. Guazzi M., Arena R., Halle M., Piepoli M.F., Myers J., Lavie C.J., 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations, *Circulation* 133 (24) (2016) e694–e711, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000406>
16. Iso H., Date C., Yamamoto A., Toyoshima H., Tanabe N., Kikuchi S., Kondo T., Watanabe Y., Wada Y., Ishibashi T., Suzuki H., Koizumi A., Inaba Y., Tamakoshi A., Ohno Y., Perceived mental stress and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk Sponsored by Monbusho (JACC Study)., *Circulation*. 2002; 106: 1229-1236
17. Jameson JL. , Braunwald E, Fauci AS, Kasper MA; Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th edition. New York: McGrawHill; 2004. p. 2019-91
18. Kaplan J.R., Stephen B., Constantine G.; Heart rate and social status among male cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) housed in disrupted social groupings; *Am.J.Primatology* , Vol.23, Issue3 (1990) 175-187.
19. Koelsch S, Boehlig A, Hohenadel M, Nitsche I, Bauer K, Sack U. The impact of acute stress on hormones and cytokines, and how their recovery is affected by music-evoked positive mood. *Sci Rep*. 2016;6:23008. Published 2016 Mar 29. doi:10.1038/srep23008

20. Kiviniemi A.M., Lepojärvi S., Kenttä T.V., Junttila M.J., Perkiömäki J.S., Piira O.P., Ukkola O., Hautala A.J., Tulppo M.P., H.V. Huikuri, Exercise capacity and heart rate responses to exercise as predictors of short-term outcome among patients with stable coronary artery disease, *Am. J. Cardiol.* 116 (10) (2015) 1495–1501.
21. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16(3):233-70.
22. Leischik R, Dworak B, Strauss M, et al. Plasticity of Health. *German Journal of Medicine* 2016;1:1-17.
23. Laatikainen T, Critchley J, Vartiainen E, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Finland between 1982 and 1997. *Am J Epidemiol* 2005;162:764-73. 10.1093/aje/kwi274
24. Magini A, Farina S, Riggio D, Sandri MT, Agostoni P. ST2 and B-type natriuretic peptide kinetics during exercise in severe heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018 Oct;20(10):1494-1495. doi: 10.1002/ejhf.1246. Epub 2018 Jul 27. PMID: 30052313.
25. Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr.* 2013 Aug;24(7):286-9. doi: 10.5830/CVJA-2013-055. PMID: 24217307; PMCID: PMC3807675.
26. Mazaheri R., Shakerian F., Vasheghani-Farahani A., Halabchi F., Mirshahi M., Mansournia M.A., The usefulness of cardiopulmonary exercise testing in assessment of patients with suspected coronary artery disease, *Postgrad. Med. J.* 92 (1088);(2016) 328–332.
27. Naville D, Jaillard C, Barjhoux L, et al. Genomic structure and promoter characterization of the human ACTH ACTH receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 230:7-12.
28. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides.* 2019 Jan;111:18-25. doi: 10.1016/j.peptides.2018.05.012. Epub 2018 May 31. PMID: 29859763.
29. Oakley RH, Cidlowski JA. Glucocorticoid signaling in the heart: A cardiomyocyte perspective. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015 Sep;153:27-34. doi:

10.1016/j.jsbmb.2015.03.009. Epub 2015 Mar 21. PMID: 25804222; PMCID: PMC4568128.

30. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force M, Document R. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18:891-975
31. Popovic D, Plecas-Solarovic B, Pesic V, Petrovic M, Vujisic-Tesic B, Popovic B, Ignjatovic S, Ristic A, Damjanovic SS. How does stress possibly affect cardiac remodeling? *Peptides*. 2014 Jul;57:20-30. doi: 10.1016/j.peptides.2014.04.006. Epub 2014 Apr 18. PMID: 24751938
32. Ruf J, Paganelli F, Bonello L, Kipson N, Mottola G, Fromonot J, Condo J, Boussuges A, Bruzzese L, Kerbaul F, Jammes Y, Gariboldi V, Franceschi F, Fenouillet E, Guieu R. Spare Adenosine A2a Receptors Are Associated With Positive Exercise Stress Test In Coronary Artery Disease. *Mol Med*. 2016 Oct;22:530-536. doi: 10.2119/molmed.2016.00052. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27463334; PMCID: PMC5082304.
33. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016;4(13):256. doi:10.21037/atm.2016.06.33
34. Schaaf MJM, Cidlowski JA. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2003; 83:37–48
35. Schmidt H, Schwaller B, Eilers J. Calbindin D28k targets myo-inositol monophosphatase in spines and dendrites of cerebellar Purkinje neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(16):5850-5855. doi:10.1073/pnas.0407855102
36. Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P., Colombo A., Holmes D.R., Mack M.J., Ståhle E., Feldman T.E., Van den Brand M., Bass E.J., N. Van Dyck, Leadley K., Dawkins K.D., MohrFW, S.Y.N.T.A.X. Investigators, Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease, *N. Engl. J. Med*. 360 (2009) 961–972.

37. Slawik M, Reisch N, Zwermann O, et al. Characterization of an adrenocorticotropin (ACTH) promoter polymorphism leading to a decreased adrenal responsiveness to ACTH. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89:3131-7.
38. Townsend N., Nichols M., Scarborough P., Rayner M., Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015, *Eur. Heart J.* 36 (40) (2015) 2696–2705
39. Van den Akker ELT, Russcher H, van Rossum EFC. Glucocorticoid Receptor Polymorphism Affects Transrepression But Not Transactivation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2800–3.
40. Varga B, Gesztelyi R, Bombicz M, Haines D, Szabo AM, Kemeny-Beke A, Antal M, Vecsernyes M, Juhasz B, Tosaki A. Protective effect of alpha-melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) on the recovery of ischemia/reperfusion (I/R)-induced retinal damage in a rat model. *J Mol Neurosci.* 2013 Jul;50(3):558-70. doi: 10.1007/s12031-013-9998-3. Epub 2013 Mar 17. PMID: 23504281; PMCID: PMC3675276.
41. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: From molecular basis to treatment. *Clin Sci.* 2016; 130:57–77.
42. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Physiology of Exercise. In: Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ, eds. *Exercise Testing and Interpretation*, 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.49.
43. Yang Y, Hrubi VJ, Chen M, et al. Novel binding motif of ACTH analogues at the melanocortin receptor. *Biochemistry* 2009; 48(41):9775-84.
44. Yurtdaş M, Ozcan IT, Camsar A, Çiçek D, Tamer L, Cin VG, Döven O, Seyis AS, Akkuş MN. NT-Pro-BNP levels and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Arq Bras Cardiol.* 2012 Dec;99(6):1115-22. English, Portuguese. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23152289.

g. Očekivani rezultati

Rezultati ove studije bi trebalo da pokažu kako izgleda odgovor stres hormona (kortizola, ACTH, alfa-MSH i NT-pro-BNP,) kao i gasnih analiza, tokom fizičkog opterećenja i oporavka kod bolesnika sa koronarnom bolešću. Dodatno, trebalo bi da se pokaže koje vrednosti ovih parametara imaju prediktivni značaj za težinu koronarne bolesti (jednosudovna, dvosudovna ili trosudovna koronarna bolest), što je važno u planiranju lečenja ovih bolesnika (PCI ili CABG). Takođe, studija će utvrditi da li neki od ovih parametara imaju prognostičku vrednost kod izabranih bolesnika, u smislu predikcije rizika za pojavu neželjenih kardiovaskularnih događaja u određenom vremenskom periodu.

Ukoliko se pokaže tačnost postavljenih hipoteza u ovom radu, pokazaće se da stres nametnut srcu tokom testa fizičkim opterećenjem utiče na sekreciju kortizola, ACTH, alfa-MSH i NT-pro-BNP, što nam daje dodatne informacije o kliničkom statusu i prognozi u koronarnoj bolesti. Dodatno, pokazaće se da li merenje gasova u uslovima ishemije u koronarnoj bolesti, pomaže u istom ovom smislu, što bi promovisalo CPET u test sveobuhvatniji i bolji od standardnog testa opterećenja, a naročito kada je udružen sa biohemijskim analizama. Na ovaj način, disertacija bi dala značajan doprinos prevenciji koronarne bolesti, u smislu rane detekcije i bolje stratifikacije rizika, što vodi smanjenju morbiditeta i mortaliteta. Moguće je i da rezultati ove disertacije budu uvod u buduće studije koje bi na većem broju ispitanika donele jače zaključke o dijagnostičkoj i prognostičkoj vrednosti biohemijskih i CPET parametara merenih tokom napora i oporavka od napora u fenotipizaciji i stratifikaciji rizika pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću, a moguće i novim terapijskim intervencijama u smislu redukcije efekata stresa na koronarne krvne sudove.

5. Predlog Komisije za pisanje izveštaja o oceni ispiunjenosti uslova kandidata i naučne zasnovanosti teme doktorske diesteracije

Predlažem komisiju u sastavu:

1. Dr Dejana Popović, vanredni profesor – mentor

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za fiziologiju

2. Dr Vladan Vukčević, vanredni profesor - mentor

Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet, Katedra za internu medicinu

3. Marin Jukić, docent

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za fiziologiju

4. Prof. dr Stanimir Stojiljković – redovni profesor

Univerzitet u Beogradu – Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja

6. Kandidat

Dejana Vidojević

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za fiziologiju

Vojvode Stepe 450, Beograd

Tel. 065/2384900

email: dejanavidojevic@yahoo.com