

**НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 07.04.2025. године, број 21/IV-5/3-СС, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„РАЗЛИКЕ У УЧЕСТАЛОСТИ ВАСКУЛАРНИХ ФАКТОРА РИЗИКА КОД БОЛЕСНИКА СА БОЛЕШЋУ МАЛИХ КРВНИХ СУДОВА МОЗГА СА И БЕЗ ПОСЛЕДИЧНОГ ИСХЕМИЈСКОГ МОЖДАНОГ УДАРА“

кандидата др Стефана Стоисављевића, запосленог у Osmosis from Elsevier
компанији (Филаделфија, САД).

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Милија Мијајловић	Ванредни професор	Неурологија	МФУБ

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Дејана Јовановић	Професор	Неурологија	МФУБ
др Александра Радојичић	Доцент	Неурологија	МФУБ
др Љубица Матић	Ванредни професор	Транслациона Васкуларна Медицина	Каролинска Институт (Стокхолм, Шведска)

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација др Стефана Стоисављевића написана је на енглеском језику на укупно 84 стране и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви рада, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци, и литература. У дисертацији се налази укупно

20 табела и 9 графика. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, графички сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији, списак скраћеница коришћених у тексту, и допунски материјал.

У **уводу** је дефинисана церебрална циркулација и њена анатомија као и болест малих крвних судова мозга. Наведена је класификација болести малих крвних судова мозга према етиологији са посебним освртом на артериолосклеротски тип. У потпуности је описана патофизиологија болести малих крвних судова мозга. Посебна пажња је усмерена према утицају „традиционалних“ односно познатих васкуларних фактора ризика укључујући хипертензију, дислипидемију, шећерну болест, пушење и физичку неактивност, и утицају „нетрадиционалних“ односно нових и мање истражених васкуларних фактора ризика као што су дисфункција крвно-мождане баријере, системско запаљење, болести бубрега и јетре, хиперхомоцистеинемија, недостатак витамина Б12 и фолне киселине, и дисбаланс хормона штитасте жлезде. Додатно је дефинисана артериолосклероза као патолошка компонента болести малих крвних судова мозга. На адекватан начин је описана клиничка слика пацијената са болешћу малих крвних судова мозга, а описани су и дијагностички критеријуми укључујући радиолошке критеријуме, биомаркере, и маркере атеросклерозе крвних судова.

Такође је дефинисана и терапија артериолосклеротске болести малих крвних судова мозга као и прогноза болести са освртом на територијални исхемијски мождани удар као могућу последицу. Посебно су описани и удружени фактори ризика за болест малих крвних судова мозга и територијални исхемијски мождани удар.

Циљеви рада су прецизно дефинисани. Састоје се од испитивања учесталости атеросклерозе великих крвних судова мозга код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга и испитивању разлика између пацијената са и без територијалног исхемијског можданог удара; испитивања повезаности оптерећења мозга исхемијским лезијама са клиничким и лабораторијским налазима; и присутности „традиционалних“ и „нетрадиционалних“ васкуларних фактора ризика и испитивању разлика између пацијената са и без територијалног исхемијског можданог удара. Такође је као циљ рада наведено и испитивање утицаја социодемографских, клиничких фактора, и поменутих фактора ризика на појаву територијалног исхемијског можданог удара код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга.

У поглављу **материјал и методе** је наведено да се ради о студији пресека и да је у њу укључен 241 пацијент са дијагностикованом артериосклеротском болести малих крвних судова мозга који су лечени на Клиници за Неурологију Универзитетског клиничког центра Србије у периоду од 2014. до 2024. године. Детаљно су описани критеријуми за укључивање у студију, као и критеријуми за искључивање. Пацијенти су подељени у две групе према присуству територијалног исхемијског можданог удара услед оклузије великих крвних судова мозга. У првој групи су пацијенти са болешћу малих крвних судова мозга без територијалног исхемијског можданог удара, док другу групу чине пацијенти са болешћу малих крвних судова мозга и територијалним исхемијским можданим ударом. У наведеној кохорти су испитивани: социодемографски подаци, клиничка слика, механизам настанка можданог удара, присуство „традиционалних“ васкуларних фактора ризика и параметри од значаја (дислипидемија и вредности холестерола, шећерна болест и вредности глукозе у крви, хипертензија, и пушачки статус), присуство „нетрадиционалних“ васкуларних фактора ризика и вредности биомаркера (бубрежна болест, уреа, креатинин, фактори коагулације, вредности параметара крвне слике и цереброспиналне течности, маркери дисфункције крвно-мождане баријере, и однос неутрофила и лимфоцита као маркер системског запаљења), присуство исхемијских лезија на магнетној резонанци и скор оптерећења лезијама, параметри атеросклерозе великих крвних судова мозга мерени екстракранијалном и транскранијалном ултрасонографијом. Детаљно је описано како су прикупљани подаци, као и дијагностички тестови који су извршени и начин прикупљања података од истих. Ова студија је спроведена у складу са Хелсиншком декларацијом, а одобрена је и од стране Етичког комитета, Медицинског факултета, Универзитета у Београду. Статистичка анализа је детаљно описана. Коришћени су адекватни статистички тестови, а подаци су статистички прилагођени утицају фактора као што су старост и пол.

У поглављу **резултати** детаљно су описани и јасно представљени сви добијени резултати.

Дискусија је написана јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

Закључци сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада. Коришћена **литература** садржи списак од 306 адекватно наведених и цитираних референци.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Разлике у учесталости васкуларних фактора ризика код болесника са болешћу малих крвних судова мозга са и без последичног исхемијског možданог удара” (енгл. Differences in Vascular Risk Factor Frequency among Patients with Cerebral Small Vessel Disease with and without Consequential Ischemic Stroke), аутора Стефана Стоисављевића, утврђено је да подударање текста износи 5%. Овај степен подударности последица је цитиране литературе, случајних подударања уобичајено коришћених фраза у научној литератури, и употреби методологије претходно публикованих радова који су резултати рада на докторској дисертацији што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“, број 204/18).

Ц) Кратак опис постигнутих резултата

Испитивањем демографских карактеристика у наведеној студији показана је нешто већа учесталост пацијената женског пола (54%). По питању васкуларних фактора ризика, хипертензија је била присутна код 78% пацијената, дислипидемија код 59%, а шећерна болест код 30%. Четрдесет и пет посто пацијената су били пушачи, док је од бубрежне дисфункције патило 16%, а 12% је имало друге атеросклеротске болести типа ангине пекторис, инфаркта миокарда, или периферне артеријске болести. Приликом испитивања атеросклерозе великих крвних судова мозга, показана је присутност плакова у левој или десној унутрашњој каротидној артерији код 71% пацијената, са медијаном стенозе од 30% на обе стране. Мали број пацијената је имао детектибилне плакове у вертебралним артеријама, док је 12% имало стенозу предње možдане циркулације, а 15% вертебробазиларног слива. На магнетној резонанци показана је висока учесталост лакунарних инфаркта (90%), нешто нижа учесталост леукоарајозе (43%) и проширених периваскуларних простора (33%), док је најмање било микрокрварења (8,7%). Скор оптерећења лезијама се кретао од 0 до 3, а највећи број пацијената је имао скор 1 (64%).

Лабораторијски и други параметри су приказани табеларно са медијаном и интерквartilним опсегом.

Поређењем разлика између полова, показане су статистички значајне разлике у погледу степена атеросклерозе, нивоа укупног холестерола, учесталости пушења, и одређених лабораторијских параметара (уреа, кретинин, фолна киселина, хомоцистеин). Жене су имале нижи степен каротидне стенозе ($p<0,05$), виши укупни холестерол ($p<0,001$), ниже вредности хемоглобина ($p<0,001$), урее ($p=0,004$), креатинина ($p<0,001$), и хомоцистеина ($p=0,004$), али више вредности фолне киселине ($p=0,025$). Посматрајући разлике на основу скорa оптерећења лезијама, показано је да су пацијенти са већим скором старији ($p=0,018$) и имају знатно виши степен стенозе каротидних артерија ($p<0,001$). Додатно је истакнуто да је код ових пацијената територијални исхемијски мождани удар учесталији ($p<0,001$), и да имају више вредности односа неутрофила и лимфоцита ($p=0,002$). У студији је додатно је вршена субанализа пацијената са акутном клиничком сликом, показујући разлике између оних са лакунарним инфарктима мозга и територијалним исхемијским можданим ударом. При овој анализи, показана је статистички значајна разлика у погледу стенозе каротидних артерија, при чему пацијенти са акутним можданим ударом имају више вредности ($p<0,05$). Ови пацијенти су имали и више вредности скорa оптерећења лезијама ($p<0,001$), већу учесталост других атеросклеротских болести ($p=0,012$), и више вредности односа неутрофила и лимфоцита ($p=0,012$). Вредности холестерола код ових пацијената су биле ниже у односу на оне са лакунарним инфарктима ($p=0,019$).

Разлике између пацијената са и без територијалног исхемијског можданог удара, показане су табеларно и графички. Пацијенти са територијалним исхемијским можданим ударом су чешће имали стенозу унутрашњих каротидних артерија ($p=0,009$), и знатно више вредности свих параметера атеросклерозе ових артерија ($p<0,001$). Поред тога, показана је и статистички значајна већа учесталост стенозе предње циркулације ($p=0,027$) и ниже вредности вазомоторне реактивности ($p=0,035$) код ових пацијената. Пацијенти са територијалним исхемијским можданим ударом су имали и више скорове оптерећења лезијама на магнетној резонанци ($p<0,001$). Нису нађене разлике у учесталости „традиционалних“ фактора ризика, али је показана већа учесталост других атеросклеротских болести ($p=0,002$), ниже вредности холестерола ($p=0,002$) и фолне киселине ($p=0,03$), али више вредности неутрофила ($p<0,001$), леукоцита ($p=0,002$), и односа неутрофила и лимфоцита ($p<0,001$), као и виши степен дисфункције крвно-

мождане баријере ($p=0,048$) код пацијената са територијалним исхемијским можданим ударом.

У студији је примењена логистичка регресија на основу које су израчунати односи шансе. Статистички значајни резултати су приказани табеларно са односима шансе и 95% интервалом поузданости, и графички приказујући односе шанси. Повећане шансе за територијални исхемијски мождани удар су показани код пацијената са плаковима у каротидним артеријама, стенозом предње мождане циркулације, присуством других атеросклеротских болести, повишеним скором оптерећења мозга исхемијским лезијама, повишеним вредностима односа неутрофила и лимфоцита, и дисфункцијом крвно-мождане баријере. На крају је израчунат и релативни ризик, који је приказан за сваку варијаблу табеларно са 95% интервалом поузданости. Повишен релативни ризик за настанак територијалног исхемијског можданог удара је показан при атеросклерози каротидних артерија, а посебно високостепеној стенози, присуству других атеросклеротских болести, системским запаљењем израженим кроз однос неутрофила и лимфоцита, и дисфункцијом крвно-мождане баријере. Релативни ризик код „традиционалних“ фактора ризика (дислипидемија, хипертензија, шећерна болест, и пушење) је био око 1.

Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

У научној литератури је раније истраживана повезаност између болести малих крвних судова мозга и територијалног исхемијског можданог удара, при чему су аутори утврдили да патолошке промене малих крвних судова мозга повећавају шансе за настанак територијалног исхемијског можданог удара (Chojdak-Łukasiewicz и сар., 2021, Zhu и сар., 2018). Иако је ова повезаност утврђена, веома мали број студија се бави факторима ризика који би могли довести до територијалног исхемијског можданог удара специфично код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга. У овој студији се као фактор ризика издвојила стеноза каротидних артерија, коју су ранији аутори показали у општој популацији где је утврђено да 34% свих исхемијских можданих удара настаје услед тромбоемболије пореклом из каротидног плака (Najlor и сар., 2015). Раније је показано да је ризик од територијалног можданог удара знатно виши код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга и високостепеном стенозом унутрашње каротидне артерије, као и да је овај ризик повишен и са већим скором оптерећења мозга лезијама (Nap и сар., 2021), што је показано и у овој докторској дисертацији. У популационој

Ротердам студији, описан је повишен хазардни однос са већим скором оптерећења (Ilmaz и сар., 2018), што је потврђено и у засебној популационој Фрамингхам студији (Pinehiro и сар., 2024). Појединачни радиолошки маркери болести малих крвних судова мозга су раније повезани са повишеним ризиком од територијалног исхемијског можданог удара (Debitte и сар., 2010, Debitte и сар., 2019). Присуство других атеросклеротских болести је издвојено као посебан фактор ризика у докторској дисертацији, при чему се напомиње да је највећи број пацијената имао исхемијску болест срца за коју је раније показано да повећава ризик од исхемијског можданог удара, највероватније услед дејства истих фактора ризика и сличне патологије (Војанпал и сар., 2021). Вредности холестерола су изненађујуће показане као ниже код пацијената са територијалним можданим ударом а ова повезаност се одржава и при поређењу пацијената са акутном клиничком сликом односно оних са лакунарним инфарктима и територијалним исхемијским можданим ударом. У литератури дислипидемија представља фактор ризика за обе болести, али су више вредности холестерола показале значајнију повезаност са лакунарним инфарктима у односу на мождане ударе изазване оклузијом великих крвних судова, при чему аутори наводе да више вредности холестерола наизглед фаворизују болест малих а не великих крвних судова мозга (Olsen и сар., 2007, Nakam и сар., 2019, Shi и сар., 2021). Однос неутрофила и лимфоцита је такође дефинисан као потенцијални фактор ризика. Иако не постоји студија која се бави овим фактором ризика за територијални мождани удар код болести малих крвних судова мозга, у популационим студијама је однос неутрофила и лимфоцита описан као значајан фактор ризика код неуролошки здравих особа при чему више вредности носе већи ризик за мождани удар у дозно-зависном односу (Suh и сар., 2017). Повезаност дисфункције крвно-мождане баријере, изражене кроз однос албумина из цереброспиналне течности и серума са територијалним исхемијским можданим ударом је приказана у општој популацији (Мејџер и сар., 2024). Аутори ову повезаност показују само у ситуацији када мождани удар доводи до дисфункције крвно-мождане баријере услед оклузије крвног суда због чега је употреба овог параметра као фактора ризика ограничена. Иако су резултати докторске дисертације сагласни са овим налазом, напомиње се да постоји ограничење у самом начину прикупљања узорка цереброспиналне течности због чега ове резултате треба пажљиво разматрати.

Разлике између полова у погледу атеросклерозе великих крвних судова су приказане и раније са сличним резултатима као у студији (van Dam-Nolen и сар., 2023, Stevens и сар., 2002, Cromwell и сар., 2016), док друге разлике у погледу фолне киселине и хемоглобина

произилазе из физиолошких разлика (Dean и сар., 2005, Ganji и сар., 2006) што је и у докторској дисертацији напомењено.

У погледу скорог оптерећења лезијама, виши степен атеросклерозе код пацијената са вишим скором је раније описан (Del Brutto и сар., 2020). Повишене вредности односа неутрофила и лимфоцита код пацијената са вишим скором оптерећења лезијама је у сагласности са подацима из литературе (Wang и сар., 2022). Међутим, једна студија (Hou и сар., 2022) је показала другачије резултате, повезујући само вредности неутрофила са скором оптерећења. Кохорта поменуте студије је била сачињена из опште популације а не пацијената са дијагностикованом болешћу малих крвних судова мозга, што може утицати на исход и различите резултате.

Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације

Stoisavljevic S, Zdraljevic M, Radojicic A, Pavlovic A, Mijajlovic M. Carotid artery stenosis is related to cerebral small vessel disease magnetic resonance imaging burden.

Heliyon. (2024) 10:e36052. M22, ИФ: 3.4

Stoisavljevic S, Stojanovic M, Zdraljevic M, Aleksic V, Pekmezovic T, Mijajlovic M.

Correlation between Morphological and Hemodynamic Parameters of Carotid Arteries and Cerebral Vasomotor Reactivity. *Brain Sci. (2024) 14:167. M22, ИФ: 3.0*

Stoisavljevic S, Mijajlovic M. The Use of Transcranial Doppler Microembolic Signals Detection in Carotid Artery Stenosis. *Medicinski podmladak. (2027) 78. M52 ИФ: 0.14*

Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке

Истраживање за докторску дисертацију др Стефана Стоисављевића је спроведено уз сагласност Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду 22.05.2024. (број 25/V-17) и накнадно Етичког одбора Универзитетског Клиничког Центра Србије 29.01.2026. (број 95/60).

Г) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација „Разлике у учесталости васкуларних фактора ризика код болесника са болешћу малих крвних судова мозга са и без последичног исхемијског možданог удара“ др Стефана Стоисављевића као први овакав рад представља оригинални научни допринос у разумевању утицаја „традиционалних“ и „нетрадиционалних“ васкуларних фактора ризика на појаву територијалног možданог удара код пацијената са артериосклеротском болести малих крвних судова мозга. Добијени резултати су поређени са подацима из литературе. Посебно су идентификовани фактори ризика у погледу атеросклерозе каротидних артерија, атеросклерозе других крвних судова (коронарна циркулација), исхемијских лезија мозга, и системског запаљења. Такође је у студији показан недостатак утицаја „традиционалних“ васкуларних фактора ризика (дислипидемија, хипертензија, шећерна болест, пушење) који су заједнички за болест малих и великих крвних судова мозга. С обзиром на чињеницу да је преваленца болести малих крвних судова мозга у популацији висока и да

расте са годинама, да представља ризик за настанак територијалног исхемијског možданог удара, као и на то да не постоје формалне препоруке за праћење и стратификацију ових пацијената, резултати студије дају значајан допринос за могућност идентификације пацијената који су под ризиком од територијалног исхемијског možданог удара.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и пажљиво изабран, а методологија рада је била савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци. Ограничења студије су дефинисана на адекватан начин тако да омогућавају непристрасно тумачење резултата. Накнадно је увиђена техничка грешка у завршеној докторској дисертацији на страни 16 у поглављу материјал и методе која се односи на критеријуме за искључивање из студије, након чега је и уклоњена.

На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Стефана Стоисављевића и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду 15.10.2025.

Чланови Комисије:

Проф. др Дејана Јовановић

Доц. др Александра Радојичић

Проф. др Љубица Матић

Ментор:

Проф. др Милија Мијајловић
