

ОБРАЗАЦ 3

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО		28.05.2025	
Орг. јед.	Број	Датум	Вредност
05	3692		

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 30.10.2024. године (број одлуке: IV-03-812/30) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Значај дијагностике каротидне атеросклеротске болести и метаболичког статуса код пацијената леченим различитим модалитетима дијализе”, и испуњености услова кандидата **Бобана Лабовића**, доктора медицине и предложеног ментора **Виолете Рабреновић**, редовног професора за ужу научну област интерна медицина, подобласт нефрологија и предложеног коментора **Немање Ранчића**, доцента за ужу научну област фармакологија и токсикологија за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА
КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА
ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1. Наслов докторске дисертације: Значај дијагностике каротидне атеросклеротске болести и метаболичког статуса код пацијената леченим различитим модалитетима дијализе
1.2. Научна област докторске дисертације: Медицинске науке
1.3. Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера): 1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања Атеросклероза је значајан фактор морбидитета и морталитета болесника са хроничном бубрежном слабошћу, посебно у терминалној фази и код болесника који су на дијализи. Настанак и прогресија бубрежне болести је повезана са инфламацијом, оксидо-редуктивним стресом, уремиским токсинима, убрзаном атеросклерозом, као и неповољним кардиоваскуларним догађајима који ће у око половине од ових болесника узроковати и смртни исход. Каротидна атеросклероза је запажена у раним стадијумима бубрежне слабости, а њена прогресија је у вези са прогресијом бубрежне слабости. Пацијенти лечени дијализом представљају ризичну групу па је до сада објављено више студија са контрадикторним подацима везаним за каротидну атеросклерозу и њену

прогресију у односу на модалитет дијализе (хемодијализа или перитонеумска дијализа).

1.3.2. Полазне хипотезе

Имајући у виду планирану хомогеност предвиђених група очекује се да би поређење атерогеног индекса и каротидне атеросклерозе могло да укаже на разлике у предикцији прогресије атеросклерозе и кардиоваскуларних догађаја, између испитаника лечених перитонеумском и хемодијализом. Такође ако пођемо од литературних података који су контрадикторни у погледу прогресије атеросклерозе у вези са различитим методама дијализе наши резултати би могли ближе да расветле овај проблем и укажу на неке специфичности и будуће правце истраживања. ХИПОТЕЗЕ: 1. Избор модалитета лечења пацијента са терминалном бубрежном слабошћу (перитонеумска или хемодијализа) је у вези са атеросклеротским променама на каротидним крвним судовима које корелирају са факторима ризика за настанак атеросклерозе. 2. Постоји разлика у тежини испољавања метаболичко липидног поремећаја, индекса атеросклерозе и инфламације између модалитета дијализе. 3. Рутинска ехосонографска контрола каротидних крвних судова као и серијско праћење, могла би допринети персонализованом приступу лечења пацијената на дијализи и утицати на учесталост кардиоваскуларног морбидитета и морталитета.

1.3.3. План рада

Студијом би било обухваћено 88 испитаника са терминалном бубрежном слабошћу, оба пола и различите старосне доби (старији од 18 година), који се лече методом за замену бубрежне функције: перитонеумском дијализом или хемодијализом. Испитаници би били подељени у две групе, по 41 испитаник: прва група би били пацијенти на перитонеумској дијализи (модалитет континуиране амбулаторне перитонеумске дијализе- ЦАПД), а друга група би били пацијенти на хроничном програму интермитентне хемодијализе (три пута недељно у трајању од четири сата). Пратили би се и поредили: индекс телесне масе (БМИ), артеријски притисак, пушење и коморбидитети. Од лабораторијских параметара пратили би и поредили: факторе неспецифичне упале: седиментацију, Ц реактивни протеин, фибриноген, комплетну крвну слику, биохемијске параметре: уреу, креатинин, глукозу, протеине, албумине, холестерол, триглицериде, липопротеин високе густине, липопротеин ниске густине, мокраћну киселину, калцијум, фосфор и паратхормон. Код свих испитаника би био одређиван и индекс атеросклерозе, натриуретски пептид и Н-терминални- фрагмент натриуретског пептида. Код свих пацијената би се пратио и поредио колор доплер сонографски налаз на каротидним крвним судовима.

1.3.4. Методе истраживања

А. Истраживање би било спроведено по типу проспективне кохортне студије у Војномедицинској Академији (ВМА), у Клиници за нефрологију и Клиници за неурологију ВМА. Одговарајуће лабораторијске анализе би се спроводиле у Институту за медицинску биохемију ВМА, ултразвучна дијагностика у Клиници за неурологију ВМА.

Б. Популација која се истражује: Студија би обухватила 88 испитаника са хроничном терминалном бубрежном слабошћу (ТБИ) и на дијализи, оба пола и различите старосне доби (старији од 18 година), рандомизовано подељених у две групе од по 44 испитаника. Прву групу би чинили испитаници са ТБИ, лечени перитонеумском дијализом, а другу испитаници са ТБИ који су лечени хемодијализама, при чему би се посебно обратила пажња на селекцију пацијената и хомогенизовану расподелу група: по полу, годинама старости, времену проведеном на дијализи и коморбидитетима. Код пацијената би се одређивали и поредили стандардни лабораторијски параметри, липидни статус, индекс атеросклерозе и код свих испитаника би била учињена колор доплер ехосонографија каротидних крвних судова. Искључујући критеријуми за

студију би били: болесници млађи од 18 година, присуство малигнитета, системских болести везивног ткива, инфективна стања, да у анамнестичким подацима нису имали кардиолошку компликацију (инфаркт миокарда, поремећај срчаног ритма), церебрални инсулт.

В. Узорковање: Испитаници би били регрутовани из Клинике за нефрологију ВМА у Београду. Студијом би обухватили пацијенте на перитонеумској дијализи (модалитет континуиране амбулаторне перитонеумске дијализе- ЦАПД) и пацијенте на хроничном програму интермитентне хемодијализе (три пута недељно у трајању од четири сата).

Г. Варијабле које се мере у студији: Од клиничких параметара који су уједно и параметри ризика код свих испитаника мерена је телесна тежина и телесна висина и одређиван је индекс телесне масе – БМИ (body mass index - kg/m²). Према вредностима БМИ испитаници би били: 1. потхрањени (БМИ < 18,5), 2. нормално ухрањени (БМИ = 18,5-24,9), 3. умерено гојазни (БМИ = 25-29,9) и 4. гојазни (БМИ ≥ 30). Код свих пацијената био би праћен артеријски притисак. Нормалан артеријски крвни притисак би износио за систолни <120 mmHg и за дијастолни <80 mmHg. Од осталих фактора ризика била би праћена навика пушења цигарета, као и остали коморбидитети. У узорцима крви би били одређивани следећи параметри: 1. Фактори неспецифичне упале: седиментација (mm/h), Ц реактивни протеин (mg/L), фибриноген (g/L), 2. Крвна слика: Еритроцити (10 x 12 /L), Хемоглобин (g/L), Леукоцити (10 x 9 /L), Тромбоцити (10 x 9 /L). 3. Биохемијски параметри: уреа (mmol/L), креатинин (umol/L), глукоза (mmol/L), укупни протеини (g/L), албумини (g/L), холестерол (mmol/L), триглицериди (mmol/L), липопротеин високе густине – ХДЛ холестерол (mmol/L), липопротеин ниске густине - ЛДЛ холестерол (mmol/L), мокраћна киселина, калцијум (mmol/L), фосфор (mmol/L), паратхормон (pmol/l). 4. Код свих испитаника би био одређиван Индекс атеросклерозе. Он представља параметар односа атерогеног липопротеина ниске густине - ЛДЛ холестерола и протективног липопротеина високе густине – ХДЛ холестерола. Формула за израчунавање: Индекс атеросклерозе – ЛДЛ холестерол/ ХДЛ холестерол. 5. Код наших испитаника би у циљу дијагностике срчане слабости одређивали и натриуретски пептид (БНП) и Н-терминални фрагмент натриуретског пептида (НТпро БНП). Иако су њихове вредности повећане код пацијената са бубрежном слабошћу и оних који су лечени дијализом, запажено је да на срчану слабост указује вредност NTproBNP-а већа од 7200 pg/ml и БНП-а већа од 200 pg/ml (20). 6. Код свих испитаника би био урађен и колор доплер сонографски преглед каротидних крвних судова: мерење дебљине интима медија комплекса (растојање између најјаснијег еха добијеног са граничне линије лумен-интима и еха са граничне линије медија адвентиција, присуство плакова, дијаметар лумена каротидних артерија. Нормална вредност представља просечну вредност дебљине интима медија комплекса у зиду каротидних артерија до 0,70 mm. Код испитаника ће бити обављено мерење леве и десне каротидне артерије и то прво као процена заједничке каротиде артерије и цервикалних сегмената унутрашње каротидне артерије, након одвајања каротиде под аксијалним и лонгитудиналним планом путем Б режима снимања. У оба мерења дебљине интима-медија каротидне артерије (ЦИМТ) у лонгитудиналном плану, сагледали бисмо булбус каротидне артерије, и након зумирања слике обавили би мерење између лумена интима и хипоехогену рефлексiju генерисану медија-адвентицијом на дубини рефлексije и медијалног слоја.

Д. Снага студије и величина узорка: Снага студија и величина узорка је израчуната уз помоћ G*Power 3.1 софтвера, па је на основу стандардних статистичких критеријума (двострано тестирање, p<0,05, минимална снага студије 80% и једнаке величине група) да би се добила значајна разлика у дебљини интимомедијалног комплекса између пацијената на хемодијализи и перитонеумској дијализи, а на основу литературних података (хемодијализни пацијенти 0,81 ± 0,28 mm; перитонеумска дијализа 0,66 ±

0,19 mm) уз помоћ t-testa за независне узорке, а за добијени утицај величине од 0,6269076 израчунато да је најмање потребно 82 пацијента, односно 41 по групи. Међутим, студија ће укупно укључити 88 испитаника.

Б. Статистичка обрада података: Комплетна статистичка анализа података биће урађена у рачунарском статистичком софтверу IBM SPSS verzija 26.0 (IBM, New York, USA). Категоријске варијабле представљаће се у облику фреквенција појединих категорија, док ће се нумерички подаци представљати у облику средње вредности и стандардне девијације или медијане са интеркварталним распоном, у зависности од дистрибуције података која ће бити тестирана уз помоћ Kolmogorov-Smirnov теста. Тестови за процену значајности разлика који ће се користити су параметарски (t-test, ANOVA) и непараметарски (Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test, Friedmantest, Wilcoxon Signed Ranks test) у зависности од расподеле података. Значајност разлика категоријских варијабли тестираће се уз помоћ Hиквадрат теста. За тестирање повезаности биће коришћена Pirsonova i Spirmanova корелација (у зависности од типа података и расподеле). За испитивање повезаности и моделовање односа зависне са једном или више независних варијабли биће коришћена линеарна регресиона анализа (за нумеричке зависне варијабле) и логистичка регресиона анализа (за дихотомне зависне варијабле). Резултати ће се процењивати на ниво значајности $p < 0,05$. Ако се укаже потреба користиће се и друге статистичке методе.

1.3.5. Циљ истраживања

1. Анализа испитаника лечених перитонеумском дијализом и хемодијализом према полу, годинама старости, индексу телесне масе, артеријском притиску, навикама пушења и лабораторијским параметрима. 2. Испитати разлику параметара атеросклеротске болести каротидних крвних судова између испитаника лечених перитонеумском дијализом и хемодијализом. 3. Испитати однос инфламације, метаболичко липидног статуса и дебљине интима медија комплекса код испитаника лечених перитонеумском дијализом и испитаника лечених хемодијализом. 4. Упоредити индексе атерогенезе и маркере срчане слабости код испитаника лечених перитонеумском дијализом и испитаника лечених хемодијализом.

1.3.6. Резултати који се очекују

Имајући у виду планирану хомогеност предвиђених група очекује се да би поређење атерогеног индекса и каротидне атеросклерозе могло да укаже на разлике у предикцији прогресије атеросклерозе и кардиоваскуларних догађаја, између испитаника лечених перитонеумском и хемодијализом. Такође ако пођемо од литературних података који су контрадикторни у погледу прогресије атеросклерозе у вези са различитим методама дијализе наши резултати би могли ближе да расветле овај проблем и укажу на неке специфичности и будуће правце истраживања. Осим што би рутинско и серијско ехосонографско одређивање атероматозе каротидних артерија и индекса атеросклерозе код пацијената на дијализи побољшало статус ових пацијената, разлика између испитиваних група би могла да унапреди персонализовани терапијски приступ и избор модалитета дијализе.

1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

Атеросклероза је значајан фактор морбидитета и морталитета болесника са хроничном бубрежном слабошћу, посебно у терминалној фази и код болесника који су на дијализи. Настанак и прогресија бубрежне болести је повезана са инфламацијом, оксидо-редуктивним стресом, уремиским токсинима, убрзаном атеросклерозом, као и неповољним кардиоваскуларним догађајима који ће у око половине од ових болесника узроковати и смртни исход. Каротидна атеросклероза је запажена у раним стадијумима бубрежне слабости, а њена прогресија је у вези са прогресијом бубрежне слабости. Пацијенти лечени дијализом представљају ризичну групу па је до сада објављено више

студија са контрадикторним подацима везаним за каротидну атеросклерозу и њену прогресију у односу на модалитет дијализе (хемодијализа или перитонеумска дијализа). Студијом би било обухваћене 88 испитаника са терминалном бубрежном слабошћу, оба пола и различите старосне доби (старији од 18 година), који се лече методом за замену бубрежне функције: перитонеумском дијализом или хемодијализом. Испитаници би били подељени у две групе, по 44 испитаника: прва група би били пацијенти на перитонеумској дијализи (модалитет континуиране амбулаторне перитонеумске дијализе) а друга група би били пацијенти на хроничном програму интермитентне хемодијализе (три пута недељно у трајању од четири сата). Пратили би се и поредили: индекс телесне масе, артеријски притисак, пушење и коморбидитети. Од лабораторијских параметара пратили би и поредили: факторе неспецифичне упале, комплетну крвну слику и биохемијске параметре. Код свих испитаника би био одређиван и индекс атеросклерозе, натриуретски пептид и N-терминални-фрагмент натриуретског пептида. Код свих пацијената би се пратио и поредио колор доплер сонографски налаз на каротидним крвним судовима. Од истраживања се очекује да би поређење атерогеног индекса и каротидне атеросклерозе могло да укаже на разлике у предикцији прогресије атеросклерозе и кардиоваскуларних догађаја, између испитаника лечених перитонеумском и хемодијализом. Рутинско и серијско ехосонографско одређивање атероматозе каротидних артерија и индекса атеросклерозе код пацијената на дијализи побољшало би статус ових пацијената, а разлика између њих би могла да унапреди персонализовани терапијски приступ и избор модалитета дијализе.

1. Valdivielso JM, Betriu A, Martinez-Alonso M, Arroyo D, Bermudez-Lopez M, Fernandez E; NEFRONA investigators. Factors predicting cardiovascular events in chronic kidney disease patients. Role of subclinical atheromatosis extent assessed by vascular ultrasound. *PLoS One* 2017;12(10):e0186665.
2. Wojtaszek E, Oldakowska-Jedynak U, Kwiatkowska M, Glogowski T, Malyszko J. Uremic Toxins, Oxidative Stress, Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease, and Kidney Transplantation. *Oxid Med Cell Longev* 2021;2021:6651367.
3. Lee HS, Lim HI, Moon TJ, Lee SY, Lee JH. Trajectories of atherosclerotic cardiovascular disease risk scores as a predictor for incident chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2024;25(1):141.
4. Ohtake T, Kobayashi S. Chronic Kidney Disease and Atherosclerosis: An Important Implication of Carotid Intima-Media Thickness. *J Atheroscler Thromb* 2021;28(5):471-47.
5. Borràs M, Cambray S, Crespo-Masip M, Pérez-Fontán M, Bozic M, Bermudez-López M, Fernández E, Betriu À, Valdivielso JM. Peritoneal Dialysis Is an Independent Factor Associated to Lower Intima Media Thickness in Dialysis Patients Free From Previous Cardiovascular Disease. *Front Physiol* 2018;9:1743.
6. Harmanakaya O, Akalin N, Akay H, Okuturlar Y, Erturk K, Kaptanogullari H, Kocoglu H. Comparison of risk factors for cardiovascular disease in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Clinics* 2015;70(9):601-605.
7. Selby MN, Kazmi I. Peritoneal dialysis has optimal intradialytic hemodynamics and preserves residual renal function: Why isn't it better than hemodialysis? *Seminars in Dialysis* 2018;32(2):1-6. DOI:10.1111/sdi.12752.
8. Echefu G, Stowe I, Burka S, Basu-Ray I, Kumbala D. Pathophysiological concepts and screening of cardiovascular disease in dialysis patients. *Front Nephrol* 2023;3:1198560.
9. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation* 2021;143(11):1157-1172.
10. Deng J, Tang X, Tang R, Chen J, Guo H, Zhou Q, Zhan X, Long H, Peng F, Wang X,

Wen Y, Feng X, Su N, Tian N, Wu X, Xu Q. Atherogenic index predicts all-cause and cardiovascular mortality in incident peritoneal dialysis patients. *Atherosclerosis* 2023;387:117389.

1.4. Веза са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Атеросклероза представља процес механичко структурне промене васкуларног зида који има важну улогу у настанку кардиоваскуларних (КВ) компликација у општој популацији, а учесталост КВ морталитета је 10-20 пута већа код пацијената са терминалном бубрежном слабошћу лечених дијализом (1-7). Данас се сматра да пацијенти са хроничном бубрежном слабошћу чешће умиру због КВ компликација него због компликација услед бубрежне слабости. У моменту започињања дијализе 80% пацијената већ има неки облик КВ обољења (8). Као неповољни фактори за настанак компликација помињу се и традиционални: артеријска хипертензија, хиперлипидемија, хипергликемија, пушење, гојазност и нетрадиционални: васкуларне калцификације, инфламација, протеинурија, ендотелна дисфункција и оксидативни стрес, ренална остеодистрофија, уремисјки токсини, волумна оптерећеност итд. За хроничну бубрежну слабост је карактеристично да доводи до системског проинфламаторног стања које утиче на васкуларно и срчано ремоделовање са последичним атеросклеротским лезијама, васкуларним калцификацијама, фиброзом миокарда и валвуларним калцификацијама (8). Око две трећине смртних случајева пацијената лечених дијализама настаје као последица изненадне срчане смрти (најчешће услед поремаћаја срчаног ритма). Обично се изненадна срчана смрт јавља у првих 12 сати након хемодијализе као и услед предуге паузе између хемодијализа (утицај волумног оптерећења, електролитног поремећаја). Имајући то у виду пацијенти лечени перитонеумском дијализом би требали да имају мањи ризик од изненадне смрти (9). Такође поједини аутори запажају и статистички значајно мању испољеност задебљања интима медија комплекса у поређењу са пацијентима леченим хемодијализом (5). Међутим, код пацијената лечених перитонеумском дијализом уочен је према неким ауторима, већи ризик од свих узрока КВ морталитета него код оних лечених хемодијализом. То се посебно односи на дислипидемију која се карактерише нижим нивоом липопротеина високе густине, вишим нивоом триглицерида, а сматра се да ниво липопротеина ниже густине није уско повезан са КВ ризиком код дијализних пацијената, за разлику од опште популације (9). Управо због тога многи истичу да је атерогени индекс бољи параметар предикције КВ болести у овој групи пацијената (9). Са друге стране коришћење течности за перитонеумске измене са различитим процентима глукозе и губитак протеина током процедуре чини атерогенији профил ових пацијената у односу на пацијенте лечене хемодијализом. То се односи и на дислипидемију и инсулинску резистенцију у овој групи (10). Са друге стране пацијенти лечени перитонеумском дијализом имају боље очувану резидуалну бубрежну функцију, а због тога мању инфламацију, ендотелну дисфункцију, васкуларну калцификацију али се временом резидуална функција смањује (10). Управо због тога неки аутори напомињу да нема значајније разлике између пацијената на перитонеумској дијализи и хемодијализи у погледу прогресије атероосклерозе и КВ ризика (10). Студије које су испитивале овај проблем су малобројне а резултати контрадикторни. Атеросклероза се карактерише локализованим интималним плаковима (атеромима) који задиру у лумен артерија, а чине их липиди, запаљенске ћелије, глатке мишићне ћелије и везивно ткиво. Симптоми се јављају када раст или руптура плака смањи или редукује проток крви, и зависе од захваћене артерије. Код пацијената са хроничним бубрежним оштећењем каротидна атеросклероза је запажена у раним стадијумима бубрежне слабости, а њена прогресија је у вези са напредовањем бубрежне слабости и артеријске хипертензије (4). Промене на интима медија комплексу каротидних крвних судова се сматрају свеобухватном сликом васкуларних промена насталих деловањем фактора КВ ризика. Праћење промена интимомедијалног комплекса неинвазивном методом и могућност серијског праћења, значајно је за уочавање раних субклиничких КВ промена и процену даљег ризика, благовремено лечење

и смањење будућег КВ морбидитета и mortalитета. Већина студија упућује да атеросклеротска каротидна болест временом напредује код пацијената на дијализи, и да је слабији предиктор присутност израженије иницијалне васкуларне болести, као и да су елементи прогресије везани за старије животно доба, пушење, дијабетес, хиперлипидемију, хиперурикемију и хиперфосфатемију (10).

ЛИТЕРАТУРА

1. Valdivielso JM, Betriu A, Martinez-Alonso M, Arroyo D, Bermudez-Lopez M, Fernandez E; NEFRONA investigators. Factors predicting cardiovascular events in chronic kidney disease patients. Role of subclinical atheromatosis extent assessed by vascular ultrasound. PLoS One 2017;12(10):e0186665.
2. Wojtaszek E, Oldakowska-Jedynak U, Kwiatkowska M, Glogowski T, Malyszko J. Uremic Toxins, Oxidative Stress, Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease, and Kidney Transplantation. Oxid Med Cell Longev 2021;2021:6651367.
3. Lee HS, Lim HI, Moon TJ, Lee SY, Lee JH. Trajectories of atherosclerotic cardiovascular disease risk scores as a predictor for incident chronic kidney disease. BMC Nephrol 2024;25(1):141.
4. Ohtake T, Kobayashi S. Chronic Kidney Disease and Atherosclerosis: An Important Implication of Carotid Intima-Media Thickness. J Atheroscler Thromb 2021;28(5):471-47.
5. Borràs M, Cambray S, Crespo-Masip M, Pérez-Fontán M, Bozic M, Bermudez-López M, Fernández E, Betriu À, Valdivielso JM. Peritoneal Dialysis Is an Independent Factor Associated to Lower Intima Media Thickness in Dialysis Patients Free From Previous Cardiovascular Disease. Front Physiol 2018;9:1743.
6. Harmankaya O, Akalin N, Akay H, Okuturlar Y, Erturk K, Kaptanogullari H, Kocoglu H. Comparison of risk factors for cardiovascular disease in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Clinics 2015;70(9):601-605.
7. Selby MN, Kazmi I. Peritoneal dialysis has optimal intradialytic hemodynamics and preserves residual renal function: Why isn't it better than hemodialysis? Seminars in Dialysis 2018;32(2):1-6. DOI:10.1111/sdi.12752.
8. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. Circulation 2021;143(11):1157-1172.
9. Deng J, Tang X, Tang R, Chen J, Guo H, Zhou Q, Zhan X, Long H, Peng F, Wang X, Wen Y, Feng X, Su N, Tian N, Wu X, Xu Q. Atherogenic index predicts all-cause and cardiovascular mortality in incident peritoneal dialysis patients. Atherosclerosis 2023;387:117389.
10. Borràs Sans M, Pérez-Fontán M, Martinez-Alonso M, Bajo A, Betriu À, Valdivielso JM, Fernández E; NEFRONA INVESTIGATORS. The modality of dialysis does not influence atheromatous vascular disease progression or cardiovascular outcomes in dialysis patients without previous cardiovascular disease. PLoS One 2017;12(11):e0186921.

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

На основу увида у приложену Пријаву докторске дисертације, Комисија за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Бобана Лабовића закључује да је предложена тема научно оправдана и актуелна, дизајн истраживања је прецизно дефинисан и научно образложен, док је методологија јасно описана. Предмет истраживања, циљеви студије, постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању међусобно су усклађени и адекватно одабрани. Очекивани резултати истраживања имаће научни и практични значај. Резултати истраживања могли би имати велики значај у одабиру модалитета дијализе и дугорочног предвиђања преживљавања ових пацијената на основу претходне процене присуства каротидне болести, односно процене васкуларног старења ових пацијената. Истраживањем би се могао доказати значај дијагностике каротидне атеросклеротске болести и

метаболичког статуса код пацијената лечених различитим модалитетима дијализе кандидата како би се предвидели дугорочни циљеви лечења.
2. Подаци о кандидату
2.1.Име и презиме кандидата:
Бобан Лабовић
2.2.Студијски програм докторских академских студија и година уписа:
Докторске академске студије – Докторска школа - Медицинске науке; година уписа школска 2018/2019.
2.3.Биографија кандидата (до 1500 карактера):
Бобан Лабовић, рођен 12.09.1971. године. На Медицински факултет у Приштини уписао се 1991. године и дипломирао 1999. године. У служби опште медицине радио је у Клиничком центру Црне Горе у Подгорици од 1999-2000. године. 2001-2003. запослен на месту начелника Службе опште медицине у ВМЦ „Подгорица“, Подгорица. Специјализацију из неурологије започео 2003. године, завршио 2007. године на Војномедицинској академији у Београду са одличним успехом. Од 2007. је запослен на Клиници за неурологију ВМА као лекар одељења. 2009. године Докторске академске студије започео је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. 2009. шестомесечно усавршавање у оквиру Националне школе за неуросонологију –КЦ Србије, СБ Свети Сава, Институт за КВБ Дедиње. Од 2019. године је на дужности начелника Одељења ургентне неурологије са јединицом за мождани удар Клинике за неурологију, Војномедицинске академије. Од 2023. године ангажован као предавач у Националној школи за ангиологију Војномедицинске Академије у Београду. У оквиру стручног усавршавања активно је учествовао на бројним научним скуповима, конгресима и симпозијумима, у земљи и иностранству. Члан Неуролошке секције Српског лекарског друштва, Друштва неуролога Србије, Удружења за неуроангиологију Србије, делегат Лекарске коморе Београда, ЕАН (Европска академија за неурологију). Учесник је више међународних клиничких студија из области мултипле склерозе, акутног исхемијског можданог удара. Одржао је више предавања на домаћим и међународним стручним скуповима из ове области цереброваскуларне болести и неуросонологија.
2.4.Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):
Бобан Лабовић је аутор и коаутор великог броја стручних радова представљених у часописима, на међународним и домаћим стручним скуповима и конгресима. Такође је публиковао као аутор или коаутор неколико радова у целости у међународним часописима.
2.5.Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):
1. Labovic B, Rabrenovic V, Rabrenovic M, Petrovic M, Dulovic D, Rakonjac A, Pilcevic D, Petrovic M, Tadic J. Tuberous Sclerosis And Kidney Failure - A Case Report. Experimental and Applied Biomedical Research (EABR). Sciendo;2017. doi: 10.2478/sjecr-2021-0079. M51 2. Labović B, Ćulafić S, Veljančić D, Lepić T, Raičević R. Intra-arterial mechanical procedure in tretman of acute stroke. Journal of the Neurological sciences. 2013;333(1):e187. doi: 10.1016/j.jns.2013.07.759. M34 3. Labovic B, Raicevic R, Lepic T, Veljancic D. Case report: Hot water epilepsy – seizure induction

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

procedure during EEG recording. Journal of neurological sciences. 2013;333(1):e20-21.

doi: 710.1016/j.ins.2013.07.082. M34

4. Komatina N, Lepić T, Labovic B, Stevović T, Petronijević M, Radovinović-Tasić S, Obradović D. Relapse of Takayasu arteritis as a cause of suicidal poisoning and subsequent major ischemic stroke successfully treated with thrombolytic therapy. Vojnosanit Pregl. 2016;73(8):788-792. doi:

10.2298/VSP150717092K. M23

5. Gardašević M, Tešić M, Petković Ćurčin A, Labović B, Brković Z. Correlation of nerve conduction velocity and the number of newly created axons in the regeneration of the facial nerve in rabbits after application of platelet-rich plasma. Srp Arh Celok Lek. 2024;152(1-2):20-26. doi:

10.2298/SARH230711006G. M23

6. Lepic T, Loncar G, Bozic B, Veljancic D, Labovic B, Krsmanovic Z, Lepic M, Raicevic R. Cerebral blood flow in the chronic heart failure patients. Perspectives in Medicine. 2012;1(1-12):304-308. doi:

10.1016/j.permed.2012.02.057. M51

7. Lepic T, Veljancic D, Krsmanovic Z, Labovic B, Lepic M, Raicevic R. Doppler sonographic findings of the vertebrobasilar insufficiency. Journal of neurological sciences. 2015;357(1):e392. doi:

10.1016/j.jns.2015.08.1391. M34

8. Lepic T, Veljancic D, Labovic B, Krsmanovic Z, Lepic M, Raicevic R. Vertebrobasilar Doppler sonography In patients with vertigo. Journal of the Neurological Sciences. 2013;333(1):e723. doi:

10.1016/j.jns.2013.07.2492. M34

10. Lepic T, Raicevic R, Krsmanovic Z, Jovanovic B, Labovic B, Cerovac Cosic N i saradnici.

Neurosonologija: praktikum sa atlasom. Beograd: Medija Centar "Odbrana", 2021 (Beograd: Vojna Štamparija). ISBN 978-86-335-0740-0.

11. Raicevic R, Mandic Radic S, Veljancic D, Labovic B, Lepic T. The Hemostatic parameters in Patients with Acute Ischemic Stroke. Cerebrovascular Diseases. 2013;35(3):548-548. ISSN 1421-9786. M34

12. Veljancic D, Lepic T, Krsmanovic Z, Labovic B, Raicevic R. Dyslipoproteinemia and asymptomatic carotid stenosis. Cerebrovascular Diseases. 2013;35(3):612-612. ISSN 1421-9786. M34

2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

На основу увида у научноистраживачки рад кандидата Бобана Лабовића, може се закључити да кандидат има објављене радове у научној области из које се пријављује тема докторске дисертације, и испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању, Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Предложена тема кандидата Бобана Лабовића припада научној области за коју је Факултет медицинских наука матична установа и уједно представља релевантну област истраживања. На основу увида у приложену документацију за Пријаву теме докторске дисертације, Комисија за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Бобана Лабовића предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Већу за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу да донесе одлуку којом се кандидату Бобану Лабовићу одобрава израда докторске дисертације под називом „Значај дијагностике каротидне атеросклеротске болести и метаболичког статуса код пацијената лечених различитим модалитетима дијализе кандидата“.

3. Подаци о предложеном ментору

3.1. Име и презиме предложеног ментора:

Виолета Рабреновић

3.2. Звање и датум избора:
Редовни професор од 24.10.2024.
3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
Медицина- Интерна медицина, подобласт нефрологија
3.4. НИО у којој је запослен:
Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду
3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
1. Rabrenović V, Petrović M, Rabrenović M. Comparison urine neutrophil gelatinase - associated lipocalin with standard parameters in monitoring activity Lupus nephritis: Class IV. J Med Biochem. 2023;42(1):78-85. DOI: 10.5937/jomb0-35933. M23 IF 2,5 2. Rabrenović V, Petrovic M, Rabrenović M, Pilcevic D, Rančić N. The significance of biomarkers of inflammation in predicting the activity of lupus nephritis J Med Biochem. 2023;42:1–10. DOI: 10.5937/jomb0-43457. M23 IF 2,5 3. Rabrenović V, Petrović M, Rabrenović M, Rančić N. Assotiation between metabolic syndrome and lupus nephritis activity. J Med Biochem. 2024;43:1–9. DOI: 10.5937/jomb0-45732. M23 IF 2,5 4. Rabrenović V, Petrović M, Rabrenović M, Rančić N. Determination of nutrition index and correlation with activity of lupus nephritis. Vojnosanit Pregl. 2024;81(5):262–268. DOI: 10.2298/VSP240103017R. M23 IF 0,2 5. Petrović M, Rabrenović V, Rančić N. The significance of determining biomarkers of inflammation in chronic kidney failure. Vojnosanit Pregl. 2024;81(8):498–504. DOI: 10.2298/VSP240103043P. M23 IF 0,2
3.6. Списак референци којима се доказује компетентност ментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
1. Dimković N, Djukanović L, Marinković J, Djurić Ž, Knežević V, Lazarević T, Ljubenović S, Marković R, Rabrenović V. Achievement of guideline targets in elderly patients on hemodialysis: a multicenter study. Int Urol Nephrol. 2015;47(9):1555-1563. DOI: 10.1007/s11255-015-1055-4. M22 IF 1,446 2. Djukanović L, Dimković N, Marinković J, Djurić Ž, Knežević V, Lazarević T, Ljubenović S, Marković R, Rabrenović V. Association between Hemodialysis Patient Outcomes and Compliance with KDOQI and KDIGO Targets for Mineral and Bone Metabolism. Nephron. 2016;132(3):168-174. DOI: 10.1159/000443848. M22 IF 2,138 3. Rabrenović V, Mijušković Z, Marjanović S, Rabrenović M, Jovanović D, Antić S, Ignjatović Lj, Petrović M, Pilčević D. Kidney failure as an unusual initial presentation biclonal gammopathy IgD multiple myeloma associated with light chain deposition disease. Vojnosanit Pregl. 2015;72(2):196-199. DOI: 10.2298/vsp140210027r. M23 IF 0,292
3.7. Да ли се предложени ментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?
ДА
3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Комисија сматра да предложени ментор проф. др Виолета Рабреновић, редовни професор за ужу научну област интерна медицина, испуњава све услове за ментора докторске дисертације у складу са Стандардом 9 за акредитацију студијског програма докторских академских студија на високошколским установама, студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета. Такође проф. Рабреновић има довољно радова из области теме докторске дисертације којима се доказује компетентност ментора у вези са предложеном темом и има искуства у пријави, изради и одбрани тема докторских дисертација.

4. Подаци о предложеном коментору

4.1. Име и презиме предложеног коментора:

Немања Ранчић

4.2. Звање и датум избора:

Доцент од 17.07.2020. године; виши научни сарадник од 29.11.2021. године

4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:

Медицина- Фармакологија и токсикологија

4.4. НИО у којој је запослен:

Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду

4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број*, категорија):

1. Rancic N, Mladenovic K, Ilic NV, Dragojevic-Simic V, Karanikolas M, Ilic TV, Stamenkovic DM. Patient-controlled intravenous morphine analgesia combined with transcranial direct current stimulation for post-thoracotomy pain: A cost-effectiveness study and a feasibility for its future implementation. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(3):816. DOI: 10.3390/ijerph17030816. IF 3,390 M21
2. Rancic N, Todorovic M, Stepovic M, Vekic S, Kostic D, Ratkovic M, Radevic S, Simic R, Dragojevic Simic V. Medical Cost of Breast Cancer Services in Serbia between 2010 and 2019: National Data Report. *Front Public Health*. 2024;12:1378886. DOI: 10.3389/fpubh.2024.1378886. IF 3,0 M21
3. Rančić N, Vavić N, Cikota-Aleksić B, Magić Z, Mikov M, Bokonjić D, Šegrt Z, Dragojević-Simić V. The relationship between tacrolimus concentration - dose ratio and genetic polymorphism in patients subjected to renal transplantation. *Vojnosanit Pregl*. 2018;75(2):147-153. DOI: 10.2298/VSP140905005R. IF 0,272 M23
4. GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators: Feigin VL, ... Rancic N, .. Murray CJL. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol*. 2024;23(10):973-1003. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00369-7. IF 46,5 M21a
5. Vekic B, Dragojevic-Simic V, Jakovljevic M, Kalezic M, Zagorac Z, Dragovic S, Zivic R, Pilipovic F, Simic R, Jovanovic D, Milovanovic J, Rancic N. A Correlation Study of the Colorectal Cancer Statistics and Economic Indicators in Selected Balkan Countries. *Front. Public Health*. 2020;8:29. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00029. IF 3,709 M21

4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

1. Paunić Z, Dekleva-Manojlović M, Marković-Nikolić N, Rančić N, Dimković N. Impact of active

fluid management on cardiac hemodynamic and mechanics in patients on maintenance hemodialysis. Vojnosanit Pregl. 2020;77(1):60-69. DOI: 10.2298/VSP170325058P. M23 IF 0,168

2. Pilčević D, Rančić N, Jović Z, Rabrenović V, Antić S, Petrović M, Petrović D, Maksić Dj. Diagnostic importance of cystatin C and creatinine for contrast-induced acute kidney injury. Vojnosanit Pregl. 2021;78(3):337-342. DOI: 10.2298/VSP190418075P. M23 IF 0,245

3. Rabrenović V, Petrovic M, Rabrenovic M, Rancic N. Association between metabolic syndrome and lupus nephritis activity. J Med Biochem. 2024;43(4):565-573. DOI: 10.5937/jomb0-45732. M23 IF 2,0

4.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?

ДА

4.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Комисија сматра да предложени коментор виши научни сарадник доц. др Немања Ранчић, специјалиста радиологије и фармакологије, доцент за ужу научну област фармакологија и токсикологије, испуњава све услове за ментора докторске дисертације у складу са Стандардом 9 за акредитацију студијског програма докторских академских студија на високошколским установама, студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета. Такође доц. Ранчић има довољно радова из области теме докторске дисертације којима се доказује компетентност ментора у вези са предложеном темом и има искуства у менторисању, односно у пријави, изради и одбрани тема докторских дисертација.

5. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Бобану Лабовићу одобри израда докторске дисертације под насловом „Значај дијагностике каротидне атеросклеротске болести и метаболичког статуса код пацијената леченим различитим модалитетима дијализе” и да се за ментора/коментора именује Виолета Рабреновић, редовни професор / Немања Ранчић, доцент и виши научни сарадник.

Чланови комисије:

Дејан Петровић, редовни професор

Факултет медицинских наука

Универзитет у Крагујевцу

Председник комисије

Ранко Раичевић, редовни професор

Медицински факултет Војномедицинске
академије

Универзитет одбране у Београду

Члан комисије

T. Bošković Matić
Татјана Бошковић Матић, доцент

Факултет медицинских наука

Универзитет у Крагујевцу

Члан комисије

