

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

1. Одлука Наставно–научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Наставно–научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу број 01-7479/3-2 од 10. 10. 2012. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др Маје Чолић** под називом:

**"ТРАНСПОРТ LDL-A У ИЗОЛОВАНОЈ КАРОТИДИ ЗЕЦА ПРЕ И ТОКОМ
РАЗВОЈА АТЕРОСКЛЕРОЗЕ"**

На основу одлуке Наставно–научног већа формирана је Комисија у саставу:

1. **Проф. др Мирко Росић**, редовни професор за ужу научну област Физиологија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, председник
2. **Проф. др Сузана Пантовић**, ванредни професор за ужу научну област Физиологија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, члан
3. **Проф. др Драган Ђурић**, редовни професор за ужу научну област Физиологија Медицинског факултета Универзитета у Београду, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно–научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **др Маја Чолић**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1 БИОГРАФИЈА КАНДИДАТА

А. Лични подаци

Маја Чолић рођена је 05. 01. 1983. године у Крагујевцу. Завршила је Основну и Средњу школу, Прву крагујевачку гимназију, као носилац дипломе Вук Караџић. Медицински факултет у Крагујевцу уписала је 2002. године и успешно завршила 17. 07. 2009. године са просечном оценом 8,98. Положила је стручни испит 23. фебруара 2010. године. Своје интересовање за научно истраживачки рад показала је током гимназијског школовања, где је учествовала на такмичењима из предмета хемија до републичког нивоа. Током студија на Медицинском факултету у Крагујевцу радила је четири године од 2004 – 2007. године као студент демонстратор на предмету Физиологија. У периоду од 2007 – 2009. године бавила се успешно научно-истраживачким радом и учествовала на студентским конгресима са интернационалним учешћем. Након завршених основних студија уписала је 2009. године Докторске академске студије Медицинског факултета у Крагујевцу, изборно подручје – Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Одслушала је наставу на Докторским академским студијама. Положила је усмени докторантски испит 14. јула 2011. године са оценом 10 (десет). Од 10.03.2010. године запослена је на предмету Физиологија Факултета медицинских наука у Крагујевцу као сарадник у настави. Учествовала 2010/2011. године на међународном интегралном пројекту **Experimental Research of WP3: Bio Processes Computational Modeling of EU ART reat project, Multi-level patient-specific artery and atherogenesis model for outcome prediction, decision support treatment, and virtual hand-on training (FP7 ART reat - 224297)**. Од јануара 2011. учествује на пројекту Министарства на науку и технолошки развој „**Примена биомедицинског инжењеринга у претклиничкој пракси**“ који финансира Министарство за науку и технолошки развој Владе Републике Србије. Руководилац пројекта је Проф. др Ненад Филиповић, а установа носилац истраживања је Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу (**III41007**). На Наставно–научном већу одржаном 5. септембра 2012. изабрана је за сарадника у звању асистента за предмет Физиологија. Тренутно је у Португалији ради усавршавања на Институту за полимерски инжењеринг - **3B's Research Group (Biomaterials, Biodegradables and Biomimetics)** - The EXPERTISSUES European Institute of Excellence for Tissue Engineering and Regenerative Medicine EEIG (EXPERTISSUES EEIG) Guimaraes, Portugal, у склопу Универзитета у Минху, Португалија, ради научног истраживања у оквиру пројекта **“From nano to macro biomaterials (design, processing, characterization, modelling) and applications to stem cells regenerative orthopedic and dental medicine (NAMABIO)”** под идентификационим бројем: COST- STSM - ECOST - STSM - MP1005 - 011012 - 020777 Португалија.

Б. Научно-истраживачки рад

Кандидат Маја Чолић се интересовала за научно–истраживачки рад још као студент и у периоду од 2007–2009. године учествовала на студентским конгресима са интернационалним учешћем где је приказала пет радова. Учествовала 2010/2011. године на међународном интегралном пројекту: **Experimental Research of WP3: Bio Processes Computational Modeling of EU ART reat project, Multi-level patient-specific**

artery and atherogenesis model for outcome prediction, decision support treatment, and virtual hand-on training, FP7-224297. Од јануара 2011. учествује на пројекту Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије № III41007 „**Примена биомедицинског инжењеринга у претклиничкој и клиничкој пракси**“. Тренутно је у Португалији ради усавршавања на Институту за полимерски инжењеринг (**3B's Research Group (Biomaterials, Biodegradables and Biomimetics)**) - The EXPERTISSUES European Institute of Excellence for Tissue Engineering and Regenerative Medicine EEIG (EXPERTISSUES EEIG) Guimaraes, Portugal, у склопу Универзитета у Минху, Португалија, ради научног истраживања у оквиру пројекта “**From nano to macro biomaterials (design, processing, characterization, modelling) and applications to stem cells regenerative orthopedic and dental medicine (NAMABIO)**“ под идентификационим бројем: COST- STSM-ECOST-STSM-MP1005-011012-020777 Португалија.

В. Подаци о објављеним радовима

Кандидат Маја Чолић остварила је 14.0 бодова на основу радова објављених у целини у међународним и домаћим часописима, као и презентованих на међународним и домаћим скуповима:

- један рад у целини објављен у истакнутом међународном часопису,
- два рада у целини објављена у међународном часопису,
- три рада у целини објављена у часопису националног значаја,
- један рад презентован на међународном научном скупу,
- пет радова презентована на домаћим научним скуповима са међународним учешћем.

Од свих објављених радова, радови који су релевантни за овај извештај су означени болдирањем.

РАДОВИ ОБЈАВЉЕНИ У НАУЧНИМ ЧАСОПИСИМА МЕЂУНАРОДНОГ ЗНАЧАЈА (КАТЕГОРИЈА M20)

1. Gajovic Olgica, Lazic Zorica, Pantovic Suzana, Colic Maja, Stojanovic Jelica, Stanarcic Jelena, Rosic Gvozden and Rosic Mirko. Effects of 3 - methylhistamine and phenylethylamine on histamine action on isolated guinea - pig trachea rings. ACTA VETERINARIA; vol. 61, No 5-6, 505-512, 2011.

M23 - 3 бода

2. Zdravkovic V, Pantovic S, Rosic G, Tomic-Lucic A, Zdravkovic N, Colic M, Obradovic Z, Rosic M. Histamine blood concentration in ischemic heart disease patients. Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2011 doi: 10.1155/2011/315709 M22 - 5 бодова

3. Obradović Z, Pantović Suzana, Ilić V, Jorgovanović N, Colić Maja, Gajović Olgica, Sojanovic Jelica and Rosić M. The spectral analysis of motion-an open field activity test example. ACTA VETERINARIA; vol. 62, No 5-6, 2012 (in press)
(Potvrda izdata 25. 04. 2012. Beograd) M23 - 3 бода

ЗБОРНИЦИ МЕЂУНАРОДНИХ НАУЧНИХ СКУПОВА (КАТЕГОРИЈА М30)

1. Nenad Filipovic, Dalibor Nikolic, Zarko Milosevic, Igor Saveljic, Irena Tanaskovic, Maja Colic and Mirko Rosic. Experimental and computational LDL transport model through arterial wall. COST Action MP1005: 2nd Joint Meeting, Vienna, Austria September 4-5, 2012; 55-56.

M34 – 0.5 бодова

ЧАСОПИСИ НАЦИОНАЛНОГ ЗНАЧАЈА (КАТЕГОРИЈА М50)

1. Čolić M. and Joković V. Experimental and mathematical model for evaluation of LDL uptake by the isolated blood vessels. Med. čas. 2012; 46(1): 7-13.
M52 – 1.5 бодова
2. Andrejić O., Vučić R., Čolić M., Zdravković V. CRP and gender difference in patients with acute myocardial infarction. PONS - medicinski časopis, 2012; 9(3): 89-92.
није категорисан
3. Rosic M., Pantovic S., Colic M., Ilic V., Tepic Z. Transport and biomechanical studies in the isolated blood vessel segment. Journal of the Serbian Society for Computational Mechanics; Vol. 5 (2), 51-58, 2011.
није категорисан

ЗБОРНИЦИ СКУПОВА НАЦИОНАЛНОГ ЗНАЧАЈА КАТЕГОРИЈА (М60)

1. Маја Чолић, Марија Ковачевић & Гордана Костић. Фактори ризика за настанак бронхијалне астме код деце. Зборник сажетака 48. Конгреса студената медицинских наука Србије са интернационалним учешћем, Копаоник, 2007; 134 M64 – 0.2 бода
2. Марија Ковачевић, Маја Чолић & Гордана Костић. Најчешћи инхалаторни алергени у астми код деце. Зборник сажетака 48. Конгреса студената медицинских наука Србије са интернационалним учешћем, Копаоник, 2007; 134 M64 – 0.2 бода
3. Марија Ковачевић, Маја Чолић & Ђурић Јанко. Карлична презентација у термину и виталност новорођенчета. Зборник сажетака 49. Конгреса студената медицинских наука Србије са интернационалним учешћем, Лепенски Вир, 2008 (електронски диск) M64 – 0.2 бода

4. Маја Чолић, Марија Ковачевић & Владимир Здравковић. Ниво Ц – реактивног протеина у болесника са акутним коронарним синдромом. Зборник сажетака 50. Конгреса студената медицинских наука Србије са интернационалним учешћем, Лепенски Вир, 2009 (електронски диск) М64 – 0.2 бода

5. Марија Ковачевић, Маја Чолић & Зорица Савовић. Ургентност бола у грудима: од АКС – а до неспецифичних симптома. Зборник сажетака 50. Конгреса студената медицинских наука Србије са интернационалним учешћем, Лепенски Вир, 2009 (електронски диск) М64 – 0.2 бода

2.2 НАСЛОВ, ПРЕДМЕТ И ХИПОТЕЗЕ ДОКТОРСKE ТЕЗЕ

Наслов:

Предложени наслов докторске тезе је "**Транспорт LDL-а у изолованој каротиди зеца пре и током развоја атеросклерозе**". Комисија прихвата предложени наслов.

Предмет:

Атеросклероза је болест великих артерија која се манифестује карактеристичним нагомилавањем липопротеина у артеријски зид. То је сложен процес мултифакторијалне етиологије чије су најтеже форме (исхемијска болест срца, исхемија моздане циркулације и периферна артеријска инсуфицијенција) најчешћи узрок обољења и умирања у развијеним земљама света. Познато је да липопротеини ниске густине (LDL) и деривати њихове оксидације иницирају атеросклеротски процес и да пораст нивоа укупног холестерола и LDL-а представља значајан чинилац њеног развоја.

Осим хиперлипидемије, постоје индикације да је транспорт LDL-а повећан током ендотелне дисфункције настале убрзаном апоптозом ендотелних ћелија или током њихове деобе. Ендотел је прва баријера али и важна биолошка структура одговорна за комуникацију између елемената крви и зида крвног суда. Најважнији фактори ризика за појаву и развој атеросклерозе (животна доб, пол, породична предиспозиција, хиперлипидемија, повишен хомоцистеин, артеријска хипертензија, шећерна болест, орални контрацептиви...) различитим механизмима оштећују ендотелне ћелије. Постоје индикације да осим хроничног растезања зида крвног суда дејством артеријске хипертензије ендотелна дисфункција настаје и под дејством shear stress-а (напона који ствара крв на зид крвног суда). Сматра се да shear stress доводи до неједнаке распрострањености плакова и развоја атеросклерозе у артеријама.

Због тешкоћа да се процене транспортни путеви LDL-а у артеријски зид у *in vivo* условима, сва досадашња истраживања су се углавном базирала на испитивању транспорта овог молекула у културама ћелија ендотела, у одсуству перфузионог протока а самим тим и без анализе утицаја shear stress-а или на *in vitro* културама ендотелних ћелија или користећи математичке и компјутерске моделе 2D и 3D

симулација крвних судова и транспортних параметара. Обзиром на све већи број оболелих од значаја је утврдити прецизније механизме који доприносе развоју атеросклерозе и тиме допринети превенцији и лечењу те опаке болести.

Радне хипотезе:

1. Постоји статистички значајан транспорт LDL-а у изолованом крвном суду зеца у физиолошким условима.
2. Постоји статистички значајан транспорт LDL-а у изолованом крвном суду зеца у условима без ендотела.
3. Постоји статистички значајан транспорт LDL-а у изолованом крвном суду зеца током развоја атеросклерозе.
4. Постоји статистички значајан утицај интраваскуларног притиска на транспортне параметре LDL-а у изолованом крвном суду зеца.
5. Постоји статистички значајан утицај shear-stress-а на транспорт LDL-а у изоловани крвни суд зеца.

2.3 ПОДОБНОСТ КАНДИДАТА

Кандидат, Маја Чолић положила је усмени докторантски испит 14. јула 2011. године са оценом 10 (десет). У току студија објавила је један рад у истакнутом међународном часопису, два рада у међународном часопису, један рад у часопису националног значаја и два рада у домаћим часописима, од чега је један рад у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе. Тренутно је у Португалији ради усавршавања на Институту за полимерски инжењеринг у склопу Универзитета у Минху, Guimaraes, Portugal у оквиру пројекта **“From nano to macro biomaterials (design, processing, characterization, modelling) and applications to stem cells regenerative orthopedic and dental medicine (NAMABIO)”** под идентификационим бројем: COST - STSM - ECOST - STSM - MP1005 - 011012 - 020777 Португалија.

2.4 ПРЕГЛЕД СТАЊА У ПОДРУЧЈУ ИСТРАЖИВАЊА

Атеросклероза је болест великих артерија која се манифестује карактеристичним нагомилавањем липопротеина у артеријски зид. То је сложен процес мултифакторијалне етиологије чије су најтеже форме (исхемијска болест срца, исхемија моздане циркулације и периферна артеријска инсуфицијенција) најчешћи узрок обољења и умирања у развијеним земљама света. Познато је да липопротеини ниске густине (LDL) и деривати њихове оксидације иницирају атеросклеротски процес и да пораст нивоа укупног холестерола и LDL-а представља значајан чинилац њеног развоја. Сва досадашња истраживања су се углавном базирала на испитивању транспорта овог молекула у културама ћелија ендотела, у одсуству перфузионог протока а самим тим и без анализе утицаја shear stress-а или на *in vitro* културама ендотелних ћелија или користећи математичке и компјутерске моделе 2D и 3D

симулација крвних судова и транспортних параметара. Нема података о испитивању нагомилавања LDL-а у изолованом сегменту крвног суда.

2.5 ЗНАЧАЈ И ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА СА СТАНОВИШТА АКТУЕЛНОСТИ У ОДРЕЂЕНОЈ НАУЧНОЈ ОБЛАСТИ

Основни циљ ове студије је да се процене услови под којима долази до повећаног преузимања LDL-а у зид крвног суда и његовог последичног нагомилавања и стварања плакова атеросклерозе. Посебан осврт је стављен на процену корелације између вредности shear stress-а и процента транспорта (преузимања) LDL-а у зид крвног суда. Такође, циљ је да се испита да ли и на који начин утиче интактан и оштећен ендотел као и повишена вредност интраваскуларног притиска на транспорт (преузимање) LDL-а у зид крвног суда, као и утицај дужине експозиције LDL-а атерогеном дијетом током развоја атеросклерозе. У циљу истраживања транспорта LDL-а у зид крвног суда, биће подешени услови који су најсличнији *in vivo* условима (физиолошки релевантни константни притисак и перфузија). Такође, изолован крвни суд ће бити истегнут на његову *in vivo* дужину. Спољашњи дијаметар крвног суда ће се мерити дигиталном камером и оригинално развијеним софтвером. Дебљина зида крвног суда ће се измерити на крају експеримента помоћу светлосног микроскопа и микроскопски градуисане мрежице. Виабилност крвног суда ће бити проверена његовим контраховањем при додавању 25 mM KCl у кадицу за изоловане органе, док ће присуство функционалног ендотела бити верификовано дилатацијом у присуству Ach (1 μ M) на крају експеримента.

2.6 ВЕЗА ИСТРАЖИВАЊА СА ДОСАДАШЊИМ ИСТРАЖИВАЊИМА

У досадашњој литератури показано је да су хипертензија, хиперлипидемија, породична предиспозиција, хиперлипопротеинемичке, повишен хомоцистеин, артеријска хипертензија, шећерна болест, орални контрацептиви...значајни фактори ризика за настанак атеросклерозе. Такође постоје индикације да ниже вредности shear stress-а доводе до већег накупљања липопротеина али сви до сада објављени подаци су се заснивали на испитивању транспорта овог молекула у културама ћелија ендотела, у одсуству перфузионог протока а самим тим и без анализе утицаја shear stress-а или на *in vitro* културама ендотелних ћелија или користећи математичке и компјутерске моделе 2D и 3D симулација крвних судова и транспортних параметара. Ова студија би требало по први пут да испита повезаност преузимања LDL-а у зид крвног суда током развоја атеросклерозе, током повишења интраваскуларног притиска и без ендотела као баријере на изолованом сегменту крвног суда узимајући у обзир перфузиони проток, дакле у условима који су много ближи *in vivo* условима, као и да на изолованом сегменту испита да ли вредности shear stress-а корелирају са величином транспорта LDL-а у зид крвног суда. Обзиром на све већи број оболелих од значаја је утврдити прецизније механизме који доприносе развоју атеросклерозе и тиме допринети превенцији и лечењу те опаке болести.

2.7 МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

У истраживању ће експерименталне животиње бити подељене у 2 групе:

Контролна група - за испитивање крвних судова у нормалним, физиолошким условима (на овим животињама се неће примењивати реагенси), користиће се за упоређивање са експерименталним групама;

Експерименталне групе, где ће животиње бити храњене атерогеном дијетом, храна Energon chew којој је додат 1% холестеролом (Energon, Austria) (30,31). Експериментална група ће имати 3 подгрупе:

2.1 - зечеви који ће бити на атерогеној дијети 8 недеља

2.2 - зечеви који ће бити на атерогеној дијети 10 недеља

2.3 - зечеви који ће бити на атерогеној дијети 12 недеља

Популација која се истражује: Студија ће се вршити на изолованим, левој и десној, а. carotis communis New Zealand White зечева, оба пола, тежине 2 kg - 2.5 kg и то пре почетка атерогене дијете као и у току 8, 10 и 12 недеље атерогене дијете.

Узорковање: За врсту студије коју ћемо ми спровести узорковање није применљиво.

Експериментални протокол: New Zealand White зечеви оба пола тежине 3.5-4 kg ће бити анестезирани натријум - пентобарбиталом (0.5 mg/kgТТ, i.v.) и Кетамином (0.5 mg/kgТТ i.v.) (Laboratory Sanderson, Santiago, Chile). Крвни суд ће бити изолован и постављен у Кадицу за изоловане органе. Канилама истоветног дијаметра у кадици биће повезан крвни суд (проксимално кардијални крај и дистално кранијални крај) са системом за перфузију Кребс - Рингеровим раствором, са константним перфузионим протоком од 1 mL/min. Раствор ће бити загрејан на температуру од 37° C и гасиран смешом гасова 95% O₂ и 5% CO₂ на pH 7.4. Изолован крвни суд ће бити истегнут на његову *in vivo* дужину. Дистална канила ће бити повезана са уређајем за подешавање отпора у крвном суду (resistance changing device). Радиће се експерименти на сегментима каротида здравих зечева са очуваним ендотелом, а затим на каротидама здравих којима је хемијским путем уклоњен ендотел, као и на каротидама зечева који су били на атерогеној дијети.

Steady state метод: Након изоловања крвни суд се поставља у Кадицу за изоловане органе, повезану преко канила за систем за перфузију Кребс - Рингеровим раствором, где ће проток раствора бити 1 mL/min. Период еквилибрације ће бити 20-30 min на овом протоку. Затим ће се помоћу Уређаја за подешавања отпора у крвном суду (resistance changing device) подесити одговарајућа вредност интраваскуларног притиска (0 mmHg и 140 mmHg ± 10 mmHg), коју ћемо регистровати помоћу Сензора за регистровање притиска у систему, односно унутар крвног суда (Deltran® Disposable Pressure Transducer, Utah Medical Products Inc., USA). Вредности притиска се бележе на рачунару помоћу оригинално развијеног софтвера (BioIRC Ltd., Faculty of Mechanical Engineering, Center for Bioengineering, Kragujevac, Serbia). Након достизања одговарајућег притиска еквилибрација крвног суда ће бити наредних 15-30 min. Након тога ће се континуирано давати стандардни раствор ¹²⁵I-LDL (100 µL/min) помоћу Инјектора за давање биолошки активних молекула током 10 min. Аутоматски сакупљач узорака ће континуирано сакупљати прво 12 узорака (кумулативних једноминутних узорака перфузионог ефлуента) а затим наредних 6 кумулативних троминутних узорака. Радиоактивност у сваком узорку представља обновљену радиоактивност обележеног молекула (outflow dose) у функцији времена. У првих 12

узорака ће бити додат физиолошки раствор до укупне запремине 3 mL/ узорку и тако ће бити припремљени за мерење специфичне активности $^{125}\text{I-LDL}$ - а. Специфична активност $^{125}\text{I-LDL}$ -а у троминутним узорцима ће бити одређивана без дилуције.

Процена дилуционих профила $^{125}\text{I-LDL}$ -а: Специфична активност $^{125}\text{I-LDL}$ -а у сваком узорку ће бити мерена на Гама бројачу (Wallac Wizard 1400) у Центру за нуклеарну медицину КЦ Крагујевац. Она ће се користити да се израчуна крива радиоактивност - време крива, односно дилуциони профил $^{125}\text{I-LDL}$ -а током његовог проласка кроз крвни суд на задатом интраваскуларном притиску. Добијене вредности биће израчунаване математичким формулама експоненцијалних једначина.

Процедура уклањања ендотела: $^{125}\text{I-LDL}$ Uptake ће бити испитиван пре и након перфузије деоксихолном киселином (Merck, Germany). Након препаратације крвног суда већ описаном методом, помоћу Уређаја за подешавања отпора у крвном суду (resistance changing device) ће се подесити одговарајућа вредност интраваскуларног притиска ($60 \text{ mmHg} \pm 10 \text{ mmHg}$) и дозволити да се крвни суд еквилибрира на датом притиску 15-30 min. Тада ће се $100 \mu\text{L}/\text{min}$ деоксихолне киселине (натријум-деоксихолата) пропуштати кроз крвни суд помоћу Микроинфузионе пумпе (Syringe pump, Sage Instruments, USA) током 3 min, да би се на тај начин хемијским путем уклонио ендотел. Финална концентрација деоксихолне киселине у перфузионом раствору ће бити 2.5 mM. Након периода опоравка (око 15 min) стандардни раствор $^{125}\text{I-LDL}$ -а ($100 \mu\text{L}/\text{min}$) биће 10 min континуирано пропуштан кроз крвни суд користећи Инјектор за давање биолошки активних молекула. Узорци ће бити сакупљани и мерени по раније описаном протоколу.

Транспорт LDL-а у зид крвног суда: Транспорт LDL- а представља количину LDL- а која се током проласка кроз крвни суд транспортује (преузима) из интраваскуларног одељка у зид крвног суда. Мериће се преузимање LDL- а у зид крвног суда - Us (Uptake). Транспорт $^{125}\text{I-LDL}$ -а у зид крвног суда током steady state периода тзв. *steady state uptake* ће бити израчунат као разлика у радиоактивности између дате дозе и обновљене дозе $^{125}\text{I-LDL}$ -а у узорцима (ефлуентима) током steady state периода.

Shear stress (напон који ствара крв на зид крвног суда): Вредност shear stress-а који делује на зид крвног суда ће бити израчунат према обрасцу коришћењем вредности унутрашњег промера крвног суда.

Снага студије и одређивање величине узорка: Величину узорка одређујемо на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 0.8, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 за тестирање двостране нулте хипотезе и минималне корелације између вредности shear-stress-а и величине транспорта LDL - а у изоловани крвни суд зеца (кофицијент корелације, $r = 0.5$). На основу датих параметара из табеле за одређивање величине узорка, у зависности од кофицијента корелације, можемо пронаћи да нам је потребно 29 парова за вредности shear stress – транспорт LDL - а доказивање горе поменутог нивоа корелације. Како се испитују 3 различите дужине експозиције атерогеној дијети потребна величина узорка по групи је 10 (укупно 30 потребних парова).

Врста студије: Експериментална студија на материјалу анималног порекла *ex vivo*.

Статистичка обрада података: Приликом статистичке обраде података биће коришћени независни т-тест и тест ANOVA (уколико расподела вредности буде нормална) или Mann-Whitney тест и Kruskal- Wallis-ов тест (уколико не буде нормална)

расподела вредности). Pearson-овим коефицијентом корелације ће се испитати утицај вредности shear-stress-a на вредност транспорта LDL - а током развоја атеросклерозе. Узеће се праг значајности $p < 0.05$. Сва статистичка израчунавања биће урађена преко рачунарског програма SPSS, верзија 13.0. Подаци ће бити приказани као аритметичка средина \pm стандардна грешка.

2.8 ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Очекујемо да наши резултати покажу штетно дејство холестерола у исхрани и LDL-а у крви, као и да покажу да је интактан ендотел добра баријера и да његово оштећење утиче на настанак атеросклерозе. Такође се очекује да резултати ове студије потврде претпоставке о повезаности shear stress-a и транспорта LDL-а на локализацију и развој атеросклеротских плакова, као и да потврди промене које се дешавају у крвном суду током атеросклерозе и како те промене утичу на транспорт LDL-а и његово накупљање у зиду крвног суда.

2.9 ОКВИРНИ САДРЖАЈ ДИСЕРТАЦИЈЕ

У овој студије се по први пут испитује повезаност преузимања LDL-а у зид крвног суда током развоја атеросклерозе, у току повисеног интраваскуларног притиска и без ендотела као баријере на изолованом сегменту крвног суда узимајући у обзир перфузиони проток, дакле у условима који су много ближи *in vivo* условима, као и да на изолованом сегменту испита да ли вредности shear stress-a корелирају са величином транспорта LDL-а у зид крвног суда. Како се ово истраживање на сегменту изолованог крвног суда изводи у условима који су много приближнији *in vivo* условима у односу на резултате свих досадашњих студија тиме би резултати нашег истраживања били прецизнији и могли би значајно да допринесу бољем схватању патогенезе атеросклерозе и новим могућностима њеног лечења и превенције. Такође, ова испитивања се врше у физиолошким условима па наши резултати могу да буду контролне вредности за будућа истраживања у патофизиолошким условима.

2.10 ПРЕДЛОГ МЕНТОРА

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже проф. др Мирка Росића, редовног професора за ужу научну област Физиологија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Проф. др Мирко Росић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом.

2.11 НАУЧНА ОБЛАСТ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Медицина. Изборно подручје: Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином

2.12 НАУЧНА ОБЛАСТ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Мирко Росић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија
2. **Проф. др Сузана Пантовић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија
3. **Проф. др Драган Ђурић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

1. На основу досадашњег научно истраживачког рада и публикованих радова кандидат др Маја Чолић, испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу као и Законом о Универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.
3. Комисија сматра да ће резултати приказани у докторској дисертацији кандидата др
- 4.
5. мед. Маје Чолић указати да постоји значајна повезаност shear stress-а са транспортом LDL-а у зид крвног суда, као и да опишу промене које се дешавају у крвном суду током атеросклерозе и како те промене утичу на транспорт LDL-а и његово накупљање у зиду крвног суда, што представља иницијалне догађаје у настанку атеросклеротских плакова.
6. Комисија предлаже Наставно- научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др **Маје Чолић**, под називом: "**Транспорт LDL-а у изолованој каротиди зеца пре и током развоја атеросклерозе**".

У Крагујевцу
15. 11. 2012. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Мирко Росић, редовни професор за ужу научну област Физиологија
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, председник

Проф. др Сузана Пантовић, ванредни професор за ужу научну област Физиологија
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, члан

Проф. др Драган Ђурић, редовни професор за ужу научну област Физиологија
Медицинског факултета Универзитета у Београду, члан
