

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nastavno – naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 31.05.2022. godine, broj 11/VI-3/3-BT, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Ispitivanje uticaja procesa starenja na kardiovaskularni sistem analizom talasnih oblika arterijskog protoka krvi“

kandidata dr Biljane Đurić, zaposlene na Institutu za medicinsku fiziologiju „Rihard Burijan“, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Mentor je Prof. dr Dejan Nešić, Institut za medicinsku fiziologiju „Rihard Burijan“, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Sanja Mazić, predsednik, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Nebojša Radovanović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Otto Barak, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Biljane Đurić napisana je na srpskom jeziku, u skladu sa Satutom Univerziteta u Beogradu i Pravilnikom o doktorskim studijama na Univerzitetu u Beogradu. Sadrži ukupno 109 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 8 tabela i 57 grafikona i 20 slika; prvih 7 slika (ilustracija) je preuzeto i prevedeno iz naučne literature koja je pravilno citirana u tekstu i u spisku referenci. Doktorska disertacija sadrži još: sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji, biografiju doktoranda, Izjavu o autorstvu, Izjavu o istovetnosti štampane i elektronske verzije dokorskog rada i Izjavu o korišćenju.

U **Uvodu** su opisani definicija i značaj procesa biološkog starenja, sa posebnim akcentom na starenje kardiovaskularnog sistema i osvrtnom na socioepidemiološke podatke. Opisane su teorije o razvoju promena na kardiovaskularnom sistemu uslovljene procesom starenja, uz posebno naglašavanje promena koje nastaju usled arterioskleroze i ateroskleroze. Navedeni su najčešći epidemiološki podaci značajni za razvoj arterioskleroze i ateroskleroze. Dat je detaljan opis uticaja navedenih procesa na razvoj morfoloških i funkcionalnih promena na arterijskim krvnim sudovima. Opisan je proces remodelovanja zida arterijskog krvnog suda uz detaljan prikaz promena koje se dešavaju pri protoku krvi kroz izmenjene arterijske krvne sudove. Kroz uvodna razmatranja opisan je i značaj koji bi pravovremena analiza promena protoka krvi imala u preventivnom i dijagnostičkom pogledu, u okviru razvoja kardiovaskularnih oboljenja. Istaknut je značaj koji različite dijagnostičke metode zasnovane na principu fotopletizmografije mogu imati u detekciji ranih promena dinamike protoka krvi u arterijskim krvnim sudovima, snimanjem višeminutnih signala protoka. U uvodu je, takođe ukazano na potencijalnu mogućnost razvoja novih matematičkih modela koji bi se mogli koristiti u analizi dobijenih signala protoka krvi u cilju detekcije ranih promena morfologije i funkcije kardiovaskularnog sistema, te je uvodnim izlaganjem postavljena dobra osnova zadatim ciljevima ove doktorske disertacije.

Ciljevi rada su precizno definisani, a sastoje se od unapređenja dizajna optičkog senzora za kontinuirano, neinvazivno merenje arterijskog talasnog oblika protoka krvi arterijskih krvnih sudova, matematičke obrade snimljenih signala korišćenjem nelinearne analize fluktuacije signala i spektralne analize, izračunavanja odnosa parametara linearne i nelinearne analize dobijenih signala u funkciji starosti ispitanika, utvrđivanja fiziološke funkcije kardiovaskularnog sistema karakteristične za odgovarajuće starosne kategorije zdravih ispitanika, pripadnika opšte populacije, poređenje kardiovaskularne i biološke starosti ispitanika.

U poglavlju **Materijal i metode** jasno je opisan proces unapređenja i testiranja nove verzije senzora za neinvazivno snimanje talasnih oblika arterijskog protoka krvi. Studija je bila sprovedena na zdravim ispitanicima muškog i ženskog pola uzrasta od 20 do 70 godina. Detaljno su opisani protokol pripremnog fizikalnog pregleda i intervjuja svakog ispitanika, sprovedenih u cilju otkrivanja postojanja zdravstvenih rizika, navike konzuiranja duvanskih proizvoda i učestvovanja u sportskim aktivnostima. Opisan je protokol primenjenih antropometrijskih merenja. Takođe, detaljno je opisan i postupak snimanja višeminutnih talasnih oblika arterijskog protoka krvi u oblasti leve zajedničke karotidne arterije i levog kažiprsta, uz istovremeno registrovanje EKG zapisa. Precizno je navedena celokupna

matematička analiza svih snimljenih signala. Studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu (licenca broj 1550/IX-8). Svi pacijenti bili su detaljno informisani o protokolima i ciljevima studije i dali su pisani pristanak pre uključjenja u studiju.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **Literatura** sadrži spisak od 114 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Ispitivanje uticaja procesa starenja na kardiovaskularni sistem analizom talasnih oblika arterijskog protoka krvi”, autora Biljane Đurić, konstatovano je da podudaranje teksta iznosi 9%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika. Na osnovu svega iznetog, a u skladu sa članom 8. stav 2. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu, izveštaj ukazuje na originalnost doktorske disertacije.

C) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je unapređena verzija senzora omogućila po ispitanika komforno i stabilno snimanje signala arterijskog protoka krvi, bez prisustva artefakta poreklom od kontrakcija pomoćne respiratorne muskulature.

Analiza telesne kompozicije ispitanika ukazala je da su vrednosti telesne visine i procenta telesnih mišića bile statistički značajno veće kod mlađih ispitanika u odnosu na starije, kod ispitanika oba pola. Sa druge strane, vrednosti telesne mase, indeksa telesne mase i procenta telesnih masti bile su statistički značajno veće kod starijih u odnosu na mlađe ispitanike, oba pola. Rezultati naše studije ukazali su da konzumiranje duvanskih proizvoda nije uslovalo postojanje statistički značajnih razlika u vrednostima antropometrijskih parametara između grupa pušača i nepušača kod ispitanika oba pola. Vrednosti telesne visine i procenata telesnih mišića bile su statistički značajno veće kod ispitanika ženskog pola koji su učestvovali u rekreativnim i takmičarskim sportskim aktivnostima u odnosu na fizički neaktivne ispitanice.

Vrednosti indeksa telesne mase i procenta telesnih masti bile su statistički značajno veće kod fizički neaktivnih ispitanica. U grupi ispitanika muškog pola, vrednosti procenata telesnih mišića bile su statistički značajno veće kod ispitanika koji su učestvovali u rekreativnim i takmičarskim sportskim aktivnostima u odnosu na fizički neaktivne ispitanike. Vrednosti procenta telesnih masti bile su statistički značajno veće kod fizički neaktivnih ispitanika.

Analiza parametara procene vaskularnog starenja ukazala je da se vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog krvnog pritiska, izmerene u ambulantnim uslovima, nisu statistički značajno razlikovale između starosnih kategorija, ali su pokazivale trend povećanja sa starenjem u ispitivanoj populaciji normotenzivnih ispitanika. Vrednosti odnosa brzine propagacije pulsnog talasa između stojećeg i ležećeg položaja ispitanika na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji nisu se statistički značajno razlikovale između starosnih kategorija, ali su pokazivale linearni trend porasta sa starenjem ispitanika. Takođe i vrednosti odnosa brzine propagacije pulsnog talasa između stojećeg i ležećeg položaja ispitanika na levom kažiprstu nisu se statistički značajno razlikovale između starosnih kategorija, ali su pokazivale linearni trend porasta sa starenjem ispitanika. Strmiji porast vrednosti odnosa brzine propagacije pulsnog talasa između stojećeg i ležećeg položaja na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji i na levom kažiprstu sa starenjem ispitanika, uočen je u grupi ispitanika koji su konzumirali duvanske proizvode. Apsolutne vrednosti varijabilnosti srčane frekvencije niske frekvencije (LF) i apsolutne vrednosti varijabilnosti srčane frekvencije visoke frekvencije (HF) nisu se značajno razlikovale između starosnih kategorija ispitanika, ali su pokazivale trend linearnog opadanja sa starenjem u ispitivanoj populaciji. Ispitanici koji su konzumirali duvanske proizvode imali su strmiji trend opadanja vrednosti LF sa starenjem, dok su vrednosti HF u navedenoj populaciji pokazivale trend linearnog porasta. Vrednosti odnosa LF/HF nisu se statistički značajno razlikovale između starosnih kategorija, ali su pokazivale blagi porast sa starenjem ispitanika, sa strmijim porastom među ispitanicima muškog pola. U populaciji pušača vrednosti odnosa LF/HF pokazivale su linearno opadanje sa starenjem ispitanika. Ispitanici mlađi od 50 godina imali su statistički značajno veće vrednosti skalarnog koeficijenta α_1 u odnosu na starije ispitanike. Skalarni koeficijent α_1 eksponencijalno je opadao sa starošću ispitanika u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Kod ispitanika ženskog pola trend promene vrednosti α_1 pokazivao je eksponencijalni pad, dok je u populaciji ispitanika muškog pola trend opadanja bio linearan. Konzumiranje duvanskih proizvoda nije uticalo na trend opadanja vrednosti skalarnog koeficijenta α_1 sa starenjem ispitanika. Vrednosti skalarnog koeficijenta α_2 bile su statistički značajno veće kod ispitanika starijih od 50 godina. Skalarni koeficijent α_2 linearno je rastao sa starošću ispitanika u ukupnoj ispitivanoj

populaciji. Trend porasta vrednosti skalarnog koeficijenta α_2 nije se statistički značajno razlikovao u odnosu na pol ispitanika, dok je trend porasta njegove vrednosti bio veći u populaciji nepušača u odnosu na pušače. Odnos skalarnih koeficijenata α_1/α_2 bio je statistički značajno veći kod ispitanika mlađih od 50 godina. Odnos skalarnih koeficijenata α_1/α_2 pokazivao je trend ekponencionalnog opadanja sa starošću ispitanika u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Eksponencijalni trend opadanja postojao je kod ispitanika ženskog pola, dok su ispitanici muškog pola pokazivali linearni trend opadanja. Konzumiranje duvanskih proizvoda nije uticalo na vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 . Takođe, odnos skalarnih koeficijenata pokazivao je spektar vrednosti karakterističan za starosne kategorije: mlađi odrasli - vrednosti isključivo veće od 1, srednjovečni odrasli - vrednosti manje i veće od 1 i stariji odrasli - vrednosti isključivo manje od 1. Skalarni koeficijenti dobijeni analizom fluktuacije signala bez trenda pokazivali su najznačajnije promene vrednosti sa starenjem u populaciji zdravih ispitanika uzrasta od 20 do 70 godina, u poređenju sa ostalim parametrima praćenja starenja kardiovaskularnog sistema. Takođe, učešće u organizovanoj, programiranoj i kontrolisanoj fizičkoj aktivnosti predstavljalo je prediktor nastupanja povoljnih vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 (vrednosti veće od 1).

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Razvijanje unapređene verzije optičkog senzora za snimanje višeminutnih talasnih oblika arterijskog protoka krvi, omogućilo je uklanjanje artefakata koji su postojali prilikom primene ranije razvijenog optičkog senzora i dobijanje signala adekvatnih za primenu nelinearne analize fluktuacije signala (Žikić D, 2008). Navedene promene parametara telesne kompozicije uslovljene procesom biološkog starenja ispitanika, potvrđene su brojnim podacima u literaturi. Rezultati longitudinalne studije praćenja telesne visine tokom starenja ispitanika sprovedene u Velikoj Britaniji (English Longitudinal Study of Aging - ELSA) ukazali su na pojavu smanjenja telesne visine kod ispitanika oba pola (Fernihough and McGovern, 2015). Promene vrednosti telesne mase ispitanika u pravcu njenog povećanja i sa tendencijom centralne distribucije masnog tkiva, sa starenjem dokazane su i u studijama Schorr i saradnika (2018), Kapoor, Collazo-Clavell i Faubion (2017) i Ponti i saradnika (2020). Smanjenje mase mišićnog tkiva sa starenjem ispitanika u doktorskoj disertaciji bilo je u saglasnosti sa rezultatima Kapoor, Collazo-Clavell i Faubion (2017) i Gustafsson i Ulfhake (2021). Linearno povećanje vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska sa starenjem ispitanika potvrđeno je u više različitih studija, sa akcentom na povećanje incidencije pojave hipertenzije u populaciji ispitanika starijih od 50 godina (Whelton i saradnici 2018, Randavie i

saradnici 2021, Aparicio i saradnici 2021). Iako hipertenzivni ispitanici nisu bili uključeni u studiju disertacije, linearni trend porasta arterijskog pritiska bio je prisutan u ispitivanoj populaciji. Snimanje talasnih oblika arterijskog protoka krvi u cilju praćenja uticaja procesa starenja na kardiovaskularni sistem, zastupljeno je u literaturi u oblasti analize brzine propagacije pulsog talasa. U ovoj doktorskoj disertaciji istraživana je promena vrednosti odnosa brzina propagacije pulsni talasa između dva položaja u različitim strasnim grupama, dobijeni rezultati porasta vrednosti u saglasnosti su sa rezultatima dostupnim u literaturi. Naime, progresivno povećanje brzine propagacije pulsog talasa sa starenjem ispitanika pokazano je u više studija i u saglasnosti je sa rezultatima dobijenim u ovom istraživanju (Simmonds, Meiselman i Baskurt, 2013; Kozakova i saradnici 2015; Diaz i saradnici 2018; Charlton i saradnici, 2022). Uticaj procesa starenja na vrednosti parametara varijabilnosti srčane frekvencije bio je tema više istraživanja u proteklih nekoliko godina (Voss i saradnici, 2015; Tan i saradnici., 2019; Choi, Cha i Park, 2020). Sve navedene studije polazile su od hipoteze da sa procesom starenja dolazi do opadanja vrednosti parametara varijabilnosti srčane frekvencije, sa čim su u saglasnosti i rezultati ove disertacije. Nelinearna analiza fluktuacije signala je prema podacima iz literature korišćena u analizi fluktuacije vremenskih intervala između sukcesivnih srčanih ciklusa, dok primena na signale talasnog oblika protoka krvi do sada nije primenjivana. Nelinearna analiza fluktuacije signala je u literaturi primenjena prevažno u cilju analize varijabilnosti srčane frekvencije (Peng i saradnici, 1995; Rojo-Alvarez i saradnici, 2007; De Souza i saradnici, 2014; Platiša i saradnici, 2019; Facioli i saradnici., 2021; Mizobuchi i saradnici., 2021). Vrednosti faktora skaliranja α_1 i α_2 korišćene su pri tom u cilju procene uticaja srčane insuficijencije na vremenske intervale između sukcesivnih srčanih otkucaja, pri čemu su različite studije dobijale kontradiktorne rezultate. Platiša i saradnici su u svojoj studiji pokazali da vrednosti skalarnog koeficijenta α_1 rastu u populaciji pacijenata sa srčanom insuficijencijom u odnosu zdrave kontrole, dok su Mizobuchi i saradnici pokazali postojanje većih vrednosti α_1 kod zdravih ispitanika. Facioli i saradnici pratili su promene skalarnih faktora tokom submaksimalnog testa fizičkim opterećenjem i dobili rezultate koji ukazuju na povećanje vrednosti skalarnih faktora α_1 i α_2 nakon završetka testa opterećenja. Esen i saradnici (2009) poredili su vrednosti skalarnih koeficijenata između populacije košarkaša i sedentarnih kontrola, pokazavši niže vrednosti parametara u populaciji sportista. Navedeni rezultati nisu bili u saglasnosti sa rezultatima dobijenim u ovoj doktorskoj disertaciji.

E) Objavljen rad koji čini deo doktorske disertacije

Djuric B., Suzić S., Stojadinović B., Nestorović Z., Ivanović M., Suzić-Lazić J., Nešić D., Mazić S., Tenne T., Zikich D., Zikic D. An improved design of optical sensor for long-term measurement of arterial blood flow waveform. Biomed Microdevices 2017; 19(48), pp. 4-9. doi: 10.1007/s10544-017-0196-x M22, IF 2,007.

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Ispitivanje uticaja procesa starenja na kardiovaskularni sistem analizom talasnih oblika arterijskog protoka krvi“ dr Biljane Đurić, predstavlja studiju primene nelinearne analize fluktuacije signala na višeminutne signale talasnih oblika arterijskog protoka krvi u cilju detekcije promena na kardiovaskularnom sistemu nastalih pod uticajem procesa biološkog starenja u populaciji zdravih ispitanika.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dobijene rezultate eksperimentalnog istraživanja kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Biljane Đurić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Beograd, 04.07.2022. godine

Članovi komisije:

Prof. dr Sanja Mazić

Mentor:

Prof. dr Dejan Nešić

Prof. dr Nebojša Radovanović

Prof. dr Otto Barak
