

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

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана
08.06.2026. године, број 7/XVII-2/3-МР, именована је комисија за оцену завршене
докторске дисертације под насловом:

**„Испитивање удружености полиморфизама гена регулатора васкуларне хомеостазе
са ризиком од развоја тешких компликација и исходом код хируршких пацијената са
секундарним перитонитисом“**

кандидата асист. др Милице Рашић, запослене на Институту за хуману генетику,
Медицинског факултета Универзитета у Београду.

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Нела Максимовић	Ванредни професор	Хумана генетика	МФУБ
др Кристина Доклестић Васиљев	Ванредни професор	Хирургија са анестезиологијом – општа хирургија	МФУБ

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Татјана Дамњановић	Редовни професор	Хумана генетика	МФУБ
др Бојан Јовановић	Ванредни професор	Хирургија са анестезиологијом – анестезиологија	МФУБ
др Дејан Иванов	Редовни професор	Хирургија са анестезиологијом – општа хирургија	Медицински факултет Нови Сад

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 асист. др Милице Н. Рашић написана је на укупно 63 нумерисане
странице основног текста и подељена је на следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања,
Испитаници и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. У дисертацији се

налазе укупно 24 табеле и 8 слика. Докторска дисертација садржи и сажетак на српском и енглеском језику, захвалницу, податке о менторима и члановима комисије, прилог са списком скраћеница и биографију кандидата.

У **Уводу** су најпре приказани дефиниција, класификација, етиологија, епидемиологија, клиничка слика, дијагностика и савремени принципи лечења перитонитиса, са посебним освртом на секундарни перитонитис као једно од најтежих стања у ургентној абдоминалној хирургији. Детаљно су описане најзначајније системске компликације секундарног перитонитиса, укључујући сепсу и септички шок, синдром мултиорганске дисфункције, мултиорганску инсуфицијенцију и акутни респираторни дистрес синдром, као и друге системске, локалне и регионалне компликације.

Посебан део **Увода** посвећен је молекуларној и наследној основи настанка тешких компликација секундарног перитонитиса. Приказани су значај васкуларне хомеостазе и ендотелне дисфункције, улога азот-моноксида и система ренин–ангиотензин–алдостерон, као и значај оксидативног и нитрозативног стреса у развоју микроваскуларних поремећаја и оштећења органа. Образложена је улога гена кандидата који учествују у регулацији васкуларног тонуса, функције ендотела и инфламаторног одговора. Детаљно су представљене структура и функција гена *NOS2*, *NOS3* и *ACE*, као и функционални и клинички значај полиморфизама ових гена анализираних у дисертацији.

Циљеви истраживања су јасно и прецизно дефинисани. Обухватили су утврђивање учесталости генотипова и алела изабраних полиморфизама гена *NOS2*, *NOS3* и *ACE* код хируршких пацијената са секундарним перитонитисом, као и испитивање њихове повезаности са развојем тешких компликација и исходом лечења ових пацијената.

У поглављу **Испитаници и методе** описана је испитивана група од 202 одрасла пацијента са секундарним перитонитисом, лечена на Клиници за ургентну хирургију Клиничког центра Србије. Јасно су наведени критеријуми за укључивање и искључивање из истраживања, начин прикупљања клиничких и лабораторијских података и дефиниције праћених компликација и исхода. Као кључни исходи праћени су развој сепсе, акутног респираторног дистрес синдрома, синдрома мултиорганске дисфункције, мултиорганске инсуфицијенције и интрахоспитални морталитет. Приказан је и начин процене тежине болести применом АРАСНЕ II скорa и Манхајм перитонитис индекса. Молекуларно-генетичка испитивања спроведена су у лабораторији Института за хуману генетику Медицинског факултета Универзитета у Београду. Детаљно су описани изолација геномске ДНК методом изољавања, као и поступци генотипизације полиморфизама гена *NOS2*, *NOS3* и *ACE* применом конвенционалне полимеразне ланчане реакције, *PCR* методе уз рестрикциону дигестију и *PCR* методе у реалном времену. Наведене су и статистичке методе коришћене за анализу података.

У поглављу **Резултати** систематично су приказане демографске, клиничке и лабораторијске карактеристике испитаника, учесталост праћених компликација и исхода,

као и поређење пацијената са повољним и неповољним клиничким током. Посебно су приказане учесталости генотипова и алела анализираних полиморфизама гена *NOS2*, *NOS3* и *ACE*, и повезаност са развојем тешких компликација и интрахоспиталним морталитетом. Резултати униваријантних и мултиваријантних анализа приказани су прегледно, а посебан део поглавља посвећен је анализи хаплотипова гена *NOS3*.

Дискусија је написана јасно и прегледно, уз критичко поређење добијених резултата са налазима претходних истраживања. Посебно су разматрани значај ендотелне дисфункције и поремећене регулације азот-моноксида у развоју тешких компликација секундарног перитонитиса, као и потенцијални функционални ефекти испитиваних полиморфизама гена *NOS2*, *NOS3* и *ACE*. Детаљно је анализирана повезаност полиморфизма *NOS3* с.-786T>C са развојем синдрома мултиорганске дисфункције и мултиорганске инсуфицијенције, као и значај хаплотипа T4bG у односу на развој мултиорганских компликација и сепсе. Размотрени су и резултати који нису показали статистички значајну повезаност са праћеним исходима, као и ограничења спроведеног истраживања.

У поглављу **Закључци** таксативно су приказани најважнији налази истраживања.

Коришћена **литература** садржи списак од 150 референци.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају програма *iThenticate*, којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације под називом „Испитивање удружености полиморфизама гена регулатора васкуларне хомеостазе са ризиком од развоја тешких компликација и исходом код хируршких пацијената са секундарним перитонитисом“, ауторке асист. др Милице Н. Рашић, констатује се да утврђено подударање текста износи 11%.

Увидом у извештај ментора утврђено је да је наведени степен подударности последица претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације као и подударности у стандардно присутним деловима докторских дисертација. Уочена подударања највећим делом односе се на: навођење цитата, уобичајених скраћеница, стручних термина, општих фраза, институција, општих места и података, 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).

На основу детаљног увида у извештај програма *iThenticate*, Комисија закључује да утврђена подударања не указују на неовлашћено преузимање туђег текста, већ су последица употребе стандардне стручне и методолошке терминологије, навођења општеприхваћених дефиниција и поступака, као и укључивања претходно публикованих

результата истраживања ауторке. Сходно томе, резултати провере оригиналности потврђују да докторска дисертација представља самосталан и оригиналан научни рад.

Ц) Кратак опис постигнутих резултата

У оквиру ове докторске дисертације испитиване су учесталости генотипова и алела полиморфизама гена регулатора васкуларне хомеостазе, као и њихова повезаност са развојем тешких компликација и исходом лечења код хируршких пацијената са секундарним перитонитисом. Истраживањем су обухваћена 202 одрасла пацијента са секундарним перитонитисом насталим услед перфорације шупљег органа. Анализирани су полиморфизам *NOS2* с.1823C>T (rs2297518), три полиморфизма гена *NOS3*: с.-786T>C (rs2070744), *VNTR 4a/4b* (rs61722009) и с.894G>T (rs1799983), као и *ACE I/D* полиморфизам (rs4646994). Генотипизација је спроведена применом конвенционалне *PCR* методе, *PCR* методе уз рестрикциону дигестију и *PCR* методе у реалном времену. Као клинички исходи праћени су развој синдрома акутног респираторног дистреса (АРДС), синдрома мултиорганске дисфункције (МОДС), мултиорганске инсуфицијенције (МОФ), сепсе и интрахоспитални морталитет.

У испитиваној групи, сепса је регистрована код 20 пацијената (9,9%), МОДС код 29 (14,4%), МОФ код 26 (12,9%), АРДС код 26 (12,9%), док је смртни исход забележен код 26 пацијената (12,9%). Најмање једна тешка компликација током болничког лечења забележена је код 34 пацијента (16,8%). Пацијенти код којих су се развиле тешке компликације били су значајно старији и имали су више вредности *APACHE II* скорa и Манхајм перитонитис индекса, као и дужи боравак у јединици интензивног лечења и дужу укупну хоспитализацију у односу на пацијенте без компликација. Код њих су забележене и значајно више вредности урее и креатинина. Расподела пола није се значајно разликовала између група, док је утврђена значајна разлика у односу на извор секундарног перитонитиса.

Утврђене су учесталости генотипова и алела свих испитиваних полиморфизама гена *NOS2*, *NOS3* и *ACE*. У униваријантној анализи генотип *GG* полиморфизма *NOS2* с.1823C>T био је чешћи код пацијената са АРДС-ом и МОДС-ом у поређењу са пацијентима без ових компликација. Међутим, утврђене повезаности нису задржале статистичку значајност након корекције на вишеструка тестирања, односно након укључивања других релевантних клиничких фактора у мултиваријантне моделе.

Најзначајнији резултат истраживања представља утврђена повезаност полиморфизма *NOS3* с.-786T>C (rs2070744) са развојем МОДС-а и МОФ-а. Генотип *TT* био је значајно чешћи код пацијената са МОДС-ом и МОФ-ом у односу на пацијенте без ових компликација. Након корекције на вишеструка тестирања, повезаност са МОФ-ом остала је статистички значајна, док је за МОДС уочен тренд ка повећаном ризику.

У мултиваријантним моделима логистичке регресије, прилагођеним за пол, старост, извор перитонитиса и *APACHE II* скор, *TT* генотип полиморфизма *NOS3* с.-786Т>С остао је независан предиктор развоја обе мултиорганске компликације. Носиоци *TT* генотипа имали су 3,67 пута веће шансе за развој МОДС-а (OR=3,67; 95% CI: 1,02–13,19; $p=0,047$) и готово пет пута веће шансе за развој МОФ-а (OR=4,86; 95% CI: 1,56–15,13; $p=0,006$) у односу на носиоце *C* алела. Старија животна доб и више вредности *APACHE II* скорa такође су се издвојиле као значајни независни предиктори развоја МОДС-а и МОФ-а.

Анализа појединачних полиморфизама није показала статистички значајну повезаност са развојем сепсе. Међутим, анализа хаплотипова формираних на основу три полиморфизма гена *NOS3* (rs2070744, rs61722009 и rs1799983) показала је да је хаплотип *T4bG* био статистички значајно чешћи код пацијената код којих су се развили МОДС, МОФ и сепса у односу на пацијенте без наведених компликација (за све је $p<0,05$). Ови налази указују на могућу повезаност овог хаплотипа са повећаном склоношћу ка развоју тешких системских компликација секундарног перитонитиса.

У односу на интрахоспитални морталитет, није утврђена статистички значајна повезаност ни са једним од појединачно анализираних полиморфизама гена *NOS2*, *NOS3* и *ACE*. У целини, добијени резултати указују да би генске варијанте *NOS3*, посебно полиморфизам с.-786Т>С и хаплотип *T4bG*, могле бити повезане са индивидуалном склоношћу ка развоју тешких мултиорганских и системских компликација код пацијената са секундарним перитонитисом.

Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Резултати ове докторске дисертације потврђују да је клинички ток секундарног перитонитиса одређен сложеним међудејством тежине основне болести, карактеристика пацијента, извора инфекције и индивидуалног одговора домаћина. Пацијенти код којих су се развиле тешке компликације били су значајно старији и имали су више вредности *APACHE II* скорa и Манхајм перитонитис индекса, као и више вредности урее и креатинина. Ови налази су у складу са резултатима претходних истраживања, која су показала да старија животна доб, већа почетна тежина болести и израженија органска дисфункција представљају значајне факторе ризика за развој компликација и неповољан исход код пацијената са тешким интраабдоминалним инфекцијама (Koperna, 2001; Salamone и сар., 2016; Sartelli и сар., 2021).

Патофизиолошку основу системских компликација секундарног перитонитиса чине ендотелна дисфункција, поремећај микроциркулације и дисбаланс механизма који регулишу васкуларни тонус, пермеабилност и хемостазу. Савремена истраживања указују да ендотелна активација има централну улогу у прогресији сепсе и развоју мултиорганске дисфункције (Raia и Zafarani, 2022; Tang и сар., 2024). У овим процесима посебан значај има сигнални пут азот-мооксида (NO), због чега су гени *NOS2* и *NOS3* препознати као

биолошки оправдани кандидати за испитивање наследне склоности ка развоју тешких компликација (Fernandes и Assreuy, 2008; Förstermann и Sessa, 2012; Spiller и сар., 2019; Singh и сар., 2022).

Најзначајнији резултат ове дисертације представља повезаност полиморфизма NOS3 с.-786T>C (rs2070744) са развојем МОДС-а и МОФ-а. TT генотип био је значајно чешћи код пацијената са овим компликацијама и задржао је статистичку значајност у мултиваријантним моделима прилагођеним за пол, старост, извор перитонитиса и APACHE II скор. Овај налаз указује да уочена повезаност није само последица веће почетне тежине болести, већ да наведена генска варијанта може независно допринети склоности ка развоју мултиорганских компликација.

Претходне клиничке студије у којима је испитиван полиморфизам NOS3 с.-786T>C код пацијената са сепсом дале су неуједначене резултате. Zhu и сарадници (2010) нису утврдили значајну повезаност ове варијанте са тежином клиничког тока и исходом код пацијената са тешком сепсом, док Ma и сарадници (2011) нису показали њену повезаност са степеном органске дисфункције или морталитетом. Насупрот томе, Özkan и сарадници (2021) су у студији случајева и контрола показали да су TC генотип и C алел били повезани са већом подложношћу настанку сепсе.

Разлике између резултата ове дисертације и појединих претходних истраживања могу се објаснити различитим дизајном студија, карактеристикама испитиваних популација и избором крајњих исхода (Zhu и сар., 2010; Ma и сар., 2011; Özkan и сар., 2021). Наведене студије су најчешће испитивале подложност настанку сепсе или смртни исход у хетерогеним групама критично оболелих пацијената, док је у овој дисертацији анализирана склоност ка развоју прецизно дефинисаних мултиорганских компликација у релативно хомогеној групи хируршких пацијената са секундарним перитонитисом.

Иако се C алел полиморфизма NOS3 с.-786T>C у функционалним истраживањима најчешће повезује са смањеном промоторском активношћу и нижом експресијом гена NOS3, налаз ове дисертације показује да се улога азот-моноксида у тешким инфекцијама не може свести на једноставан однос између његове повећане и смањене продукције (Nakayama и сар., 1999; Oliveira-Paula и сар., 2016; Leineweber и сар., 2017).. Ефекат промоторске варијанте вероватно зависи од интензитета системске инфламације, степена оксидативног стреса и очуваности ендотелне регулације. Због тога се различит значај T и C алела у појединим студијама може посматрати у контексту различитих клиничких популација и испитиваних исхода.

Анализа хаплотипова гена NOS3 додатно је подржала значај овог сигналног пута. Хаплотип T4bG био је статистички значајно чешћи код пацијената са МОДС-ом, МОФ-ом и сепсом. У претходним функционалним истраживањима показано је да ефекат промоторске варијанте с.-786T>C на транскрипциону активност гена NOS3 може зависити од варијанте интронског 4a/4b полиморфизма са којом се заједно наслеђује (Wang и сар., 2002; Oliveira-Paula и сар., 2016). У студији Metzger и сарадника (2007) одређени

хаплотип гена *NOS3* био је повезан са нижим концентрацијама нитрита у плазми, што указује да комбинације варијанти могу утицати на показатеље метаболизма *NO*. Са клиничког становишта, *Özkan* и сарадници (2021) су показали да се расподела хаплотипова гена *NOS3* разликовала између пацијената са сепсом и здравих контрола, али се конкретни хаплотипови повезани са ризиком нису подударали са резултатима ове дисертације. Ова неуједначеност може бити последица популационих разлика у структури хаплотипова, различитих комбинација анализираних варијанти и различито дефинисаних клиничких исхода. Налаз хаплотипа *T4bG* у овој дисертацији стога представља допуну главном резултату за полиморфизам *NOS3* с.-786T>C у контексту мултиорганских компликација.

За друга два испитивана полиморфизма гена *NOS3*, *VNTR 4a/4b* (rs61722009) и с.894G>T (rs1799983), није утврђена појединачна повезаност са анализираним компликацијама или интрахоспиталним морталитетом. Литературни подаци о овим варијантама такође су неуједначени. У појединим студијама полиморфизам с.894G>T био је повезан са израженијом органском дисфункцијом, већим морталитетом или склоношћу ка хипотензији током бактеријемје изазване бактеријом *Escherichia coli* (*Huttunen* и сар., 2009; *Ma* и сар., 2011), док друга истраживања нису потврдила његову повезаност са тежином и исходом сепсе (*Zhu* и сар., 2010; *Özkan* и сар., 2021). Резултати ове дисертације указују да ове варијанте, посматране појединачно, вероватно немају главну улогу у развоју тешких компликација секундарног перитонитиса.

Полиморфизам *NOS2* с.1823C>T (rs2297518) у униваријантним анализама био је повезан са развојем АРДС-а и МОДС-а, али ове повезаности нису задржале статистичку значајност након корекције на вишеструка тестирања, односно након мултиваријантног прилагођавања. У једној клиничкој студији *Wang* и сарадника (2013), носиоци *A* алела полиморфизма *NOS2* rs2297518 имали су већу учесталост септичког шока, док је у овој дисертацији *GG* генотип био чешћи код пацијената са АРДС-ом и МОДС-ом у униваријантној анализи. Разлика може бити последица различитих испитиваних популација и исхода. Изостанак независне повезаности у овој дисертацији указује да је евентуални ефекат ове варијанте вероватно слабији од утицаја клиничких фактора и да захтева проверу у већим групама пацијената.

ACE I/D полиморфизам није био повезан са развојем АРДС-а, МОДС-а, МОФ-а, сепсе или интрахоспиталним морталитетом. Овај налаз је у складу са резултатима појединих студија код пацијената са тешком сепсом, у којима такође није потврђена повезаност *ACE I/D* полиморфизма са развојем тешких компликација, сепсом изазваног АРДС-а или морталитетом (*Villar* и сар., 2008; *Tsantes* и сар., 2012). Са друге стране, поједине мета-анализе указале су на могућу повезаност овог полиморфизма са подложношћу настанку сепсе, али не и са смртним исходом, док је у студијама пацијената са АРДС-ом *D* алел повезиван са већим ризиком од морталитета (*Hou* и сар., 2015; *Deng* и сар., 2015).

Одсуство повезаности испитиваних полиморфизама са интрахоспиталним mortalитетом у складу је са схватањем да је смртни исход код секундарног перитонитиса резултат сложене интеракције старости, коморбидитета, тежине болести, извора инфекције, правовремености хируршке санације и примењеног лечења. Утицај појединачних гена може бити лакше уочљив у односу на специфичне патофизиолошке исходе, као што су МОДС и МОФ, него у односу на mortalитет као крајњи и вишеструко условљен исход.

У целини, резултати ове докторске дисертације допуњују досадашња сазнања о улози гена који регулишу васкуларну хомеостазу у тешким инфекцијама. Посебан допринос представља утврђивање независне повезаности *TT* генотипа полиморфизма *NOS3* с.-786Т>С са развојем МОДС-а и МОФ-а, као и повезаности хаплотипа *T4bG* са МОДС-ом, МОФ-ом и сепсом у специфичној популацији хируршких пацијената са секундарним перитонитисом. Добијени резултати подржавају претпоставку да наследне разлике у регулацији ендотелне функције и сигналног пута азот-монооксида могу модификовати ризик од развоја тешких компликација, при чему је за потврду њиховог клиничког значаја потребно спровести већа и независна истраживања.

Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације

Оригинални научни рад:

Rasic M, Maksimovic N, Grk M, Dusanovic Pjevic M, Rasic P, Svircev M, Damnjanovic T, Perovic D, Djuranovic Uklein A, Stojanovski N, Pesic M, Novakovic I, Doklestic Vasiljev K. Association of NOS Gene Polymorphisms with Sepsis-Related Complications in Secondary Peritonitis. Int J Mol Sci 2025; 26(21):10306. doi:10.3390/ijms262110306. **M21 IF4.9**

Мини-прегледни научни рад:

Rašić M, Maksimović N, Doklešić Vasiljev K. The influence of gene polymorphisms on the susceptibility to sepsis and septic shock in surgical patients with secondary peritonitis. Medicinski podmladak. 2028;79(2). doi:10.5937/mp79-55991.

Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке

Истраживање у оквиру докторске дисертације асист. др Милице Н. Рашић спроведено је у складу са важећим етичким принципима, уз сагласност Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 30.09.2021. под бројем: 1322/IX-71 и Етичког одбора Клиничког центра Србије, од дана 13.12.2012. под бројем: 5030/2.

Г) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација под називом „Испитивање удружености полиморфизама гена регулатора васкуларне хомеостазе са ризиком од развоја тешких компликација и исходом код хируршких пацијената са секундарним перитонитисом“, кандидаткиње асист. др Милице Н. Рашић, представља оригиналан научни допринос у сагледавању наследних

чиниоца који могу утицати на индивидуалну склоност ка развоју тешких системских компликација секундарног перитонитиса.

Посебан значај ове дисертације огледа се у испитивању улоге гена који регулишу васкуларну хомеостазу, ендотелну функцију и сигнални пут *NO* у настанку АРДС-а, МОДС-а, МОФ-а, сепсе и смртог исхода код јасно дефинисане групе хируршких пацијената са секундарним перитонитисом.

У оквиру истраживања анализирани су полиморфизми гена *NOS2*, *NOS3* и *ACE*, применом одговарајућих молекуларно-генетичких метода, уз истовремено праћење релевантних клиничких и лабораторијских параметара. На овај начин омогућена је интегрисана анализа односа између наследних карактеристика пацијената, тежине основне болести и развоја клинички значајних компликација.

Најзначајнији научни допринос дисертације представља утврђивање повезаности полиморфизма *NOS3* с.-786T>C (rs2070744) са развојем мултиорганских компликација. *TT* генотип овог полиморфизма издвојио се као независан предиктор развоја МОДС-а и МОФ-а, након прилагођавања за пол, старост, извор перитонитиса и АРАСНЕ II скор. Посебно је значајан налаз да су носиоци *TT* генотипа имали готово петоструко веће шансе за развој МОФ-а у односу на носиоце *C* алела. Тиме је показано да уочена повезаност није само последица почетне тежине болести и других познатих клиничких фактора, већ да варијабилност гена *NOS3* може самостално доприносити склоности ка развоју мултиорганске дисфункције и инсуфицијенције.

Додатни научни допринос представља анализа комбинованог ефекта три полиморфизма гена *NOS3*. Утврђено је да је хаплотип *T4bG* значајно чешћи код пацијената са МОДС-ом, МОФ-ом и сепсом. Овај налаз указује да анализа комбинације функционално повезаних варијанти може пружити потпунији увид у наследну основу поремећаја ендотелне функције него анализа појединачних полиморфизама. Истовремени налази за полиморфизам с.-786T>C и хаплотип *T4bG* подржавају значај варијабилности гена *NOS3* и регулације ендотелне азот-моноксид-синтазе у настанку тешких компликација секундарног перитонитиса.

Повезаности полиморфизма *NOS2* с.1823C>T са АРДС-ом и МОДС-ом, уочене у униваријантним анализама, нису потврђене након статистичког прилагођавања, док за појединачне полиморфизме *NOS3 VNTR 4a/4b*, *NOS3* с.894G>T и *ACE I/D* није утврђена значајна повезаност са праћеним компликацијама и исходом. Ниједан од испитиваних полиморфизама није био значајно повезан са интрахоспиталним морталитетом. Ови налази указују да утицај појединачних гена може бити израженији у односу на специфичне патофизиолошке исходе, као што су МОДС и МОФ, него у односу на смртни исход, који је условљен бројним клиничким и терапијским чиниоцима.

Добијени резултати проширују постојећа сазнања о генској основи индивидуалног одговора на тешке интраабдоминалне инфекције и указују да наследна варијабилност у

регулацији ендотелне функције и сигналног пута азот-моноксида може допринети разликама у ризику од развоја мултиорганских компликација. Налази ове дисертације могу представљати основу за будућа истраживања усмерена ка потврђивању улоге варијанти гена *NOS3* у већим и независним групама пацијената, као и ка њиховом потенцијалном укључивању, заједно са клиничким показатељима, у моделе ране процене ризика. За утврђивање њихове непосредне клиничке применљивости неопходна су даља мултицентрична и функционална истраживања.

Ова докторска дисертација урађена је у складу са принципима научноистраживачког рада. Циљеви истраживања су јасно и прецизно дефинисани, примењене молекуларно-генетичке и статистичке методе одговарају постављеним циљевима, а резултати су систематично приказани, критички размотрени и упоређени са релевантним подацима из литературе. Из добијених резултата изведени су одговарајући и научно утемељени закључци.

На основу свега наведеног, имајући у виду оригиналност истраживања, значај добијених резултата и досадашњи научни рад кандидаткиње, Комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију асист. др Милице Н. Рашић под називом „Испитивање удружености полиморфизама гена регулатора васкуларне хомеостазе са ризиком од развоја тешких компликација и исходом код хируршких пацијената са секундарним перитонитисом“ и одобри њену јавну одбрану ради стицања академског назива доктора медицинских наука.

У Београду, _____.

Чланови Комисије:

Проф. др Татјана Дамњановић

Проф. др Бојан Јовановић

Проф. др Дејан Иванов

Ментори:

Проф. др Нела Максимовић

Проф. др Кристина Доклестић Васиљев
