

НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА

УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 07.07.2026. године, број 7/XVIII-2/2, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„Идентификација инфективних агенаса у неатеросклеротским деловима коронарних артерија, унутрашње грудне артерије и аорте код болесника са коронарном болешћу”

кандидата др Далиле Шачић Османовић, запослене на Клиници за кардиологију Универзитетског клиничког центра Србије у Београду.

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Софија Глумац	Ванредни професор	Патологија	МФУБ
др Светозар Путник	Редовни професор	Кардиохирургија	МФУБ
др Јелена Милашин	Редовни професор	Хумана генетика	СФУБ

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Ивана Недељковић	Редовни професор	Интерна медицина-Кардиологија	МФУБ
др Милена Радуновић	Доцент	Микробиологија и имунологија	СФУБ
др Бисерка Вукомановић Ђурђевић	Ванредни професор	Патологија	МФ ВМА Универзитета одбране у Београду

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

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација др Далиле Шачић Османовић написана је на укупно 98 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви истраживања, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 20 табела, 26 графика и 16 илустрација. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, податке о комисији, биографију кандидата и списак објављених радова.

У **уводу** су наведени најзначајнији подаци релевантни за научну тематику докторске дисертације. У првом делу увода кандидат приказује епидемиолошки значај кардиоваскуларних

болести и њихов утицај на морбидитет и морталитет, уз детаљно разматрање фактора ризика повезаних са развојем атеросклеротског процеса. У наставку су представљени савремени концепти атеросклерозе, са нагласком на улогу инфламације, имунолошких механизма и ћелијског стреса у њеној патогенези.

У оквиру треће целине увода анализирана је повезаност инфекције и атеросклерозе, са посебним освртом на улогу инфективних агенаса у коронарној болести. Размотрени су потенцијални механизми деловања микроорганизама *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* и *Cytomegalovirusa* у настанку и прогресији атеросклеротских промена.

Циљеви рада су прецизно дефинисани и састоје се из три целине: 1) Утврдити присуство молекула ДНК инфективних микроорганизама *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* и *Cytomegalovirusa* у макроскопски непромењеним сегментима коронарних артерија, унутрашње грудне артерије и аорте код пацијената са узнапредовалом коронарном болешћу; 2) Испитати везу између присуства и квантитативног садржаја ДНК *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* и *Cytomegalovirusa* у макроскопски непромењеним сегментима коронарних артерија, унутрашње грудне артерије и аорте са инфламаторном компонентом атеросклерозе и тежином атеросклерозе код пацијената са узнапредовалом коронарном болешћу; 3) Испитати везу присуства патогених микроорганизама (*Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* и *Cytomegalovirus*) у макроскопски непромењеним сегментима коронарних артерија, унутрашње грудне артерије и аорте са постоперативним током (појава компликација - атријална фибрилација, плеурални изливи, пнеумонија, пнеумоторакс итд.) и исходом (преживљавање или смрт) код пацијената са узнапредовалом коронарном болешћу.

У поглављу **материјал и методе** је наведено да се ради о студији пресека којом су обухваћени пацијенти са вишесудовном коронарном болешћу који су подвргнути хируршкој реваскуларизацији миокарда на Клиници за кардиохирургију Универзитетског клиничког центра Србије у Београду. За анализу су током хируршке реваскуларизације миокарда узети мали узорци дисталних делова дијагоналних грана (гране леве предње силазне коронарне артерије, енг. *left anterior descendens*, ЛАД), делова унутрашње грудне артерије (лат. *a. mammaria interna*) који се користе за пресађивање (графт) и делова аорте без макроскопски процењене атеросклеротске дегенерације.

Студија је спроведена у складу са Хелсиншком декларацијом, а одобрена је и од стране Етичког комитета Медицинског факултета, Универзитета у Београду као и од стране Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Србије. Сви пацијенти су дали писани пристанак пре укључења у студију. Одмах након биопсије узорци су стављени у бочице са формалином и транспортовани у року од 6–48 сати на Институт за патологију — „Проф. др Ђорђе Јоанновић“, Медицинског факултета Универзитета у Београду. Затим су у стерилним епруветама пребачени у ОЈ Имплантолошко-истраживачки центар - Лабораторија за генетику Стоматолошког факултета Универзитета у Београду. У циљу хистопатолошке анализе, детекције атеросклерозе и присуства инфламаторног инфилтрата, добијени узорци су калупљени у парафин и сечени на пресеке дебљине 4 μm који су бојени хематоксилин-еозин (ХЕ) методом. Хистолонка евалуација атеросклеротских промена је укључивала процену степена развоја атеросклеротских лезија.

У циљу утврђивања присуства експресије инфективних агенаса (*Cytomegalovirusa* и *Helicobacter pylori*) урађена су имунохистохемијска бојења. Коринђена су следећа антитела: анти-*Cytomegalovirus* (клон ЦЦХ2 β ДДГ9, *Agilent Technologies, Santa Clara, California*, разблажење 1:100) и анти-*Helicobacter pylori* (клон SP48, *Ventana, Tucson, AZ, USA, ready to use*). Квантификовање микроорганизама изведено је у 15 μL qPCR раствора који садржи 20 нг ДНК, 0,5 μM прајмера, 0,25

µМ ТакМан сонда, 1× ФастГене® Пробе ЦР (*NIPPON Genetics EUROPE*, Немачка) и стерилисану воду без нуклеазе. За сваки микроорганизам су коришћени специфични парови прајмера, а као контролни ген у квантификацији послужио је ген глицералдеhid 3-фосфат дехидрогеназа (ГАПДХ). Статистичким тестовима је анализирана повезаност између степена инфламације и атеросклерозе са присуством ДНК патогених микроорганизма. Такође, анализирана је повезаност појаве компликација са ДНК инфективних агенаса.

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

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

Закључци сажето приказују најважнија постигнућа која су проистекла из резултата докторске дисертације.

Коришћена **литература** садржи списак од 226 референце.

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 из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Идентификација инфективних агенаса у неатеросклеротским деловима коронарних артерија, унутрашње грудне артерије и аорте код болесника са коронарном болешћу”, аутора Далиле Шачић Османовић, констатује се да утврђено подударане текста износи 13%. Овај степен подударности последица је претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из докторске дисертације, навођења методологије истраживања, као и библиографских података о коришћеној литератури, при чему степен подударности са сваком појединачном ставком наведеном у Извештају износи 1 или мање од 1%, што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду. („Гласник Универзитета у Београду“, број 204/18).

Ц) Кратак опис постигнутих резултата

Резултати истраживања показали су присуство ДНК *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* и *Cytomegalovirusa* у макроскопски неизмењеним сегментима коронарних артерија, унутрашње грудне артерије и асцендентне аорте код болесника са коронарном артеријском болешћу лечених хируршком реваскуларизацијом миокарда.

Узорковање и PCR анализа макроскопски неатеросклеротичних артеријских сегмената открили су присуство микробне ДНК код 12 испитаника (21,4%). *Helicobacter pylori* је пронађен у осам узорка (четири из коронарне артерије, четири из унутрашње грудне артерије), *Chlamydia pneumoniae* је пронађен у четири узорка (један из коронарне артерије, три из унутрашње грудне артерије), а CMV је детектован у четири узорка (један из коронарне артерије, три из унутрашње грудне артерије) (Графикон 15). Код два пацијента PCR је показао истовремено присуство два различита патогена, док су сва три патогена пронађена код једног испитаника.

Присуство Cytomegalovirusa је статистички значајно повезано са вишим степеном атеросклерозе ($U=41,0$; $p=0,037$). За *Helicobacter pylori* и *Chlamydia pneumoniae* није потврђена статистички значајна повезаност са степеном атеросклеротских промена нити са интензитетом инфламаторног инфилтрата

Регресионом анализом утврђено је да је присуство *Helicobacter pylori* статистички значајно повезано са вишим вредностима фибриногена ($B=1,070$; $p=0,010$), вишим вредностима урее ($B=1,796$; $p=0,048$), вишим вредностима креатинина ($B=26,484$; $p=0,050$) и нижим вредностима процењене јачине гломерулске филтрације (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) ($B=-9,447$; $p=0,014$).

Присуство *Chlamydia pneumoniae* је статистички значајно повезано са нижим вредностима фибриногена ($B=-1,288$; $p=0,039$), нижим вредностима седиментације еритроцита ($B=-37,045$; $p=0,006$) и вишим вредностима урее ($B=2,914$; $p=0,037$).

Присуство CMV је било статистички значајно повезано са вишим вредностима фибриногена ($B=1,180$; $p=0,046$), вишим вредностима седиментације еритроцита ($B=44,636$; $p=0,001$) и нижим вредностима урее ($B=-4,223$; $p=0,002$).

Анализом постоперативног тока није утврђена статистички значајна повезаност присуства *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, CMV са појавом постоперативних компликација нити са клиничким исходом. Иако је уочена нешто већа учесталост *Helicobacter pylori* и *Chlamydia pneumoniae* код болесника са компликацијама, разлике нису достигле ниво статистичке значајности, док због само једног смртог исхода није било могуће спровести одговарајућу анализу mortalитета.

Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Добијени резултати докторске дисертације у великој мери су у складу са савременим сазнањима о улози хроничних инфекција у патогенези атеросклерозе, али истовремено доносе и оригиналне налазе који доприносе бољем разумевању овог комплексног процеса. Бројна истраживања указала су на могућности присуства *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* и Cytomegalovirusa у атеросклеротски измењеним крвним судовима, при чему се претпоставља да ови микроорганизми могу допринети настанку и прогресији атеросклерозе путем активације инфламаторног одговора, дисфункције ендотела и стимулације пролиферације глатких мишићних ћелија. Међутим, резултати објављених студија нису у потпуности конзистентни, а узрочна повезаност инфекције и атеросклерозе до данас није недвосмислено потврђена.

Резултати ове докторске дисертације потврђују да се ДНК испитиваних микроорганизама може детектовати не само у макроскопски неизмењеним сегментима коронарних артерија, већ и унутрашње грудне артерије, која се сматра релативно отпорном на развој атеросклерозе, као и асцендентне аорте. Овакав налаз представља значајан допринос постојећим сазнањима, будући да је највећи број досадашњих истраживања био усмерен на атеросклеротски промењене крвне судове, док су подаци о присуству инфективних агенаса у макроскопски неизмењеним артеријама ограничени.

У овој докторској дисертацији потврђена је статистички значајна повезаност присуства микроорганизама - *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, Cytomegalovirus са вредностима седиментације еритроцита и фибриногена, што подржава хипотезу да инфекција може допринети одржавању хроничног инфламаторног одговора карактеристичног за атеросклерозу.

Истовремено, одсуство статистички значајне повезаности укупног присуства патогена са степеном атеросклеротских промена у складу је са резултатима бројних нових истраживања и мета анализа, која указују да присуство микроорганизама није довољно да објасни развој или тежину атеросклеротске болести.

Посебно је значајан налаз статистички значајне повезаности CMV са вишим степеном атеросклеротских промена, што је у сагласности са појединим експерименталним и клиничким студијама које CMV издвајају као потенцијално најзначајнији инфективни фактор у прогресији атеросклерозе. Са друге стране, за *Helicobacter pylori* и *Chlamydia pneumoniae* није потврђена повезаност са степеном атеросклерозе, што одговара резултатима већих рандомизованих клиничких студија у којима ерадикација ових инфекција није довела до смањења учесталости кардиоваскуларних догађаја.

Резултати ове дисертације такође су у складу са савременом литературом која показује да присуство инфективних агенаса нема значајан утицај на непосредни постоперативни ток након хируршке реваскуларизације миокарда. У овом истраживању није утврђена статистички значајна повезаност присуства инфективних агенаса (*Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* и *Cytomegalovirus*) са појавом постоперативних компликација нити са неповољним клиничким исходом, што указује да њихово присуство вероватно нема прогностички значај у раном постоперативном периоду.

Посматрано у целини, резултати докторске дисертације потврђују део досадашњих сазнања о могућој улози хроничних инфекција у патогенези атеросклерозе, али истовремено указују да њихов значај није универзалан и да вероватно зависи од међусобног дејства инфективних, инфламаторних, генетских и традиционалних фактора ризика.

Оригиналност истраживања огледа се у испитивању присуства инфективних агенаса у макроскопски неизмењеним сегментима артерија применом молекуларних метода, чиме су добијени нови подаци који представљају значајан допринос разумевању потенцијалне улоге хроничних инфекција у развоју атеросклеротске болести.

Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације

1. Šaćić D, Tomić U, Milašin J, Putnik S, Jovanović M, Radojević Škodrić S, Glumac S. The Detection of *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* and *Cytomegalovirus* in Non-Atherosclerotic Arteries of Patients with Coronary Artery Disease. *Pathogens*. 2024 Oct25;13(11):927. doi: 10.3390/pathogens13110927. PMID: 39599480; PMCID: PMC11597713. M22 ИФ 3.3
2. Šaćić D, Glumac S, Radojević-Škodrić S. The significance of inflammation in pathogenesis, diagnosis and treatment of atherosclerosis. *Medicinski podmladak*. 2025;76(1):42-7. doi: 10.5937/mp76-48564. M52

Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке

Истраживање за докторску дисертацију др Далиле Шачић Османовић је спроведено уз сагласност Клинике за кардиохирургију Универзитетског клиничког центра Србије (датум одобрења 28.12.2021., под бројем: 1749), Етичке Комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 30.12.2021. под бројем: 1322/XII-8, Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Србије (датум

одобрења: 29.11.2024. под бројем 307/12), Института за патологију „Проф. др Ђорђе Јоанновић“, Медицинског факултета Универзитета у Београду (датум одобрења 21.05.2025., под бројем: 02-542/25), као и Стоматолошког факултета Универзитета у Београду (датум одобрења 22.05.2025. под бројем: 1032/2).

Г) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација кандидата др Далиле Шачић Османовић, под насловом „Идентификација инфективних агенаса у неатеросклеротским деловима коронарних артерија, унутрашње грудне артерије и аорте код болесника са коронарном болешћу“ представља оригиналан и савремен научни рад. Резултати спроведеног истраживања дају значајан допринос расветљавању могуће улоге инфективних агенаса у развоју коронарне болести и проширују постојећа сазнања о патогенези атеросклерозе.

Резултати докторске дисертације показују да присуство ДНК микроорганизама у крвним судовима без макроскопских атеросклеротских промена подржава претпоставку да колонизација васкуларног зида може представљати рани догађај у развоју атеросклерозе. Истовремено, добијени налази указују да само присуство инфективних агенаса није довољно за настанак атеросклеротских промена нити представља независан предиктор раног постоперативног исхода. Научни допринос дисертације огледа се и у утврђеној повезаности присуства ДНК микроорганизама са маркерима инфламације, као што су фибриноген и седиментација еритроцита, што указује на могућу повезаност раних инфламаторних процеса и прогресије атеросклерозе. Посебно је значајан налаз неочекиване повезаности присуства *Helicobacter pylori* са бубрежном дисфункцијом, који отвара могућности за даља истраживања.

Ова докторска дисертација је урађена у складу са савременим принципима научног истраживања. Циљеви су били јасно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и пажљиво структурисан, а методологија рада је била савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.

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

У Београду, 21.07.2026.

Чланови Комисије:

Проф. др Ивана Недељковић

Доц. др Милена Радуновић

Проф. др Бисерка Вукомановић Ђурђевић

Ментор 1:

Проф. др Софија Глумац

Ментор 2:

Проф. др Светозар Путник

Ментор 3:

Проф. др Јелена Милашин
