

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ - ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ – ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

Предмет: Извештај Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата маг. фарм. Дејане Видојевић,

На седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета, одржаној 13.07.2023. године, Одлуком број 1813/2 именовани су чланови Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације, кандидата маг. фарм. Дејане Видојевић, под насловом:

„ ЗНАЧАЈ ХОРМОНА ХИПОТАЛАМО_ХИПОФИЗНО АДРЕНАЛНЕ ОСОВИНЕ И ГАСНИХ АНАЛИЗА ТОКОМ СТРЕСА И ОПОРАВКА ОД СТРЕСА У ПРОЦЕНИ ТЕЖИНЕ КОРОНАРНЕ БОЛЕСТИ И СТРАТИФИКАЦИЈИ РИЗИКА“.

Комисија у саставу:

1. Др Ратко Ласица, доцент, Универзитет у Београду- Медицински факултет, Катедра за интерну медицину председник Комисије
2. Др Марин Јукић, ванредни професор, Универзитет у Београду- Фармацеутски факултет, Катедра за физиологију
3. Др Станимир Стојиљковић , редовни професор, Универзитет у Београду, Факултет спорта и физичког васпитања

прегледала је приложену дисертацију и подноси Наставно-научном већу Фармацеутског факултета Универзитета у Београду следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А. БИОГРАФИЈА КАНДИДАТА

Дејана Видојевић рођена је 24.8.1989. године у Сарајеву. У Београду је завршила основну школу и Шесту београдску гимназију (смер природно-математички). Носилац је дипломе „Вук Стефановић Караџић“. Интегрисане академске студије на Фармацеутском факултету, Универзитета у Београду уписала је школске 2008/09. године (смер дипломирани фармацеут). Дипломирала је 2014. године и стекла звање магистра фармације одбраном завршног рада на Катедри за физиологију под називом „Значај релативног односа нивоа

тестостерона и кортизола и његове промене под утицајем магнезијума код рагбиста“. Завршни рад је одбранила на Катедри за физиологију са оценом 10.

По завршетку студија, обавила је приправнички стручни стаж у апотеци јавног типа и болничкој апотеци Клиничког центра Србије и Ургентног центра. Државни испит положила је 2015. године. На Фармацеутском факултету Универзитета у Београду била је запослена од октобра 2014. године до јуна 2017. године као Сарадник у настави на катедри за Физиологију где је била укључена у извођење практичне наставе из предмета Функционална морфологија човека, као и изборног предмета Одабрана поглавља физиологије.

Докторске академске студије, модул Фармакологија, уписала је школске 2014/15. године на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду. У међувремену је завршила Академију за клиничка испитивања (Clinical Research Academy) у Београду 2015. године. До сада је објавила 4 научна рада у часописима међународног значаја категорија M21 и M22

2017. године запослила се у компанији „AXIOM International д.о.о“ као сарадник у клиничким испитивањима лекова и медицинских средстава, а потом као менаџер послова клиничких испитивања.

2019. године основала је фирму за менаџмент клиничких испитивања, а од 2023.године је и кооснивач и директор фирме за развој рачунарских софтвера и идејних решења за потребе клиничких испитивања.

Б. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Приложена дисертација маг. фарм. Дејане Видојевић, под називом „ **Значај хормона хипоталамо-хипофизно адреналне осовине и гасних анализа током стреса и опоравка од стреса у процени тежине коронарне болести и стратификацији ризика**“, испуњава форму задату Правилником о докторским академским студијама Фармацеутског факултета Универзитета у Београду.

Обим дисертације износи 89 страна са једноструким проредом и организована је у следећих 10 целина: Увод (22 стране), Предмет истраживања (2 стране) , Циљеви истраживања (1 страна), Методологија научног истраживања (8 страна), Резултати (12 страна), Дискусија (8 страна), Ограничења (1 страна), Закључак (2 стране), Литература (18 страна), Списак скраћеница (2 стране) и Прилози (5 страна).

На почетку, докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику и садржај поглавља/потпоглавља, а на крају кратку биографију кандидата и потписане изјаве кандидата о ауторству, истовестности штампане и електронске верзије и коришћењу докторске дисертације. Дисертација је написана јасним и прегледним стилем и садржи 19 слика и 8 табела. Преглед литературе садржи 230 навода. Извори су цитирани у тексту и наведени у листи референци према ванкуверском библиографском стилу, који се заједно са харвардским библиографским стилем равноправно користи у научном тексту области медицинских наука.

Увод садржи преглед информација из литературних извора који су од значаја за теоријску основу истраживања која су спроведена у оквиру докторске дисертације. Након кратког прегледа болести срца и крвних судова, прегледа статистичких података о морбидитету и морталитету на глобалном нивоу, као и значаја даљих истраживања на побољшању дијагностичке и прогностичке вредности тестова који се примењују у детекцији коронарне болести, увод је даље написан у три целине.

У првом делу, описан је физиолошки одговор на акутни и хронични стрес укључујући и везу са хормонима анализираним у раду – хормони НРА осовине: CRH, АСТН, кортизол, про-опиомеланокортин, α -меланоцит стимулишући хормон и Н-терминални-про-Б тип натриуретски пептид (NT-pro-BNP), заједно са локализацијом рецептора и прегледом физиолошких ефеката, као и улогом ових хормона у етиопатогенези коронарне артеријске болести. У другом делу описана је етиологија и патогенеза коронарне артеријске болести, као и значај дијагнозе, фенотипизације и стратификације ризика. У трећем делу описане су дијагностичке методе, ехокардиографија, стрес ехокардиографија као и кардиопулмонални тест оптерећења. Наведени су и објашњени ехокардиографски и вентилаторни параметри од дијагностичког и прогностичког значаја. Наведени су познати литературни подаци о значају кардиопулмоналног теста, врстама протокола, као и нормалне вредности параметара добијених овим тестирањем. Анализом гасова током напора и хемодинамских параметара може се добити информација о свеукупном функционалном капацитету пацијената, па је посебан акценат стављен на значај кардиопулмоналног теста у дијагностици и прогнози коронарне артеријске болести.

Поглавља Предмет истраживања и Циљеви рада:

Циљ студије је да се пронађе најпрактичнији начин да се повећа снага анализираних параметара добијених у опоравку и стрес хормона код често коришћених протокола у клиничкој пракси укључујући и Брус протокол. Претпостављено је да додатак гасних анализа и анализа хормона ослобођених у стресу стандардним процедурама током опоравка може допринети информативнијој и прецизнијој прогностичкој вредности уз веома мало додатно уложеног труда. Сходно томе, ово научно истраживање има за циљ да истражи различите аспекте физичког напора и опоравка код пацијената са болешћу коронарних артерија.

Истраживањем се упоредо испитивао одговор кортизола, АСТН-а, α MSH и NT-про-БНП током фаза вежбања и опоравка од вежбања, код пацијената са дијагностикованом коронарном артеријском болести са циљем да добијемо важне увиде у озбиљност и процену ризика болести. Поред тога, студија ће проценити важност анализе гасова током физичког напора и опоравка од стреса, што може пружити драгоцен увид у напредовање болести и исходе пацијената. Стога је циљ студије био да се процени способност одабира варијабле кардиопулмоналног тестирања током фазе опоравка, добијене током оба тестирања, на тредмилу (ТМ) и лежећем ергометру (РЕ), у предвиђању тежине коронарне болести, као примарни циљ студије, и прогнозе коронарне болести, као секундарни студијски циљ.

Стога је предмет научног истраживања докторске дисертације испитивање одговора кортизола, АСТН, α -MSH и NT-про-БНП током физичког стреса и опоравка од физичког стреса код болесника са коронарном болешћу, као и евалуација значаја ових мерења у процени тежине коронарне болести и стратификацији ризика.

Циљеви рада су прецизно дефинисани и наведени редолседом:

1. Да се испита одговор кортизола, АСТН, алфа-МСХ и НТ-про-БНП током физичког оптерећења и опоравка код болесника са коронарном болешћу
2. Да се испита значај кортизола, АСТН, алфа-МСХ и НТ-про-БНП мерених током физичког оптерећења и опоравка у процени тежине коронарне болести
3. Да се испита значај кортизола, АСТН, алфа-МСХ и НТ-про-БНП мерених током физичког оптерећења и опоравка у стратификацији ризика болесника са коронарном болешћу
4. Да се испита значај гасних анализа током физичког оптерећења и опоравка у процени тежине коронарне болести
5. Да се испита значај гасних анализа током стреса и опоравка од стреса у стратификацији ризика болесника са коронарном болешћу

Поглавље **Метод научног истраживања** наводи детаљан опис коришћених метода и организовано је у 2 потпоглавља: Протокол клиничке студије и Методе. Такође, јасно су дефинисане временске одреднице за праћење појаве нежељених кардиоваскуларних догађаја и статистичка анализа података.

Истраживања представљена у овој докторској дисертацији спроведена су на Клиници за кардиологију, Универзитетског клиничког центра Србије, у оквиру пројеката 175036 и 41022 које финансира Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије. Истраживање је одобрено одлуком Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Србије дана 10.12.2020. под бројем 760/01, уз сагласност Колегијума за нове клиничке студије Клинике за кардиологију Универзитетског клиничког центра Србије. Након што су пацијенти информисани, упознати са протоколом, процедурама и обавезама, потписивали су писмену сагласност за учешће у истраживању форми Обрасца Информисаног пристанка, а у складу са Законом о лековима и медицинским средствима, као и смерницама добре клиничке праксе.

У оквиру потпоглавља Протокол клиничке студије детаљно су описане фазе протокола клиничке студије, као и начин идентификације пацијената који су били укључени у студију. Такође, јасно су дефинисани укључујући и искључујући студијски критеријуми, као и неопходна документације за извођење ове студије. У циљу идентификовања укључујућих и искључујућих критеријума pregledana je medicinska dokumentacija, a koristili su se i podaci sa rutinske ehokardiografske procene i kateterizacije srca. Iz medicinske dokumentacije preuzeti su podaci pacijenata o godištu, visini, telesnoj težini, pratećim bolestima i stanjima kao i o aktuelnoj terapiji.

Потпоглавље Методе обухвата детаљно објашњено извођење ехокардиографије срца и кардиопулмоналног теста оптерећења, гасних анализа, као и процедуре узоркавања крви и биохемијске анализе, параметаре кардиопулмоналног теста оптерећења заједно са критеријумима за завршетак теста. Јасно су дефинисане и временске одреднице праћења здравственог стања пацијената, као и нежељени кардиоваскуларни догађаји од значаја.

Пацијенти су подвргнути СРЕТ на тредмилу и бициклу који су изводиле искусне медицинске сестре и фармацеут, под супервизијом супспецијалисте кардиолога (уз два дана размака између ова два теста), са узорковањем крви у миру, пику напора, као и након трећег минута опоравка након теста. Из узорака крви мерене су вредности плазма нивоа

кортизола, АСТН, NT-pro-BNP и алфа- MSH у лабораторији Универзитетског клиничког центра Србије. С обзиром на то да је један од испитиваних хормона алфа-MSH, пацијенти су пре почетка испитивања били хоспитализовани 3 дана како би се уједначио циклус спавања. Пацијентима је саветовано да иду на спавање између 22 х и 23 х, а да се буде око 07 х ујутру.

Након другог СРЕТ, пацијенти су праћени до укупно 32 ± 10 месеци у смислу појаве нежељених срчаних догађаја (смрт као последица срчаних узрока, инфаркт миокарда, реваскуларизација срца и хоспитализација).

Праћење пацијената је започело дан након завршетка последњег СРЕТ-а.

Пацијенти су праћени у циљу откривања озбиљних срчаних нежељених догађаја (смрт као последица срчаних узрока, инфаркт миокарда, реваскуларизација срца, хоспитализација) кроз посете болници или преглед медицинског картона пацијената током периода праћења. Праћење пацијената се завршило појавом нежељеног догађаја или након 32 месеца ако није било појаве нежељеног догађаја.

У потпоглављу Статистичка анализа података наведене су коришћене статистичке методе. Подаци су били анализирани помоћу *SPSS 22.0 (IBM, Armonk, New York)* софтвера.

Сви тестови са p -вредношћу < 0.05 сматрани су статистички значајнима. Додатно, да би се проценила осетљивост на цензурисане субјекте, израчунат је и Harrell C, као мера доброг уклапања бинарних исхода у моделу регресионе анализе преживљавања, што је еквивалентно површини испод РОЦ криве. За ову анализу коришћен је програм STATA 14 (STATA, College Station, TKS).

Примењене методе су адекватне за реализацију постављених циљева дисертације.

Поглавље **Резултати** истраживања приказани су на прегледан начин, текстуално и графички, коришћењем 6 графика и 3 табеле. Груписани су следеће целине: Резултати клиничких и ехокардиографских параметара испитаника, Резултати параметара кардиопулмоналног теста оптерећења на рекумбентном ергометру и тредмилу, Резултати праћења здравствених исхода пацијената и Резултати процене предиктивне способности кардиопулмоналних параметара и анализираних хормона.

Поглавље **Дискусија** садржи анализу добијених резултата клиничког испитивања на основу које су донети одговарајући закључци истраживања, уз преглед и поређење са резултатима који су доступни у литератури. Поглавље Дискусија написано је у шест целина које прате излагање резултата, и додатно образлажу основ одабраних метода, евалуираних параметара и анализираних хормона. На поглавље дискусија надовезује се поглавље ограничења.

Поглавље **Ограничења** истраживања наводе објективна ограничења као што су статус утренираности испитаника и пратеће болести, физиолошка варијабилност активације ситема стреса и циркадијалног ритма, као и дужина трајања периода праћења испитаника.

Поглавље **Закључак** садржи сажето приказане најважније закључке проистекле из резултата истраживања и њихове анализе, а који су у складу са постављеним циљевима истраживања.

У поглављу **Списак скраћеница** табеларно су приказане скраћенице коришћене у тексту докторске дисертације са пуним значењем

У поглављу **Литература** наведено је 230 референци које су коришћене у докторској дисертацији, цитираних Ванкуверским стилем.

Поглавље: **Прилози** садржи кратку биографију кандидата и потписане изјаве кандидата о ауторству, истоветности штампане и електронске верзије и коришћењу докторске дисертације.

В. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

Резултати ове докторске дисертације изложени су кроз следеће целине: Клиничке и ехокардиографске карактеристике испитаника, Резултати параметара кардиопулмоналног теста оптерећења на рекумбентном ергометру и тредмилу, Резултати праћења здравствених исхода пацијената и Резултати процене предиктивне способности кардиопулмоналних параметара и анализираних хормона.

Клиничке и ехокардиографске карактеристике испитаника показују да су испитаници били

сличних година, дистрибуције по полу и индекса телесне масе (BMI). Међу испитаницима није било пушача.

Резултати кардиопулмоналног теста оптерећења спроведеном на тредмилу дали су разлику у бројним параметрима у обе групе пацијената. Разлике у параметрима идентификоване тестирањем на бициклу нису показале значајност, осим за параметар ΔHR опоравак/пик који се разликовао током тестирања на бициклу.

Међу измереним CPET параметрима, најбоља предиктивна способност за идентификовање болесника са 1,2- судовном CAD и 3-судовном CAD је показана за параметер ΔVCO_2 опоравак /пик добијен током TM CPET (површина испод ROC криве 0.77, SE = 0.09, p = 0.02). Оптимална вредност прага за идентификовање пацијената са 3-судовном CAD $\geq -0,76$ л/мин, произвела је Sn и Sp од 87,5% и 70,4%, редом.

Предиктивна вредност је такође приказана за параметар ΔVO_2 опоравак /пик добијен током TM CPET (површина испод ROC криве 0.76, SE = 0.10, p = 0.03), са оптималном вредношћу прага за идентификацију пацијената са 3-судовном CAD $\geq -12,51$ мл • кг⁻¹ • мин⁻¹ (Sn 75,0%, Sp 77,8%)

На ROC анализи параметри ΔHR опоравак /пик добијен током RE CPET и ΔVE опоравак /пик добијени током TM CPET нису достигли статистичку значајност у предвиђању тежине CAD-а (површина испод ROC криве 0.72, 0.73, SE = 0.06, 0.10; p = 0,06, 0,054).

Бинарна логистичка регресија такође показује да су значајни дискриминатори између 1,2-судовне и 3-судовне CAD: 1) ΔVCO_2 опоравак /пик добијен током TM CPET (OR = 6,80, CI = 0,98-46,98, p = 0,04); и 2) ΔVO_2 опоравак /пик (OR = 1.26, CI = 1.00-1.59, p = 0.04). ΔHR опоравак /пик добијен током RE CPET (OR = 1.09, CI = 1.00-1.19, p = 0,06) и ΔVE опоравак/пик добијен током TM CPET (OR = 1.05, CI = 0.99-1.11, p > 0.05) нису достигли статистичку значајност.

На бинарној логистичкој регресији регистрована депресија ST сегмента током TM и RE CPET није показала значај у разликовању између 1- и 2- судовне CAD у поређењу са 3-судовном CAD (B = 0,40, 0,98; SE = 0,91, 1,25; p = 0,28, 0,75, респективно).

Током периода од 32 ± 10 месеци праћења пацијената догодило се 0 (0%) смрти, 6 (15%) инфаркта миокарда, 8 (20%) хоспитализација, и 32 (80%) процедура реваскуларизације (CABG или PCI).

CPET параметри као предиктори нежељених срчаних догађаја: Коришћењем униваријантне COX регресионе анализе показано је да ΔHR опоравак / пик током RE и TM CPET нису показали статистички значај у предвиђању настанка нежељеног

кардиоваскуларног догађаја (HR = 1,03, 1,01; CI = 0,99-1,07, 0,98-1,03; p: 0,05, респективно). Исто је приказано за депресију ST сегмента регистровану током ТМ и RE CPET (HR= 1,24, 0,89; CI = 0,49-3,19, 0,36-2,21; p N: 0,05, респективно), као и за ΔVO_2 опоравак /пик током RE CPET (HR = 1,07, CI = 0,94-1,23, p > 0,05), док ΔVO_2 опоравак / пик током ТМ CPET-а показује тенденцију да буде значајан предиктор настанка нежељених срчаних догађаја (HR = 1,08, CI=0,98-1,19, p = 0,08).

Мултиваријантни модел који укључује све ове варијабле издваја ΔVO_2 опоравак / пик током ТМ CPET као значајан предиктор појаве нежељеног кардиоваскуларног догађаја (HR = 1,27, CI = 1,07-1,51, p = 0,008).

Међу измереним CPET параметрима, ROC анализа показала је високу предиктивну вредност ΔVO_2 опоравак/максимум добијеног током ТМ CPET за настанак композитног кумулативног кардиоваскуларног нежељеног догађаја (површина испод ROC криве 0,86, SE = 0,08, p = 0,013). Оптимална вредност прага за идентификацију пацијената који ће показати срчани догађај је била $\geq -12,71$ мл/кг-1/ мин-1, Sn и Sp од 91,3% и 80,0%.

Како ROC анализа није узела у обзир осетљивост на цензурисане субјекте, да би се постигао овај циљ, еквивалентна Nagell-ова Ц анализа је извршена, показујући вредност 0,77 за примењен мултиваријантни COX регресиони модел.

На Каплан-Меиеровој анализи ΔVO_2 опоравак / максимум као проценат вршног VO_2 добијеног током ТМ CPET-а, са праговном вредношћу од -67,27%, показује тенденцију за разликовање пацијената са и без појаве кардиоваскуларних догађаја у периоду од 32 ± 10 месеци, али не достиже статистичку значајност (Log Log - Mantel Cox 3,14, p = 0,07). Пацијенти са продуженим ΔVO_2 опоравак /максимум добијеним на ТМ показали су учесталију појаву кардиоваскуларних догађаја.

Разлике у хормонским параметрима у односу на тежину CAD: Процењујући све испитанике заједно, промена у нивоу кортизола и АСТН током CPET-а није показала статистичку значајност (p > 0,05), док је кортизол показао значајан пад током фаза опоравка (p=0,036).

Испитаници са 1- и 2- судовном CAD су показали статистички значајно нижи ниво кортизола у плазми у мировању, на врхунцу напора, и опоравку од CPET-а (p=0,015, .036, .036; величина ефекта 0,86, 0,80, 0,84, респективно), међутим промене између фаза нису биле значајније различите у поређењу са испитаницима са 3-судовном CAD. Није било статистички значајних разлика у одговору кортизола код испитаника према резултатима Syntax скорa < 23 (p > .05), као и у АСТН одговору у поређењу са пацијентима са 1- и 2- судовном CAD у односу на пацијенте са 3-судовном CAD (p > .05).

Међутим, испитаници са Syntax скором < 23 показују значајно веће вредности АСТН у мировању и максимуму CPET (величина ефекта 0,64, односно 0,61), док није било разлика при опоравку и у променама између фаза CPET-а. NT-про-БНП одговор током CPET-а није се значајно разликовао код испитаника са другачијим бројем SCA или вредношћу Syntax скорa ≤ 23 (p > 0,05). Алфа-MSH показује повећање током CPET; током опоравка алфа-MSH вредности се снижавају. Није било значајних разлика ни у једном од мерења алфа-MSH међу пацијентима са 1, 2-SCA и 3-SCA, нити међу пацијентима са Syntax скором < 23 и ≥ 23 (p > 0,05). NT-про-БНП одговор током CPET-а није се значајно разликовао код испитаника са различитим бројем SCA или вредношћу Syntax скорa (p > 0,05). Међу CPET и хормонским променљивима укљученим у модел (пик VO_2 , ΔVCO_2 опоравак/пик, ΔHR опоравак/пик, $\Delta VO_2/\Delta HR$, нагиб VE/VCO_2 ; кортизол, АСТН, АСТН/кортизол у мировању, пику напора и опоравку, као и њихове промене између фаза),

показана је најбоља предиктивна способност кортизола у мировању, пику напора и опоравку, где је показана статистичка значајност [$p= 0.023, 0.047, 0.049$, респективно; $B= - 1.3, SE = 0.5, Wald = 8.6, p = 0.003, Exp (B) = 0.3$

ROC анализа показала је најбољу предиктивну способност за кортизол у мировању и у фази опоравка CPET (површина испод ROC криве $0,75, 0,77$; $SE=0.11, 0.10$; $p= .043, .04$, респективно). Оптимална праговна вредност кортизола у мировању за идентификацију пацијената са 3-судовном CAD био је < 495 нмол / л, уз Sn и Sp од 71, односно 76%

Г. УПОРЕДНА АНАЛИЗА ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА СА ПОДАЦИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Показано је додаток гасних анализа стандардном тесту оптерећења побољшава дијагностичку вредност теста за CAD, као и да је разлог за бољу дијагностичку вредност CPET-а у поређењу са стандардним тестом оптерећења је способност CPET-а да детаљније детектује опште физиолошко одступање и метаболичке промене (Belardinelli и сар.,2003) Белардинели и сар. показали су предности CPET-а у односу на стандардне тестове оптерећења у откривању CAD-а кроз своју студију спроведену користећи тест оптерећења изведен на бициклу у усправном положају (Belardinelli и сар.,2003). У међувремену, наша претходна истраживања показала су да кардиопулмонални тест оптерећења изведен на тредмилу (TM CPET) омогућава уочљивију појаву исхемије миокарда индукујући већу метаболичку потражњу, чинећи је, све у свему, потенцијално бољим приступом за процену тежине CAD (Pоровић и сар., 2019). Сходно томе, вентилаторна ефикасност, мерена кроз нагиб VE/VCO_2 предложена је као дијагностички и прогностички маркер исхемијске болести срца (Pоровић и сар., 2019).

Резултати ове клиничке студије су били у складу са литературом. Опоравак срчане фреквенце је снажан прогностички параметар, даје информације о могућности појаве срчаних нежељених догађаја, и корелира са пиком VO_2 и нагибом VE/VCO_2 криве. (Sheppard и сар., 2007).

Студија је показала да само параметри добијени током TM CPET у фази опоравка указују на значајне разлике у 1- и 2- судовној у односу на 3-судовну CAD, осим параметра HR, вероватно због веће механичке стабилности у детекцији HR током RE CPET. Са друге стране, према подацима из претходних студија, готово искључиво се препоручује извођење CPET на бициклу у дијагностици CAD (Belardinelli и сар., 2003; Guazzi и сар., 2016). Спроведене су бројне студије које су поредиле физиолошке одговоре током TM CPET и RE CPET, укључујући и гасне анализе, где су добијени и различити резултати (Muscat и сар., 2015; Hsia и сар.,2009; Mathur и сар., 1995), међутим, кинетика VO_2 и VCO_2 током опоравка у различитим модалитетима тестирања је још увек недовољно испитана (Cousa и сар., 2015). Постоји полемика да ли оштећен оксидативни капацитет или смањена испорука кисеоника ткивима започињу процес производње млечне киселине, те је могуће да оба процеса, тип регрутованих мишићних влакана и неравнотежа између снабдевања кисеоником и оксидативног метаболизма, доприносе порасту млечне киселине са повећањем интензитета вежбања, за који се чини да је моћан дискриминатор статуса оболелих и не-оболелих од CAD (Barthélémy и сар.,1996). Током TM тестирања, опсежна употреба оксидативних метаболичких путева из различитих мишићних група које су ангажоване доводи до вишег нивоа десатурације (Mathur и сар., 1995; Vijker и сар., 2002). Срце се излаже хипоксији, што је изгледа важна предност у изазивању исхемије миокарда

током тестирања на ТЕ. Са друге стране, током протокола на бициклу постоји доминантна употреба анаеробних метаболичких путева (Bijker и сар., 2002), стога високе концентрације лактата, не представљају нужно системску исхемију и недостатак испоруке кисеоника које би приписали оштећењу срчане функције. Изгледа да испитивање на ТМ у поређењу са испитивањем на RE, резултује већим укупним метаболичким оптерећењем, што укључује потребу да срце испоручи више кисеоника, омогућавајући уочљивији настанак исхемије. Дакле, СРЕТ на тредмилу се чини поузданијим у процени озбиљности и прогнози САД у поређењу са RE.

Узимајући у обзир чињеницу да ангиографски квантификована САД и потоња реваскуларизација не доводе нужно до побољшаног исхода (Boden и сар., 2007), неспорна је потреба за побољшањем неинвазивних дијагностичких процедура у смислу прецизније карактеризације функционалних последица исхемије миокарда. Потенцијална дијагностичка корисност СРЕТ-а као објективне, квантитативне, сигурне и ефикасне методе је обећавајућа. Анализа параметара размене гасова у трећем минути након завршетка СРЕТ-а на ТМ ($\Delta V\text{O}_2$ опоравак/пик и $\Delta V\text{CO}_2$ опоравак/пик), може променити перспективу у погледу прогнозе и управљања коронарном болешћу.

Ова студија није показала значајне промене у плазма нивоу АСТН и кортизола код пацијената којима је дијагностикована САД током акутног физичког стреса, осим значајног снижења нивоа кортизола током опоравка, што сугерише да пацијенти са САД показују измењену реакцију хормона стреса у ситуацијама акутног стреса. Такође, нису откривене разлике у одговору на АСТН и кортизола на акутни стрес у погледу озбиљности САД, иако су пронађене разлике у нивоу кортизола у мировању, врхунцу напора приликом вежбања и током опоравка од вежбања и нивоа АСТН у одмору и врхунцу напора током вежбања у зависности од тежине САД. Ипак, одговор кортизола током акутног физичког стреса у односу на вредности током мировања показао се као мањи код пацијената који нису имали нежељене кардиоваскуларне догађаје током периода праћења, што је најмоћнији фактор у одређивању прогнозе САД, бољи од других хормонских и СРЕТ параметара анализираних у овој студији. Добијени налаз, у складу са претходним студијама, демонстрира значајну прогностичку вредност хормона стреса за кардиоваскуларне догађаје (Guder и сар., 2015; Pivonello и сар., 2016; van Oostenburg и сар., 2016), подржавајући потенцијалну важност стреса у реакцији и адаптацији у развоју САД-а.

Садашња открића показују да пацијенти са тежим облицима САД показују виши ниво кортизола у плазми у мировању, врхунцу напора приликом вежбања и у опоравку од вежбања, као и ниже вредности АСТН у плазми у мировању и врхунцу напора приликом вежбања, са сличним обрасцем промене. Поред тога, однос кортизол/АСТН био је већи у фази одмора код испитаника са 3-судовном САД у поређењу са онима са 1- и 2-судовном САД. Кортизол у мировању и опоравку након СРЕТ је показао најбољу предиктивну вредност за процену тежине САД-а, и то бољу него NT-про-BNP и СРЕТ параметри. Штавише, промена односа кортизола пик/одмор показала је значајну прогностичку вредност за САД. Ово откриће није изненађујуће с обзиром на високе метаболичке захтеве током периода опоравка од физичког стимулуса, везан за опоравак енергетских резерви (Pavia и сар., 1999). Код исхемичних пацијената овај процес може бити измењен, што нужно утиче на хормонски статус (Pavia и сар., 1999).

Хронични стрес може изменити осетљивост стрес осовине, што је показано кроз однос плазма нивоа кортизол/АСТН (Duclos и сар., 2003; Luger и сар., 1987; Popović и сар., 2014). Доступни подаци указују на то да излагање хроничном физичком стресу смањује реактивност стрес осовине зависно од трајања, врсте и интензитета стреса (Duclos и сар., 2003; Luger и сар., 1987; Popović и сар., 2014). Ово је објашњено као заштитни механизам у условима понављане изложености стресу са циљем да се очувају енергетске резерве и тело заштитило од исцрпљености (Duclos и сар., 2003; Luger и сар., 1987; Popović и сар., 2014.).

У овој студији, однос кортизол/АСТН био већи у мировању код пацијената са 3-судовном САД у поређењу са онима са 1- и 2- судовном САД. Ово откриће сугерише да може доћи до повећане осетљивости надбубрежних жлезда у базалним условима на стимулацију АСТН код пацијената са озбиљнијом САД, са могућим учешћем и других регулаторних механизма, попут аутономије надбубрежне жлезде или симпатичке регулације (Lightman, 2008). Штавише, улога глукокортикоидних рецептора (van Moorsel и сар., 2015; Damjanović и сар., 2013) и осетљивост АСТН рецептора (Popović и сар., 2014) не може бити занемарена, узимајући у обзир генски полиморфизам и последичне метаболичке фенотипове болесника са САД. Питање је комплексније и због физиолошке варијабилности активације система стреса (Popović и сар., 2014).

Коначно, познато је да се NT-про-BNP повећава код пацијената са исхемијском болешћу срца током физичког стреса (Foote и сар., 2004). У овој студији, NT-про-BNP у мировању, током и након СРЕТ-а није показао потенцијал у разликовању 1-, 2- и 3- судовне САД, нити у предвиђању појаве нежељених кардиоваскуларних догађаја, у статистичком моделу који укључује кортизол и АСТН. Чини се да активност стрес осовине преузима водећу улогу у квантификацији и прогнози САД, и да дијагностичка и прогностичка вредност маркера NT-про-BNP у овом случају може бити последица сложене интеракције хормонских система, с обзиром да је познато да је NT-про-BNP умешан у регулацију одговора стрес осовине на психолошке и физичке стресоре (Grimm и сар., 2016; Popović и сар., 2013). Показало се да алфа-МСХ има ефекте на симпатичку активацију у кардиоваскуларном систему те може утицати на систолну активност, срчану фреквенцу, крвни притисак и физиолошке одговоре коронарне васкулатуре (Vecsernues и сар., 2017; Rinne, и сар., 2012; Kotsis и сар., 2015), стога вероватно има улогу у одговору на акутни стрес. У том контексту, наша студија открила је значајну корелацију између вршних вредности HR и вредности алфа-MSH у мировању.

Студије на животињама показале су пораст алфа-MSH након вежбања (Thompson и сар., 2019; Hiramoto и сар., 2013). Слично томе, и ова студија открила је повећане нивое алфа-MSH код пацијената са САД током акутног стреса, што указује на потенцијалну регулаторну улогу овог хормона. Резултати ове студије показују да се алфа-MSH повећава током вежбања, са сличним обрасцем промене од мировања до врхунца вежбања током ТМ и РЕ СРЕТ. Током периода опоравка, одговор је био различит у складу са модалитетом теста вежбања. Значајне разлике у вредностима алфа-MSH током испитивања код пацијената са различитим степеном тежине САД нису пронађене. Алфа-MSH у мировању корелирао је са HR у врхунцу напора током вежбања, а алфа-MSH у опоравку након СРЕТ корелирао је са VO_2 у опоравку и нагибом VE/VCO_2 на ТМ СРЕТ. Промена алфа-MSH опоравак/пик током РЕ СРЕТ показала се као најбољи предиктор појаве срчаних догађаја међу СРЕТ и хормонским параметрима.

У овој студији, одговор алфа-MSH био је сличан у миру и на врхунцу напора на RE и TM CPET, међутим, током опоравка од TM CPET, алфа-MSH је био повишен. Период опоравка након вежбања доводи до повећаних вентилационих и метаболичких потреба у односу на мировање, које карактеришу опоравак залиха енергије и надокнађивање дефицита O₂ (Korzeniewski и Rossiter, 2015). Последња два процеса су најинтензивнија током првих 30с након вежбања, док потпуни опоравак може трајати и 24 сата након вежбања високог интензитета до постизања вредности од пре започињања вежбања (Hoshi и сар., 2016), стога смо произвољно изабрали трећи минут опоравка након тестирања за наше истраживање.

Значајна корелација плазма нивоа алфа-MSH у опоравку са VO₂ у опоравку и нагибом VE/VCO₂ током TM CPET је у складу са већ познатом улогом алфа-MSH у енергетској хомеостази, а могуће и у складу са захтевима у исхемији (Dutia и сар., 2012; Vecsernyes и сар., 2017; Kravchychyn и сар., 2019). Чини се да продужена отплата кисеоничног дефицита у условима веће количине исхемије код пацијената са CAD додатно стимулише секрецију алфа-MSH. Без обзира на то, улога коју алфа-MSH игра у CAD може се приписати његовој неуроимуномодулаторној улози, јер инфламација представља важан фактор у патогенези CAD (Schnohr и сар., 2015). Добро је познато да је овај хормон у стању да заштити од исхемијске и реперфузионе повреде кардиоваскуларног ткива (Vecsernyes и сар., 2003). Заштита миокарда повезана је са смањеним маркерима системске и локалне инфламације, укључујући садржај цитокина и активност мијелопероксидазе (Catania и Lipton, 1994.; Vecsernyes и сар., 2003; Getting и сар., 2004; Airaghi и сар., 1995).

У погледу прогнозе CAD, периоду опоравка од вежбања посвећује се све већа пажња последњих година (Fletcher и сар., 2013). Параметри који конзистентно показују јаку прогностичку вредност код пацијената са познатом CAD јесу брзина промене ST сегмента фази опоравка, систолни артеријски крвни притисак и срчана фреквенца (Fletcher и сар., 2013). Показало се да је VO₂ током опоравка јачи прогностички маркер од VO₂ у врхунцу напора током вежбања (Kravchychyn и сар., 2019).

Ова студија је илустровала предиктивну вредност параметра алфа-MSH опоравак/пик, који је надмашио предиктивну вредност већ добро утврђених прогностичких параметара. Што је поткрепљено његовом познатом улогом у регулацији хормона, срчане фреквенце и систолног крвног притиска, који су претходно показали дијагностичку и прогностичку вредност за CAD (Fletcher и сар., 2013), али и његовом улогом у енергетској хомеостази и инфламацији (Dutia и сар., 2012; Vecsernyes и сар., 2017; Catania и Lipton, 1994; Vecsernyes и сар., 2003; Getting и сар., 2004; Airaghi и сар., 1995, Kravchychyn и сар., 2019).

Период опоравка након физичког оптерећења се карактерише сложеним патофизиолошким процесима, чији мониторинг доприноси бољој стратификацији ризика пацијената са кардиолошким обољењима. Знајући да су обнављање резерви и надокнађивање кисеоничног дуга најинтензивнији током првих 30 секунди након напора, и да може трајати и до 24 сата (Hoshi, и сар., 2017), одабрано је да анализирани период опоравка буде 3 минут након изведеног кардиопулмоналног теста оптерећења. Вредности добијене током опоравка након напора добијају све више на значају из перспективе дијагностике и прогностичког значаја у популацији кардиоваскуларних пацијената. (Ponikowski и сар., 2016;)

На крају, студија је остала отворена за нове анализе, највише у смислу праћења појаве нежељених догађаја, што може додати јаче закључке о прогностичкој вредности испитиваних параметара код пацијената са болести коронарних артерија.

Литература

Airaghi L, Lettino M, Manfredi MG, Lipton JM, Catania A. Endogenous cytokine antagonists during myocardial ischemia and thrombolytic therapy. *Am Heart J.* 1995 Aug;130(2):204-11. doi: 10.1016/0002-8703(95)90430-1. PMID: 7631597.

Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2007 Apr 12;356(15):1503-16. doi: 10.1056/NEJMoa070829. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17387127.

Barthélémy JC, Roche F, Gaspoz JM, Geysant A, Minini P, Antoniadis A, Page E, Wolf JE, Wilner C, Isaaz K, Cavallaro C, Lacour JR. Maximal blood lactate level acts as a major discriminant variable in exercise testing for coronary artery disease detection in men. *Circulation.* 1996 Jan 15;93(2):246-52. doi: 10.1161/01.cir.93.2.246. PMID: 8548895. Baty F, van Gestel AJ, Kern L, Brutsche MH. Oxygen Uptake Recovery Kinetics after the 6-Minute Walk Test in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration.* 2016;92(6):371-379. doi: 10.1159/000452307. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27825150.

Bijker KE, de Groot G, Hollander AP. Differences in leg muscle activity during running and cycling in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2002 Oct;87(6):556-61. doi: 10.1007/s00421-002-0663-8. Epub 2002 Jul 13. PMID: 12355196.

Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G, D'Eusanio G. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. *European Heart Journal.* 2003;24:1304-1313.

Catania A, Lipton JM. The neuropeptide alpha-melanocyte-stimulating hormone: a key component of neuroimmunomodulation. *Neuroimmunomodulation.* 1994 Mar-Apr;1(2):93-9. doi: 10.1159/000097096. PMID: 7489326.

Damjanovic SS, Antic JA, Ilic BB, Cokic BB, Ivovic M, Ognjanovic SI, Isailovic TV, Popovic BM, Bozic IB, Tatic S, Matic G, Todorovic VN, Paunovic I. Glucocorticoid receptor and molecular chaperones in the pathogenesis of adrenal incidentalomas: potential role of reduced sensitivity to glucocorticoids. *Mol Med.* 2013 Jan 22;18(1):1456-65. doi: 10.2119/molmed.2012.00261. PMID: 23196783; PMCID: PMC3563706.

Duclos M, Gouarne C, Bonnemaïson D. Acute and chronic effects of exercise on tissue sensitivity to glucocorticoids. *J Appl Physiol* (1985). 2003 Mar;94(3):869-75. doi: 10.1152/jappphysiol.00108.2002. Epub 2002 Oct 25. PMID: 12433870.

Dutia R, Meece K, Dighe S, Kim AJ, Wardlaw SL. β -Endorphin antagonizes the effects of α -MSH on food intake and body weight. *Endocrinology*. 2012 Sep;153(9):4246-55. doi: 10.1210/en.2012-1166. Epub 2012 Jul 9. PMID: 22778225; PMCID: PMC3423622.

Getting SJ, Di Filippo C, Christian HC, Lam CW, Rossi F, D'Amico M, Perretti M. MC-3 receptor and the inflammatory mechanisms activated in acute myocardial infarct. *J Leukoc Biol*. 2004 Oct;76(4):845-53. doi: 10.1189/jlb.0306175. Epub 2004 Jul 26. PMID: 15277567.

Foote RS, Pearlman JD, Siegel AH, Yeo KT. Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov 16;44(10):1980-7. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.045. PMID: 15542280.

Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, Coke LA, Fleg JL, Forman DE, Gerber TC, Gulati M, Madan K, Rhodes J, Thompson PD, Williams MA; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Aug 20;128(8):873-934. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829b5b44. Epub 2013 Jul 22. PMID: 23877260.

Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*. 2016 Jun 14;133(24): e694-711. doi: 10.1161/CIR.0000000000000406. Epub 2016 May 2. PMID: 27143685

Güder G, Hammer F, Deutschbein T, Brenner S, Berliner D, Deubner N, Bidlingmaier M, Ertl G, Allolio B, Angermann CE, Fassnacht M, Störk S. Prognostic value of aldosterone and cortisol in patients hospitalized for acutely decompensated chronic heart failure with and without mineralocorticoid receptor antagonism. *J Card Fail*. 2015 Mar;21(3):208-16. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.12.011. Epub 2015 Jan 5. PMID: 25573831.

Grimm G, Resl M, Heinisch BB, Hülsmann M, Luger A, Clodi M, Vila G. B-type natriuretic peptide increases cortisol and catecholamine concentrations in healthy subjects. *J Appl Physiol* (1985). 2017 May 1;122(5):1249-1254. doi: 10.1152/jappphysiol.00360.2016. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28008098.

Hiramoto K, Kobayashi H, Sekiyama A, F Sato E, Tsuruta D, Ishii M. Mild exercise suppresses exacerbation of dermatitis by increasing cleavage of the β -endorphin from proopiomelanocortin in NC/Nga mice. *J Clin Biochem Nutr*. 2013 Jan;52(1):58-63. doi: 10.3164/jcbtn.12-51. Epub 2012 Nov 20. PMID: 23341699; PMCID: PMC3541420.

Hsia D, Casaburi R, Pradhan A, Torres E, Porszasz J. Physiological responses to linear treadmill and cycle ergometer exercise in COPD. *Eur Respir J*. 2009 Sep;34(3):605-15. doi: 10.1183/09031936.00069408. Epub 2009 Mar 12. PMID: 19282347.

Korzeniewski B, Rossiter HB. Each-step activation of oxidative phosphorylation is necessary to explain muscle metabolic kinetic responses to exercise and recovery in humans. *J Physiol*. 2015 Dec 15;593(24):5255-68. doi: 10.1113/JP271299. PMID: 26503399; PMCID: PMC4704516

Kravchychyn ACP, Campos RMDS, Corgosinho FC, Masquio DCL, Vicente SECF, Ferreira YAM, Silva PL, Ganen AP, Oyama LM, Tock L, de Mello MT, Tufik S, Dâmaso AR. The Long-Term Impact of High Levels of Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone in Energy Balance Among Obese Adolescents. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(4):279-286. doi: 10.1159/000488005. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29649791

Mathur RS, Revill SM, Vara DD, Walton R, Morgan MD. Comparison of peak oxygen consumption during cycle and treadmill exercise in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1995 Aug;50(8):829-33. doi: 10.1136/thx.50.8.829. PMID: 7570432; PMCID: PMC474893.

Muscat KM, Kotrach HG, Wilkinson-Maitland CA, Schaeffer MR, Mendonca CT, Jensen D. Physiological and perceptual responses to incremental exercise testing in healthy men: effect of exercise test modality. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015 Nov;40(11):1199-209. doi: 10.1139/apnm-2015-0179. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26501683.

Kotsis V, Nilsson P, Grassi G, Mancia G, Redon J, Luft F, Schmieder R, Engeli S, Stabouli S, Antza C, Pall D, Schlaich M, Jordan J; WG on Obesity, Diabetes, the High Risk Patient, European Society of Hypertension. New developments in the pathogenesis of obesity-induced hypertension. *J Hypertens*. 2015 Aug;33(8):1499-508. doi: 10.1097/HJH.0000000000000645. PMID: 26103132.

Luger A, Deuster PA, Kyle SB, Gallucci WT, Montgomery LC, Gold PW, Loriaux DL, Chrousos GP. Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. Physiologic adaptations to physical training. *N Engl J Med*. 1987 May 21;316(21):1309-15. doi: 10.1056/NEJM198705213162105. PMID: 3033504.

Lightman SL. The neuroendocrinology of stress: a never ending story. *J Neuroendocrinol*. 2008 Jun;20(6):880-4. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01711.x. PMID: 18601712.

Pavia L, Myers J, Cesare R. Recovery kinetics of oxygen uptake and heart rate in patients with coronary artery disease and heart failure. *Chest*. 1999 Sep;116(3):808-13. doi: 10.1378/chest.116.3.808. PMID: 10492291.

Pivonello R, De Martino MC, IacuanIELLO D, Simeoli C, Muscogiuri G, Carlomagno F, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. Metabolic Alterations and Cardiovascular Outcomes of Cortisol Excess. *Front Horm Res*. 2016;46:54-65. doi: 10.1159/000443864. Epub 2016 May 17. PMID: 27212264.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592. Epub 2016 May 20. PMID: 27207191.

Popovic D, Guazzi M, Jakovljevic DG, Lasica R, Banovic M, Ostojic M, Arena R. Quantification of coronary artery disease using different modalities of cardiopulmonary exercise testing. *Int J Cardiol.* 2019 Jun 15;285:11-13. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.03.012. Epub 2019 Mar 9. PMID: 30879940.

Popovic D, Plecas-Solarovic B, Pesic V, Petrovic M, Vujisic-Tesic B, Popovic B, Ignjatovic S, Ristic A, Damjanovic SS. How does stress possibly affect cardiac remodeling? *Peptides.* 2014 Jul;57:20-30. doi: 10.1016/j.peptides.2014.04.006. Epub 2014 Apr 18. PMID: 24751938.

Popovic D, Popovic B, Plecas-Solarovic B, Pešić V, Markovic V, Stojiljkovic S, Vukcevic V, Petrovic I, Banovic M, Petrovic M, Vujisic-Tesic B, Ostojic MC, Ristic A, Damjanovic SS. The interface of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis and circulating brain natriuretic peptide in prediction of cardiopulmonary performance during physical stress. *Peptides.* 2013 Sep;47:85-93. doi: 10.1016/j.peptides.2013.07.009. Epub 2013 Jul 20. PMID: 23876603.

Rinne P, Tikka S, Mäkelä S, Streng T, Savontaus E. Hemodynamic actions and mechanisms of systemically administered α -MSH analogs in mice. *Peptides.* 2012 Nov;38(1):150-8. doi: 10.1016/j.peptides.2012.09.004. Epub 2012 Sep 11. PMID: 22982611.

Schnohr P, Marott JL, Kristensen TS, Gyntelberg F, Grønbaek M, Lange P, Jensen MT, Jensen GB, Prescott E. Ranking of psychosocial and traditional risk factors by importance for coronary heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J.* 2015 Jun 7;36(22):1385-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehv027. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25681607.

Sheppard R, Racine N, Roof A, Ducharme A, Blanchet M, White M. Heart rate recovery—a potential marker of clinical outcomes in heart failure patients receiving beta-blocker therapy. *Canadian Journal of Cardiology.* 2007;23(14):1135-1138.

Sousa A, Rodríguez FA, Machado L, Vilas-Boas JP, Fernandes RJ. Exercise modality effect on oxygen uptake off-transient kinetics at maximal oxygen uptake intensity. *Exp Physiol.* 2015 Jun;100(6):719-29. doi: 10.1113/EP085014. Epub 2015 May 20. Erratum in: *Exp Physiol.* 2016 Jan 1;101(1):207. PMID: 25865136.

Thompson DL Jr, Valencia NA, Walker NL, Oberhaus EL. Melanocyte-Stimulating Hormone Response to Exercise, Twitching, Epinephrine Injection, Substance P Injection, and Prostaglandin-F2 α Administration in Mares. *J Equine Vet Sci.* 2019 Jun;77:114-120. doi: 10.1016/j.jevs.2019.03.002. Epub 2019 Mar 21. PMID: 31133303.

van Moorsel D, van Greevenbroek MM, Schaper NC, Henry RM, Geelen CC, van Rossum EF, Nijpels G, 't Hart LM, Schalkwijk CG, van der Kallen CJ, Sauerwein HP, Dekker JM, Stehouwer CD, Havekes B. BclII glucocorticoid receptor polymorphism in relation to cardiovascular variables: the Hoorn and CODAM studies. Eur J Endocrinol. 2015 Oct;173(4):455-64. doi: 10.1530/EJE-15-0381. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26139210.

van Ockenburg SL, Rosmalen JG, Bakker SJ, de Jonge P, Gans RO. Effects of urinary cortisol levels and resting heart rate on the risk for fatal and nonfatal cardiovascular events. Atherosclerosis. 2016 May;248:44-50. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.030. Epub 2016 Feb 27. PMID: 26987065.

Vecsernyes M, Szokol M, Bombicz M, Priksz D, Gesztelyi R, Fulop GA, Varga B, Juhasz B, Haines D, Tosaki A. Alpha-Melanocyte-stimulating Hormone Induces Vasodilation and Exerts Cardioprotection Through the Heme-Oxygenase Pathway in Rat Hearts. J Cardiovasc Pharmacol. 2017 May;69(5):286-297. doi: 10.1097/FJC.0000000000000472. PMID: 28195947; PMCID: PMC5426697.

Vecsernyes M, Juhasz B, Der P, Kocsan R, Feher P, Bacskay I, Kovacs P, Tosaki A. The administration of alpha-melanocyte-stimulating hormone protects the ischemic/reperfused myocardium. Eur J Pharmacol. 2003 Jun 6;470(3):177-83. doi: 10.1016/s0014-2999(03)01780-1. PMID: 12798956.

Д. ОБЈАВЉЕНИ И САОПШТЕНИ РЕЗУЛТАТИ КОЈИ ЧИНЕ ДЕО ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Радови објављени у међународном часопису изузетних вредности (M21)

1. Popovic D., **Martic D.**, Djordjevic T., Pesic V., Guazzi M., Myers J., Mohebi R., Arena R. Oxygen consumption and carbon-dioxide recovery kinetics in the prediction of coronary artery disease severity and outcome. Int J Cardiol. 2017 Dec 1;248:39-45. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.06.107. Epub 2017 Jun 28. **IF (2019) = 4,207; категорија Cardiac and Cardiovascular Systems (32/128) M21**

Радови објављени у истакнутом међународном часопису (M22)

1. **Vidojevic D.**, Seman S, Lasica R, Tesic M, Matutinovic MS, Jovicic S, Ignjatovic S, Arena R, Damjanovic S, Popovic D. Alpha-melanocyte-stimulating hormone during exercise recovery has prognostic value for coronary artery disease. Hormones Hormones - International Journal of Endocrinology and Metabolism (Athens). 2021 Jun;20(2):381-387. doi: 10.1007/s42000-020-00270-2. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33523420. **IF (2021)=3.419 категорија Endocrinology&Metabolism (95/147) M22**
2. Popovic D., Damjanovic S., Djordjevic T., **Martic D.**, Ignjatovic S., Milinkovic N., Banovic M., Lasica R., Petrovic M., Guazzi M., Arena R. Stress hormones at rest and following exercise testing predict coronary artery disease severity and outcome. Stress.

Б. ЗАКЉУЧАК – ОБРАЗЛОЖЕЊЕ НАУЧНОГ ДОПРИНОСА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Резултати ове дисертације дали су детаљан увид у евалуацију фазе опоравка од стреса у процени тежине и стратификацији ризика болесника са САД, демонстрирајући супериорност гасних анализа у односи на параметре стандардног теста оптерећења.

У поређењу са тестом спроведеним на лежећем ергобициклу, изгледно је да тестирање на тредмилу има веће укупне метаболичке захтеве, што омогућава лакшу уочљивост појаве миокардне исхемије, чинећи тест на тредмилу уз праћење гасних анализа у опоравку бољим приступом за квантификацију и прогнозу САД.

Додатно, резултати ове дисертације су умногоме допринели расветљавању значаја додатка хормонских анализа кардиопулмоналном тесту, које помажу да се прецизније квантификује стрес и његова улога у дијагностиковању и стратификацији ризика САД, што може водити развоју нових хормонских терапијских приступа у превенцији или умањену прогресије коронарне болести путем редукције стреса.

Б. МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу прегледа докторске дисертације маг. фарм. Дејане Видојевић под називом „**Значај хормона хипоталамо-хипофизно адреналне осовине и гасних анализа током стреса и опоравка од стреса у процени тежине коронарне болести и стратификацији ризика**”, може се закључити да је кандидат испунио постављене циљеве и да резултати приказани у дисертацији представљају оригиналан и значајан научни допринос, што је потврђено њиховим објављивањем у облику два рада у међународним часописима, чији збир импакт фактора износи **10,752**.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Фармацеутског факултета Универзитета у Београду да прихвати позитиван Извештај и након добијања сагласности Већа научних области медицинских наука Универзитета у Београду одобри маг. фарм. Дејани Видојевић јавну одбрану докторске дисертације.

Београд

31. јул 2023. године

Чланови комисије

др Ратко Ласица, доцент,
Универзитет у Београду- Медицински
факултет, Катедра за интерну медицину

др Марин Јукић, ванредни професор,
Универзитет у Београду- Фармацеутски
факултет, Катедра за физиологију

др Станислав Стојиљковић, редовни
професор,
Универзитет у Београду, Факултет спорта
и физичког васпитања
