



ИЗВЈЕШТАЈ

о оцјени урађене докторске дисертације

І ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

На основу члана 141. Закона о високом образовању Републике Српске („Службени гласник Републике Српске” број: 67/20), члана 54. Статута Универзитета у Бањој Луци и члана 18. Статута Медицинског факултета, Наставно-научно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци на редовној сједници одржаној 13.05.2022. године донијело је Одлуку под бројем 18/3.425/2022. о именовању Комисије за оцјену докторске дисертације кандидата мр сц. Нине Марић, доктора медицине, под називом „Улога матрикс металопротеиназа 2 и 9 и ткивних инхибитора матрикс металопротеиназа 1 и 2 код дјече са вентрикуларним септалним дефектом” у сљедећем саставу:

1. Др Јелица Предојевић Самарџић, редовни професор, ужа научна област Педијатрија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, предсједник
2. Др Инес Мраковчић-Шутић, редовни професор, ужа научна област Имунологија и имунохематологија, Медицински факултет Свеучилишта у Риједи, члан
3. Др Владислав Вукомановић, редовни професор, ужа научна област Педијатрија, Медицински факултет Универзитета у Београду, члан
4. Др Снежана Петровић Тепић, ванредни професор, ужа научна област Педијатрија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, резервни члан

ІІ ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Нина (Здравко) Марић

Рођена је 17.03.1977. у Мркоњић Граду у Босни и Херцеговини. Завршила је постдипломски студиј на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци, студијски програм „Биомедицинска истраживања”. Магистарски рад под називом „Компаративна анализа индикација и резултата пренаталне цитогенетске дијагностике”, из научне области Педијатрија, одбранила је 17.03.2016. године на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци и стекла научно звање магистра медицинских наука.

III УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов докторске дисертације мр сц. Нине Марић гласи „Улога матрикс металопротеиназа 2 и 9 и ткивних инхибитора матрикс металопротеиназа 1 и 2 код дјече са вентрикуларним септалним дефектом”

Тема докторске дисертације је прихваћена од стране Наставно-научног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци Одлуком број 18/3.825/2017 од 13.11.2017. године, а Сенат Универзитета у Бањој Луци је Одлуком број 02/04-3.496-71/18 од 27.02.2018. године дао сагласност на Извјештај о оцјени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације на Медицинском факултету кандидата мр сц. Нине Марић под називом „Улога матрикс металопротеиназа 2 и 9 и ткивних инхибитора матрикс металопротеиназа 1 и 2 код дјече са вентрикуларним септалним дефектом”.

Докторска дисертација кандидата мр сц. Нине Марић је написана на српском језику, латиничним писмом (фонт *Times New Roman*, величина слова у тексту 12, проред 1,5, формат А4) на 101 страници. На почетку дисертације налази се 12 страница које нису нумерисане, а чине их: насловна страна на српском језику, насловна страна на енглеском језику, резиме на српском језику, резиме на енглеском језику, захвалница и садржај. Иза дисертације је 5 ненумерисаних страница које садрже списак скраћених назива у тексту, биографију кандидата, потписану Изјаву о ауторству, потписану Изјаву којом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да докторску дисертацију учини јавно доступном и потписану Изјаву о идентичности штампане и електронске верзије докторске дисертације.

Дисертација садржи 78 слика и 9 табела, а цитирана су 163 литературна извода.

Подијељена је у 8 поглавља, и то:

1. Увод, написан на 18 страница
2. Хипотеза, написана на 1 страници
3. Циљеви рада, написани на 1 страници
4. Испитаници и методе, написани на 10 страница
5. Резултати, написани на 40 страница
6. Дискусија, написана на 11 страница
7. Закључци, написани на 2 странице
8. Литература, написана на 18 страница.

IV УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

У уводном дијелу дисертације описан је вентрикуларни септални дефект (ВСД), његова епидемиологија, класификација, клиничке карактеристике, дијагноза и терапија, а посебна пажња је посвећена његовом спонтаном затварању. Наглашено је да етиологија и патофизиологија ове аномалије, која представља другу најчешћу конгениталну срчану аномалију, нису у потпуности разјашњени. Потом су описане

матрикс металопротеиназе (ММП) и ткивни инхибитори металопротеиназа (ТИМП), посебно ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2, и њихова улога у различитим физиолошким и патолошким процесима путем ремоделирања екстрацелуларног матрикса.

У другом поглављу су постављене хипотезе истраживања:

1. У урину дјече са ВСД-ом је виши ниво ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 у односу на здраву дјецу.
2. Постоји позитивна корелација нивоа ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 у урину дјече са ВСД-ом и величине дефекта.
3. Нивои ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 у урину дјече са ВСД-ом се разликују зависно од тога да ли је дошло до спонтаног затварања дефекта или не, те да ли је постојала плућна артеријска хипертензија.

Циљеви истраживања су јасно и прецизно формулисани.

Основни циљ истраживања је био утврдити значај ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 у етиопатогенези ВСД-а кориштењем урина испитаника.

Специфични циљеви су били:

1. Одредити разлику у нивоу ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 у урину дјече са ВСД-ом и здраве дјече.
2. Одредити корелацију између нивоа ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 у урину дјече са ВСД-ом и величине ВСД-а.
3. Одредити разлику у нивоима ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 у урину дјече код које је дошло до спонтаног затварања ВСД-а и дјече код које се дефект није затворио.
4. Одредити разлике у нивоима ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 у урину дјече са ВСД-ом зависно од типа и локације ВСД-а и постојања плућне артеријске хипертензије.
5. Одредити разлике у нивоима ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 у урину дјече са ВСД-ом зависно од пола, гестацијске старости и ухрањености на рођењу.

Кратак преглед претходних истраживања и литературе

Етиопатогенеза ВСД-а и других конгениталних срчаних анормалија није у потпуности разјашњена. Кардиогенеза укључује карактеристичне механизме ћелијске пролиферације, реаранжирања ћелија, интеракције између ћелија и ћелија матрикса и ремоделирање ткива. С обзиром на значај који ММП-е и њихови ткивни инхибитори имају у процесима ремоделирања екстрацелуларног матрикса, више истраживања се бавило њиховом улогом у процесима физиолошке и патолошке кардиогенезе, при чему су највише испитиване ММП-2 и ММП-9. Њихове повећане концентрације у крви доведене су у сигурну везу са поремећајима ремоделирања миокарда, који, на примјер, може довести до дилатације лијевог вентрикула у раном стадијуму након инфаркта миокарда [1, 2].

Испитивањем на животињама доказана је улога ММП-2 у процесима формирања срца [3, 4]. Ова ММП учествује у процесима регулације ране кардиогенезе утичући на вентрално затварање срца и деградацију екстрацелуларног матрикса у дорзалном мезокарду [5]. За разлику од многобројних истраживања улоге ММП у кардиоваскуларним обољењима попут хипертензије, атеросклерозе, срчане инсуфицијенције и хипертрофичне кардиомиопатије [6-13], ријетка су истраживања која су се бавила испитивањем њихове улоге у процесима кардиогенезе код човјека. *Kiliç* и сарадници су својим истраживањем дошли до закључка да ММП имају улогу у настанку конгениталних срчаних аномалија код човјека, а посебно код пацијената који су развили артеријску плућну хипертензију [14]. *Cheng* и сарадници су утврдили да су концентрације ММП-2 и ММП-9 у крви дјете са ВСД-ом више у односу на здраву дјecu и да постоји позитивна корелација нивоа ММП-9 и величине ВСД-а [15]. За ММП-2 исти аутори нису нашли да његова концентрација у крви корелира са величином дефекта [15]. *Kiliç* и сарадници су такође нашли више концентрације ММП-2 и ММП-9, али и ткивног инхибитора 1, у крви дјете са конгениталним срчаним аномалијама у поређењу са здравом дјецом, али да је само код ММП-2 та разлика била статистички значајна [14]. Исти аутори су утврдили и да постоји позитивна корелација ММП-2 и ТИМП-1 са ехокардиографским параметрима [14]. *Cheung* и сарадници су доказали да су концентрације у крви ММП-2 и ММП-9 код пацијената са оперативно коригованим срчаним аномалијама, типа тетралогije *Fallot*, значајно повећане у односу на здраве особе [16]. Сматра се да у ремоделирању миокарда многе врсте ММП имају специфичне улоге [13] и да различити стимулуси селективно утичу на њихову активност и експресију.

У литератури је мали број истраживања у којима је за испитивање улоге ММП у етиопатогенези конгениталних аномалија кориштен урин испитаника, а међу њима су посебно ријетка истраживања која су се бавила аномалијама кардиоваскуларног система. Прије више од 20 година утврђено је да се ММП налазе у урину људи обољелих од малигне болести, што је било очекивано с обзиром на степен ремоделирања ткива код ових обољења [17]. Међутим, њихово присуство у урину дјете са конгениталним аномалијама представљало је својеврсно изненађење које је први пут објавио *Marler* са сарадницима 2005. године [18]. Ови аутори су доказали да се ММП у урину могу открити у својим интактним и потпуно функционалним облицима код пацијената са васкуларним малформацијама и да постоји позитивна корелација њихове концентрације у урину и прогресије болести [18].

До сада, међутим, није објављено истраживање улоге ММП и ТИМП-а у етиопатогенези ВСД-а, нити других конгениталних аномалија срца, у ком су одређиване њихове концентрације у урину. Када би се утврдило да се кориштењем урина могу добити исти или слични резултати као из крви, с обзиром на неинвазивност добијања узорка урина и далеко лакшу примјену код дјете, метода која користи урин имала би предност.

Литература:

1. Miyazaki S, Kasai T, Miyauchi K, Miyazaki T, Akimoto Y, Takagi A, et al. Changes of matrix metalloproteinase-9 level is associated with left ventricular remodeling following acute myocardial infarction among patients treated with trandolapril, valsartan or both. *Circ J*. 2010 Jun;74(6):1158-64.
2. Kampourides N, Tziakas D, Chalikias G, Papazoglou D, Maltezos E, Symeonides D, et al. Usefulness of matrix metalloproteinase-9 plasma levels to identify patients with preserved left ventricular systolic function after acute myocardial infarction who could benefit from eplerenone. *Am J Cardiol*. 2012 Oct 15;110(8):1085-91.
3. Alexander SM, Jackson KJ, Bushnell KM, McGuire PG. Spatial and temporal expression of the 72-kDa type IV collagenase (MMP-2) correlates with development and differentiation of valves in the embryonic avian heart. *Dev Dyn*. 1997;209(3):261-8.
4. Cai DH, Vollberg TM Sr, Hahn-Dantona E, Quigley JP, Brauer PR. MMP-2 expression during early avian cardiac and neural crest morphogenesis. *Anat Rec*. 2000;259:168-79.
5. Linask KK, Han M, Cai DH, Brauer PR, Maisastry SM. Cardiac morphogenesis: matrix metalloproteinase coordination of cellular mechanisms underlying heart tube formation and directionality of looping. *Dev Dyn*. 2005 Jul;233(3):739-53.
6. Papadopoulos DP, Makris TK, Krespi PG, Poulakou M, Papazachou OG, Hatzizacharias AN, et al. Changes in metalloproteinases in healthy normotensive patients with high-normal blood pressure. *Eur Cytokine Netw*. 2005 Sep;16(3):211-4.
7. Friese RS, Rao F, Khandrika S, Thomas B, Ziegler MG, Schmid-Schönbein GW, et al. Matrix metalloproteinases: discrete elevations in essential hypertension and hypertensive end-stage renal disease. *Clin Exp Hypertens*. 2009 Oct;31(7):521-33.
8. Lekic A, Brekalo Z, Kvesic A, Kovacevic M, Baricev-Novakovic Z, Sutic I, et al. Crosstalk Between Enzyme Matrix Metalloproteinases 2 and 9 and Regulatory T Cell Immunity in the Global Burden of Atherosclerosis. *Scand J Immunol*. 2017 Jul;86(1):65-71.
9. Radosinska J, Barancik M, Vrbjar N. Heart failure and role of circulating MMP-2 and MMP-9. *Panminerva Med*. 2017 Sep;59(3):241-253.
10. Elhewala AA, Sanad M, Soliman AM, Sami MM and Ahmed AA. Matrix metalloproteinase-9 in pediatric rheumatic heart disease with and without heart failure. *Biomed Rep*. 2021;14(1):4
11. Yamazaki T, Lee JD, Shimizu H, Uzui H, Ueda T. Circulating matrix metalloproteinase-2 is elevated in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004 Jan;6(1):41-5.
12. George J, Patal S, Wexler D, Roth A, Sheps D, Keren G. Circulating matrix metalloproteinase-2 but not matrix metalloproteinase-3, matrix metalloproteinase-9, or tissue inhibitor of metalloproteinase-1 predicts outcome in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2005 Sep;150(3):484-7.
13. Noji Y, Shimizu M, Ino H, Higashigata T, Yamauchi M, Nohara A, et al. Increased matrix metalloproteinase-2 in patients with hypertrophic cardiomyopathy with systolic dysfunction. *Circ J* 2004; 68:355-60.

14. Kılıç Z, Uçar B, Özdemir G, Çolak Ö, Bal C, Ertuğrul T. Circulating matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases levels in pediatric patients with congenital heart disease: Relationship to cardiac functions. *Anatol J Cardiol.* 2014;14(6):531-541.
15. Cheng KS, Liao YC, Chen MY, Kuan TC, Hong YH, Ko L, et al. Circulating matrix metalloproteinase-2 and -9 enzyme activities in the children with ventricular septal defect. *Int J Biol Sci.* 2013;9(6):557-563.
16. Cheung YF, Chow PC, So EK, Chan KW. Circulating Transforming Growth Factor- β and Aortic Dilation in Patients with Repaired Congenital Heart Disease. *Sci Rep.* 2019 Jan 17;9(1):162.
17. Moses MA, Wiederschain D, Loughlin KR, Zurakowski D, Lamb CC, Freeman MR. Increased incidence of matrix metalloproteinases in urine of cancer patients. *Cancer Res.* 1998 Apr 1;58(7):1395-9.
18. Marler JJ, Fishman SJ, Kilroy SM, Fang J, Upton J, Mulliken JB, et al. Increased expression of urinary matrix metalloproteinases parallels the extent and activity of vascular anomalies. *Pediatrics.* 2005 Jul;116(1):38-45.

V МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Материјал, односно испитаници, и методе рада кориштени у овом истраживању су усклађени са постављеним циљевима и описани на 10 страница. Примењене методе су адекватне, тачне и савремене, имајући у виду достигнућа у овој области истраживања. Није било промјена у односу на план истраживања који је дат приликом пријаве докторске тезе. Испитивани параметри дају довољно елемената за поуздано истраживање.

Истраживање је представљало проспективну студију и спроведено је у Клиници за дјечије болести Универзитетског клиничког центра Републике Српске, уз сагласност Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Републике Српске.

Вршен је одабир и укључивање испитаника у истраживање на основу налаза ехокардиографског, клиничког и других прегледа и доби испитаника млађе од годину дана. Студија је у почетку обухватала 80 испитаника, а након искључења 8 испитаника чији су узорци урина били технички неадекватни, коначан број испитаника у истраживању био је 72. Експерименталну групу чинило је 52 дјеце са изолованим ВСД-ом који су укључивани у студију редом постављања дијагнозе, а контролну групу чинило је 20 здраве деце. При одабиру испитаника контролне групе водило се рачуна да се она не разликује од експерименталне по општим карактеристикама испитаника. У истраживање нису укључени случајеви великог ВСД-а, као ни ВСД-а *inlet* и *outlet* типа због мале могућности да дође до његовог спонтаног затварања. Родитељ или старатељ сваког дјетета је, након детаљног упознавања са циљевима и начином спровођења истраживања, дао писмену сагласност за учешће дјетета у истраживању.

Дијагноза ВСД-а је постављана уз помоћ неконвенционалне дводимензионалне *color doppler* ехокардиографије коју су изводили педијатри-кардиолози уз помоћ

комерцијално доступног апарата *GE Healthcare - Vivid 4* и линеарне сонде од 5 MHz у амбулантним или болничким условима. Утврђени су локација, број и величина дефекта и постојање плућне артеријске хипертензије, а искључене удружене аномалије срца и великих крвних судова. На основу односна пречника ВСД-а и пречника аортног прстена (Ao), ВСД је био класификован као тривијалан ($ВСД/Ao \leq 0,25$ мм), мали ($ВСД/Ao > 0,25$ мм и $\leq 0,33$ мм) и средњи ($ВСД /Ao > 0,33$ мм и $\leq 0,66$ мм). Свим испитаницима су периодично рађени контролни ехокардиографски прегледи до затварања ВСД-а (спонтаног или хируршког) или до краја прве године живота.

Непосредно по постављању дијагнозе, испитаницима је био узет узорак јутарњег урина и похрањен у стаклену бочицу од 6 мл са гуменим чепом и алуминијумским поклопцем, те означен бројем и складиштен на температури од -18°C до -20°C до анализе. Одређивање концентрације ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 у урину испитаника урађено је на Медицинском факултету Универзитета у Риједи методом ензимског имуноесеја, тзв. *ELISA* теста. Од материјала су кориштени специјални и високо селективни *ELISA* китови произведени специјално за ову намјену (*RayBio[®] Human MMP-2 ELISA*, *RayBio[®] Human MMP-9 ELISA*, *RayBio[®] Human TIMP-1 ELISA* и *RayBio[®] Human TIMP-2 ELISA*). Апсорбанција узорака читавана је на 450 нм на специјалном читачу. За одређивање средње апсорбанције кориштен је *software Magellan*.

У вријеме постављања дијагнозе и узимања узорка урина забиљежени су пол, доб, гестациска старост, порођајна тјелесна маса (ПТМ) и порођајна тјелесна дужина (ПТД) испитаника. На основу ПТМ и ПТД, које су мјерене стандардним методама, уз помоћ *Quetelet*-ове формуле израчунат је индекс тјелесне масе и, користећи адаптиране *Olsen*-ове перцентилне кривуље, одређена ухрањеност испитаника на рођењу.

Да би се искључиле друге аномалије, болести, хромозомопатије и знакови који би указивали на генопатије, све испитанике је прегледао клинички генетичар (истраживач), а некима су урађени ултразвучни прегледи других органа и цитогенетичка анализа.

Испитаници су били подијељени у групе према: величини ВСД-а (испитаници са тривијалним, испитаници са малим и испитаници са средњим ВСД-ом), локацији ВСД-а (испитаници са апикалним мишићним, испитаници са средњим мишићним, испитаници са предњим мишићним и испитаници са перимембранозним ВСД-ом), броју ВСД-а (испитаници са једним и испитаници са мултиплим ВСД-ом), постојању плућне артеријске хипертензије (испитаници са и испитаници без плућне артеријске хипертензије), спонтаном затварању ВСД-а (испитаници код којих се дефект спонтано затворио и испитаници код којих је дефект остао отворен), полу (испитаници мушког пола и испитаници женског пола), гестациској старости (термински испитаници и претермински испитаници) и ухрањености на рођењу (хипотрофични испитаници и еутрофични испитаници).

Статистичка обрада добијених података је била адекватна. Подаци су обрађени уз помоћ програма *Statistica 12*. За приказ квантитативних података кориштени су индикатори дескриптивне статистике (број испитаника, проценат, аритметичка средина, стандардна девијација, стандардна грешка аритметичке средине, екстремне вриједности, квантили и медијана). За упоређивање разлика у учесталости посматраних карактеристика према различитим индикаторима кориштени су Хи-квадрат тест и Фишеров егзактни тест. За израчунавање разлика између појединих група испитаника кориштен је непараметарски *Mann-Whitney U* тест, који је карактеристичан за два мала независна узорка, или непараметарски *Kruskal-Wallis ANOVA* тест за више независних узорака. Корелације између двије варијабле су одређене кориштењем Пирсоновог коефицијента корелације. За статистички значајну разлику између различитих група испитаника узета је значајност мања од 0,05. Графички резултати су креирани у рачунарским програмима *Microsoft® Excel for Windows*, *Microsoft® Excel for Mac* и *GraphPad Prism 8.0.0 for Mac*.

VI РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

Резултати истраживања су приказани јасно и прегледно на 40 страница и анализирани и упоређивани са резултатима других аутора кроз дискусију која је написана на 11 страница.

Кандидат је тумачио резултате јасно и показао је објективан и критичан став, посебно у дијелу који се односи на поређење са резултатима сличних истраживања. С обзиром да је у литератури мали број истраживања која су се бавила одређивањем ММП и ТИМП-а у урину код болесника са конгениталним аномалијама, а међу њима су посебно ријетка истраживања аномалија кардиоваскуларног система, кандидат је своје резултате поредио са резултатима истраживања ММП-а и ТИМП-а у урину код других обољења и истраживањима која су се бавила ВСД-ом и другим конгениталним срчаним аномалијама, а у којима су ММП и ТИМП одређивани у крви болесника. Дискусија резултата показује да је кандидат успио да систематично прикупи, обради и представи резултате, као и да их на јасан начин разматра и пореди са литературним подацима.

Утврђено је да су ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 у урину дјеце са ВСД-ом статистички значајно више ($p=0,00$) у односу на здраву дјецу и да постоји позитивна корелација између њихових концентрација и величине ВСД-а. Ова корелација је посебно висока у случају ММП-9 и ТИМП-1 ($r=0,70$ и $r=0,61$), а у случају ММП-2 и ТИМП-2 слаба ($r=0,44$ и $r=0,48$).

За ММП-9 је утврђено да је њена концентрација у урину статистички значајно виша ($p=0,04$) код дјеце код које је ВСД остао отворен у односу на дјецу код које се дефект спонтано затворио до краја прве године живота. Овај резултат указује на улогу ове ММП у ремоделирању миокарда и да би се њене концентрације у урину могле бити индикатори природног тока болести. За концентрације ММП-2, ТИМП-1 и ТИМП-2 у урину утврђено је да не зависе од спонтаног затварања ВСД-а.

Резултати ове дисертације говоре да концентрације ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 у урину дјече са ВСД-ом не зависе од локације и броја дефеката као ни од постојања плућне артеријске хипертензије.

Код дјече са ВСД-ом, утврђено је да концентрација ТИМП-1 у урину зависи од пола и да је статистички значајно виша код женске дјече. С друге стране, није утврђено да концентрације ММП-2, ММП-9 и ТИМП-2 у урину код ове дјече зависе од њиховог пола.

Истраживање је показало да концентрација испитиваних параметара у урину не зависе од гестацијске старости код дјече са ВСД-ом, изузев у случају ММП-2 која је виша код дјече која су рођена у термину у односу на дјецу која су рођену прије термина.

ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 у урину деце са ВСД-ом утврђено је да не зависе од њихове ухрањености на рођењу.

Код здраве дјече нивои ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 у урину не зависе од пола и гестацијске старости дјетета, као ни од његове ухрањености на рођењу.

Основни теоретски допринос дисертације:

Ова докторска дисертација представља прво истраживање ММП-а и ТИМП-а код ВСД-а, и уопште конгениталних анормалија срца, у ком су ови параметри одређивани из урина. Добијени резултати јасно наводе на закључак да ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 имају улогу у етиопатогенези ВСД-а. Њихове повећане концентрације указују на повећану деградацију екстрацелуларног матрикса, што може бити основа поремећаја архитектуре миокарда.

Основни практични допринос дисертације:

Резултати дисертације указују да би одређивање нивоа ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2, а посебно ММП-9 и ТИМП-1, у урину могло имати дијагностички и прогностички значај код ВСД-а и помоћи одређивању најбољег модалитета праћења и лијечења болесника. При томе, њихово одређивање у урину због неинвазивног начина добијања узорка, има предност у односу на методу која би користила крв, што је посебно значајно код мале дјече код које наведено испитивање има и највише користи.

Резултати ове дисертације дају одговоре на постављени проблем истраживања, али и дају смјернице за будућа истраживања са већим бројем испитаника, дужим периодом праћења и вишеструким мјерењима ММП-а и ТИМП-а. Резултати оваквих истраживања би допринијели бољем разумијевању корелације између концентрација ММП и њихових ткивних инхибитора у урину и природног тока ВСД-а.

VII ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

Докторска дисертација мр сц. Нине Марић „Улога матрикс металопротеиназа 2 и 9 и ткивних инхибитора матрикс металопротеиназа 1 и 2 код дјече са вентрикуларним септалним дефектом” урађена је према правилима и принципима израде научно-истраживачког рада, а резултат је изворног научног рада кандидата. Резултати истраживања јасно намећу закључак да ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 имају улогу у етиопатогенези ВСД-а и да би одређивање њихових концентрација у урину, а нарочито концентрација ММП-9 и ТИМП-1, могло служити у предикцији спонтаног тока ове болести. Мишљења смо да резултати и закључци ове докторске дисертације представљају оригиналан допринос науци и струци јер проширују постојећа знања у педијатрији, кардиологији и имунологији.

Комисија за оцјену урађене докторске дисертације даје позитивну оцјену за докторску дисертацију под називом „Улога матрикс металопротеиназа 2 и 9 и ткивних инхибитора матрикс металопротеиназа 1 и 2 код дјече са вентрикуларним септалним дефектом” кандидата мр сц. Нине Марић и предлаже Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци да прихвате овај извјештај и омогуће кандидату да јавно брани своју докторску дисертацију.

Датум: 20.05.2022. године **ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ**

1. Др Јелица Предојевић Самарцић, редовни професор, ужа научна област Педијатрија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, предсједник

2. Др Инес Мраковчић-Шутић, редовни професор, ужа научна област Имунологија и имунохематологија, Медицински факултет Свеучилишта у Ријеци, члан

3. Др Владислав Вукомановић, редовни професор, ужа научна област Педијатрија, Медицински факултет Универзитета у Београду, члан

4. Др Снежана Петровић Тепић, ванредни професор, ужа научна област Педијатрија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, резервни члан