

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ

1. Одлука Наставно научног већа

Одлуком Наставно научног већа Факултета Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, бр. 01-1289313 од 26.11.2014. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Цвете Шпадијер Мирковић, под називом:

„ЗНАЧАЈ ОДРЕЂИВАЊА МЕДИЈАТОРА ИНФЛАМАЦИЈЕ У НОСНОМ СЕКРЕТУ ЗА ПРОЦЕНУ ИНТЕНЗИТЕТА ЗАПАЉЕЊА У АЛЕРГИЈСКОМ РИНИТИСУ”

На основу одлуке Наставно научног већа, формирана је Комисија у саставу:

1. **Проф. др Бранислав Белић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Оториноларингологија, председник;
2. **Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић** редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан;
3. **Доц. др Александар Перић**, доцент Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Оториноларингологија, члан;

2. Извештај комисије о подобности теме

Кандидат др Цвета Шпадијер Мирковић, испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Цвета Шпадијер Мирковић је рођена 23.12.1980. год. у Косовској Митровици где је завршила основну школу и гимназију. Дана 03.12. 2007. године, дипломирала је на Медицинском факултету Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици и стекла звање доктор медицине.

Од 01.02.2008. год. запослена је у Здравственом центру Косовска Митровица у Косовској Митровици на неодређено време . Током стажирања и касније до уписивања специјализације на ВМА, радила је на свим одељењима Здравственог центра у Косовској Митровици.

Од стране Министарства здравља, 27.12.2011. год. одобрена јој је специјализација из Оториноларингологије. Специјализацију је уписала на Војномедицинској академији – Клиника за Оториноларингологију.

Докторске студије је уписала 15.10.2012. год. на Медицинском факултету Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, где је у року дала прву годину. Другу годину докторских студија је уписала 17.10.2013. год. на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу и испунила све обавезе предвиђене студијским програмом.

Објавила је следеће научне радове као први аутор:

1. **Цвета Шпадијер Мирковић**, Александар Перић, Бисерка Вукомановић Ђурђевић. Неинвазивно хронично гљивично запаљење слузокоже максиларног синуса као узрок дуготрајног кашља – приказ случаја. Med čas (Krag)/Med J (Krag) 2014; 48(2): 98-103. (M53 – 1 бод)

2. **Шпадијер Мирковић Ц**, Перић А, Вукомановић Ђурђевић Б, Станојевић И. CLINICAL CASE REPORT OF A LARGE ANTROCHOANAL POLYP. Acta Medica (Hradec Karlove) 2014;57(2):78-82. doi: 10.14712/18059694.2014.44 (M51 – 2 бода)

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Значај одређивања медијатора инфламације у носном секрету за процену интензитета запаљења у алергијском ринитису“.

Предмет: Предмет истраживања је одређивање медијатора који најбоље одражава стање запаљења носне слузнице, као и утврђивање реакције слузнице носа након примене локалне кортикостероидне терапије.

Хипотезе: Неке од главних хипотеза су: да су концентрације *CC 16*, *CCL5 (RANTES)*, *CCL24* и *ECP*, измерене у носном секрету, више у пацијената са хроничним риносинуситисом у односу на пацијенте са алергијским ринитисом, као и то, да су више у пацијената са перенијалним алергијским ринитисом, у односу на пацијенте са сезонским алергијским ринитисом. Такође, једна од хипотеза је да примена интраназалних кортикостероида доводи до повећања концентрације *CC 16* у носном секрету, како и до побољшања симптома и локалног налаза и у групи са алергијским ринитисом и у групи са хроничним риносинуситисом, као и то, да лечење кортикостероидима значајно редукује концентрације *CCL5*, *CCL24* и *ECP* у носном секрету обе групе испитаника.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат је објавио рад у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Шпадијер Мирковић Ц, Перић А, Вукомановић Ђурђевић Б, Станојевић И. CLINICAL CASE REPORT OF A LARGE ANTROCHOANAL POLYP. Acta Medica (Hradec Karlove) 2014;57(2):78-82. doi: 10.14712/18059694.2014.44 (**M51 – 2 бода**)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Резултати досадашњих испитивања су показали да имунолошки статус слузнице носа зависи од равнотеже између одговора посредованог Т помагачким 1 (*T helper 1 - Th1*) и Т помагачким 2 (*T helper 2 - Th2*) ћелијама. У алергијском ринитису је та равнотежа нарушена у корист Т помагачког 2 (*Th2*) имунског одговора. Претпоставља се да до тога долази и делом због генског полиморфизма за продукцију проинфламаторних цитокина. Недавне студије су откриле да смањена експресија антиинфламаторних гена такође може допринети испољавању симптома алергијског ринитиса. Алергијски ринитис представља комплексан поремећај имунског система, посебно у случајевима удружености са хроничним риносинуситисом, пре свега са његовом полипозном формом. Међутим, повезаност између алергијског ринитиса и хроничног риносинуситиса још увек није добро испитана. Претпоставља се да отечена слузокожа носа у алергијском ринитису доводи до опструкције синусних ушћа и тако отежава вентилацију и дренажу параназалних шупљина. То доводи до накупљања и згушњавања секрета у синусима, успоравања мукоцилијарног транспорта и стварања повољних услова за размножавање бактерија. Тако се стварају услови за покретање хроничног запаљења, чији је исход настанак хроничног риносинуситиса, у његовој полипозној или неполипозној форми. Полипозна форма хроничног риносинуситиса (*chronic rhinosinusitis with nasal polyps – CRSwNP*), попут

сезонског алергијског ринитиса (*seasonal allergic rhinitis* – SAR) и перенијалног алергијског ринитиса (*perennial allergic rhinitis* – PAR), одликује се накупљањем великог броја еозинofilних гранулоцита, како у епителу, тако и у ламини проприји носне слузнице. Међутим, патогенеза ове хроничне хиперееозинофилије у слузници носа још увек није позната. Овај процес се одвија углавном под утицајем хемокина, протеина мале молекулске масе, који имају улогу хемотаксе – привлачења еозинофила ка месту запаљења. Два хемокина играју кључну улогу у том сложенем процесу – *CCL24 (eotaxin 2)* и *CCL5 (regulated upon activation normal T cell expressed and secreted – RANTES)*. Активирани еозинофили продукују нове количине хемокина и цитокина, чиме се хронични запаљенски процес шири и одржава. Осим тога, они луче велике количине протеолитичких ензима који оштећују ткиво слузокоже и доводе до њеног ремоделовања. Један од тих ензима, који се сматрају индикаторима активности еозинофила је еозинофилни катјонски протеин (*eosinophil cationic protein - ECP*). *Clara cell protein 16 (CC 16)*, који је истоветан са *CC 10-kDa*, је један од најзначајнијих биомаркера активности респираторне слузнице. Луче га секреторне, нецилијарне *Clara* ћелије респираторног епитела. Сматра се медијатором са врло потентном антиоксидативном и антизапаљенском улогом у респираторном тракту. Због специфичне осетљивости, *CC 16* је такође оцењен као користан биомаркер оштећења респираторног епитела у акутној и хроничној изложености иритансима. Једна експериментална студија је показала више концентрације протеина *CC 16* у носном секрету мишева са лабораторијски проузрокованим алергијским ринитисом, након локалног третирања дексаметазоном. То би указало на чињеницу да *CC 16* може послужити као маркер за процену опоравка слузнице носа у оних пацијената који су на лечењу од алергијског ринитиса или хроничног риносинуситиса, локалном (интраназалном) применом кортикостероида.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Резултати овог истраживања ће показати да ли и у којој мери постоји повезаност између концентрација медијатора запаљења и клиничких показатеља степена проширености и тежине алергијског ринитиса и хроничног риносинуситиса. Концентрације *CC 16*, измерене у носном секрету показаће негативну статистичку корелацију са клиничким показатељима тежине хроничног запаљења. Са друге стране, концентрације *CCL24*, *CCL5 (RANTES)* и *ECP* показују бољу корелацију са бројем еозинофила у ткиву носне слузнице. Добијени резултати ће нам пружити нове информације у погледу лечења алергијског ринитиса и хроничног риносинуситиса интраназалним кортикостероидима и дати нове смернице за примену ових лекова у свакодневној клиничкој пракси.

Циљеви и хипотезе студије

Главни циљ ове студије је да се одреди медијатор који најбоље одражава стање запаљења носне слузнице, као и реакцију слузнице носа након примене локалне кортикостероидне терапије. У оквиру главног циља постављени су и следећи задаци:

1. Упоредна анализа нивоа *CC 16*, *CCL5 (RANTES)*, *CCL24*, *ECP*, као и броја еозинофила у назалном секрету код пацијената са сезонским и перенијалним алергијским ринитисом, хроничним полипозним риносинуситисом удруженим са алергијом, у односу на здраве испитанике.

2. Поредити медијаторе запаљења у назалном секрету, посебно код пацијената са сезонским алергијским ринитисом у току сезоне изложености инхалационим алергенима, а посебно у групи пацијената са перенијалним (перзистентним) алергијским ринитисом, као и након једне недеље примене интраназалних кортикостероида.

3. Поредити концентрације медијатора запаљења у носном секрету у пацијената са хроничним полипозним риносинуситисом, пре и након локалне примене кортикостероида.

4. Поредити утицај примене локалне кортикостероидне терапије на клиничке карактеристике оболелих од горе наведених хроничних запаљенских болести.

Из поменутих циљева изведене су следеће хипотезе:

1. Концентрације *CC 16*, *CCL5 (RANTES)*, *CCL24* и *ECP*, измерене у носном секрету су више у пацијената са хроничним риносинуситисом у односу на пацијенте са алергијским ринитисом.

2. Концентрације *CC 16*, *CCL5*, *CCL24* и *ECP* су више у пацијената са перенијалним алергијским ринитисом, у односу на пацијенте са сезонским алергијским ринитисом.

3. Постоји негативна корелација између концентрације *CC 16* у носном секрету и клиничких показатеља тежине болести (носни симптоми, локални налаз), како у групи оболелих од алергијског ринитиса, тако и у групи пацијената са хроничним риносинуситисом.

4. Постоји позитивна корелација између концентрација *CCL5*, *CCL24* и *ECP* у носном секрету и клиничких карактеристика болести и код пацијената са алергијским ринитисом и код оних са хроничним риносинуситисом.

5. Концентрације наведених медијатора у носном секрету су статистички значајно више у групи пацијената са дијагнозом алергијског ринитиса и хроничног риносинуситиса у односу на здраве испитанике.

6. Постоји негативна корелација између концентрације *CC 16* и *CCL5*, *CCL24* и *ECP*, измерених у носном секрету.

7. Примена интраназалних кортикостероида доводи до повећања концентрације *CC 16* у носном секрету, како и до побољшања симптома и локалног налаза и у групи са алергијским ринитисом и у групи са хроничним риносинуситисом.

8. Лечење кортикостероидима значајно редукује концентрације *CCL5*, *CCL24* и *ECP* у носном секрету обе групе испитаника.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Одређивањем концентрација *CC 16*, као и других медијатора запаљења у носном секрету, пре свега оних који регулишу функцију еозинофила (*CCL5* или *CCL24*) или су маркери њихове активности (*ECP*), можемо добити доста драгоцених података о стању хроничног запаљења носне слузнице. Са друге стране, мерењем њихових концентрација пре и после примене локалне кортикостероидне терапије можемо стећи податке о реакцији слузокоже носа на дату терапију и проценити ефикасности истих.

Резултати досадашњих истраживања су показали да локална примена кортикостероидних лекова има велики значај у лечењу алергијског ринитиса, од кога пати, како је процењено, око 17 – 28% светске популације, али и у лечењу хроничног риносинуситиса. Локална примена кортикостероида једном на дан, одржава ефекат лека током периода од 24 часа, уз минимум нежељених ефеката. Мада су до сада реализоване студије које су показале ефекат примене интраназалних кортикостероида на *CC 16* у носном секрету код пацијената са алергијским ринитисом, то није рађено код пацијената са дијагнозом хроничног риносинуситиса. Такође, није сагледан однос концентрација *CC 16* на једној, и *CCL5*, *CCL24* и *ECP* на другој страни, поготово у контексту њихове повезаности са клиничким карактеристикама пацијената са *SAR*, *PAR*, односно са *CRSwNP*.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Проспективна, кохортна, клиничка опсервациона студија.

Популација која се истражује

Испитивањем би било обухваћено осамдесеторо болесника, од тога двадесеторо испитаника са сезонским, двадесеторо са перенијалним алергијским ринитисом, двадесеторо неалергичних и двадесеторо алергичних пацијената са хроничним полипозним риносинуситисом. Контролну групу ће чинити двадесеторо испитаника са клинички здравом носном слузницом.

Узорковање

Основни критеријуми за укључење у студију ће бити дијагноза алергијског ринитиса, односно дијагноза хроничног полипозног риносинуситиса. Тестирање на алергије биће спроведено код свих испитаника и то на 18 стандардних инхалационих алергена: *Alternaria alternata*, *Artemisia vulgaris*, *Aspergillus fumigatus*, бубашваба, *Candida albicans*, *Cladosporium herbarum*, *Cupressus arizonica*, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, епител мачке, епител пса, *Olea europaea*, *Parietaria judaica*, *Penicillium notatum*, *Plantago lanceolata*, *Platanus acerifolia*, полен корова, *Salsola kali*). Резултат теста биће сматран позитивним уколико бар једна од индурација на површини коже, буде бар за 3 мм шири у односу на негативну контролу.

Дијагноза алергијског ринитиса ће бити постављена у складу са *ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)* смерницама. Разврставање пацијената са алергијским ринитисом биће вршено на следећи начин:

(а) Сезонски алергијски ринитис – симптоми присутни више од 4 дана у недељи, у укупном трајању краћем од 4 недеље, уз позитивне тестове на полен трава, корова и дрвећа.

(б) Перенијални алергијски ринитис – симптоми присутни више од 4 дана у недељи, у укупном трајању дужем од 4 недеље, уз позитивне тестове на алергене кућне средине (кућна прашина, гриње, буђ, бубашваба, брашно, перје, животињска длака и друго).

Дијагноза хроничног риносинуситиса са носним полипима, биће постављена на основу анамнезе, клиничке слике, физикалног прегледа (предње и задње риноскопије), ендоскопије носа и компјутеризоване томографије (CT) параназалних синуса урађене у короналним и аксијалним пресецима, а у складу са важећим Водичем који је објавило Европско ринолошко удружење (*European Rhinologic Society*).

Критеријуми за искључивање из студије: млађи од 18 година, дијабетичари, особе са болестима дигестивног тракта и јетре, труднице, опструкција доњих дисајних путева, бронхијална астма, преосетљивост на нестероидне антиинфламаторне аналгетике, антрохоанални полипи, цистична фиброза, примарна цилијарна дискинезија, акутне респираторне инфекције, лечење системским и интраназалним кортикостероидима, антибиотицима и антихистаминицима у периоду унутар три недеље пре започињања клиничке студије.

Сви пацијенти са хроничним запаљењима слузнице носа ће добијати по једну дневну дозу флутиказон фууроата (два јутарња спреја у дози од 27,5 микрограма (μg) флутиказон фууроата у сваку носницу), у укупној дневној дози од 110 μg , током седам дана.

Варијабиле које се мере у студији

Независне варијабле:

Терапија флутиказон фуруатом, присуство/одсуство алергијског ринитиса, присуство/одсуство хроничног риносинуситиса.

Зависне варијабле:

Носни симптом скор:

Од сваког испитаника је тражено да процени тежину својих симптома удружених са алергијским ринитисом, односно хроничним риносинуситисом (носна опструкција, ослабљено чуло мириса, секреција из носа, свраб у носу, кијање) на дан укључења у студију и седам дана након лечења интраназалним кортикостероидом и да их класификује, методом по *Tsicopoulos*-у и сар. Класификовање ће се вршити на следећи начин: 0 за одсуство симптома, 1 за лакше симптоме, 2 за средње тешке симптоме и 3 за тешке симптоме. Максимални носни симптом скор биће 15. Осим тога, интензитет носних симптома ће бити процењен и применом упитника *SNOT-22* (*sinonasal outcome test*), који ће попуњавати сваки од испитаника, пре и након лечења.

Ендоскопски скор:

Ендоскопски преглед носа ће бити рађен у седећем положају, уз употребу ригидног ендоскопа 0° и 30° (*Storz, Tuttlingen, Germany*). Деконгестивне капи и анестетици неће бити употребљавани. Ендоскопски налаз пре и седам дана након лечења флутиказон фуруатом биће класификован методом по *Lildholdt*-у и сар. Проширеност носних полипа је класификована у односу на анатомске детаље у носној шупљини на четири степена: нулти степен (без полипа), 1. степен (мали полипи који не допиру до горње ивице доње носне шкољке), 2. степен (полипи средње величине који допиру до растојања између горње и доње ивице доње носне шкољке), 3. степен (велики полипи који допиру испод доње ивице доње носне шкољке). Због чињенице да носни полипи 3. степена представљају анатомску препреку при примени лека, у студију ће бити укључени само пацијенти са хроничним риносинуситисом чија величина полипа одговара 1. и 2. степену. Резултати лечења биће класификовани у две категорије: *побољшање* и *без побољшања*. Под *побољшањем* ћемо подразумевати смањење величине носних полипа за више од једног степена након лечења кортикостероидним спрејем.

Концентрације медијатора запаљења у носном секрету:

Узорци носног секрета биће узети од свих испитаника, једном из контролне групе, као и од оболелих, пре и седам дана након лечења флутиказон фуруатом, применом апсорпционе технике. Дрвени штапићи са ватом на врху ће се ураћати у носни секрет у непосредној близини средњег носног ходника током 5 минута. Затим ће сваки од узорака бити уроњен у *Eppendorf* епрувету која ће садржати по 1 ml „трансфер медијума“ (фосфатно пуферисани физиолошки раствор са 50 µg/ml гентамицина, 340 µg/ml пеницилина G и 500 µg/ml фунгизона), током најмање 30 минута, колико је потребно за дифузију медијатора инфламације у „трансфер медијум“. Затим ће узорци бити

центрифугирани на 1000 g током 10 минута, како би дошло до одвајања супернатанта од талога. Након тога ће супернатанти бити замрзнути на -70°C и чувани до детекције медијатора. Концентрације *CC 16*, *CCL5 (RANTES)*, *CCL24* и *ECP* мериће се применом *ELISA* методе.

Снага студије и величина узорка

Резултати претходне студије коју су реализовали Де Корсо и сар. (*De Corso et al.*) указују да вредности (средња вредност \pm стандардна девијација) хемокина *CCL24* у носном секрету у пацијената са хроничним запаљењима слузнице носа показују највећу разлику од свих испитиваних медијатора у односу на његове концентрације у носном секрету клинички здравих ($128,9 \pm 51,7 \text{ pg/ml}$ у односу на $16,4 \pm 10,7 \text{ pg/ml}$). Уз критеријуме да је очекивана снага ефекта 0,4 (више од 30% разлике између група), да је неопходна снага студије најмање 80%, а вероватноћа грешке првог типа 0,05 ($\alpha = 0,05$), применом анализе варијансе је утврђено да је укупан број испитаника 80, што значи да у свакој од испитиваних група треба да буде минимално по 16 испитаника.

Статистичка обрада података

Парна поређења унутар група вршиће се коришћењем непараметарског *Wilcoxon*-овог теста и *t* теста два узорка. Поређења међу различитим групама биће вршена применом непараметарског *ANOVA (analysis of variance)* теста. Разлике ће бити сматране статистички значајним уколико је *p* мањи или једнак 0,05. За процену статистичке повезаности међу различитим параметрима користићемо *Pearson*-ов тест корелације. Резултати ће бити представљени као средња вредност \pm стандардна девијација ($X \pm SD$). Сви статистички прорачуни биће урађени коришћењем *SPSS softwarea (Statistical Package for the Social Sciences, version 17.0, SPSS Inc., Chicago, USA)*.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се значајно клиничко побољшање након локалне примене котрикоステроида и код пацијената са алергијским ринитисом и код оних са хроничним риносинуситисом. Такође, очекује се статистички значајна разлика у концентрацијама медијатора запаљења у носном секрету, након примене интраназалних кортикоステроида. Концентрације *CC 16*, измерене у носном секрету показале негативну статистичку корелацију са клиничким показатељима тежине хроничног запаљења. Са друге стране, концентрације *RANTES*, *CCL24* и *ECP* показале бољу корелацију са бројем еозинофила у ткиву носне слузнице.

На основу оваквих резултата, очекивао закључак би био да је, *CC 16* бољи показатељ реакције слузнице носа на примењену терапију, као и бољи индикатор опоравка

носне слузнице, док су *RANTES*, *CCL24* и *ECP* бољи индикатори интензитета њеног запаљења.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Clara cell протеин 16 (*CC 16*), хемокин *CCL5* (*regulated on activation, normal T cell expressed and secreted-RANTES*), *CCL24* (еотоксин-2) као и еозинофилни катјонски протеин (*eosinophil cationic protein-ECP*) су медијатори запаљенске реакције, чије се концентрације могу измерити у носном секрету. У овој студији биће испитивани нивои *CC 16* протеина, маркера очуваности интегритета епитела носне слузнице, хемокина *RANTES* и *CCL24*, главног медијатора хемотаксе еозинофила, као и ензима *ECP*, главног индикатора активности еозинофила у носном секрету пацијената са алергијским ринитисом, као и код алергичних пацијената са хроничним полипозним риносинуситисом.

Циљ истраживања је да се одреди медијатор који најбоље одражава стање запаљења носне слузнице, као и реакцију слузнице носа након примене локалне кортикостероидне терапије.

У студију ће бити укључено осамдесеторо испитаника са хроничним запаљењем слузокоже носа и параназалних синуса, од чега је 20 пацијената са дијагностикованим сезонским алергијским ринитисом, 20 пацијената са перенијалним алергијским ринитисом, 20 пацијената код којих је алергијски ринитис удружен са са хроничним полипозним риносинуситисом и 20 неалергичних пацијената са хроничним полипозним риносинуситисом. Контролну групу ће чинити 20 испитаника са клинички здравом слузницом носа. Узорци носног секрета ће свим пацијентима бити узимани пре и након примене интраназалне кортикостероидне терапије. Код пацијената са сезонским алергијским ринитисом, узорци ће бити узимани пре и после лечења искључиво у сезони преосетљивости на одговарајуће инхалационе алергене. Медијатори запаљења ће бити мерени у узорцима носног секрета *ELISA* методом. Сви пацијенти ће бити клинички класификовани на основу носног симптома скора, применом теста *SNOT-22* (*sinonasal outcome test-22*), као и на основу риноскопског и ендоскопског налаза у носу.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже доц. др Александар Перић, доцент Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Оториноларингологија.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област: Оторинларингологија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Бранислав Белић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Оториноларингологија, председник;

2. **Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан;

3. **Доц. др Александар Перић**, доцент Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Оториноларингологија, члан;

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Цвете Шпадијер Мирковић, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да одреди медијатор који најбоље одражава стање запаљења носне слузнице, као и реакцију слузнице носа након примене локалне кортикостероидне терапије.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Цвете Шпадијер Мирковић, бити од великог научног, практичног и клиничког значаја, како у смислу утврђивања медијатора који најбоље одражава стање запаљења носне слузнице, што ће олакшати дијагнозу и третман оболеле слузнице носа, тако и утврђивања стања слузнице носа, након примене топикалних кортикостероида, како би се одредила њихова ефикасност.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу, да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Цвете Шпадијер Мирковић под називом: **„Значај одређивања медијатора инфламације у носном секрету за процену интензитета запаљења у алергијском ринитису“** и одобри њену израду.

Проф. др Бранислав Белић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Оториноларингологија, председник

Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан

Доц. др Александар Перић, доцент Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Оториноларингологија, члан

У Крагујевцу, 12.01.2015.