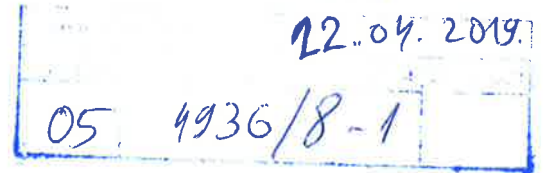


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-106/24, од 19.02.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Јелене Живић под називом:

„Инфекција *Helicobacter-om pylori* и клинички, имунски и патохистолошки параметри код оболелих од улцерозног колитиса“

Чланови комисије су:

1. **проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник
2. **проф. др Александар Нагорни**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. **проф. др Иван Јовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Кандидат др Јелена Живић рођена је 08.11.1990. године у Приштини. Основну школу и гимназију завршила је у Крагујевцу, Интегрисане академске студије медицине на

Факултету медицинских наука у Крагујевцу уписала је школске 2009/2010. године, а завршила их на истом факултету 24.09.2015. године, са просечном оценом 9,17, чиме је стекла стручно звање доктор медицине. По завршетку основних студија обавила је лекарски стаж, у КЦ Крагујевац и ДЗ Крагујевац у трајању од 6 месеци, и положила стручни испит за доктора медицине. Започела је специјалистички стаж из интерне медицине 04. новембра 2016. године, на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Имунологија, инфекција и инфламација, уписала је школске 2015/2016. године. Усмени докторски испит је положила 18. априла 2018. године.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Инфекција *Helicobacter-om pylori* и клинички, имунски и патохистолошки параметри код оболелих од улцерозног колитиса“

Предмет: Испитивање утицаја инфекције *Helicobacter-om pylori* на имунске параметре и клиничке и патохистолошке карактеристике код оболелих од улцерозног колитиса.

Хипотеза: Оболели од улцерозног колитиса и инфицирани *Helicobacter-om pylori* имају блажу форму улцерозног колитиса, смањене параметре локалне и системске инфламације. Ерадикацијом инфекције *Helicobacter-om pylori* оболелих од улцерозног колитиса погоршаће се клиничке и патохистолошке карактеристике болести.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини у часопису категорије М51 који излази на једном од водећих светских језика у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Zivic J, Jovanovic M, Zivic Z, Zdravkoviv N. Secondary malignant stomach melanoma. Ser J Exp Clin Res. DOI:10.2478/sjecr-2018-0005

М51

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Улцерозни колитис (енгл. Ulcerative colitis-UC) је хронична инфламацијска болест црева, чија етиологија и патогенеза нису у потпуности разјашњене. Многобројни фактори утичу на развој болести, као што су фактори средине, генетска предиспозиција, коменсална микрофлора и имунски одговор. Претпоставља се да је инфламацијска болест црева резултат неадекватног одговора имунског система домаћина на коменсалне бактерије, код особа са генетском предиспозицијом. Епидемиолошке студије указују на већу учесталост улцерозног колитиса у економски развијеним земљама са нижим стопом инфекције *Helicobacter-ом pylori* и у ендемским регионима *Helicobacter pylori* за након успешне ерадикације инфекције. Тиме је указано на потенцијалну улогу инфекције *Helicobacter-ом pylori* у патогенези UC.

Helicobacter pylori је грам-негативна, спирална бактерија која је адаптирана на слузницу људског желуца. Фактор је ризика за настанак гастритиса, пептичког улкуса, карцинома и лимфома желуца и Светска здравствена организација је прогласила канцерогеном првог реда. Показано је да инфицирани *Helicobacter-ом pylori* имају мању инциденцу инфламацијских болести црева.

Као битан фактор у модулацији локалног имунског одговора код улцерозног колитиса издвајају се регулаторни FoxP3⁺ CD4⁺ Т лимфоцитима (Treg), настали током инфекције *Helicobacter-ом pylori*. Регулаторни Т лимфоцити омогућавају опстанак *Helicobacter-а pylori* у слузници желуца. Претпоставља се да регулаторни Т лимфоцити и други продукти локалне антибактеријске имунске реакције мигрирају у екстрагастрична места и делују супресивно на инфламацијски процес. Инфекцији *Helicobacter-ом pylori* приписује се протективна улога код астме, мултипле склерозе и *diabetes melitus-a*. Могуће је да *Helicobacter pylori* има протективну улогу у патогенези улцерозног колитиса. Потребна су додатна истраживања која би употпунила постојећу хипотезу и пружила бољи увид у механизам тог аспекта.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Преваленца инфекције *Helicobacter-ом pylori* се смањила у последњих неколико деценија, а са тим и број оболелих од карцинома желуца. У исто време расте инциденца

аутоимунских болести. Примећен је инверзан тренд у појави ових болести у односу на инфекцију *Helicobacter-om pylori*, што је у фокусу бројих епидемиолошких студија. Значај студије се огледа у томе што би требало да по први пут испита да ли и на који начин инфекција *Helicobacter-om pylori* утиче на имунопатогенезу и клиничко-патолошке карактеристике улцерозног колитиса.

Циљ студије

Основни циљ овог истраживања је да се испита утицај инфекције *Helicobacter-om pylori* на имунске параметре и клиничке и патохистолошке карактеристике код оболелих од улцерозног колитиса.

У складу са основним циљем истраживања дефинисани су конкретни задаци:

- Анализом биолошког материјала одредити „*Helicobacter pylori* статус“ код болесника са улцерозном колитисом
- Анализирати клиничко патолошке параметре улцерозног колитиса у односу на присуство инфекције *Helicobacter-om pylori*
- Испитати концентрације цитокина у периферној крви и фецесу код оболелих од улцерозног колитиса у односу на инфекцију *Helicobacter-om pylori*
- Анализирати повезаност клиничких и патохистолошких параметара са концентрацијом цитокина у периферној крви и фецесу болесника са улцерозним колитисом у односу на „*Helicobacter pylori* статус“
- Анализирати клиничко патолошке параметре улцерозног колитиса након ерадикације *Helicobacter-a pylori*
- Испитати параметре локалне и системске инфламације код оболелих од улцерозног колитиса након ерадикације *Helicobacter-a pylori*

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Позната је улога *Helicobacter-a pylori* у патогенези обољења желуца, док је њен утицај на развој интестиналне инфламације још увек неразјашњен. Због активације и

екстрагастричне миграције регулаторних Т лимфоцита, као и других механизма којима *Helicobacter pylori* „располаже“, претпоставља се да може имати протективно дејство на развој инфламације у цревима.

Регулаторни FoxP3⁺ CD4⁺ Т лимфоцити су присутни у знатно већем броју међу CD4⁺ Т лимфоцитима у лимфном ткиву *lamina propria*-е, у односу на лимфна ткива других органа. Treg контролишу имунски одговор продукцијом антиинфламацијских цитокина IL-10 и TGF-β и супресијом активације ефекторских Т лимфоцита. Код оболелих од UC детектована је повећана акумулација Treg и концентрација TGF-β у захваћеном ткиву, док је у периферној крви смањена и прогресивно се смањује са погоршањем болести. У имунском одговору на *Helicobacter pylori* доминантна је улога CD4⁺ Т лимфоцита (Th1, Th2, Th17 и регулаторних Т лимфоцита). У акутној фази инфекције *Helicobacter-ом pylori*, доминантну улогу играју Th1 и Th17 тип имунског одговора. Уколико имунски систем том приликом не елиминише бактерију, развој Treg ће омогућити њен даљи опстанак. Досадашња истраживања су показала да само асимптоматски носиоци инфекције *Helicobacter-ом pylori* имају локалну преминацију Treg у имунском одговору, док се код болесника са клинички манифестним болестима болестима (хроничним гастритисом и карциномом желуца) доминантно развија Th1/Th17 тип имунског одговора. У складу са тим доказано је да инфекција *Helicobacter-ом pylori* повећава експресију Foxp3 транскрипционог фактора у слuzници желуца, важног за настанак и развој Treg. Поред наведеног, *Helicobacter pylori* на још неколико начина усмерава диференцијацију наивних Т лимфоцита у Treg. Досадашња истраживања наводе да *Helicobacter pylori* индукује продукцију извесних антибактеријских пептида који инхибирају инфламацијски процес у цревима изазван другим бактеријама.

У доступној литератури врло је мало података на који начин интеракција проинфламацијских и антиинфламацијских медијатора у одговору на присуство *Helicobacter pylori*, утиче на исход инфекције локално и системски код оболелих од улцерозног колитиса.

У овом истраживању би требало испитати утицај инфекције *Helicobacter-ом pylori* на тежину болести пацијената са UC и анализирати имунске параметре, клиничке и патохистолошке карактеристике код оболелих од улцерозног колитиса.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Планирана је клиничка проспективно-ретроспективна студија током које ће се упоређивати тестирани параметри у експерименталној и контролној групи испитаника. Истраживање ће бити спроведено у Центру за гастроентерохепатологију Интерне клинике Клиничког центра Крагујевац и лабораторијама Центра за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија, Факултета медицинских наука у Крагујевцу

Популација која се истражује

Прву групу испитаника чиниће оболели од улцерозног колитиса који су *Helicobacter pylori* позитивни. Другу групу испитаника представљаће болесници са улцерозним колитисом, који су негативни на *Helicobacter pylori* инфекцију. Анализираће се испитивани параметри између ове две групе испитаника. Из групе испитаника оболелих од улцерозног колитиса који су *Helicobacter pylori* позитивни, испитивани параметри ће се одређивати и након ерадикације инфекције *Helicobacter-ом pylori*. Истраживачи ће се у потпуности придржавати принципа Дobre клиничке праксе током истраживања, а истраживање је одобрио надлежни етички комитет.

Узорковање

У студију ће бити укључени испитаници са постављеном дијагнозом улцерозног колитиса упућени у Центар за гастроентерохепатологију Интерне клинике КЦ Крагујевац.

Укључујући критеријуми су:

- потписан добровољни пристанак за учешће у студији
- постављена дијагноза улцерозног колитиса на основу ендоскопског прегледа колона и патохистолошког налаза биопсија узетих током ендоскопског прегледа колона, а у складу са критеријумима Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis из 2017. године.

Искључујући критеријуми су:

1. испитаници млађи од 18 година, труднице, дојиље и особе са лимитираном правном одговорношћу и смањеним когнитивним способностима
2. испитаници са хроничним и малигним болестима и/или терапијом која може утицати на испитиване параметре: имуносупресивна, имуномодулаторна и кортикостероидна терапија
3. инфекција и инфективни синдроми две недеље пре и у тренутку истраживања

Испитивање ће бити обављено током шест посета пацијента истраживачком центру, а у складу са следећим протоколом:

Посета 1. Током ове посете пацијентима са постављеном дијагнозом улцерозног колитиса биће обављене следеће процедуре:

- У складу са принципима Добре клиничке праксе, биће обављен разговор о природи истраживања и биће објашњен образац Добровољног пристанка, пре спровођења следећих процедура. Пацијенту и евентуално његовим пратиоцима биће достављен образац Добровољног пристанка уз омогућено довољно времена да га прочитају. У случају пристанка на учешће у истраживању, пацијент (или његов законски заступник) ће потписати и датирати два примерка обрасца Добровољног пристанка, а исто ће учинити и главни истраживач.
- Потом ће бити обављен разговор са пацијентом, у складу са стандардизованим упитником, биће прикупљени анамнестички подаци (лични административни подаци, медицинска лична и породична анамнеза).
- Још једном ће бити размотрени укључујући и искључујући критеријуми и уколико пацијент има све укључујуће и нема ни један искључујући критеријум, биће даље опсервиран у истраживању и биће му заказана следећа посета.
- Пацијентима ће бити речено да донесу узорке јутарње столице за следећу посету и биће им дата посуда за столицу.
- Пацијентима ће бити објашњено да у било ком тренутку могу да напусте истраживање, а биће искључени из истраживања у случају тежег погоршања

улцерозног колитиса и потребе за хитнијим увођењем терапије (кортикостероиди, имуносупресиви, биолошка терапија).

Посета 2. Током ове посете биће спроведене следеће процедуре:

- Пласирање пластичне хепаринизоване каниле у кубиталну вену и узорковање крви:
 - 10 ml пуне крви за издвајање серума (ред епрувета) за одређивање биохемијских анализа: SE (седиментација еритроцита), CRP (C-реактивни протеин), Fe, феритин, сатурација трансферина (Fe/трансферин)
 - 3,5 ml пуне крви са антикоагулансом (левендер епрувета) за анализу комплетне крвне слике са леукоцитарном формулом
 - 10 ml пуне крви за издвајање серума (ред епрувета) за одређивање концентрације цитокина у серуму
 - Пацијент доноси на дан посете јутарњу столицу у претходно дату посуду за столицу
 - Биће обављен преглед столице на амебе, паразите, ламблије, копрокултуру, Clostridium difficile, фекални калпротектин
 - Одређиваће се концентрација цитокина у течној фракцији фецеса

Пацијенту ће бити заказана Посета 3 и биће објашњен начин припреме за ендоскопски преглед колоне.

Посета 3. Пацијент долази адекватно припремљен за ендоскопски преглед колоне у заказаном термину. Током ове посете изводе се следеће процедуре:

- Извођење ендоскопског прегледа колоне и опис резултата у складу са стандардном медицинском праксом
- Узимање узорака ткива слузнице колоне (најмање 5) током прегледа ради патохистолошке анализе

Пацијенту ће бити заказана Посета 4 и објашњен начин припреме за ендоскопски преглед желуца

Посета 4. Пацијент долази адекватно припремљен за ендоскопски преглед желуца у заказаном термину. Током ове посете изводе се следеће процедуре:

- Извођење ендоскопског прегледа желуца и опис резултата у складу са стандардном медицинском праксом
- Узимање узорака ткива слузнице желуца (најмање 5) током прегледа за тестирање на присуство *Helicobacter pylori*, тестом уреазе и патохистолошким испитивањем

Посета 5. Током ове посете пацијентима који су имали инфекцију *Helicobacter-om pylori* и којима је укључена ерадикациона терапија, провераваће се *Helicobacter pylori* статус одређивањем фекалног антигена. Болесници којима је ерадицирана *Helicobacter pylori* биће заказана посета 6 и објашњен начин припреме за контролни ендоскопски преглед колона. Пацијентима ће бити речено да донесу узорке јутарње столице за следећу посету и биће им дата посуда за столицу.

Посета 6. Током ове посете пацијентима који имали инфекцију *Helicobacter-om pylori* и која је успешно ерадицирана, спроводиће се следеће процедуре:

- пласирање хепаринизоване пластичне каниле у кубиталну вену и узорковање узорака крви за одређивање комплетне крвне слике, параметара локалне и системске инфламације
- обавиће се ендоскопски преглед колона и опис резултата у складу са стандардном медицинском праксом.

Варијабиле које се мере у студији

Независне варијабле: улцерозни колитис, инфекција *Helicobacter-om pylori*

Зависне варијабле: тежина болести, клиничко-патохистолошки налаз, концентрације цитокина у серуму и фецесу.

Збуњујуће варијабле: старост, клиничке карактеристике испитаника, социо-епидемиолошки статус.

Одређивање крвне слике и биохемијских анализа

Одређивање комплетне крвне слике и биохемијских анализа биће урађено у Централној биохемијској лабораторији КЦ Крагујевац стандардним методама, апаратом *Beckman Coulter AU 400 Unicel DXC 800 Synchron Clinical System*.

- ККС (комплетна крвна слика) биће одређивана на апарату *Beckman Coulter AcT diff Analyzer*: одређиваће се је број леукоцита, еритроцита, тромбоцита (мерењем промене у електричном отпору када партикула-ћелија у проводној течности пролази кроз мали отвор, изражавани у броју $\times 10^9/l$, $\times 10^{12}/l$), хемоглобин ће се одређивати колориметријски, изражава се у g/L , (референтна вредност 120-140)
- *CRP* (С-реактивни протеин) биће одређиван имунотурбидиметријским тестом за квантитативно одређивање *CRP* у хуманом серуму и плазми, изражава се у mg/L , (референтна вредност 0-5)
- SE (седиментација еритроцита) биће одређивана макрометодом за одређивање седиментације еритроцита по Westergreen методи у хуманој плазми, изражава се у mm/h , (референтна вредност 2-12 mm/h)
- Феритин изражава се у ng/ml (референтна вредност мушкарци 18-160 и жене 18-270)
- Fe (серумско гвожђе) изражава се у $\mu mol/l$ (референтна вредност за мушкарце 10,6-28,3; жене 6,6-26,0)
- TSAT (процент сатурације трансферина) одређује се формулом $TSAT = Fe/TIBC$ (нормална вредност 0,25 одн. 25%) и нон-RIA методом, изражава се у $\mu mol/L$, (референтна вредност 43-85)

Одређивање концентрације калпротектина у фецесу

Издвојени фецес испитаника који учествују у истраживању ће се замрзнути на $-20^{\circ}C$ до извођења анализе. Концентрација калпротектина ће се мерити ELISA методом према утврђеном протоколу произвођача (CALPROTECTIN ELISA TEST).

Одређивање клиничког и патохистолошког скорa

Сваки пацијент ће бити засебно скориран, стандардном колоноскопијом ће бити потврђена болест и одређена екстензивност болести, а патохистолошком верификацијом оштећење колона. Клиничка активност болести код оболелих од улцерозног колитиса ће бити одређена према важећим стандардима Trueloves и Witss-a, а ендоскопски скор ће се процењивати Mayo ендоскопским субскором.

Одређивање „*Helicobacter pylori* статуса“

Helicobacter pylori статус ће се одређивати инвазивним методом (ендоскопском биопсијом слузнице желуца) за уреаса тест и патохистолошко испитивање и неинвазивним методама (анализа фецеса на присуство антигена *Helicobacter pylori*). За одређивање фекалног антигена на *Helicobacter pylori* узорак фецеса ће се складиштити на температури од 2-8 C, у бочицама од 2 ml са фекалним раствором. Фекални *Helicobacter pylori* антиген ће се одређивати ELISA методом према утврђеном протоколу произвођача (ELISA моноклонални тест за фекални антиген).

Одређивање концентрације цитокина у серуму и течној фракцији фецеса

Издвојени серум и фецес испитаника који учествују у истраживању ће се замрзнути на -20°C до извођења анализе. Концентрација цитокина укључених у патогенезу улцерозног колитиса (TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-23, IL-17, IL-10, TGF- β , IL-18) ће се мерити ELISA методом према утврђеном протоколу произвођача (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

Снага студије и величина узорка

Студијски узорак је израчунат узимајући α као 0.05 и снагу студије од минималних 0.8 за двострани *Student's t* тест (два независна узорка), поредећи групе међу собом, са односном група 2:1, где је двоструко већи број *Helicobacter* негативних у односу на *Helicobacter* позитивне испитанике, према статистичком програму G*Power3. Подаци о овим вредностима у досадашњој литератури не постоје, па за величину ефекта узимамо препоручену вредност (средња величина ефекта = 0,5). Утврђени број узорака према групама износи 21 за једну (*Helicobacter* позитивни), 41 за другу (*Helicobacter* негативни), а укупно треба да их буде 62, али усвајамо 25 за једну и 50 за другу. Овакав студијски

узорак претпоставља утврђивање статистички значајне разлике (*Student's t* тестом за два независна узорка или *Mann-Whitney* тестом) између две групе, са снагом студије $\geq 80\%$

Статистичка обрада података

Подаци ће се анализирати коришћењем статистичког програма SPSS верзија 20. Прво ће се испитати правилност расподеле добијених вредности (величина узорка одређује који ћемо тест користити за ту проверу). За поређење средњих вредности променљиве двеју популација користиће се параметарски *Student's t* тест, уколико вредности буду имале правилну расподелу, док ће се неправилна расподела поредити коришћењем непараметарског *Mann-Whitney* теста. Анализа зависности две описне променљиве испитиваће се помоћу χ^2 и *Fisher*-овог теста. Испитивање утицаја више променљивих на бинарну променљиву помоћу мултиваријанте бинарне логистичке регресије. Резултати експеримента ће се изражавати као вредност \pm стандардна грешка (SE). Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износи $p < 0.05$, док је статистички веома значајна разлика када је $p < 0.01$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да добијени резултати покажу да инфекција *Helicobacter-om pylori* модификује имунски одговор, ток, скор и тежину улцерозног колитиса.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Ова студија би требало да по први пут испита повезаност инфекције *Helicobacter-om pylori* са клиничким и патохистолошким скором, као и параметарима локалног и системског имунског одговора код пацијената са улцерозним колитисом. Студија би требало да испита на који начин инфекција *Helicobacter-om pylori* утиче на имунопатогенезу и клиничко-патолошке карактеристике улцерозног колитиса.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже доц. др **Наташа Здравковић**, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина. Предложени наставник

испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Радови у вези са темом докторске дисертације:

1. Jovanovic M, Gajovic N, **Zdravkovic N**, Jovanovic M, Jurisevic M, Vojvodic D, Maric V, Arsenijevic A and Jovanovic I. Fecal galectin-3: A new promising biomarker for severity and progression of colorectal carcinoma. *Mediators of Inflammation* 2018; DOI: 10.1155/2018/8031328
2. **N Zdravkovic**, M Pavlovic , G Radosavljevic, M Jovanovic, A Arsenijevic, N Zdravkovic, V Maric, S Loncarevic, Z Srzentic, I Jovanovic. Serum levels of immunosuppressive cytokines and tumor markers in metastatic colorectal carcinoma. *JBUON* 2017; 22(5): 1-8
3. Vasovic M, Gajovic N, Brajkovic D, Jovanovic M, **Zdravkovic N**, Kanjevac T. The relationship between the immune system and oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review. *Cent Eur J Immunol* 2016; 41(3):302-310
4. Arsenijevic A, Milovanovic M, Milovanovic J, Stojanovic B, **Zdravkovic N**, Leung PS, Liu FT, Gershwin ME, Lukic ML. Deletion of Galectin-3 Enhances Xenobiotic Induced Murine Primary Biliary Cholangitis by Facilitating Apoptosis of BECs and Release of Autoantigens. *Sci Rep* 2016; 6:23348. doi: 10.1038/srep23348.
5. **N.D. Zdravkovic**, I.P. Jovanovic, G.D. Radosavljevic, A.N. Arsenijevic, N.D. Zdravkovic, S.Lj. Mitrovic, N.N. Arsenijevic. Potential Dual Immunomodulatory Role of VEGF in Ulcerative Colitis and Colorectal Carcinoma. *Int J Med Sci* 2014; 11(9): 936-947

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Клиничка и експериментална интерна медицина

5. Научна област чланова комисије

4. **проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник
5. **проф. др Александар Нагорни**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина, члан
6. **проф. др Иван Јовановић**, вандредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан

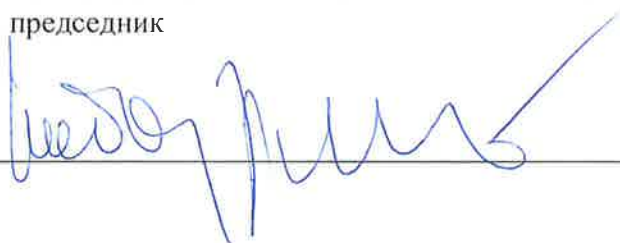
Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Јелене Живић, комисија закључује да кандидат 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 испита утицај инфекције *Helicobacter-om pylori* на имунопатогенезу и клиничко-патолошке карактеристике улцерозног колитиса

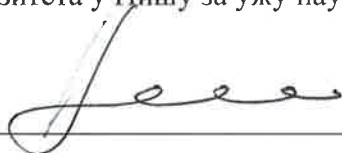
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Јелене Живић под називом **„Инфекција *Helicobacter-om pylori* и клинички, имунски и патохистолошки параметри код оболелих од улцерозног колитиса“** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. **проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник



2. **проф. др Александар Нагорни**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина, члан



3. **проф. др Иван Јовановић**, вандредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, члан



У Крагујевцу, 18.03.2019.