

ТРИМЕСЕЧНО: 10. 05. 2021			
Орг. јед.	Број	Прийм.	Бројност
05	5280		

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ  
ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-279/30, од 14.04.2021. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Софије Секулић, под називом:

**„ COVID-19: Повезаност ћелијских и молекулских параметара урођене и стечене имуности са тежином болести “**

Чланови 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 Жељко Мијаиловић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, члан
3. проф. др Зана Долићанин, редовни професор Департмана за биомедицинске науке Државног Универзитета у Новом Пазару за ужу научну област Физиологија и патофизиологија, члан

**2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

**2.1. Кратка биографија кандидата**

Кандидат др Софија Секулић је рођена 12. 02. 1991. године у Крагујевцу. Завршила је основну школу „Мирко Јовановић” у Крагујевцу 2006. године као носилац дипломе “Вук Караџић”. Школске 2006/2007. године је уписала Прву крагујевачку гимназију и за постигнут изузетан општи успех у свим разредима као и за одличан успех на матурском

испиту јој је додељена диплома “Вук Караџић“ 2010. године. Школске 2010/2011. је уписала Факултет медицинских наука у Крагујевцу, а дана 02. 09. 2016. године завршила интегрисане академске студије другог степена на студијском програму ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ МЕДИЦИНЕ са просечном оценом 9,31 након чега јој је додељена диплома о стеченом високом образовању и стручном називу ДОКТОР МЕДИЦИНЕ. Докторске академске студије је уписала на Факултету медицинских наука у Крагујевцу у септембру школске 2016/2017. године, изборно подручје Имунологија, инфекција и инфламација. 26.09.2016. године је ангажована као фацитатор за обављање послова у оквиру практичне наставе, на студијском програму Интегрисаних академских студија медицине, за ужу научну област Инфективне болести. 17.02.2017. године је засновала радни однос на Факултету медицинских наука за обављање послова сарадника у настави за ужу научну област Инфективне болести, када је и започела волонтирање на Клиници за инфективне болести. Стручни испит је положила 24.04.2017. године. Школске 2017/2018. године је уписала специјалистичке студије из гране медицине, Инфектологија. 17.02.2018. године је по други пут изабрана за сарадника у настави за ужу научну област Инфективне болести. 25.06.2018. године је положила усмени докторски испит са оценом 8, и тиме оставрила просечну оцену студија 9,25. Школске 2019/2020. године је уписала трећу годину докторских академских студија. 30.01.2020. је изабрана за истраживача-приправника. 04.05.2020. године је засновала радни однос у Клиничком центру Крагујевац, за обављање послова доктора медицине на Клиници за Инфективне болести. Познаје рад на рачунарима (Word, Excel, PowerPoint, SPSS) и говори два страна језика (енглески, шпански).

## **2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације**

**Наслов:** „COVID-19: Повезаност ћелијских и молекулских параметара урођене и стечене имуности са тежином клиничке слике“

**Предмет:** Испитивање корелације специфичног цитокинског профила, функционалног фенотипа ћелија урођене, целуларне и хуморалне имуности са клиничким и лабораторијским параметрима код оболелих од COVID-19.

### **Хипотезе:**

1. Концентрације цитокина и гликан - везујућих молекула у серуму оболелих од COVID-19 се мењају током прогресије болести.
2. Међусобни однос концентрација контра - регулаторних цитокина и гликан - везујућих молекула у серумима се разликује у односу на тежину болести оболелих од COVID-19.
3. У различитим стадијумима COVID-19 процентуална заступљеност и функционални фенотип ћелија урођене и стечене имуности значајно су различити.
4. Концентрације цитокина и гликан- везујућих молекула утичу на клиничке и лабораторијске карактеристике болести.
5. Процентуална заступљеност и функционални фенотип имунокомпетентних ћелија урођеног и стеченог имунског одговора утичу на клиничке и лабораторијске карактеристике болести.

### **2.3.Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације**

Кандидат је објавио рад у целини у часопису категорије M51 који излази на једном од водећих светских језика у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

**Sekulic S, Mijailovic Z, Petrovic D, Lukic R, Jovanovic M, Jovanovic I. HCV infection and chronic renal disease. Ser J Exp Clin Res. doi: 10.2478/sjecr-2021-0010. M51**

### **2.4. Преглед стања у подручју истраживања**

COVID-19 је болест узрокована новим вирусом из групе вируса корона: SARS-CoV-2 и будући да се компликује тешким акутним респираторним синдромом и да се болест лако и брзо преноси и интрахумано шири Светска здравствена организација 11. марта 2020. године прогласила пандемију.

SARS-CoV-2 садржи једноланчану позитивну RNA окружену капсидом који садржи серију гликопротеина бодљи (енгл. Spike, S). S протеин сачињен је од две подјединице: 1. S1 који

садржи RBD домен (енгл. *Receptor-Binding Domain*) који специфично препознаје ензим који конвертује ангиотензин 2 (енгл. *Angiotensin-Converting Enzyme 2, ACE2*) исказан на мембранама многих типова хуманих ћелија и 2. S2 која садржи HR домене (HR1 и HR2), који омогућују фузију вирусног омотача и ћелијске мембране домаћина уз последично ослобађања вирусног генома у ћелију у чему учествује трансмембранска серин протеаза 2 (TMPRSS2) која активацијом протеина S омогућава улазак вируса у ћелију.

Симптоми и знаци који се уочавају код пацијената инфицираних вирусом SARS-CoV-2 се могу поделити на респираторне и системске поремећаје. Пацијенти се најчешће жале на неспецифичне тегобе попут повишене телесне температуре, малаксалости, кашља, главобоље. Респираторне манифестације обухватају кијање, осећај сувог грла, пнеумонију, развој акутног респираторног дистрес синдрома. У запаљенском процесу важну улогу играју леукоцити који се акумулирају у плућима и ослобађају медијаторе инфламације, слободне кисеоничке радикале и лизозомалне ензиме. Међу медијаторима инфламације посебну улогу играју цитокини који следствено индукују агрегацију тромбоцита и активацију комплемента и каликреинског система.

## **2.5. Значај и циљ истраживања**

Значај студије се огледа у томе што ће се анализом корелације специфичног цитокинског профила, функционалног фенотипа ћелија урођене, целуларне и хуморалне имуности са клиничким и лабораторијским параметрима код оболелих од COVID-19 добити резултати који могу допринети бољем разумевању улога одређених компоненти имунског одговора у патогенези болести и указати на потенцијалне циљеве имуно-модулационог терапијског приступа. Основни циљ овог истраживања је анализа системских вредности цитокина и имуномодулационог гликан-везујућих молекула, процентуалне заступљености и функционалних фенотипова мононуклеарних леукоцита периферне крви и повезаност ових параметара са тежином болести, код оболелих од COVID-19.

## **2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима**

Имунопатогенетски механизми током болести варирају од имуносупресије до неконтролисаног имуно-инфламационог одговора. Чест налаз код оболелих од тешке форме болести је лимфопенија са изразито смањеним бројем CD4<sup>+</sup> Т, CD8<sup>+</sup> Т, В

лимфоцита и ћелија урођених убица (NK), уз смањење процената моноцита, еозинофила и базофила. Неконтролисани инфламацијски одговор се клинички испољава као акутни респираторни дистрес синдром-ARDS услед снажне активације каскаде инфламацијских цитокина која веома брзо прераста у цитокинску олују, па се у тим стањима региструје повећање концентрација TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, G-CSF, IL-2, IL-8, IL-17, GM-CSF, IL10, MCP1, MIP1 $\alpha$  (познат и као CCL3), галектина, хемокина као и повећње броја неутрофила и моноцита. Оболели могу имати различите форме болести, од асимптоматске до ARDS-а и респираторне инсуфицијенције. SARS-CoV-2 располаже механизмима којима избегава делотворан имунски одговор.

У доступној литератури нису детаљно проучени односи концентрација цитокина, гликан-везујућих молекула, процентуална заступљеност и функционални фенотип ћелија урођене и стечене имуности са клиничким и лабораторијским параметрима код оболелих од COVID-19.

## **2.7. Методе истраживања**

### **2.7.1. Врста студије**

Планирана је неинтервентна, клиничка, опсервациона студија пресека током које ће се упоређивати испитивани параметри у експерименталним групама. Истраживање ће бити спроведено на Клиници за инфективне болести Клиничког центра Крагујевац и Центру за молекулску медицину и истраживања матичних ћелија, Факултета медицинских наука у Крагујевцу.

### **2.7.2. Популација која се истражује**

Популацију која се истражује чиниће испитаници оба пола од 19 до 86 година старости код којих је постављена дијагноза COVID-19, који задовољавају све укључујуће и немају ни један искључујући критеријум. Истраживачи ће се у потпуности придржавати принципа Добре клиничке и лабораторијске праксе током истраживања, а истраживање су одобрили релевантни етички комитети (Етички одбор КЦ Крагујевац #01/20-406 од 03.04.2020.; Етички одбор ИЗЈЗ Крагујевац #01-2043 од 08.04.2020; Етички одбор ФМН Крагујевац #01-6776 од 28.08.2020.).

### 2.7.3. Узорковање

У студију су укључени испитаници по принципу згодног узорка, код којих је потврђена SARS-CoV-2 инфекција, а који су лечени на Клиници за инфективне болести Клиничког центра Крагујевац.

Укључујући критеријуми су:

- потписан добровољни пристанак за учешће у студији
- потврђена инфекција SARS-CoV-2 реакцијом ланчане полимеризације (PCR техника)

Искључујући критеријуми су:

- испитаници млађи од 18 година, труднице, дојиље и особе са лимитираном правном одговорношћу и смањеним когнитивним способностима;
- испитаници са урођеним болестима метаболизма, болестима бубрега праћеним смањеном реналном функцијом (клиренс креатинина испод 60  $\mu\text{mol/L}$ ), аутоимунским болестима на терапији имunosупресивима, имуномодулативним лековима, малигним болестима (сем базоцелуларног карцинома), коронарном болешћу у акутној фази, болестима ендокриног система (хипер- или хипо-кортицизам, феохромоцитом, акромегалија, неуроендокрини тумори).

Испитивање ће бити обављено током хоспитализације пацијента, а у складу са следећим протоколом:

- у складу са принципима Добре клиничке праксе, пре било каквих других процедура, обавиће се разговор о природи истраживања и објаснити Образац добровољног пристанка. Пацијенти који пристану на учешће у студији потписаће Образац што ће учинити и главни истраживач
- затим ће се обавити разговор са пацијентом и у складу са стандардизованим упитником, прикупљати анамнестички подаци (лични административни подаци, медицинска лична и породична анамнеза, епидемиолошки подаци).
- обавиће се стандардни физикални преглед са мерењем основних виталних параметара ( $\text{SaO}_2$  –сатурација, срчана фреквенца, температура, крвни притисак, број респирација)

- Пласирање хепаринизоване пластичне каниле у кубиталну вену и узимање узорка крви: за комплетну крву слику, за одређивање фактора коагулације, за анализу леукоцита периферне крви, за одређивање биохемијских анализа ( уреа, гликемија, креатинин, CRP, PCT, СК, СК-МВ, D димер, AST, ALT, LDH, ALB, BILD, BILT, Fe, Феритин,  $K^+$ ,  $Na^+$ ), за одређивање концентрације цитокина и гликан- везујућих молекула у серуму, за одређивање процента и функционалног фенотипа мононуклеарних леукоцита.
- Свим пацијентима ће бити урађено радиографско снимање грудног коша (RTG)

Сви испитаници у студији ће бити подељени у 4 експерименталне групе на основу:

- тежине клиничке слике (присуство, одсуство температуре, кашаљ, гушење, бол у грудима, замарање, малаксалост, главобоља, губитак чула укуса и мириса, гастроинтестинални симптоми)
- вредности биохемисјких параметара (уреа, гликемија, креатинин, CRP, PCT, СК, СК-МВ, D димер, AST, ALT, LDH, ALB, BILD, BILT, Fe, Феритин,  $K^+$ ,  $Na^+$ ),
- вредности гасних анализа из артеријске крви ( $SaO_2$ ,  $pO_2$ ,  $pCO_2$ , pH).
- аускултаторног налаза на плућима,
- радиографског налаза на плућима

Биће формиране четири групе испитаника градиране према тежини болести, а на основу наведених параметара, тако да ће:

- 1) прву групу чини 50 болесника са **лаком** клиничком сликом (малаксалост, губитак чула укуса и мириса, гастроинтестинални симптоми, главобоља, дискретан суви надражајни кашаљ) који не захтевају кисеоничну потпору, или захтевају мање дозе кисеоника до 5 l/min, са нормалним или дискретено ослабљеним дисајним шумом, а на чијим радиографским налазима плућа се уочавају зоне смањене транспаренције, наглашен интерстицијум
- 2) другу групу чини 50 болесника са **умерено тешком** клиничком сликом (повишена температура до 38, сув надражајни кашаљ, малаксалост, замарање, гушење) који захтевају кисеоничну терапију од 5 до 15 l/min, са ослабљеним или поштреним дисајним шумом, уз чујне пукоте у доњим сегментима плућа, а на чијим се

радиографијама плућа уочавају зоне консолидације, мрљасте појединачне и конфлуентне сенке, промене по типу млечног стакла,

- 3) трећу групу чинити 50 болесника са **тешком** клиничком сликом (повишена температура од 38-39, учестали сув наддражајни кашаљ, малаксалост, замарање, болови у грудима, гушење), који захтевају високо фреквентну вентилацију (High frequency ventilation, HFV), неинвазивну механичку вентилацију (eng.Non Invasive Ventilation, NIV), аускултаторно ослабљеног дисајног шума уз чујне пукоте дифузно, а на чијим се радиографијама плућа уочавају масивне зоне консолидације, конфлуентне мрљасте сенке, промене по типу млечног стакла,
- 4) четврту групу чинити 50 болесника са **критично тешком** клиничком сликом (повишена температура преко 39, учестали сув наддражајни кашаљ, изразита малаксалост, замарање, болови у грудима, гушење) којима је неопходна инвазивна механичка вентилација, аускултаторно нечујног дисајног шума, или ослабљеног дисајног шума са чујним пукотима дифузно, са/без високотонског, нискотонског визинга, а на чијим се радиографијама плућа уочавју промене по типу ARDS-a

#### 2.7.4. Варијабиле које се мере у студији

**Независне варијабле:** COVID 19, клиничка слика оболелих

**Зависне варијабле:** концентрације цитокина и гликан- везујућих молекула у серуму, проценатна заступљеност различитих фенотипова ћелија урођене и стечене имуности

**Збуњујуће варијабле:** старост и клиничке карактеристике испитаника

#### Дијагноза COVID-19 инфекције

Дијагноза SARS CoV 2 вирусне инфекције поставиће се детекцијом SARS-CoV-2 RNA у брису назофаринкса.

**RT PCR.** За детекцију и квантификовање вирусне нуклеинске киселине користиће се техника ланчане полимеризације (PCR техника) помоћу које ће се детектовати присуство вирусне RNA у брису назофаринкса. За екстракцију нуклеинске киселине користиће се комерцијални кит за RNA изолацију према упутству произвођача. Обрађени узорци (50 µl) и контроле којима се додаје претходно припремљен Мастер Микс, користе се директно за



PCR. Реверзна транскрипција, умножавање и детекција се аутоматски обавља у *JENA Real-time Thermal Cycler* апарату (Analytik Jena).

### **Гасне анализе**

Рутински, свим пацијентима ће се по неколико пута у току дана проверавати гасна размена из артеријске крви ( $pO_2$ ,  $pCO_2$ ,  $SaO_2$ ,  $ph$ ) јон селективном електродом на аутомату. На основу добијених вредности, оболелима ће се укључивати кисеонична терапија, или индиковати прикључивање на програм HFV-а, NIV-а, или инвазивне механичке вентилације.

Референтне вредности параметара из гасних анализа:

- а.  $pO_2$  (референтне вредности 11 kPa -14,4 kPa)
- б.  $pCO_2$  (референтне вредности 4.7 kPa -6 kPa)
- в.  $SaO_2$  (референтне вредности 95%-98%)
- г.  $Ph$  (референтне вредности 7.35-7.45)

### **Праћење лабораторијских параметара**

Свим оболелим од COVID 19 узимаће се рутинске лабораторијске анализе, које се раде у Централној биохемијској лабораторији КЦ Крагујевац стандардним методама, апаратом *Beckman Coulter AU 400 Unicel DXC 800 Synchron Clinical System*.

- ККС- одређиваће се број леукоцита, еритроцита, тромбоцита,
- Фактор коагулације ( D димер)
- Биохемија: гликемија, уреа, креатинин, AST (аспартат аминотрансфераза), ALT (аланин аминотрансфераза), LDH (лактат дехидрогеназа), ALB, BILT, BILD, CRP (C-реактивни протеин), PCT (прокалцитонин), Fe (гвожђе), Феритин,  $K^+$ ,  $Na^+$ , СК (креатин киназа), СК-МВ (изоензим креатин киназа СК-2)

### **Додатна дијагностичка процедура**

Сви пацијенти, без обзира на тежину клиничке слике, одмах по хоспитализацији биће подвргнути радиографском снимању грудног коша. Радиографски налази у зависности од тежине клиничке слике, одговарају променама по типу наглашеног интерстицијума,

смањене транспаренције, млеченог стакла, зонама консолидација у летаралним деловима оба плућна крила, појединачних или конфулентних мрљавих сенки и ARDS-а.

### **Мерење системских вредности цитокина и гликан - везујућих молекула у серуму оболелих од COVID 19**

За одређивање серумске концентрације цитокина и гликан - везујућих молекула свим испитаницима венепункцијом узимаће се по 10ml крви. Издвојени серуми испитаника који учествују у истраживању чуваће се замрзнути на  $-20^{\circ}\text{C}$  до извођења анализе. Вредности цитокина (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-23, IL-33, TGF- $\beta$ ) и гликан- везујућих молекула (Gal-1, Gal-3) ће се мерити ELISA методом према утврђеном протоколу произвођача (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Анализе ће се обављати у лабораторијама Центра за молекулску медицину и истраживања матичних ћелија, Факултета медицинских наука у Крагујевцу.

### **Анализа процента и функционалног фенотипа мононуклеарних леукоцита периферне крви**

Процент и фенотип основних субпопулација леукоцита у периферној крви код оболелих од COVID - 19 анализираће се проточном цитометријом.

Користиће се антихумана mAbs обележена флуорохромом специфична за: CD3, CD4, CD8, CD14, CD21, CD25, CD56, CD68, MHCII или контроле подударне са изотипом (BD Pharmingen, NJ / Invitrogen, Carlsbad, CA). За унутарћелијско бојење, ћелије ће бити стимулисане форбол 12-миристатином 13-ацетатом (50 ng/ mL, Sigma-Aldrich), јономицином (500 ng/mL, Sigma-Aldrich) и GolgiStop (BD Pharmingen, NJ) током 4 сата и обојене антихуманим mAb обележеним флуорохромом специфичним за: STAT3, T- bet, ROR  $\gamma$ t, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-33 и гликан везујући молекул (Gal-3); (BD Pharmingen/ BioLegend/eBiosciences). Проточна цитометрија биће спроведена на проточном цитометру FACSCalibur (BD Biosciences, San Jose, CA) и подаци анализирани помоћу FlovJo софтвера (Tree Star). Анализираће се процентуална заступљеност цитотоксичких, помагачких, регулаторних Т лимфоцита, В лимфоцита, макрофага, дендритских ћелија, као и NK и NKT ћелија.

### 2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка је израчуната на основу података о вредностима серумске концентрације IL-5 публикованих у студији сличног дизајна (15). Студијски узорак је израчунат узимајући  $\alpha$  као 0.05 и снагу студије од 0.8 за *Student's t* тест (два независна узорка), поредећи групе међу собом (у оба смера), према статистичком програму G\*Power3. С обзиром да је за вредности серумске концентрације IL-5 нађена најмања разлика између група пацијената са различитим стадијумом болести, ова вредност је коришћена за израчунавање величине узорка. Разлика у вредностима серумске концентрације IL-5 међу групама износила је 150 pg/ml, а стандардна девијација 70 и утврђени број узорака према групама износи 30, али користимо по 50 узорака у свакој групи.

### 2.7.6. Статистичка обрада података

Подаци ће се анализирати коришћењем статистичког програма SPSS верзија 20. Пре статистичке обраде података, прво ће се испитати правилност расподеле добијених вредности. Уколико вредности буду имале правилну расподелу користимо параметарски Student-ов t тест, док ће се неправилна расподела поредити коришћењем непараметарског Mann-Whitney теста. У циљу процене могуће корелације између маркера од интереса биће коришћена Pearson's и Spearman's корелација. Изражајност корелације биће дефинисана као слаба (0.1 до 0.3), умерена (0.3 до 0.5) или јака (0.5 до 1.0), позитивна или негативна. 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 ће добијени резултати студије допринети прецизнијем утврђивању односа системских вредности цитокина, гликан- везујућих молекула, процената мононуклеарних леукоцита периферне крви, различитог функционалног фенотипа са тежином клиничке слике и исходом COVID-19.

## 2.9. Оквирни садржај дисертације

Ова студија ће представљати неинтервентну, клиничку, опсервациону студију пресека. Основни циљ овог истраживања је анализа системских вредности цитокина и имуномодулацијских гликан-везујућих молекула, процентуалне заступљености и функционалног фенотипа мононуклеарних леукоцита периферне крви и повезаност ових параметара са тежином болести, код оболелих од COVID-19.

Од резултата овог истраживања се очекује боље разумевање улоге одређених компоненти урођене и стечене имуности у патогенези болести што све може указати на потенцијалне циљеве у имуно-модулацијској терапији.

Како потенцијална улога многих имуномодулацијских молекула у настанку и напредовању инфекције COVID-19 још увек није дефинисана, очекујемо да ћемо на основу добијених резултата утврдити и њихову улогу у имунопатогенези болести.

## 3. Предлог ментора

За ментора се предлаже проф. др Иван Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија. 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. Lukic R, Gajovic N, **Jovanovic I**, Jurisevic M, Mijailovic Z, Maric V, Popovska Jovicic B, Arsenijevic N. Potential Hepatoprotective Role of Galectin-3 during HCV Infection in End-Stage Renal Disease Patients. Dis Markers. 2017; 2017: 6275987.
2. Jovanovic M, Gajovic N, Zdravkovic N, Jovanovic M, Jurisevic M, Vojvodic D, Maric V, Arsenijevic A, **Jovanovic I**. Fecal Galectin-3: A New Promising Biomarker for Severity and Progression of Colorectal Carcinoma. Mediators Inflamm. 2018;2018:8031328.

3. Borovcanin MM, Janicijevic SM, **Jovanovic IP**, Gajovic N, Arsenijevic NN, Lukic ML. IL-33/ST2 Pathway and Galectin-3 as a New Analytes in Pathogenesis and Cardiometabolic Risk Evaluation in Psychosis. Front Psychiatry. 2018; 9: 271. doi: 10.3389/fpsy.2018.00271
4. Jovanovic M, Simovic Markovic B, Gajovic N, Jurisevic M, Djukic A, **Jovanovic I**, Arsenijevic N, Lukic A, Zdravkovic N. Metabolic syndrome attenuates ulcerative colitis: Correlation with interleukin-10 and galectin-3 expression. World J Gastroenterol. 2019;25(43):6465-6482.
5. Lukic R, Cupic M, Gajovic N, Jurisevic M, Mijailovic Z, Davidovic B, Kujundzic B, Joksimovic B, Arsenijevic N, **Jovanovic I**. Increased systemic sST2 in patients with end stage renal disease contributes to milder liver damage during HCV infection. J Infect Dev Countr 2020; 14(5):519-526. doi:10.3855/jidc.11741

#### **4. Научна област дисертације**

Медицина. Изборно подручје: Имунологија, инфекција и инфламација

#### **5. Научна област чланова 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 Жељко Мијаиловић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, члан
3. **проф. др Зана Долићанин**, редовни професор Департмана за биомедицинске науке Државног Универзитета у Новом Пазару за ужу научну област Физиологија и патофизиологија, члан

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат Софија Секулић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

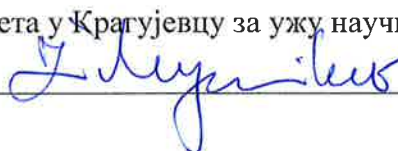
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Софије Секулић под називом „COVID-19: Повезаност ћелијских и молекулских параметара урођене и стечене имуности са тежином клиничке слике“ и одобри њену израду.

### 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 Жељко Мијаиловић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, члан

  
\_\_\_\_\_

3. проф. др Зана Долићанин, редовни професор Департмана за биомедицинске науке Државног Универзитета у Новом Пазару за ужу научну област Физиологија и патофизиологија, члан

  
\_\_\_\_\_

У Крагујевцу, април 2021.