

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

Број	09.09.2020	ПРЕДСЕДНИК	ПОДПИС
05	7260		

ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ И ОДБРАНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу број IV-03-473/33 од 15.07.2020. године, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Улога галектина-3 у патофизиологији β ћелија панкреаса“, кандидата Ивице Петровића у следећем саставу:

1. **Академик Проф. др Небојша Лалић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. **Проф. др Миодраг Лукић**, редовни професор-емеритус Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научне области Микробиологија и имунологија, члан;
3. **Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан;
4. **Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан;
5. **Др Нада Пејновић**, научни саветник Института за биолошка испитивања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду за ужу научну област Имунологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Ивице Петровића подноси Наставно-научном већу следећи:

2. ИЗВЕШТАЈ

2.1 Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата Ивице Петровића под називом „Улога галектина-3 у патофизиологији β ћелија панкреаса“, урађена под менторством др Немање Јовичића, доцента за ужу научну област Хистологија и ембриологија, представља оригиналну студију која је испитивала утицај трансгено појачане експресије галектина-3 на патофизиологију β ћелија у *in vivo* експерименталним моделима шећерне болести, у *in vitro* условима, као и потенцијални ефекат примене IL-33 на патогенезу шећерне болести.

Шећерна болест представља озбиљан здравствени проблем у свету. У патогенези типа 1 шећерне болести централно место заузима аутоимунско запаљење панкреасних острваца које води апсолутном недостатку инсулина. Централно место у патогенези типа 2 шећерне болести, заузима развој гојазности са појавом резистенције периферних ткива на инсулин и последичним повећањем стварања инсулина. Повећано оптерећење β ћелија, постепено води њиховом оштећењу које је праћено смањеним стварањем инсулина, појавом хипергликемије и развојем типа 2 шећерне болести. У досадашњим истраживањима улоге галектина-3 у патогенези шећерне болести, коришћени су галектин-3 дефицијентни мишеви. Ова истраживања показала су прозапаљенску улогу галектина-3 у развоју типа 1 шећерне болести, док су резултати испитивања улоге овог молекула у патогенези типа 2 шећерне болести контрадикторни. Претходним истраживањима показана је улога експресије галектина-3 на ћелијама имунског система, али значај његове експресије на β ћелијама до сада није испитиван. У овој студији испитивана је улога селективно појачане експресије галектина-3 у β ћелијама панкреаса на патогенезу шећерне болести.

Студија је показала да галектин-3 експримиран на β ћелијама има изражену и комплексну улогу у развоју шећерне болести. У експерименталном моделу тип 1 шећерне болести трансгено појачана експресија галектина-3 у β ћелијама делује протективно на хемијску индукцију болести, применом вишеструких ниских узастопних доза стрептозотоцина. Третирање трансгених мишева интерлеукином 33 од 12.-18. дана експерименталног модела додатно спречава развој хипергликемија и има потенцијални терапијски ефекат.

У експерименталном моделу типа 2 шећерне болести трансгено појачана експресија галектина-3 у β ћелијама, након 16 недеља исхране богате мастима делује прозапаљенски поспешујући оштећење β ћелија. Резултати *in vitro* експеримената указују на прооксидантни ефекат појачане експресије галектина-3 у β ћелијама док резултати након стимулације β ћелија метаболичким и инфламаторним ноксама показују значајан прозапаљенски ефекат појачане експресије галектина-3.

Резултати указују да ефекат појачане експресије галектина-3 у β ћелијама може бити двојак, од протективног до прозапаљенског, као и да зависи од ноксе која делује на β ћелије и механизма којим нокса доводи до оштећења β ћелија.

Значај овог истраживања је у утврђивању ефекта појачане експресије галектина-3 у β ћелијама на патогенезу шећерне болести. Ово истраживање је јако добро дизајнирано, са комбинованим *in vivo* и *in vitro* приступом, чији резултати дају јасну слику ефекта галектина-3 у патогенези различитих типова шећерне болести.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*” и „*KOBSON*” помоћу следећих кључних речи: „*enhanced expression of galectin-3*“, „*diabetes mellitus*“, „*high fat diet*“, „ *β -cell apoptosis*“, „*interleukin 33*“, „*streptozotocin*“, „*diabetes therapy*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидаткиње Ивице Петровића под називом „Улога галектина-3 у патофизиологији β ћелија панкреаса“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Кратка биографија кандидата

Ивица Петровић, рођен је 29. септембра 1985. године у Краљеву, где је завршио основну и средњу школу. Интегрисане академске студије медицине на Медицинском факултету у Крагујевцу уписао је школске 2004/2005. године, а завршио их на истом факултету у децембру 2011. године, са просечном оценом 8,97 (осам и 97/100), чиме је стекао стручно звање доктора медицине. По завршетку основних студија обавио је приправнички стаж и положио стручни испит за доктора медицине. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Експериментална и клиничка интерна медицина - подподручје ендокринологија, уписао је школске 2012/2013. године. Усмени докторски испит је положио 2015. године. Од 2013. године запослен је на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, где до данас обавља послове сарадника у настави, тренутно у звању асистента за ужу научну област Патолошка физиологија. Резултате својих истраживања излагало је на међународним скуповима. Аутор је више научних радова у домаћим и међународним часописима. Од априла 2014. године на специјализацији је из уже научне области Интерна медицина. Члан је Лекарске коморе Србије. Докторску тезу под називом: „Улога галектина-3 у патофизиологији β ћелија панкреаса“ пријавио је 10. јула 2017. године под менторством проф. др Наде Пејновић, а накнадно, одлуком ННВ а затим и Већа за медицинске науке за новог ментора потврђен је доцент др Немања Јовичић.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Petrovic I**, Pejnovic N, Ljubic B, Pavlovic S, Miletic Kovacevic M, Jeftic I, et al. Overexpression of Galectin 3 in Pancreatic β Cells Amplifies β -Cell Apoptosis and Islet Inflammation in Type-2 Diabetes in Mice. *Front Endocrinol.* 2020;11:30. **M22**
2. Pavlovic S, **Petrovic I**, Jovicic N, Ljubic B, Miletic Kovacevic M, Arsenijevic N, et al. IL-33 prevents MLD-STZ induction of diabetes and attenuate insulinitis in prediabetic NOD mice. *Front Immunol.* 2018;9:2646. **M21**

3. **Petrovic I, Petrovic S, Vujanac K, Petrovic M, Lazic Z.** Clinical presentation of the abuse of insulin: Hypoglycaemic coma and aspiration pneumonia in non-professional bodybuilders. *Ser J Exp Clin Res.* 2015;16(4):347-51. **M51**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Наслов докторске дисертације и садржај исте се подударају. Одобрени циљеви и постављени циљеви су усклађени. Примењена методологија истраживања је идентична са одобреном.

Докторска дисертације Ивице Петровића написана је на 159 страна и садржи следећа поглавља: Увод, Циљ(еве) истраживања, Материјал и методе истраживања, Резултате истраживања, Дискусију, Закључак и Литературу. Рад садржи 1 табелу и 42 графикана. Литература садржи 310 цитираних библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

У уводном делу кандидат је јасно и сажето, користећи најсавременије литературне податке, изложио садашњи ниво сазнања о теми истраживања. До сада непознати аспекти теме истраживања су јасно наведени и повезани са циљевима истраживања. Кандидат је јасно изложио циљеве и хипотезе, прецизно их дефинисао и у складу са одабраним приликом пријаве тезе.

Поглавље „Материјал и методе истраживања“ је прецизно написано и у складу са представљеном приликом пријаве тезе. Детаљно је објашњена врста студије, поступак истраживања, начин и дефинисање испитиваних група, начин узорковања. Истраживање је дизајнирано као експериментална студија на животињама, *in vivo* и *ex vivo* на ћелијама изолованим из експерименталних животиња, са интервенистичким делом у ком је испитиван терапијски ефекат интерлеукина 33 у експерименталном моделу шећерне болести. Методологија истраживања је презентована на одговарајући начин, а коришћене технике су детаљно описане.

Резултати истраживања су систематично приказани и детаљно описани, јасно су и добро документовани са 42 графикана. Најпре су приказани резултати експерименталног модела типа 1 шећерне болести. Приказани су резултати метаболичких и параметара гликорегулације, резултати степена запаљења острваца као и фенотипских карактеристика ћелија имунског система. Затим су приказани резултати експерименталног модела типа 2 шећерне болести. Приказани су резултати метаболичких и параметара гликорегулације, резултати степена запаљења острваца као

и фенотипских карактеристика ћелија имунског система али и карактеристика ћелија острваца. Затим су приказани резултати *in vitro* истраживања у ком су приказани ефекти трансгено појачане експресије галектина-3 након стимулације имунским и метаболичких факторима. На крају су приказани резултати експерименталног модела типа I шећерне болести у ком су мишеви третирани интерлеукином 33.

Поглавље „Дискусија“ је написано јасно и прегледно, добијени резултати су анализирани и поређени са подацима из литературе из ове области. Коментари добијених резултата су врло детаљно и критички дискутовани у поређењу са сличним и различитим резултатима других истраживања.

У поглављу „Закључак“ сажето су приказани најважнији налази као и импликације и препоруке које су проистекле из резултата истраживања.

Литература коришћена у изради рада је адекватна по обиму, садржају и релевантности, наведена је на одговарајући начин.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршна докторска дисертација кандидата Ивице Петровића под називом „Улога галектина-3 у патофизиологији β ћелија панкреаса“ по обиму и квалитету израде одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајни резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

1. Мишеви са трансгено појачаном експресијом галектина-3 у панкреасним β ћелијама развијају значајно слабију хипергликемију, гликозурију и кетонурију након примене пет узастопних доза стрептозотоцина 20. дана експерименталног модела типа 1 шећерне болести
2. Мишеви са трансгено појачаном експресијом галектина-3 у панкреасним β ћелијама имају значајно веће инсулинемије након примене пет узастопних доза стрептозотоцина 20. дана експерименталног модела типа 1 шећерне болести
3. Мишеви са трансгено појачаном експресијом галектина-3 у панкреасним β ћелијама развијају значајно мањи степен запаљења острваца након примене пет узастопних доза стрептозотоцина 20. дана експерименталног модела типа 1 шећерне болести
4. Мишеви са трансгено појачаном експресијом галектина-3 у панкреасним β ћелијама имају значајно мању заступљеност активираних помоћничких и цитотоксичних лимфоцита у острвацама након примене пет узастопних доза стрептозотоцина 20. дана експерименталног модела типа 1 шећерне болести
5. Мишеви са трансгено појачаном експресијом галектина-3 у панкреасним β ћелијама имају значајно мању заступљеност активираних цитотоксичних лимфоцита у панкреатичним лимфним чворовима након примене пет узастопних доза стрептозотоцина 20. дана експерименталног модела типа 1 шећерне болести
6. Мишеви са трансгено појачаном експресијом галектина-3 у панкреасним β ћелијама имају значајно већу заступљеност толерогених дендритских ћелија (IL-12p40+) у панкреатичним лимфним чворовима након примене пет узастопних доза стрептозотоцина 20. дана експерименталног модела типа 1 шећерне болести

7. Мишеви са трансгено појачаном експресијом галектина-3 у панкреасним β ћелијама развијају значајно израженију хипергликемију у свим временима ГТТ након 16 недеља исхране богате мастима експерименталног модела типа 2 шећерне болести
8. Мишеви са трансгено појачаном експресијом галектина-3 у панкреасним β ћелијама имају значајно виши ниво солубилног галектина-3 у серуму, значајно вишу хиперинсулинемију као и степен инсулинске резистенције (НОМА-IR индекс) након 16 недеља исхране богате мастима експерименталног модела типа 2 шећерне болести
9. Мишеви са трансгено појачаном експресијом галектина-3 у панкреасним β ћелијама имају значајно већи број TLR4 позитивних ћелија и галектин-3 позитивних ћелија у острвцима након 16 недеља исхране богате мастима експерименталног модела типа 2 шећерне болести
10. Мишеви са трансгено појачаном експресијом галектина-3 у панкреасним β ћелијама развијају значајно већи степен запаљења острваца након након 16 недеља исхране богате мастима експерименталног модела типа 2 шећерне болести
11. Мишеви са трансгено појачаном експресијом галектина-3 у панкреасним β ћелијама имају значајно мањи проценат здравих β ћелија у острвцима након након 16 недеља исхране богате мастима
12. Мишеви са трансгено појачаном експресијом галектина-3 у панкреасним β ћелијама имају значајно већи проценат β ћелија у стадијуму ране и касне апоптозе у острвцима након након 16 недеља исхране богате мастима
13. Мишеви са трансгено појачаном експресијом галектина-3 у панкреасним β ћелијама имају значајно већи проценат активираних помоћничких лимфоцита, укупних макрофага и прозапаљенских M1 макрофага а мањи проценат антизапаљенских M2 макрофага у панкреатичним лимфним чворовима након након 16 недеља исхране богате мастима

14. У *in vitro* експериментима показано је да су β ћелије са трансгено појачаном експресијом галектина-3 осетљивије на деловање комбинације прозапаљенских цитокина.
15. У *in vitro* експериментима показано је да трансгено појачана експресија галектина-3 у панкреасним β ћелијама након стимулације имунским и метаболичким ноксама делује прооксидантно мерењем концентрације водоник пероксида, нитрита и степена липидне пероксидације
16. Мишеви са трансгено појачаном експресијом галектина-3 у панкреасним β ћелијама третирани интерлеукином 33 од 12.-18. дана експерименталног модела имају значајно боље параметре гликорегулације (гликемија наште, гликемија током оптерећења глукозом, гликозурија, кетонурија) након примене пет узастопних доза стрептозотоцина у експерименталном моделу типа 1 шећерне болести
17. Мишеви са трансгено појачаном експресијом галектина-3 у панкреасним β ћелијама третирани интерлеукином 33 од 12.-18. дана експерименталног модела имају значајно мањи степен инфилтације острваца након примене пет узастопних доза стрептозотоцина у експерименталном моделу типа 1 шећерне болести
18. Мишеви са трансгено појачаном експресијом галектина-3 у панкреасним β ћелијама третирани интерлеукином 33 од 12.-18. дана експерименталног модела имају значајно већу заступљеност регулаторних FoxP3 ћелија и значајно мању заступљеност прозапаљенских ћелија у панкреатичним лимфним чворовима након примене пет узастопних доза стрептозотоцина у експерименталном моделу типа 1 шећерне болести

2.6 Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Из садржаја докторске дисертације може се закључити о улози трансгено појачане експресије галектина-3 у β ћелијама као и ефекту терапијске примене интерлеукина 33. Снага ове студије се огледа у томе да је по први пут директно, *in vivo* и *in vitro* испитиван ефекат галектина-3 у панкреасним β ћелијама на патогенезу шећерне болести. Такође је показан терапијски ефекат примене интерлеукина 33 у

групи мишева са трансгено појачаном експресијом галектина-3, након појаве хипергликемија у експерименталном моделу типа 1 шећерне болести. Резултати ове студије указују на могуће нове стратегије у испитивању третмана шећерне болести.

2.7 Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су у међународном часопису, категорије М 22.

1. Petrovic I, Pejnovic N, Ljubic B, Pavlovic S, Miletic Kovacevic M, Jeftic I, et al. Overexpression of Galectin 3 in Pancreatic β Cells Amplifies β -Cell Apoptosis and Islet Inflammation in Type-2 Diabetes in Mice. *Front Endocrinol.* 2020;11:30. **M22**

ЗАКЉУЧАК

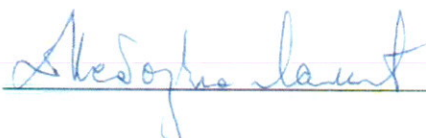
Комисија за оцену и одбрану завршне докторске дисертације кандидата Ивице Петровића под називом „Улога галектина-3 у патофизиологији β ћелија панкреаса“ на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно осмишљеној методологији као и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су приказани на исправан начин, адекватно дискутовани и дају значајан допринос у разумевању испитиваног проблема.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Ивице Петровић, која је урађена под менторством доцента др Немање Јовичића, представља оригиналан научни допринос и да је од великог је научног значаја за разумевање ефекта галектина-3 у патогенези шећерне болести.

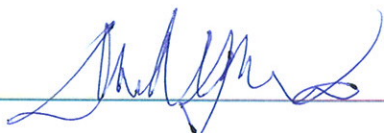
Комисија са задовољством предлаже наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Улога галектина-3 у патофизиологији β ћелија панкреаса“ кандидата Ивице Петровића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

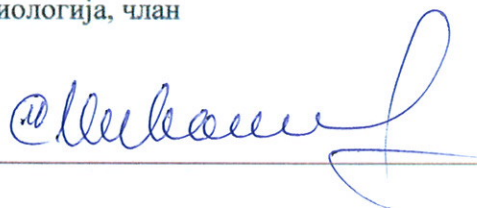
Академик Проф. др Небојша Лалић, редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник



Проф. др Миодраг Лукић, професор емеритус Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и
имунологија, члан



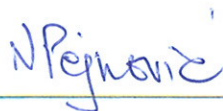
Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић, редовни професор Факултета
медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка
физиологија, члан



Проф. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан



др Нада Пејновић, научни саветник Института за биолошка испитивања
„Синиша Станковић” Универзитета у Београду за ужу научну област
Имунологија, члан



У Београду, 05.08.2020. године