



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

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 07.03.2018. године, одлуком бр. IV-03-165/20 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Повезаност метаболичког синдрома и имунских параметара са клиничким и патохистолошким карактеристикама болесника са улцерозним колитисом“ кандидата др Марине Јовановић, у следећем саставу:

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 Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан
3. проф. др Срђан Ђурановић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Марине Јовановић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Марине Јовановић под насловом „Повезаност метаболичког синдрома и имунских параметара са клиничким и патохистолошким карактеристикама болесника са улцерозним колитисом“ урађена под менторством доц. др Наташе Здравковић, доцента Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, представља оригиналну студију која се бавила испитивањем утицаја метаболичког синдрома на тежину болести и карактеристике локалног и системског имунског одговора код оболелих од улцерозног колитиса.

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 „CoBSON“ помоћу следећих кључних речи: метаболички синдром, улцерозни колитис, имунски одговор нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Марине Јовановић под називом „Повезаност метаболичког синдрома и имунских параметара са клиничким и патохистолошким карактеристикама болесника са улцерозним колитисом“, представља резултат оригиналног научног рада.

Улцерозни колитис (енгл. Ulcerative colitis- UC) је хронична болест коју карактерише запаљење слузнице дигестивног тракта, искључиво дебелог црева. Инциденца и преваленца болести расту из године у годину са највећом годишњом инциденцом од 23,3 на 100.000 становника и преваленцом од 505 на 100.000 становника, у Европи. У ко-морбидне болести пацијената са UC спадају многе болести као што су реуматоидни артритис, мултипла

склероза, лупус, псоријаза, хипотиреоидизам и метаболички синдром. Међу овим болестима, метаболички синдром је најчешћи, а повезаност са УС има епидемиолошке, патогенетске, клиничке и терапијске импликације.

Метаболички синдром представља скуп метаболичких поремећаја са великим атерогеним и дијабетогеним ризиком. Карактеришу га:

- Инсулинска резистенција са компензаторном хиперинсулинемијом
- Накупљање масног ткива у абдомену – висцерални тип гојазности
- Хиперлипидемија
- Артеријска хипертензија

Метаболички синдром је чест поремећај значајно повезан са УС. Многе студије су показале значајан коморбидитет ових поремећаја и генетску повезаност. Метаболички синдром и УС деле неуролошке, хепатобилијарне, остеоартикуларне, васкуларне и пост-оперативне компликације. Хроничан ток једне од болести може убрзати настанак друге. Иако специфичне студије које би се бавиле самим механизмом овог аспекта још увек нису спроведене, овај феномен заслужује пажњу.

У овој студији, код испитаника са улцерозним колитисом и метаболичким синдромом забележена је блажа болест са системском и локалном преминацијом галектина 1, галектина 3 и имуносупресивног цитокина IL-10, уз снижену концентрацију проинфламацијских цитокина TNF- α , IL-6 и IL-17. Такође је регистрована већа заступљеност CD8⁺ Т лимфоцита, а мања заступљеност регулаторних Т лимфоцита, као и већа експресија галектина-3 на лимфоцитима и већа продукција имуносупресивног IL-10 у *lamina propria*-и оболелих од улцерозног колитиса са метаболичким синдромом. Код испитаника у терминалној фази метаболичког синдрома забележена је клинички и патохистолошки тежа форма улцерозног колитиса. У овој групи испитаника нађена је системска и локална преминација проинфламацијских цитокина TNF- α , IL-6 и IL-17 над галектином-1, галектина-3 над проинфламацијским медијаторима TNF- α и IL-17 као и повећан број ефекторских лимфоцита који инфилтришу *lamina propria*-у.

Резултати студије указују на имуносупресивну улогу Gal-1 и Gal-3 у биологији улцерозног колитиса код болесника са метаболичким синдромом. Системска и локална преминација проинфламацијских цитокина TNF- α , IL-6 и IL-17 над Gal-1 и Gal-3 у терминалној фази метаболичког синдрома појачава запаљење и следствено оштећење ткива.

2.3.Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Кратка биографија кандидата

Кандидат др Марина Јовановић рођена је 22.07.1977. године у Крагујевцу, где је завршила основну школу и средњу медицинску школу. Интегрисане академске студије медицине на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала је школске 1996/1997. године, а завршила их на истом факултету 08.06.2006. године, са просечном оценом 9,09 (девет и 9/100), 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. Од 04. јануара 2007. ради у Клиничком центру Крагујевац. Започела је специјалистички стаж из интерне медицине 01. маја 2009., на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, а 16. септембра 2013. положила специјалистички испит одличном оценом и стекла звање специјалиста интерне медицине.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална интерна медицина, уписала је школске 2013/2014. године. Усмени докторски испит је положила у мају 2017. године са оценом 9 (девет).

Од 2014. године запослена је на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, где до данас обавља послове сарадника у настави за ужу научну област Интерна медицина.

Говори енглески језик и познаје рад на рачунару.

Др Марина Јовановић се активно бави научно-истраживачким радом. Аутор је и коаутор више радова у часописима од међународног и националног значаја са рецензијом. Збирни импакт фактор радова је 3,634 у М20 категорији.

Тема докторске дисертације под називом „Повезаност метаболичког синдрома и имунских параметара са клиничким и патохистолошким карактеристикама болесника са улцерозним колитисом“, представља резултат оригиналног научног рада, прихваћена је 2017. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

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

1. **Јовановић М**, Zdravkovic N, Jovanovic I, Radosavljevic G, Gajovic N, Zdravkovic N, Maric V, Arsenijevic N. TGF- β as a marker of ulcerative colitis and disease severity. Ser J Exp Clin Res DOI: 10.1515/sjecz-2017-0019 M51 **M51**

2. Jovanovic M, Gajovic N, Zdravkovic N, **Jovanovic M**, Jurisevic M, Vojvodic D, Mirkovic D, Milev B, Maric V, Arsenijevic N. Fecal galectin-3 as a potential marker for colorectal cancer and disease severity. VSP 2018; <https://doi.org/10.2298/VSP171201007J>. **M23**
3. **Jovanovic M**, Gajovic N, Jurisevic M, Simovic Markovic B, Maric V, Jovanovic M, Arsenijevic N Zdravkovic N. Fecal sST2 correlates with disease severity of ulcerative colitis. VSP 2018; <https://doi.org/10.2298/VSP171225026J>. **M23**

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду су остали исти. Примењена методологија истраживања је идентична са одобреном. Докторска дисертација др Марине Јовановић написана је на 139 страна и садржи следећа поглавља: увод, циљеве истраживања, материјал и методе, резултате, дискусију, закључак и литературу.

У уводном делу кандидат је, цитирајући релевантну литературу, детаљно објаснио карактеристике улцерозног колитиса, метаболичког синдрома и имунског одговора у патогенези улцерозног колитиса. Посебна пажња је посвећена досадашњим сазнањима о повезаности метаболичког синдрома и улцерозног колитиса.

Након јасно дефинисаних циљева истраживања и хипотеза студије, који се поклапају са онима одобреним приликом пријаве тезе, кандидат је детаљно описао методологију извођења истраживања. Материјал и методе рада детаљно су и прецизно написани, и поклапају се са подацима изнетим у пријави тезе. Ово поглавље реализовано је кроз следеће делове: 1) „Испитивани узорак“, 2) „Истраживачки поступак“ у оквиру кога је детаљно описан начин извођења експеримента, клиничка и хистопатолошка евалуација тежине улцерозног колитиса, мерење параметара и одређивање стадијума метаболичког синдрома, одређивање крвне слике и биохемијских параметара из крви испитаника, одређивање серумских и фецесних концентрација цитокина, анализа и фенотипизација леукоцита који инфилтришу *lamina propria*-у.

Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани. Код испитаника са улцерозним колитисом и метаболичким синдромом забележена је клинички и патохистолошки блажа болест са системском и локалном преминацијом галектина 1, галектина 3 и имуносупресивног цитокина IL-10, уз снижену концентрацију проинфламацијских цитокина TNF- α , IL-6 и IL-17. Такође је регистрована већа заступљеност CD8⁺ Т лимфоцита, а мања заступљеност регулаторних CD4⁺Foxp3⁺

лимфоцита у *lamina propria*-и оболелих од улцерозног колитиса са метаболичким синдромом. У истој групи испитаника забележена је већа експресија галектина-3 на NKT ћелијама и на CD8⁺Foxp3⁺ регулаторним лимфоцитима, као и већа продукција имуносупресивног IL-10 у NK ћелијама и помагачким Т лимфоцитима. Код испитаника у терминалној фази метаболичког синдрома забележена је клинички и патохистолошки тежа форма улцерозног колитиса. У овој групи испитаника нађена је системска и локална преминација проинфламацијских цитокина TNF- α , IL-6 и IL-17 над галектином-1, галектина-3 над проинфламацијским медијаторима TNF- α и IL-17 као и повећана експресија галектина-3 на имунокомпетентним ћелијама које инфилтришу *lamina propria*-у.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су врло детаљно дискутовани, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих, па чак и опречних података о утицају метаболичког синдрома на имунски одговор и тежину болести код испитаника са улцерозним колитисом. При томе су наведени ставови из најзначајнијих оригиналних и ревијских научних радова поменуте области.

Након сумирања главних резултата и закључака студије, кандидат је прецизно навео све референце коришћене у припреми и реализацији дисертације.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Марине Јовановић под насловом „Повезаност метаболичког синдрома и имунских параметара са клиничким и патохистолошким карактеристикама болесника са улцерозним колитисом“, по обиму и квалитету израде одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Мање вредности ендоскопског и Мауо скорa као и мање изражен хронични запаљенски и еозинофилни инфилтрат код оболелих од улцерозног колитиса са метаболичким синдромом у поређењу са болесницима без метаболичког синдрома;
2. Мања системска вредност IL-17 као и односи TNF- α /IL-10, IL-6/IL-10 и IL-17/IL-10, а већа вредност IL-10 и однос Gal-1/IL-17 детектовани су код оболелих од улцерозног колитиса са метаболичким синдромом у поређењу са контролом без метаболичког синдрома;

3. Веће фецесне вредности CXCL8, sST2, Gal-3 и Gal-1 и већи односи Gal-1/TNF- α , Gal-1/IL-6, Gal-1/IL-17, Gal-3/TNF- α и Gal-3/IL-17 регистровани су код оболелих од улцерозног колитиса са метаболичким синдромом;
4. Већа заступљеност CD8⁺ Т лимфоцита, а мања регулаторних Т лимфоцита, уз већу експресију галектина-3 на NKT ћелијама и CD8⁺Foxp3⁺ регулаторним лимфоцитима, као и већу продукцију IL-10 у NK ћелијама и помагачким Т лимфоцитима у *lamina propria*-и код оболелих од улцерозног колитиса са метаболичким синдромом;
5. Оболели у терминалној фази метаболичког синдрома имају клинички и патохистолошки тежу форму улцерозног колитиса.
6. Оболели у терминалној фази метаболичког синдрома имају значајно веће системске вредности IL-6 и CXCL8 као и односе Gal-1/TNF- α , Gal-1/IL-6, Gal-1/IL-17 и Gal-3/CXCL8, док је вредност Gal-3 значајно већа код испитаника у I фази метаболичког синдрома;
7. Значајно већи односи Gal-3/TNF- α , Gal-3/IL-17 и Gal-3/CXCL8 у фецесу оболелих у раној фази метаболичког синдрома у односу на испитанике у терминалној фази;
8. Већа заступљеност CD8⁺ Т лимфоцита и CD56⁺ NK ћелија у *lamina propria*-и оболелих од улцерозног колитиса у терминалној фази метаболичког синдрома.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Мање оштећење ткива и клинички блажа болест регистрована је код болесника са улцерозним колитисом и метаболичким синдромом. Локална и системска преминација Gal-1 и Gal-3 над проинфламацијским цитокинима код оболелих са метаболичким синдромом може представљати механизам заустављања и ограничавања проинфламацијског процеса и спречити оштећење ткива, указујући на имunosупресивну улогу Gal-1 и Gal-3 у биологији улцерозног колитиса код болесника са метаболичким синдромом.

Оболели у терминалној фази метаболичког синдрома имају клинички и патохистолошки тежу форму улцерозног колитиса у односу на ране фазе метаболичког синдрома. Системска и локална преминација проинфламацијских цитокина TNF- α , IL-6 и IL-17 над Gal-1 и Gal-3 у терминалној фази метаболичког синдрома појачава запаљење и следствено оштећење ткива.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су међународном часопису, категорије M23 са импакт фактором 0,367.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Марине Јовановић под насловом „Повезаност метаболичког синдрома и имунских параметара са клиничким и патохистолошким карактеристикама болесника са улцерозним колитисом“ на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно осмишљеној методологији, и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос у решавању актуелне и недовољно проучаване и третиране проблематике.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата др Марине Јовановић, урађена под менторством доц. др Наташе Здравковић, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја за разумевање улоге метаболичког синдрома у модулацији тежине улцерозног колитиса.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Повезаност метаболичког синдрома и имунских параметара са клиничким и патохистолошким карактеристикама болесника са улцерозним колитисом“ кандидата др Марине Јовановић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

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

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

проф. др Срђан Ђурановић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан;

Крагујевац, 09.03.2018.