

Година: 29. 08. 2023	
Број:	Страна:
05	8323

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

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 13.07.2023. године, одлуком број IV-03-502/21 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Повезаност експресије галектина-3 и инфламацијских цитокина у претерминском порођају са хориоамнионитисом“ кандидата Николе Јовића, у следећем саставу:

1. др Жељко Миковић - редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Гинекологија и акушерство – председник,
2. др Јелена Миловановић – ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хистологија и ембриологија – члан,
3. др Горан Бабић - доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство – члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Николе Јовића и подноси Наставно-научном већу следећи извештај.

## 2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

### 2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Николе Јовића под називом „Повезаност експресије галектина-3 и инфламацијских цитокина у претерминском порођају са хориоамнионитисом“, урађена је под менторством проф. др Мирјане Варјачић, редовног професора на Катедри за гинекологију и акушерство, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на прецизан и јасан начин, цитирајући релевантну литературу изложио досада познате, али и најновије научне информације о учесталости, подели, патогенези и клиничкој презентацији хориоамнионитиса као једног од најчешћих разлога претерминског порођаја. Досадашња медицинска истраживања нису пружила заслужени значај овом перинатолошком проблему,

иако је учесталост претерминског порођаја прилично висока. Докторска дисертација кандидата Николе Јовића разматра имунолошки и инфламаторни аспект претерминског порођаја, анализом и улогом појединих цитокина (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-33, GAL-3) у његовој комплексној патогенези. Други део увода докторске дисертације управо је и посвећен досадашњим сазнањима о улози наведених цитокина у физиолошким и патолошким трудноћама, као и у самом чину порођаја.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани, и подударају се са циљевима и хипотезама наведеним у пријави докторске дисертације. Основни циљ овог истраживања је да се испита удруженост експресије GAL-3 и проинфламацијских цитокина који играју кључну улогу у развоју претерминског порођаја што би пружило оквир за даља истраживања о улози GAL-3 у патогенетском механизму и терминског и претерминског порођаја. Такође, анализирана се и међусобна повезаност IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-33 и GAL-3 (из крви мајке и пупчаника, и из ткива постељице), као и њихова повезаност са стандардним инфламаторним показатељима (Le, CRP и FIB) из крви мајке и крви пупчаника.

Материјал и методе рада су прецизно формулисани и подударају се са онима наведеним у пријави докторске дисертације. Студија је дизајнирана као клиничка, експериментална и контролисана, на материјалу хуманог порекла. У овој истраживачкој студији учествовало је 62 испитанице (труднице у моменту порођаја) које су подељене у две групе. Прву групу (експериментална група) чинило је 40 трудница са претерминским порођајем (који је наступио од 25.0 до 36.6 недеље трудноће), рачунајући време од првог дана последње менструације тј. време према акушерском термину. Другу групу (контролна група) чинило је 20 труднице са терминским порођајем (који је наступио од 37.0 до 41.6 недеље трудноће), такође рачунајући време према акушерском термину. Код сваке испитанице анализирана је експресија IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-33 и GAL-3 у ткиву постељице, као и њихова концентрација у крви кубиталне вене и вене пупчаника. Такође одређиван је број Le, концентрације CRP и FIB из крви мајке и крви пупчаника, одређивано је присуство или одсуство цервиковагинална инфекције микробиолошком анализом бриса и потврђено или одбачено присуство хориоамнионитиса патоанатомском анализом постељичног ткива.

Резултати истраживања су систематично приказани на сликама (укупно 39), графиконима (укупно 37) и табелама (укупно 8). На основу изнетих резултата као кључни закључак намеће се повезаност GAL-3 и IL-1 $\beta$  (као до сада доказаног маркера инфламације у претерминском порођају) у ткиву постељице, крви мајке и крви пупчаника, али и њихова повезаност са стандардним инфламаторним показатељима (Le, CRP и FIB) из крви мајке и крви пупчаника.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је објашњена међусобна корелација GAL-3 и IL-1 $\beta$  у патогенези претерминског порођаја са хориоамнионитисом, као и њихова повезаност са бројем Le, концентрацијама CRP и FIB из крви мајке и крви пупчаника. Резултати ове студије су делимично иновативни, делимично се подударају, а једним делом и дискрепантно разликују са подацима из литературе, што је и детаљно објашњено у поглављу „Дискусија“.

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

Претермински порођај представља озбиљан медицински, друштвени, социјални, економски и емоционални проблем. Упркос напорима савремене медицинске науке, нису у потпуности дефинисани разлози настанка претерминског порођаја, нити у јединствену целину повезани до сада познати (и претпостављени) патофизиолошки механизми. С правом се може рећи да је претермински порођај и даље мистичан медицински појам, односно синдромско стање, који захтева озбиљан научни и здравствени приступ.

Последњих година се највећи акценат ставља на инфламацију као важну карику у патофизиологији претерминског порођаја. Она као таква или удружена са инфекцијом, у значајној мери доприноси крајњем простагландинском ослобађању, а које доводи до започињања порођаја. Инфламација (посебно асептична) налази се у основи започињања и терминског и претерминског порођаја. Позната је чињеница да се започети порођај не може спречити, али се може одложити. Међутим, инфламација удружена са инфекцијом, компликује и термински, а посебно претермински порођај.

Термин хориоамнионитис се дословно односи на инфламаторну реакцију која се одвија у плодовим овојцима (амниону и хориону). Инфламација се може јавити изоловано као амнионитис или хорионитис, мада је најчешћа форма сублимирајућег инфламаторног процеса. Препорука Националног института за здравље Сједињених Америчких Држава (*National Institutes of Health - NIH*) је прелазак аутолошког на хетеролошки опсег дефиниције хориоамнионитиса, који укључује и инфламацију децидуе и плодове воде.

Не постоји јединствени концензус када је реч о подели хориоамнионитиса, због непрецизних и хетерогених дефиницијских елемената, неразумевања комплексних молекулских механизма и мањкавости таксономије. Ипак, у литератури се најчешће наводи подела према клиничком току на акутни и хронични облик. Процена учесталост хориоамнионитиса је 2-4% код порођаја у термину и 40-70% претерминских порођаја. Хистолошка анализа плаценте, као златног стандарда, показала је хориоамнионитис у 33% претерминских порођаја са очуваним плодовим овојцима и у чак 80% претерминских порођаја са руптуром плозових овојака (*Preterm premature rupture of the membranes - PPRM*). Постоји иницијатива више међународних удружења да се термин хориоамнионитиса замени појмом “*triple P*” – инфекција, инфламација и обоје.

Да би се разумела комплексна патофизиолошка мрежа претерминског порођаја, посебно са инфламаторног аспекта, анализирана је улога више инфламаторних медијатора, а добијени резултати спроведених истраживања су контрадикторни. Међутим, ни једна до сада спроведена студија, није се бавила испитивањем међусобне повезаности инфламаторних медијатора и стандарних параметара инфламације (Le, CRP и FIB) из крви мајке, крви пупчаника и три компартмана постеличног ткива (децидуе, плозових овојака и хорионских ресица) у различитим гестацијским старостима.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*“ и „*KoBSON*“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „претермински порођај“, „хориоамнионитис“, „IL-1 $\beta$ “, „IL-6“, „GAL-3“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Николе Јовића под називом „Повезаност експресије галектина-3 и инфламацијских цитокина у претерминском порођају са хориоамнионитисом“ представља резултат оригиналног научног рада.

### **2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

#### **А. Лични подаци**

Никола Д. Јовић је рођен 06. септембра 1987. године у Крагујевцу. Основну школу "Рада Шубакић" у Гружи завршио је као носилац дипломе "Вук Караџић". Средњу медицинску школу "Сестре Нинковић" у Крагујевцу завршио је 2006. године је као носилац дипломе "Вук Караџић" и дипломе "Сестре Нинковић" која се додељује најбољем ученику у генерацији. Факултет медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу завршио је 2012. године са просечном оценом 9.47. На истом факултету је положио специјалистички испит из гинекологије и акушерства 2019. године, са одличном оценом. Запошљен као специјалиста гинекологије и акушерства на Клиници за гинекологију и акушерство, УКЦ Крагујевац, и као асистент на Катедри за гинекологију и акушерство, ФМН Крагујевац, Универзитета у Крагујевцу. Студент је докторских академских студија на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. Докторску дисертацију под називом "Повезаност експресије галектина-3 и инфламацијских цитокина у претерминском порођају са хориоамнионитисом" под менторством проф. др Мирјане Варјачић пријавио је 2022. године. Од октобра 2023. године је на субспецијализацији из перинатологије на Медицинском факултету, Универзитета у Београду. Члан председништва Секције за перинаталну медицину, члан Лекарске коморе Србије и Српског лекарског друштва.

Аутор је једног рада и коаутор у 15 радова објављених у међународним часописима са рецензијом, као аутор и коаутор у 6 радова презентованих на домаћим и међународним стручним скуповима. Аутор је и два помоћна уџбеника, као и поглавља у једном уџбенику.

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

1. Jovic N, Milovanovic M, Jovic JJ, Ilic MB, Rakic D, Milenkovic V, Stojanovic B, Milovanovic J, Arsenijevic A, Arsenijevic N, Varjadic M. The Expression of IL-1 $\beta$  Correlates with the Expression of Galectin-3 in the Tissue at the Maternal-Fetal Interface

- during the Term and Preterm Labor. *J Clin Med.* 2022 Nov 3;11(21):6521. doi: 10.3390/jcm11216521. PMID: 36362749; PMCID: PMC9656499. **M21, IF (2021)=5.098**
2. Rakic D, Joksimovic Jovic J, Jakovljevic V, Zivkovic V, Nikolic M, Sretenovic J, Nikolic M, **Jovic N**, Bicanin Ilic M, Arsenijevic P, Dimitrijevic A, Vulovic T, Ristic N, Bulatovic K, Bolevich S, Stijak L, Pantovic S. High Fat Diet Exaggerate Metabolic and Reproductive PCOS Features by Promoting Oxidative Stress: An Improved EV Model in Rats. *Medicina.* 2023; 59(6):1104. <https://doi.org/10.3390/medicina59061104>. **M22, IF (2021)=2.985**
  3. Rakic D, Jakovljevic V, **Jovic N**, Bicanin Ilic M, Dimitrijevic A, Vulovic T, Arsenijevic P, Sretenovic J, Nikolic M, Petrovich Fisenko V, Bolevich S, Zarkovic G, Joksimovic Jovic J. The Potential of SGLT-2 Inhibitors in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: The Current Status and Future Perspectives. *Biomedicines.* 2023 Mar 23;11(4):998. doi: 10.3390/biomedicines11040998. PMID: 37189616; PMCID: PMC10136160. **M22, IF (2021)=4.757**

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

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави докторске дисертације. Докторска дисертација кандидата Николе Јовића садржи следећа поглавља: Увод, Циљ истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 151 страни и има 39 слика, 37 графикана и 8 табела. Поглавље Литература садржи 434 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Николе Јовића под називом „Повезаност експресије галектина-3 и инфламацијских цитокина у претерминском порођају са хориоамнионитисом“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## 2.6. Научни резултати докторске дисертације

- Постоји повезаност експресије GAL-3 и IL1- $\beta$  у претерминском порођају са хориоамнионитисом, како у ткиву постељице, тако и у серуму мајке и у серуму пупчаника.
- Број Le и концентрације CRP и FIB су знатно веће у серуму мајке и серуму пупчаника код претерминског порођаја са хориоамнионитисом у односу на термински порођај без хориоамнионитиса.
- Број Le и концентрације CRP су знатно веће у току порођаја у серуму мајке и серуму пупчаника код присутне цервиковагинална инфекције у односу на групу без цервиковагинална инфекције.
- Број Le и концентрације CRP су знатно веће у току порођаја у серуму мајке и серуму пупчаника код руптуре плодних овојака као доминантним знаком покретања

порођаја у односу на групу са порођајним боловима као доминантним симптомом покретања порођаја.

- Експресија IL-1 $\beta$ , GAL-3 и IL-6 (детектована ИНС методом) је израженија у сва три компартмана постељице (плодови овојци, хорионске ресице и децидуа) код претерминског порођаја са хориоамнионитисом у односу на термински порођај без хориоамнионитиса.
- Експресија IL-1 $\beta$  и GAL-3 (детектована PCR методом) је израженија у ткиву постељице код претерминског порођаја са хориоамнионитисом у односу на термински порођај без хориоамнионитиса.
- Експресија IL-1 $\beta$  и GAL-3 (детектована PCR методом) је израженија у ткиву постељице код присутне цервиковагинаалне инфекције у односу на групу без цервиковагинаалне инфекције.
- Концентрација IL-1 $\beta$  и GAL-3 (детектована ELISA методом) је израженија у серуму мајке и серуму пупчаника код претерминског порођаја са хориоамнионитисом у односу на термински порођај без хориоамнионитиса.
- Концентрација IL-1 $\beta$  (детектована ELISA методом) је израженија у серуму мајке и серуму пупчаника код присутне цервиковагинаалне инфекције у односу на групу без цервиковагинаалне инфекције.
- Концентрација GAL-3 (детектована ELISA методом) је израженија у серуму мајке код присутне цервиковагинаалне инфекције у односу на групу без цервиковагинаалне инфекције.
- Постоји повезаност између биохемијских параметара инфламације (Le, CRP и FIB) из серума мајке и серума пупчаника код претерминског порођаја са хориоамнионитисом.
- Постоји повезаност између биохемијских параметара инфламације (Le, CRP и FIB) из серума мајке и серума пупчаника и експресије IL-1 $\beta$  и GAL-3 (детектоване PCR методом) у ткиву постељице.
- Постоји повезаност између релативне експресије IL-1 $\beta$  и релативне експресије GAL-3 (детектоване PCR методом) у ткиву постељице.
- Постоји повезаност између релативне експресије IL-1 $\beta$  у ткиву постељице (детектоване PCR методом) и концентрације IL-1 $\beta$  из серума мајке и серума пупчаника (детектоване ELISA методом).
- Постоји повезаност између концентрације IL-1 $\beta$  и GAL-3 из серума мајке и са концентрацијама IL-1 $\beta$  и GAL-3 из серума пупчаника (детектоване ELISA методом).
- Постоји повезаност између биохемијских параметара инфламације из серума мајке и серума пупчаника са концентрацијом IL-1 $\beta$  из серума мајке и серума пупчаника и са концентрацијом GAL-3 из серума мајке (детектоване ELISA методом).
- Постоји повезаност између биохемијских параметара инфламације из серума мајке и серума пупчаника и експресије IL-1 $\beta$  и GAL-3 у одређеним деловима постељице (детектоване ИНС методом).

- Постоји међусобна повезаност између експресије IL-1 $\beta$  и GAL-3 у одређеним деловима постељице (детектоване ИНС методом).
- У нашој студији није нађена повезаност експресије IL-6 и IL-33 са експресијом GAL-3 и IL-1 $\beta$  у претерминском порођају са хориоамнионитисом, како у ткиву постељице, тако ни у серуму мајке и у серуму пупчаника.
- Није нађена ни међусобна повезаност експресије IL-6 и IL-33 у претерминском порођају са хориоамнионитисом, како у ткиву постељице, тако ни у серуму мајке и у серуму пупчаника.

## 2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати могу послужити као основа за даља клиничка испитивања у вези са (бар делимичним) разрешењем комплексне патофизиолошке мреже настанка претерминског порођаја, посебно са имунолошко-инфламаторног аспекта.

## 2.8. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категирија M21).

1. **Jovic N**, Milovanovic M, Jovic JJ, Ilic MB, Rakic D, Milenkovic V, Stojanovic B, Milovanovic J, Arsenijevic A, Arsenijevic N, Varjadic M. The Expression of IL-1 $\beta$  Correlates with the Expression of Galectin-3 in the Tissue at the Maternal-Fetal Interface during the Term and Preterm Labor. J Clin Med. 2022 Nov 3;11(21):6521. doi: 10.3390/jcm11216521. PMID: 36362749; PMCID: PMC9656499. **M21, IF (2021)=5.098**

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Николе Јовића под називом „Повезаност експресије галектина-3 и инфламацијских цитокина у претерминском порођају са хориоамнионитисом“, сматра да је истраживање у оквиру докторске дисертације базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Николе Јовића, урађена под менторством проф. др Мирјане Варјачић, представља оригинални научни допринос разумевању комплексне патофизиолошке мреже настанка претерминског порођаја, посебно са имунолошко-инфламаторног аспекта.

Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Повезаност експресије галектина-3 и инфламацијских цитокина у претерминском порођају са хориоамнионитисом“, кандидата Николе Јовића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

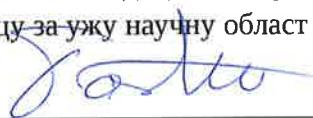
**проф. др Жељко Миковић** - редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Гинекологија и акушерство* – председник



**проф. др Јелена Миловановић** – ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област *Хистологија и ембриологија* – члан



**доц. др Горан Бабић** - доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство* – члан



У Крагујевцу, август 2023. године