

ПРИМЉЕНО:		11.05.17
Орг. јед.	Број	Почетни/Завршни
05	5964/B	-3

**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 03.05.2017. године, одлуком бр. IV-03-456/25 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Хепатитис С и параметри инфламацијског одговора код пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом“ кандидата др Ружице Лукић, 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 Маја Ђупић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Микробиологија, члан
3. проф. др Жељко Мијаиловић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, члан
4. проф. др Дејан Петровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
5. проф. др Гордана Радосављевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Ружице Лукић 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 Ружице Лукић под насловом „Хепатитис С и параметри инфламацијског одговора код пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом“ урађена под менторством проф. др Ивана Јовановића, ванредног професора Факултета медицинских наука у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, представља оригиналну студију која се бавила испитивањем тежине болести и карактеристика антивирусног имунског одговора код пацијената са хепатитисом С и терминалном бубрежном инсуфицијенцијом (ТБИ) на хемодијализи.

### **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: Хепатитис С, терминална бубрежна инсуфицијенција (ТБИ), антивирусни имунски одговор нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Ружице Лукић под називом „Хепатитис С и параметри инфламацијског одговора код пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом“, представља резултат оригиналног научног рада.

Хепатитис С вирус (HCV) узрочник хепатитиса С, је водећи узрочник хроничног обољења јетре у светској популацији. Сматра се да око 3% светске популације (170-200 милиона људи) има хроничну HCV инфекцију, односно да око 2,7 милиона има активни хепатитис С, који је дефинисан присуством специфичних анти HCV антитела у серуму односно HCV RNK у крви пацијената. Пацијенти са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом, који су на хемодијализи, представљају ризичну групу за HCV инфекцију, због инвазивних медицинских процедура којима су изложени. Иако је данас ризик од нозокомијалне HCV трансмисије сведен на минимум због употребе одвојених дијализних машина за HCV позитивне и негативне пацијенте и даље постоји могућност стицања ове инфекције на одељењима за хемодијализу. Према литературним подацима, преваленција HCV инфекције код хемодијализираних пацијената је виша него у општој популацији и износи 3% у земљама

западне Европе, до чак 20% у земљама јужне Европе. HCV инфекцију карактерише интеракција између имунског система домаћина и самог вируса. Имуносупресија је једна од многих последица хроничне бубрежне инсуфицијенције. Дефекти имунског система су вероватно последица дејства такозваних „уремичних токсина“, који обухватају велики број молекула као што су  $\beta$ 2-микроглобулин и реактивни кисеонични радикали (енгл. Reactive Oxygen Species- ROS).

Ова студија показује снижен ниво AST и LDH маркера оштећења јетре указујући на мање оштећење ткива јетре код пацијената са HCV инфекцијом и терминалном бубрежном инсуфицијенцијом, у поређењу са пацијентима са HCV инфекцијом без бубрежне болести. Код истих пацијената детектован је и виши серумски ниво IL-6 и галектина-3, док није нађена разлика у концентрацијама IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-23 и анти-HCV антителима између група. Детектована је и негативна корелација између системске вредности галектина-3 и AST и ALT маркера оштећења јетре код пацијената са HCV инфекцијом и терминалном бубрежном инсуфицијенцијом.

Повишене серумске вредности IL-6 и галектина-3 могу представљати механизме контроле и ограничавања проинфламаторног процеса и следственог спречавања вирусом индукованог оштећења ткива јетре. Истраживање указује на до сада непознату протективну улогу галектина-3 у HCV инфекцији код пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом.

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

**А.** Ружица Лукић је рођена 25.02.1976. године у Фочи. Основну школу и средњу Просветно-културолошко преводилачку школу завршила је у Фочи. Медицински факултет у Фочи уписала је 1994/95. године, а дипломирала 2001. године, са просечном оценом 7,75 (седам и 75/100) и тиме стекла звање доктора медицине. Након завршеног факултета запошљава се у Универзитетској болници у Фочи. Специјалистичке студије из области Микробиологија са паразитологијом уписала је школске 2004/05. године на Медицинском факултету у Београду, а специјалистички испит положила у јулу 2008. године, под менторством проф. др Милене Швабић. Од тада ради као специјалиста и шеф одсека за бактериологију у Универзитетској болници у Фочи. Од школске 2012/13. године ради и као клинички сарадник на Медицинском факултету у Фочи на Катедри за микробиологију и имунологију. Ужу специјализацију из Вирусологије уписала је на Медицинском факултету у Београду школске 2013/14. године, а испит положила у септембру 2015. На Већу за специјалистичку наставу на Медицинском факултету Универзитета у Београду 26.04.2017. год. усвојен је Извештај

Комисије о завршеном раду из уже специјализације из Вирусологије под насловом “Значај молекуларно биолошких метода код пацијената на хемодијализи са хроничном хепатитис С вирусном инфекцијом“, чији је ментор Проф. др Маја Ђупић, и одобрена је Комисија за одбрану рада. Специјалистичке академске студије из Клиничке и експерименталне микробиологије уписала упоредо са ужом специјализацијом, школске 2013/14. године на Медицинском факултету у Београду и завршила са просечном оценом 9,36 и одбраном рада под насловом: МЕХАНИЗМИ УНУТАРЋЕЛИЈСКОГ ПРЕЖИВЉАВАЊА ХЛАМИДИЈА, 06.10.2014. године.

Докторске академске студије, изборно подручје Имунологија, инфекција и инфламација, уписала је 2014. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. Усмени докторски испит је положила у јуну 2016. године са оценом 9 (девет).

Говори енглески језик и познаје рад на рачунару.

Др Ружица Лукић 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 2,137 у М20 категорији.

Тема докторске дисертације под називом „Хепатитис С и параметри инфламацијског одговора код пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом“, представља резултат оригиналног научног рада, прихваћена је 2016. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

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

1. **Lukic R**, Gajović N, Jovanovic I, Jurisevic M, Mijailovic Z, Maric V, Popovska Jovicic B and Arsenijevic N. Potential hepatoprotective role of galectin-3 during HCV infection in end-stage renal disease patients. Disease Markers doi.org/10.1155/2017/6275987 **M22=5 бодова**
2. **Lukic R**, Lukovic B, Gajović N, Prljic S, Đukic S. Mechanism of intracellular chlamydiae survival Ser J Exp Clin Res 2016; 17 (2): 145-151 **M52=1,5 бод**
3. Mladenovic V, Dimitrijevic Stojanovic M, Macut Dj, **Lukic R**, Đukic A. Glicoregulation during pregnancy. Ser J Exp Clin Res DOI: 10.1515/sjecr-2017-0009 **M52=1,5 бод**

#### **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 Ружице Лукић написана је на 117 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 хепатитис С вируса, патогенезе HCV инфекције и антивирусног имунског одговора. Посебна пажња је посвећена досадашњим сазнањима о карактеристикама антивирусног имунског одговора код пацијената са терминалном болешћу бубрега.

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 експеримената, лабораторијска дијагностика HCV инфекције, одређивање биохемијских параметара функције јетре, одређивање серумских цитокина, доказивање анти HCV антитела, квалитативни RT-PCR, квантитативни „Real time“ RT-PCR, генотипизација HCV као и етички аспекти извођења студије.

Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани. Терминална бубрежна инфилтација (ТБИ) праћена је повишеним системским вредностима урее и креатинина. Пацијенти са ТБИ и HCV инфекцијом имају значајно мање серумске концентрације ALT-а, AST-а и LDH, што указује на смањено HCV- индуковано оштећење јетре. Није детектована значајна разлика у концентрацији цитокина IL-1 $\beta$ , IL-23 и IL-4 нити анти- HCV антитела у серуму, између HCV<sup>+</sup> пацијената са и без ТБИ. Серумска вредност IL-6 била је значајно већа код пацијената са ТБИ у односу на здраву контролу, и код пацијената са ТБИ и HCV инфекцијом у односу на само HCV инфекцију. Такође, забележена је већа концентрација галектина-3 у серуму пацијената са ТБИ у односу на здраву контролу, и код пацијената са ТБИ и HCV инфекцијом у односу на само HCV инфекцију. Коначно нађена је негативна корелација између концентрација галектина-3 и ALT и AST маркера оштећења јетре.

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 протективној улози IL-6 и галектина-3 у HCV инфекцији пацијената са ТБИ. При томе су наведени ставови из најзначајнијих оригиналних и ревијских научних радова поменутог 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 Ружице Лукић под насловом „Хепатитис С и параметри инфламацијског одговора код пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом“, по обиму и квалитету израде одговара пријављеној теми дисертације.

## **2.5. Научни резултати докторске дисертације**

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Смањен серумски ниво ALT-а, AST-а и LDH код пацијената са HCV инфекцијом и ТБИ, у односу на пацијенте са HCV инфекцијом .
2. Веће системске вредности IL-6 код пацијената са HCV инфекцијом и ТБИ, док није било значајне разлике у концентрацији IL-1 $\beta$ , IL-23 и IL-4, и анти- HCV антитела.
3. Веће системске вредности галектина-3 код пацијената са HCV инфекцијом и ТБИ, у односу на пацијенте са HCV инфекцијом.
4. Изражена негативна корелација серумских вредности галектина-3 и AST-а и ALT-а код пацијената са HCV инфекцијом и ТБИ.

## **2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Оштећење ткива током HCV инфекције последица је имунског одговора на вирус. Терминална бубрежна инсуфицијенција води у имуносупресију. Пацијенти са ТБИ имају блаже оштећење јетре, у односу на пацијенте без ТБИ, што потврђују биохемијске анализе функције јетре. Код пацијената са ТБИ није детектован слабији анти-вирусни имунски одговор. Повећање серумске концентрације IL-6 и галектина-3 код HCV позитивних пацијената са ТБИ указују на протективну улогу оба поменута маркера. IL-6 и галектин-3 ограничавају про-инфламаторне процесе и оштећење јетре током болести.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Резултати ове докторске дисертације објављени су међународном часопису, категорије M22 са импакт фактором 2,137.

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Ружице Лукић под насловом „Хепатитис С и параметри инфламацијског одговора код пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом“ 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 Ружице Лукић, урађена под менторством проф. др Ивана Јовановића, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја за разумевање улоге терминалне бубрежне инсуфицијенције у модулацији тежине HCV инфекције.

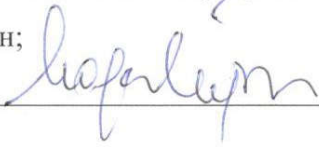
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Хепатитис С и параметри инфламацијског одговора код пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом“ кандидата др Ружица Лукић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

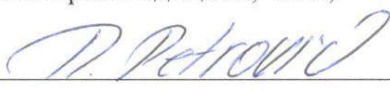
проф. др Небојша Арсенијевић, редовни професор, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник;



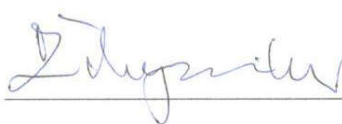
проф. др Маја Ђупић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Микробиологија, члан;



проф. др Дејан Петровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан;



проф. др Жељко Мијаиловић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, члан



проф. др Гордана Радосављевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан



Крагујевац, 08.05.2017.