

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18.04.2019.godine, broj 9700/03- EJ, imenovana je komisija za ocenu završne doktorske disertacije pod naslovom:

„Patohistološka analiza tkiva bubrega gojaznih bolesnika i ispitivanje uticaja gojaznosti na progresiju hronične bubrežne slabosti”

kandidata Dr Elene Jordanove, zaposlene u Klinici za internu medicinu, Službi nefrologije u Kliničko bolničkom centru Zemun u Beogradu. Mentor je Prof. dr Gordana Basta-Jovanović. Komentor je Prof. dr Sanja Simić- Ogrizović.

Komisija za ocenu završne doktorske teze imenovan je u sastavu:

1. Prof.dr Mirjana Šumarac- Dumanović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc.dr Igor Pantić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof.dr Dejan Ćelić, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završne doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacije dr Elene Jordanove napisana je na ukupno 189 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 43 tabela, 22 grafikona i 6 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su opisani gojaznost i forme glomerulonefritisa. Navedeni su definicija gojaznosti i epidemiološki podaci gojaznosti u Srbiji i u svetu. Takođe prikazan je i objašnjen nov entitet gojaznošću uslovljena glomerulopatija (GUG). Navedena je definicija GUG kao i

predisponirajući faktori za nastanak GUG, patogeneza GUG, patohistološke karakteristike GUG, subklinične promene na bubregu u bolesnika sa GUG, kliničke i kliničko-patološke korelacije GUG i aktuelna terapija u vidu antiproteinuričnih mera u GUG bolesnika. Takođe opisane su sledeće glomerulske bolesti: bolest minimalnih promena, fokalno segmentna glomeruloskleroza, IgA nefropatija, membranozni glomerulonefritis i membranoproliferativan glomerulonefritis. Detaljno su opisani definicija, patogeneza, patohistoloski nalaz, klinička slika kao i klinički tok svih pet formi glomerulonefritisa. Prikazani su terapijski postupci u lečenju navedenih glomerulonefritisa. Takođe prikazani su faktori na koje treba delovati i kontrolisati kako bi se usporilo opadanje jačine glomerulske filtracije (JGF) i sprečilo i/ili usporilo naredovanje bolesti do završnog stadijuma hronične bubrežne slabosti.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od poređenja funkcionalno nefroloških parametara u gojaznih i negojaznih bubrežnih bolesnika kojima je urađena biopsija bubrega prema jasno utvrđenim indikacijama; praćenja kliničkog toka i ishoda lečenja gojaznih i negojaznih bubrežnih bolesnika 6, 12, i 24 meseca nakon biopsije bubrega. Takođe poređeni su morfometrijski parametri glomerula (volumen i gustina glomerula) gojaznih i negojaznih bubrežnih bolesnika kao i njihova povezanost sa kliničkim tokom; parametri fraktalne analize glomerula (fraktalna dimenzija i angularnost) i teksturalne analize glomerula (angularni drugi momenat, teksturalna korelacija, teksturalni kontrast, inverzni momenat razlike, teksturalna suma varijanse) gojaznih i negojaznih bubrežnih bolesnika kao i njihova povezanost sa kliničkim tokom.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da je klinička studija obavljena u Klinici za nefrologiju Kliničkog centra Srbije, odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Patohistološka analiza tkiva bubrega obavljena je u Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. U studiju je uključeno 120 bolesnika kod kojih su patohistološkom analizom bubrega postavljene dijagnoze: fokalno segmentna glomeruloskleroza, IgA nefropatija, membranozni glomerulonefritis, membranoproliferativni glomerulonefritis, bolest minimalnih promena, dijabetesna nefropatija i nefroangioskleroza. Jasno su definisani isključujući kriterijumi: autoimune i inflamatorne bolesti, bolesnici mlađe od 18 godina i stariji od 85 godina. Bolesnici su na osnovu indeksa telesne mase (BMI) podeljeni u dve grupe: gojazni sa $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$ (63 bolesnika) i negojazni sa $BMI < 27 \text{ kg/m}^2$ (62 bolesnika). Na prijemu je

svakom bolesniku uzeta opšta internistička anamneza i obavljen je klinički pregled. Svim bolesnicima je na dan biopsije bubrega uzeta krv za standardne laboratorijske analize: kompletnu krvnu sliku, biohemijske parametre (kreatinin, ukupni proteini, albumini, holesterol i trigliceridi) kao i sediment urina. Za procenu JGF korišćene su prediktivne formule: Cockcroft-Gault#(Cockcroft -Gault za ispitanike sa BMI < 27kg/m², Cockcroft- Gault_{LBW} za ispitanike sa BMI ≥ 27kg/m²) i Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration equation (CKD- EPI). Određena je proteinurija. Svi navedeni parametri su ponovljeni 6, 12 i 24 meseca nakon biopsije bubrega.

Jasno su definisane indikacije za biopsiju bubrega kao i dužina trajanja bolesti. Svim bolesnicima urađena je perkutana biopsija bubrega. Potom su određeni morfometrijski parametri glomerula (volumen i gustina glomerula) kao i parametri fraktalne analize glomerula (fraktalna dimenzija i lakunarnost) i teksturalne analize glomerula (angularni drugi momenat, teksturalna korelacija, teksturalni kontrast, inverzni momenat razlike, teksturalna suma varijanse) kod svih bolesnika.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 380 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da između gojaznih i negojaznih ispitanika nije bilo značajne razlike u polu, godinama starosti, indikacijama za biopsiju bubrega, dužini trajanja bolesti pre biopsije bubrega i komplikacijama nakon biopsije bubrega. Gojazni ispitanici su na dan biopsije bubrega imali statistički značajno manju JGF procenjenju formulama: Cockcroft-Gault# i CKD-EPI, značajno veću proteinuriju u 24h urinu, značajno veće vrednosti kreatinina i triglicerida u poređenju sa negojaznim ispitanicima. Na dan biopsije bubrega nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima hemoglobina, proteina seruma, albumina seruma i holesterola između dve grupe ispitanika. Posle 6 meseci praćenja bolesnika nije bilo statistički značajne razlike u postignutoj remisiji između gojaznih i negojaznih ispitanika. Međutim, nakon 12 meseci praćenja kod značajno manjeg procenta gojaznih ispitanika je postignuta kompletna remisija u

poređenju sa negojaznim (35.3% vs 59.4%), inkompletna remisija (32.4% vs 25%), dok kod 32.4% gojaznih i 15.6% negojaznih nije došlo do remisije bolesti. Nije nađena statistički značajna razlika u ishodu nakon 24 meseca lečenja između dve grupe ispitanika. Smanjenje JGF procenjene formulom Cockcroft-Gault# posle 24 meseca u odnosu na početnu vrednost u gojaznih ispitanika iznosilo je 14.7%, a u negojaznih 13.7%. Ova razlika između grupa nije bila statistički značajna.

Morfometrijska analiza glomerula svih ispitanika pokazala je da su gojazni imali značajno veći volumen i veći poluprečnik glomerula ali bez statističke značajnosti, a manju gustiju glomerula u odnosu na negojazne ispitanike bez statističke značajnosti. Gojazni ispitanici sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom imali su statistički značajno veći poluprečnik i volumen glomerula, a manju gustinu glomerula u poređenju sa negojaznim ispitanicima. Gojazni ispitanici sa IgA nefropatijom imali su veći poluprečnik glomerula, statistički značajno veći volumen glomerula i statistički značajno manju gustinu glomerula u poređenju sa negojaznim ispitanicima. U grupi ispitanika sa membranoznim glomerulonefritisom nije bilo statistički značajne razlike u poluprečniku, volumenu i gustini glomerula između gojaznih i negojaznih ispitanika. Gojazni ispitanici sa membranoproliferativnim glomerulonefritisom su imali veći poluprečnik, volumen i gustinu glomerula u poređenju sa negojaznim ispitanicima. U ispitanika sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom manja gustina je značajno korelirala sa većim serumskim kreatininom. U grupi ispitanika sa membranoznim i membranoproliferativnim glomerulonefritisom manja gustina je značajno korelirala sa većom proteinurijom.

Parametri fraktalne analize glomerula (fraktalna dimenzija i lakunarnost) i teksturalne analize glomerula (angularni drugi momenat, teksturalni kontrast, teksturalna korelacija, inverzni momenat razlike, teksturalna suma varijanse) nisu se statistički značajno razlikovali između gojaznih i negojaznih ispitanika.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U obe grupe ispitanika nefrotski sindrom je bio najčešća indikacija za perkutanu biopsiju bubrega (43 (68.3 %) gojaznih vs 34 (54.8%) negojaznih ispitanika). Dosadašnji podaci iz literature takođe potvrđuju da je najveća zastupljenost nefrotskog sindroma među kliničkim manifestacijama primarnih glomerulonefritisa (Danilewicz i sar., 2009, KDIGO,2012). Na dan

biopsije bubrega gojazni ispitanici su imali, u odnosu na negojazne, značajno nižu JGF procenjenu formulama Cockcroft-Gault# i CKD- EPI što je u saglasnosti sa rezultatima studije koja je proučavala ispitanike sa IgA nefropatijom (Berthoux i sar., 2013). Gojazni ispitanici su imali značajno više vrednosti BMI, kreatinina i triglicerida, više vrednosti holesterola, niže vrednosti proteina i albumina seruma. Podaci iz literature pokazuju da gojazni ispitanici sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom imaju više vrednosti svih ispitivanih laboratorijskih parametara, osim vrednosti proteinurije koja je bila značajno niža u odnosu na negojazne (Praga i sar.,2001); dok u studiji Japanske grupe istraživača nije nađena značajna razlika u prosečnim vrednostima ispitivanih parametara bubrežne funkcije i nefrotskog sindroma između gojaznih i negojaznih ispitanika u vreme biopsije bubrega (Okabayachi i sar.,2016).

U ovom istraživanju utvrđeno je da u obe grupe ispitanika, gojaznih i negojaznih, dolazi do smanjenja vrednosti JGF procenjene formulom Cockcroft-Gault# tokom dve godine praćenja. Ovi rezultati su u saglasnosti sa većinom studija (Okabayachi i sar.,2016, Kabham i sar., 2001, Berthoux i sar., 2013, Chagnac i sar.,2003). U ovoj studiji u gojaznih ispitanika smanjenje JGF je iznosilo 14.7%, a u negojaznih ispitanika 13.7%, ali bez statistički značajne razlike između grupa što se podudara sa istraživanjima Japanske grupe istraživača (Okabayachi i sar.,2016). Ovo istraživanje je pokazalo da tokom dve godine praćenja dolazi do značajnog smanjenja vrednosti proteinurije u obe grupe ispitanika (u gojaznih 62.9% vs u negojaznih 71.8%). Ovi rezultati su u saglasnosti sa rezultatima drugih objavljenih studija (Kabham i sar.,2001, Praga i sar.,2001).

U ovoj studiji gojazni su imali, na dan biopsije bubrega, više vrednosti proteinurije u odnosu na negojazne ispitanike. Nakon 6 meseci praćenja proteinurija je bila niža u negojaznih, ali bez značajnosti. Dvanaest meseci nakon biopsije proteinurija je bila značajno niža u negojaznih u poređenju sa gojaznim ispitanicima. Značajan broj negojaznih ispitanika imao je kompletnu remisiju u poređenju sa gojaznim (19 (59.4%) negojaznih vs 12(35.3%) gojaznih). Inkompletna remisija verifikovana je kod 8 (25%) negojaznih i 11(32.4%) gojaznih ispitanika, dok kod 5 (15.6%) negojaznih i 11(32.4%) gojaznih nije došlo do remisije bolesti. Ali, nakon 24 meseca praćenja nije bilo značajne razlike u broju ispitanika sa kompletnom remisijom (11(61.1 %) negojaznih vs 10 (37.0 %) gojaznih ispitanika). U do sada dostupnim podacima iz literature studija Španskih istraživača beleže da je značajan broj bolesnika sa IgA nefropatijom imao kompletnu remisiju bolesti 53 (37% bolesnika) (Guitierrez i sar.,2013); dok je u studiji Kineske

grupe istraživača značajno manji broj ispitanika imao kompletnu remisiju- kompletnu i inkompletnu remisiju je imalo ukupno 34% ispitanika, 46% ispitanika je bilo bez remisije (Shen i sar.,2008). Španska grupa istraživača, prateći bolesnike samo sa membranoznim glomerulonefritisima, utvrdila je spontanu remisiju, nakon dve godine, kod 31.7% bolesnika (polovina bolesnika imala je kompletnu, a druga polovina parcijalnu remisiju), a 5.7% bolesnika imalo je relaps bolesti (Polanko i sar.,2010).

Gojazni ispitanici su imali veći poluprečnik, značajno veći volumen glomerula, a manju gustinu glomerula u odnosu na negojazne ispitanike. Pokazano je da su gojazni ispitanici sa fokalno segmentnom glomerulosklerozom imali značajno veće vrednosti poluprečnika i volumena glomerula, manje vrednosti gustine glomerula u poređenju sa negojaznim ispitanicima. Ovi rezultati su u saglasnosti sa većinom objavljenih studija koje su ispitivale parametre morfometrijske analize glomerula (Praga i sar.,2001, Kabham i sar.,2001, Danilowitz i sar.,2009, Tsuboi i sar.,2012). Gojazni ispitanici sa IgA nefropatijom imali su veće vrednosti poluprečnika, značajno veće vrednosti volumena glomerula, dok su vrednosti gustine glomerula bile značajno manje u odnosu na negojazne ispitanike što se slaže sa rezultatima studije Japanskih istraživača (Tsuboi i sar.,2010).

U ovoj studiji, kao što je već napomenuto, gojazi ispitanici su na početku istraživanja imali značajno nižu JGF procenjenu formulom Cockcroft-Gault# u odnosu na negojazne. Tokom dve godine praćenja dolazi do smanjenja JGF procenjene formulom Cockcroft-Gault# u obe grupe ispitanika, ali bez statistički značajne razlike između grupa. Ovi rezultati upućuju da gojaznost nije značajno uticala na progresiju bolesti. Studije koje su poredile progresiju hronične bubrežne slabosti, u čijoj osnovi je bila fokalno segmentna glomeruloskleroza, i gojaznošću uslovljenu glomerulopatiju i pokazale su da je gojaznošću uslovljena glomerulopatija imala sporiju progresiju. Praga i sar. (2001) zaključuju da je preživljavanje bubrega posle 5 i 10 godina značajno bolje kod bolesnika sa gojaznošću uslovljenom glomerulopatijom nego sa primarnom fokalno segmentnom glomerulosklerozom (77% i 55% u gojaznih bolesnika, 52% i 30% u bolesnika sa primarnom fokalno segmentnom glomerulosklerozom). Druge studije su ukazale da gojaznost može ubrzati progresiju hronične bubrežne slabosti (Bonet i sar., 2001, Berthoux i sar.,2013).

U literaturi nema dovoljno podataka o studijama koje su se bavile morfometrijskom analizom ispitanika sa membranoznim i membranoproliferativnim glomerulonefritisom. Ova studija je pokazala, u grupi ispitanika sa membranoznim glomerulonefritisom, da su gojazni ispitanici imali manji poluprečnik i volumen glomerula, ali bez statističke značajnosti što se ne slaže sa rezultatima studija (Paraskeva i sar.,2000 i Danilovitz i sar.,1995). U ovim navedenim studijama nemamo podatke o vrednostima gustine glomerula. Nakon toga punih 20 godina nisu rađena morfometrijska merenja kod bolesnika sa membranoznim glomerulonefritisom. Poslednjih nekoliko godina, ponovo se javlja interesovanje za ovom analizom kod bolesnika sa membranoznim glomerulonefritisom. Tsuboi i sar. (2010,2011) su analizirali od morfometrijskih parametara samo gustinu glomerula. U ovom radu gojazni ispitanici sa membranoznim glomerulonefritisom imali su manju gustinu glomerula u odnosu na negojazne ispitanike što se slaže sa rezultatima Tsuboi i sar. (2011,2012). Pokazano je da je povezanost gustine glomerula ispitanika sa membranoznim glomerulonefritisom sa proteinurijom bila značajna i to suprotnog smera. Ispitanici sa manjom gustinom imali su veće vrednosti proteinurije što se slaže sa rezultatima studija Tsuboi i sar. (2011, 2012). Oni ukazuju da je niža gustina glomerula kod ispitanika sa membranoznom nefropatijom nezavistan prediktor progresije ove bolesti. Rezultati ovog istraživanja podržavaju pomenute nalaze Japanskih istraživača (Tsuboi i sar.,2011,2012).

U literaturi su nam dostupni samo podaci o morfometrijskoj analizi glomerula ispitanika sa membranoproliferativnim glomerulonefritisom rađeni u pedijatrijskoj populaciji pre 25 godina. Ova studija pokazuje da u grupi ispitanika sa membranoproliferativnim glomerulonefritisom gojazni ispitanici imaju veći poluprečnik i volumen glomerula, ali i veću gustinu glomerula u poređenju sa negojaznim ispitanicima što se slaže sa ranije objavljenim radovima u gojazne dece (Hatorri i sar., 1993, White i sar.,1992, West i sar.,1987).

Poslednjih 20 godina mnogi istraživači su pokušali da primene fraktalnu analizu u biomedicinskim naukama poput histologije, patologije i fiziologije. Ovi pokušaji su bili često bez velikog uspeha. Najviše radova koji proučavaju fraktalnu analizu je objavljeno u oblasti neuronauke. Fraktalna analiza može da se primenjuje za evaluaciju citoarhitekture mozga u fiziološkim i patološkim uslovima. Parametri fraktalne analize mogu da se koriste za analizu granjanja dendrita i aksona u nervnim ćelijama (Losa i sar.,1996). U histologiji, patologiji i drugim morfološkim naukama nije bilo mnogo mogućnosti da se kvantifikuju strukturne

promene sve dok nisu otkriveni matematički modeli fraktalne i teksturalne analize. Evaluacija citoarhitekture u tkivima često je zavisila od subjektivne procene istraživača (patologa, biologa), njihovog znanja i iskustva.

Primena softverskog modela fraktalne analize našla je važnost u medicini u patološkim uslovima poput infiltracije vezivnim tkivom, inflamaciji, kancerogenezi, traumi što potvrđuju rezultati do sada objavljenih studija (Azemin i sar.,2012, Chappard i sar.,2001, Di Ieva i sar.,2012, Gaudio i sar.,2005, Hotta i sar.,2005). Teksturalna analiza je drugi savremeni metod, isključivo matematički, za procenu strukture dvodimezionalnih objekata poput slika i mikrografa (Castellanos i sar.,2011, Galavis i sar.,2010, Harrison i sar.,2011, Huber i sar.,2009). Ovaj metod je korišćen u geografiji za analizu topografskih karakteristika zemljišta i objekata koji su prethodno slikani iz satelita ili letelica (Warnick i sar.,2006). Početkom 21.veka našao je svoju primenu u biologiji i medicini što potvrđuju objavljeni radovi (Mayerhoefer i sar.,2010, Linder i sar., 2012).

U ovoj studiji fraktalnom i teksturalnom analizom glomerula svih ispitanika pokazano je da su gojazni ispitanici, u poređenju sa negojaznim, imali veće prosečne vrednosti teksturalne sume varijanse, angularnog drugog momenta, teksturalnog kontrasta i lakunarnosti, dok su prosečne vrednosti teksturalne korelacije, inverznog momenta razlike i fraktalne dimenzije bile približno jednake u dve grupe ispitanika. Veliki broj radova pokušao je da primeni fraktalnu analizu u medicini. Studija Švajcarskih istraživača pokazala je na tumorskim ćelijama karcinoma dojke da hromatin menja svoje fraktalne karakteristike nakon izlaganja proapoptotskoj hemijskoj supstanci (Losa i sar.,1996, Kasteli i sar.,2005). To upućuje da se ova metoda može koristiti za otkrivanje rane faze programirane ćelijske smrti. U objavljenim studijama je pokazano da je lakunarnost parametar fraktalne analize kojim se određuje heterogenost fraktalne strukture (Yasar i sar.,2005, Borys i sar.,2008, Gilmore i sar.,2009). Broj i veličina praznih polja (regiona bez strukture), nakon binarizacije slike, direktno utiču na vrednost ovog parametra što potvrđuju objavljene studije (Waliszewski i sar.,2016), Pribic i sar.,2015 Borys i sar.,2008, Gilmore i sar.,2009).

Parametar fraktalne analize lakunarnost poseduje relativno veliki stepen senzitivnosti u detekciji ranih promena u ćelijskom jedru tokom programirane ćelijske smrti. Fraktalna analiza lakunarnosti je ranije detektovala apoptozu u poređenju sa fluorometrijskim metodama (Pantić i

sar.,2012). Rezultati ove studije ukazuju da je lakunarnost važan parametar u ćelijskoj fiziologiji i molekularnoj biologiji. Ovaj parametar se može koristiti za identifikaciju diskretnih promena koje nisu vidljive standardnom mikroskopijom. Potencijalna primena lakunarnosti u medicini je velika. U patologiji ova metoda može, prilikom skorovanja uzoraka dobijenih biopsijom, biti od pomoći za donošenje validnog zaključka. Takođe, lakunarnost, fraktalna dimenzija i parametri teksturalne analize se možda mogu zajedno koristiti da bi se napravio jedinstven tzv. scoring sistem u patohistološkoj evaluaciji izmenjenih tkiva i ćelija (Lopez i sar.,2009).

Ova studija je pokazala da su vrednosti fraktalne dimenzije kod gojaznih i negojaznih ispitanika približno jednake. Kao što je poznato nije nađena statistički značajna razlika u godinama starosti između gojaznih i negojaznih ispitanika. Prema dosadašnjim saznanjima ovo je prva studija koja je ispitivala parametre fraktalne i teksturalne analize glomerula kod gojaznih i negojaznih ispitanika. Pokazano je da je povezanost parametra teksturalne analize- teksturalne sume varijanse sa serumskim kreatininom bila visoko statistički značajna istog smera, sa JGF procenjene formulom CKD-EPI visoko statistički značajna suprotnog smera i sa polom statistički značajna suprotnog smera. Ove dobijene korelacije se ne mogu tumačiti i porediti jer u literaturi nemamo dostupne podatke o analizi parametara fraktalne i teksturalne analize glomerula.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Elena Jordanova, Radmila Janković, Radomir Naumović, Dejan Ćelić, Bojana Ljubičić, Sanja Simić-Ogrizović, Gordana Basta-Jovanović. **Morphometric analysis of glomeruli, clinical features and outcome in obese and non-obese focal segmental glomerulosclerosis patients.** Vojnosanitetski pregled. Military medical and pharmaceutical review (2019); On Line First Issue 00, Pages 33-33. doi.org/10.2298/VSP190204033J

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Patohistološka analiza tkiva bubrega gojaznih bolesnika i ispitivanje uticaja gojaznosti na progresiju hronične bubrežne slabosti” dr Elene Jordanove, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji, predstavlja original naučni doprinos u razumevanju entiteta gojaznošću uslovljene glomerulopatije i ispitivanju uticaja gojaznosti na progresiju hronične bubrežne slabosti. Značaj ovog rada se ogleda u tome što je kandidat uspeo da iskoristi svoje znanje i

kliničko iskustvo nefrologa u praćenju bolesnika sa različitim formama glomerulskih bolesti, dopuni i savlada patohistološku analizu glomerula- morfometrijsku analizu kao i metodu fraktalne analize glomerula. Rezultati ovog istraživanja ukazuju da gojaznost nije uticala na progresiju bolesnika sa različitim formama glomerulskih bolesti. Takođe, ovo istraživanje je pokazalo da bi morfometrijska analiza glomerula u budućnosti mogla da postane korisna dopuna patohistološkoj analizi tkiva bubrega i drugim dijagnostičkim procedurama u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Elene Jordanove i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 20. 05.2019.

Članovi Komisije:

Prof. dr Mirjana Šumarac-Dumanović

Doc.dr Igor Pantić

Prof.dr Dejan Ćelić

Mentor:

Prof.dr Gordana Basta-Jovanović

Komentor:

Prof.dr Sanja Simić-Ogrizović
