

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ КАНДИДАТА
ЈЕЛЕНЕ РАДОВАНОВ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<ol style="list-style-type: none">1. Датум и орган који је именовео комисију 12.05.2016. године, Наставно-научно веће Природно-математичког факултета у Новом Саду2. Састав комисије са знаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен: др Драган Радновић, редовни професор, Микробиологија, 10.10.2011., Природно-математички факултет Нови Сад, председник др Ивица Тамаш, научни сарадник, Микробиологија, 20.04.2011., Природно-математички факултет Нови Сад, ментор др Весна Милошевић, редовни професор, Микробиологија, 26.01.2012., Медицински факултет Нови Сад, ментор др Ивана Хрњакловић Цвјетковић, ванредни професор, Микробиологија, 18.03.2016., Медицински факултет Нови Сад, члан др Петар Кнежевић, ванредни професор, Микробиологија, 01.07.2015., Природно-математички факултет Нови Сад, члан
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<ol style="list-style-type: none">1. Име, име једног родитеља, презиме: Јелена, Петар, Радованов2. Датум рођења, општина, држава: 03.06.1972. године, Нови Сад, Србија3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив: Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет, дипломске академске студије биолошког профила, Дипломирани биолог4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: -5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет, <i>“Доказивање ентеровируса у клиничким узорцима “shell vial” техником и методом индиректне имунофлуоресценције”</i>, Биологија, 30.07.2009. године6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: Биологија, микробиологија
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
„ЗАСТУПЉЕНОСТ И КАРАКТЕРИЗАЦИЈА ИНФЛУЕНЦА А ВИРУСА ИЗОЛОВАНИХ ИЗ РЕСПИРАТОРНИХ УЗОРАКА ПАЦИЈЕНАТА СА ТЕРИТОРИЈЕ ЈУЖНОБАЧКОГ ОКРУГА“
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
<p>Навести кратак садржај са знаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.</p> <p>Истраживање у складу са циљевима рада је спроведено у току четири узастопне сезоне, од 2010/2011 до 2013/2014 и обухватило је 887 пацијената са симптомима грипа, са територије Јужнобачког округа. Сви узорци брисева носа и грла су тестирани на присуство инфлуенца А(Н1Н1)_{pdm09}, А(Н3Н2), А(Н1Н1), А(Н5) и А(Н7) и инфлуенца Б вируса, real-time RT PCR тестом. Позитивни узорци из сезона 2012/2013 и 2013/2014, подвргнути су изолацији на MDCK ћелијским</p>

културама, а затим је извршено испитивање способности добијених изолата да аглутинирају еритроците кокошке, човека и заморца у реакцији вирусне хемаглутинације. Антигенска својства изолата са хемаглутинационим титром ≥ 40 , испитана су реакцијом инхибиције хемаглутинације. Генетичкој карактеризацији, секвенцирањем хемаглутинин и неураминидаза гена, подвргнути су репрезентативни изолати из сезона 2012/2013 и 2013/2014. За испитивање осетљивости одабраних изолата вируса на оселтамивир, употребљен је хемилуминисцентни тест инхибиције активности неураминидазе.

Од укупно 887 анализираних узорака 411 односно 46,3% било је инфлуенца позитивно, од чега је 73% (300/411) било инфлуенца А позитивно, а 27% (111/411) инфлуенца Б позитивно. Инфлуенца А(Н1Н1)пdm09 подтип је детектован у 48% (144/300), а А(Н3Н2) подтип у 52% (156/300) инфлуенца А позитивних узорака. Највећи проценат инфлуенца А позитивних забележен је у узрасној групи 5-14 година (48,2%, 77/160) и код пацијената са лакшим клиничким манифестацијама грипа (43,7%, 153/350). Инфлуенца А(Н1Н1)пdm09 подтип преовладавао је у узрасној групи 15-29 година (66%, 31/47, $p=0,0400$) и 30-64 година (55,9%, 71/127, $p=0,0215$), као и код пацијената са тешком акутном респираторном болешћу (63,5%, 80/126, $p<0,0001$), код фаталних случајева (100%, 9/9, $p=0,0039$) и пацијената са хроничним болестима и стањима (68,8%, 84/122, $p<0,0001$). Инфлуенца А(Н3Н2) подтип доминирао је код деце узраста до 4 године (72,2%, 13/18, $p=0,0381$) и 5-14 година (75,3%, 58/77, $p<0,0001$), код пацијената са лакшим облицима болести (69,3%, 106/153, $p<0,0001$) и без хроничних болести или стања (66,3%, 118/178, $p<0,0001$). Најзначајнији предикциони фактори компликација инфлуенце били су присуство хроничних болести или стања и узраст ≥ 15 година. Присуство хроничних болести или стања носило је 34 пута, а узраст ≥ 15 година 10 пута већи ризик од настанка тешких облика болести.

Изолација инфлуенца вируса на МДСК ћелијским културама, била је успешна у 34,3% (70/204) случајева, при чему је у групи узорака са real-time RT-PCR Ct вредностима <30 она износила 80,5% (62/77), код узорака са Ct вредностима 30-34 свега 8,7% (8/92), а изолација из узорака са Ct вредностима >34 није била могућа. У реакцији хемаглутинације, најбољи резултати постигнути су са еритроцитима заморца, које је у титру ≥ 40 аглутинирало 56% (14/25) А(Н1Н1)пdm09 вируса и 62,5% (15/24) А(Н3Н2) вируса. Са хуманим еритроцитима добар титар дало је 16% (4/25) инфлуенца А(Н1Н1)пdm09 и 8,3% (2/24) А(Н3Н2) вируса, а са кокошијим еритроцитима 8% (2/25) А(Н1Н1)пdm09 вируса и ниједан вирус А(Н3Н2) подтипа.

Резултати антигенске карактеризације показали су да је свих 23 инфлуенца вируса А(Н1Н1)пdm09 подтипа, из сезона 2012/2013 и 2013/2014, антигенски било слично референтном, вакциналном вирусу А/California/7/2009. Насупрот томе, само 1 од 7 испитаних А(Н3Н2) вируса из сезоне 2012/2013, антигенски је био сличан вакциналном вирусу А/Victoria/361/2011, а само 2 од 20 из сезоне 2013/2014 антигенски је био сличан вакциналном вирусу А/Texas/50/2012.

Филогенетска анализа хемаглутинин гена инфлуенца А(Н1Н1)пdm09 вируса из сезоне 2012/2013, показала је да су у нашој средини били присутни вируси из две различите геногрупе, 6Ц и 7, док су наредне сезоне сви анализирани вируси припадали геногрупи 6Б. Вируси из наше средине били су филогенетски сродни А(Н1Н1)пdm09 вирусима из других европских земаља. Сви испитани А(Н3Н2) вируси из сезона 2012/2013 и 2013/2014, припадали су генетичкој групи 3Ц.3. Филогенетски су били сродни са вирусима из других географских региона Европе.

Свих 20 изолата инфлуенца А(Н1Н1)пdm09 подтипа и 23 А(Н3Н2) подтипа показали су нормалну инхибицију активности неураминидазе под дејством оселтамивира. Секвенцирање неураминидаза гена једног А(Н3Н2) вируса, који је имао 8 пута редуковану инхибицију активности неураминидазе оселтамивиром, указало је на присуство ретке мутације Q391H, повезане са резистенцијом на инхибиторе неураминидазе.

Резултати овог рада указали су на значај инфлуенца А вируса као етиолошких узрочника акутних респираторних обољења у нашој средини, нарочито за особе са хроничним болестима које су под повећаним ризиком од развоја тешких облика грипа. У овом истраживању стечена су и сазнања која имају практичну примену у поступку антигенске карактеризације инфлуенца А вируса,

која је једна од кључних фаза у процесу припреме вакцине против грипа. Значајна антигенска разлика А(Н3Н2) вируса који су циркулисали у сезонама 2012/2013 и 2013/2014 у односу на вирусе који су били у саставу вакцина у датим сезонама, указала је на неопходност унапређења производње вакцине против грипа. Добијени су и први подаци о резистенцији на антивиротик оселтамивир, као и о филогенетским односима и генетичким групама вируса који су циркулисали у нашој средини.

Докторска дисертација „Заступљеност и карактеризација инфлуенца А вируса изолованих из респираторних узорака пацијената са територије Јужнобачког округа“ кандидата Јелене Радованов написана је на 177 страна текста, од чега је садржај тезе подељен у 8 поглавља:

Увод – 3 стране,

Општи део – 75 стране

Материјал и методе – 20 страна

Резултати – 29 страна

Дискусија – 29 страна

Закључци – 3 стране

Литература – 17 страна

Поред тога, у докторској тези се налазе и садржај, списак илустрација и табела, захвалница, биографија кандидата и кључна документацијска информација на српском и енглеском језику. Рад садржи 24 слике, 23 табеле и 210 литературних навода.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

У поглављу *Увод* указано је на значај хуманих инфлуенца А вируса као етиолошких узрочника акутних респираторних инфекција, као и на узроке и последице њихове изразите генетичке варијабилности и оквиру посебног одељка су јасно наведени циљеви рада.

Поглавље *Општи део* је подељено у 13 потпоглавља. У првом је дефинисан таксономски статус инфлуенца А вируса, а у другом је описана морфологија и структура њиховог вириона, организација генома и преглед основних функција појединачних вирусних протеина. У трећем потпоглављу су описане фазе репликације инфлуенца А вируса и указано је на факторе и механизме овог сложеног процеса који су, за сада, још непознати. Четврто поглавље се бави механизмима настанка генетичке варијабилности, односно мутацијама гена и реаранжманима гена, које су извор антигенских варијација инфлуенца А вируса. Клиничке манифестације и патогенеза инфлуенца А вирусних инфекција, како код лакших тако и код тешких, компликованих случајева инфлуенце тема су петог потпоглавља. У шестом потпоглављу описан је урођени и специфични имунолошки одговор на инфекцију инфлуенца А вирусима, дато је објашњење хомотипског и хетеротипског имунитета, као и феномена познатог под називом “оригинални антигенски грех”. Фактори који утичу на вируленцију ових вируса тема су седмог потпоглавља, а фактори који одређују специфичност према домаћину, осмог потпоглавља. У овим поглављима је указано на варијабилност инфлуенца А вируса у погледу наведених карактеристика и наведена су савремена сазнања о факторима који је условљавају. Девето потпоглавље се бави факторима који одређују епидемијски и пандемијски потенцијал инфлуенца А вируса, са посебним освртом на факторе који условљавају различит сезонски карактер инфлуенце, у различитим географским регионима (стр. 47). У десетом потпоглављу на страни 51 дат је преглед пандемија и значајних епидемија инфлуенце кроз људску историју. Врсте вакцина против инфлуенце, начин њихове припреме и проблеми у њиховој производњи описани су у потпоглављу 11 (стр. 58). У истом потпоглављу разматра се и савремени приступ терапији грипа, са посебним освртом на резистенцију инфлуенца А вируса према антивиротцима. Примена савремених, молекуларних, филогенетских метода у откривању порекла инфлуенца А вируса, праћењу корелације између генетичких и антигенских промена, као и у испитивању њихове географске и временске распрострањености тема су 12. потпоглавља (стр. 68). Класичне методе вирусолошке дијагностике инфлуенце, укључујући изолацију вируса у живим системима, методе доказивања вирусних антигена, серолошке тестове детекције антитета, као и савремене молекуларне методе описане су у 13. потпоглављу које почиње на страни број 71. Комисија сматра да су у овом поглављу детаљно и свеобухватно представљена савремена сазнања и

ставови везани за проблематику истраживања.

Поглавље *Материјал и методе* је подељено у 8 целина. У првом потпоглављу дати су подаци о начину одабира и броју анализираних узорака, а у следећем је описан начин узорковања и обраде узорака. У 3. потпоглављу, на страни 81, детаљно је описан поступак доказивања инфлуенца А вируса real-time RT-PCR тестом, укључујући изолацију нуклеинских киселина вируса, само тестирање и анализу добијених резултата. Методологија којом је извршена антигенска карактеризација инфлуенца А вируса наведена је у 4. потпоглављу. Описан је поступак умножавања ћелијских култура и изолације вируса на њима. Након тога, објашњено је како је испитана способност аглутинације различитих врста еритроцита од стране изолованих инфлуенца вируса и на који начин је извршена антигенска карактеризација добијених изолата у реакцији инхибиције хемаглутинације. На страни 91 почиње 5. потпоглавље чија тема је испитивање осетљивости изолованих инфлуенца А вируса на антивиротик оселтамивир у оквиру којег је описана припрема референтних вируса, радног разређења оселтамивира и сам поступак извођења имуноензимског хемилуминисцентног теста инхибиције ензимске активности неураминидазе. У 6. потпоглављу наведена је методологија антигенских и генетичких испитивања одабраних вируса, вршених и Колаборативном Центру за референтност и испитивање инфлуенце у Лондону (стр. 95). У 7. потпоглављу описане су статистичке методе кориштене у анализи резултата добијених током истраживања, а у наредном потпоглављу дате су рецептуре свих употребљених реагенаса и хранљивих подлога (страна 96). Комисија је мишљења да су наведени материјал и методе детаљно описани, савремени и да су адекватни за добијање ваљаних резултата.

Резултати истраживања приказани су у оквиру 4 поглавља *Резултати* које почиње на 99. страници ове дисертације. У првом потпоглављу представљени су резултати доказивања инфлуенца А вируса real-time RT-PCR тестом. Резултати су груписани тако да посебно указују на сезонску дистрибуцију инфлуенца А вируса, затим њихову узрасну дистрибуцију, заступљеност зависно од клиничких манифестација болести и заступљеност зависно од присуства и врсте хроничне болести или стања. На крају су дати резултати који указују на најзначајније факторе ризика за развој тешких облика болести, као и предикциони фактори компликација инфлуенце. У 2. потпоглављу на страни 109 наведени су резултати изолације инфлуенца А вируса на ћелијским културама. Упоредени су резултати добијени у покушају изолације појединачних подтипова инфлуенца А вируса, као и резултати изолације међу узорцима са различитим Ct вредностима. Паралелно са тим, приказани су и резултати испитивања способности аглутинације хуманих, кокошијих и еритроцита заморца. У 3. потпоглављу представљени су резултати антигенске карактеризације испитаних изолата инфлуенца А вируса (стр. 111). Антигенске особине испитаних вируса упоређене су са антигенским особинама референтних, вакциналних вируса. Такође, представљени су и резултати генетичке карактеризације репрезентативних изолата, њихова припадност одговарајућим генетичким групама и филогенетска сродност са вирусима из других европских региона. Четврто поглавље на 125. страни садржи резултате испитивања одабраних изолата инфлуенца А вируса на антивиротик оселтамивир. Комисија сматра да је кандидаткиња јасно, прегледно, адекватно и систематично представила резултате добијене у току овог истраживања.

Поглавље *Дискусија*, које почиње на страни 128., је подељено на 10 потпоглавља у којима су продискутовани резултати истраживања објашњени, упоређени са подацима истраживања других аутора и продискутовани у светлу најновијих научних достигнућа на пољу којом се ова теза бави. Тема првих 5 потпоглавља су резултати добијени у поступку доказивања инфлуенца А вируса real-time RT-PCR тестом. Прво су разматрани и анализирани резултати који се односе на сезонску дистрибуцију инфлуенца А вируса, потом њихова узрасна дистрибуција, заступљеност у зависности од клиничких манифестација болести као и на заступљеност у зависности од присуства и врсте хроничне болести или стања. Пето поглавље садржи дискусију резултата који указују на најзначајније факторе ризика за развој тешких облика болести (стр. 136). У 6. потпоглављу кандидаткиња говори о својим резултатима успешности изолације инфлуенца А вируса на ћелијским културама и указује на већу осетљивост молекуларних метода и неопходност серијских

пасажа у изолацији инфлуенца А вируса на ћелијским културама. Резултатима испитивања способности аглутинације различитих еритроцита, са посебним освртом на тренутно актуелне проблеме бави се седмо потпоглавље на страни 146. Утврђено је да два доминантна подтипа вируса у реакцијама хемаглутинације најбоље резултате дају са еритроцитима заморца. Резултати антигенске и генетичке карактеризације инфлуенца А(Н1Н1)рdm09 и А(Н3Н2) вируса, објашњени су и упоређени са резултатима испитивања референтних и инфлуенца А вируса из других географских региона у потпоглављима 8 односно 9. У последњем 10. потпоглављу, продискутовани су резултати испитивања на оселтамивир и упоређени са актуелним подацима о антивирусној резистенцији код инфлуенца А вируса. Комисија сматра да је у овом поглављу, кандидаткиња продискутовала резултате истраживања на јасан и научно утемељен начин поредећи их на прави начин са резултатима и тренутно владајућим ставовима различитих аутора доступним у литературним изворима.

У поглављу *Закључци*, на основу добијених резултата рада изведено је двадесет закључака, који су јасно и разумљиво формулисани и у складу су са постављеним циљевима истраживања.

У поглављу *Литература* наведено је 210 литературних навода, који се баве пре свега вирусом инфлуенце односно чија тема је у складу са темом ове докторске дисертације и од којих већина представља радове публиковане у последњих неколико година у водећим страним научним часописима.

Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01.јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

M23

Radovanov J., Milošević V., Hrnjaković-Cvjetković I., Petrović V., Ristić M., Elez I., Petrović T., Stefan Mikić S., Patić A., Jovanović-Galović A., Đilas M. (2014) Influenza A and B viruses in population of Vojvodina. Arch Biol Sci, 66(1):43-50.

Radovanov J., Milošević V., Hrnjaković Cvjetković I., Ristić M., Đilas M., Nikolić N., Patić A., Kovačević G., Jovanović Galović A., Petrović T., Stefan Mikić S. (2015): Influenza B viruses in population of Province of Vojvodina during the 2012/2013 season: Differentiation of B/Yamagata and B/Victoria lineages by real time RT-PCR, antigenic and phylogenetic characterization. Srp Arch Celok Lek. 143(7-8):429-37.

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу резултата овог истраживања изведени су следећи закључци:

1. Присуство инфлуенца вируса, доказано је код 46,3% (411/887) тестираних узорака, при чему су инфлуенца А вируси били сигнификантно чешће детектовани (73%) у односу на инфлуенца Б вирусе (27%, $p < 0,0001$). Инфлуенца А вируси су доминирали у сезонама 2010/2011 (85,2%, $p < 0,0001$), 2011/2012 (96,1%, $p < 0,0001$) и 2013/2014 (100%, $p < 0,0001$). У сезони 2012/2013, није забележена значајна разлика у заступљености инфлуенца В вируса (53,4%) и инфлуенца А вируса (46,6%).
2. Међу инфлуенца А позитивним узорцима, приближно једнако су били заступљени подтипови А(Н1Н1)рdm09 (48%) и А(Н3Н2) (52%), међутим њихова заступљеност у појединим сезонама је варијала. Инфлуенца А(Н1Н1)рdm09 подтип је доминирао у сезони 2010/2011 (100%, $p < 0,0001$) и 2012/2013 (75%, $p < 0,0001$), док је инфлуенца А(Н3Н2) подтип био значајно заступљенији у

сезони 2011/2012 (100%, $p < 0,0001$) и 2013/2014 (72,4%, $p < 0,0001$).

3. Сигнификантно већи проценат инфлуенца А позитивних случајева забележен је у узрасној групи деце старости 5-14 година (48,2%) у односу на све друге узрасте. Инфлуенца А(Н3Н2) подтип је доминирао код деце узраста 0-4 године (72,2%, $p = 0,0381$) и 5-14 година (75,3%, $p < 0,0001$), док је А(Н1Н1)пdm09 подтип сигнификантно чешће доказан код пацијената у узрасној групи 15-29 година (66%, $p = 0,04$) и 30-64 година (55,9%, $p = 0,0215$).
4. Инфлуенца А вируси су значајно чешће доказани код пацијената са ILI (43,7%) у односу на пацијенте са SARI (28,1%, $p < 0,0001$) и ARDS (15,4%, $p < 0,0001$). Инфлуенца А(Н1Н1)пdm09 подтип доказан је значајно чешће код фаталних случајева (100%, $p = 0,0039$) и SARI случајева (63,5%, $p < 0,0001$), док је А(Н3Н2) подтип доминирао код пацијената са ILI (69,3%, $p < 0,0001$).
5. Процент инфлуенца А позитивних случајева није се битно разликовао у групи пацијената са хроничним болестима/стањима (38,6%) и без њих (31,2%). Инфлуенца А(Н1Н1)пdm09 подтип је био значајно заступљенији у групи пацијената са хроничним болестима/стањима (68,8%, $p < 0,0001$), а А(Н3Н2) подтип код пацијената без регистрованих хроничних болести/стања (66,3%, $p < 0,0001$).
6. Тешки случајеви болести доминирали су у узрасној групи 30-64 година (67,7%, $p < 0,0001$) и ≥ 65 година (87,1%, $p < 0,0001$), код пацијената са А(Н1Н1)пdm09 инфекцијама, (67,4%, $p < 0,0001$) и код пацијената са хроничним болестима/стањима (88,5%, $p < 0,0001$). Смртним исходом окончало се 3% свих инфлуенца А позитивних инфекција и 6,1% тешких случајева обољења. Највећи број умрлих је припадао узрасној групи 30-64 године (66,7%) и имао неку од забележених хроничних болести или стања (88,9%).
7. Пацијенти са хроничним болестима/стањима имали су 34,1 пута, а пацијенти узраста 15 и старијих од 15 година 10,4 пута већи ризик за развој тешких облика инфекције. Инфекције А(Н1Н1)пdm09 подтипом носиле су 0,5 пута већу шансу од компликација грипа, а хроничне кардиоинвазкарне болести 0,1 пута.
8. Успешност изолације инфлуенца А вируса у МДСК ћелијским културама, износила је 28% и није се битно разликовала између вируса А(Н1Н1)пdm09 (30,1%) и А(Н3Н2) (26,1%) подтипа. Највећи проценат успешних изолација добијен је у групи узорака са real-time RT PCR Ct вредностима < 30 (75,8%), а затим код узорака са Ct вредностима 30-34 (5,7%), док изолација вируса није била могућа из узорака са Ct вредностима > 34 .
9. У реакцији хемаглутинације, 56% инфлуенца А(Н1Н1)пdm09 вирусних изолата дало је задовољавајуће титрове са еритроцитима заморца, 16% са хуманим еритроцитима, а само 8% са кокошијим. Изолати А(Н3Н2) подтипа нису аглутинирали еритроците кокошке, док је 62,5% дало добре резултате са еритроцитима заморца, а свега 8,3% са еритроцитима хуманог порекла.
10. Свих 23 анализираних изолата А(Н1Н1)пdm09 подтипа, из сезоне 2012/2013 и 2013/2014, антигенски су били слични вакциналном А/California/7/2009 вирусу.
11. Само 1 од 7 испитаних изолата А(Н3Н2) подтипа из сезоне 2012/2013 антигенски је био сличан вакциналном А/Victoria/361/2011 вирусу, а само 2 од 20 из сезоне 2013/2014, вакциналном вирусу А/Texas/50/2012.
12. Филогенетским испитивањима изолата А(Н1Н1)пdm09 подтипа из сезоне 2012/2013, откривено је да су, на основу секвенце ХА гена, ови вируси припадали два различитим генетичким групама, 6Ц i 7, при чему су највећу генетичку сличност показали са изолатима из Словеније. Изолати из сезоне 2013/2014, припадали су генетичкој групи 6Б и показали највећу филогенетску сродност са вирусима из Македоније, Италије, Румуније, Украјине и Израела.
13. Изолати инфлуенца А(Н3Н2) подтипа из сезоне 2012/2013 су, према секвенци ХА гена, припадали 3Ц.3 генетичкој групи и били блиско сродни међусобно, као и са вирусима пореклом из Словеније и Чешке. Изолати из сезоне 2013/2014 носили су генетичке маркере који су их такође сврставали у 3Ц.3 геногрупу, а присуство појединих додатних мутација указивало је на њихову филогенетску сродност са вирусима из других европских земаља, укључујући Чешку, Исланд, Финску, Шведску, Белгију, Аустрију, Норвешку, Пољску и Словенију.

14. Сви испитани изолати инфлуенца А вируса показали су нормалну осетљивост према оселтамивиру. Секвенцирањем HA гена репрезентативних изолата није откривено присуство мутација H275Y, D199N, I223R, N295S код A(H1N1)pdm09 вируса нити E119V, R292K, N294S мутација код A(H3N2) вируса, повезаних са резистенцијом на инхибиторе неураминидазе. Вирус A/Serbia/NS-613/2014, који је показао 8 пута редуковану осетљивост на оселтамивир, био је носилац ретке мутације Q391H у HA гену, повезане са резистенцијом на инхибиторе неураминидазе.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Кандидаткиња мр Јелена Радованов је веома студиозно приступила обради добијених резултата. Они су у овој докторској дисертацији приказани на адекватан разумљив и прегледан начин. Добијени резултати су такође адекватно статистички обрађени. Осим тога она је добијене резултате објективно, аналитички и критички упоредила са резултатима сличних истраживања других аутора узимајући у обзир најновије литературне изворе. Резултати су, зрело и критички продискутовани на основу чега су изведени закључци који дају одговоре на постављене циљеве ове докторске дисертације. На основу свега тога **Комисија даје позитивну оцену на начин на који је кандидат приказао и тумачио резултате истраживања.**

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање.

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?

Комисија оцењује да је докторска дисертација у потпуности урађена и написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Дисертација садржи све битне елементе као што су адекватан увод и преглед досадашњих литературних података и постојећих истраживања, затим дефинисање проблема и циљева истраживања, као и приказ методологије рада, јасан и систематичан приказ резултата и њихову адекватну анализу и дискусију. Закључци су правилно изведени на основу добијених резултата и дате су смернице за даља истраживања у области која је предмет дисертације.

Комисија закључује да дисертација садржи све битне елементе.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Сагледавањем рада у целини, увидом у детаљно разложену проблематику истраживања и цитирану литературу, као и анализом резултата, Комисија закључује да је докторска дисертација оригинално научно дело које представља важан допринос науци. Резултати овог рада указали су на изузетан значај инфлуенца А вируса као етиолошких узрочника акутних респираторних обољења у нашој средини, нарочито за особе са хроничним болестима које су под највећим ризиком од развоја тешких облика грипа. У овом истраживању стечена су сазнања која имају практичну примену у поступку антигенске карактеризације инфлуенца А вируса, која је једна од кључних фаза у процесу припреме вакцине против грипа. Значајна антигенска разлика A(H3N2) вируса који су циркулисали у сезонама 2012/2013 и 2013/2014 у односу на вирусе који су били у саставу вакцина у датим сезонама, говорила је у прилог неопходности унапређења производње вакцине против грипа. С друге стране, антигенска подударност вакциналног вируса и циркулишућих вируса A(H1N1)pdm09 подтипа из сезона 2012/2013 и 2013/2014, указивала је на то да би благовремена, свеобухватна вакцинација могла у значајној мери да редукује како број оболелих тако и број компликација, нарочито имајући у виду да је овај подтип доминирао у старијој популацији, код којих је и забележен највећи број тешких облика инфлуенце. У овом раду, добијени су и

први, иницијални подаци о резистенцији на оселтамивир, као и о филогенетским односима и генетичким групама инфлуенца вируса који су циркулисали у нашој средини. Ова сазнања могу да послуже као база, односно полазиште у даљем току праћења ових карактеристика. На основу добијених резултата и имајући у виду брзу еволуцију и изразиту променљивост инфлуенца А вируса, јасно је да је континуирани вирусолошко-епидемиолошки надзор над инфлуенца А вирусима оправдан и неопходан за даље унапређење превентивних и терапијских мера против грипа.

На основу свега изнетог, **дисертација представља оригиналан допринос науци.**

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања:

Комисија оцењује да дисертација не садржи формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања.

X ПРЕДЛОГ

На основу укупне оцене дисертације, Комисија предлаже:

Да се докторска дисертација “Заступљеност и карактеризација инфлуенца А вируса изолованих из респираторних узорака пацијената са територије Јужнобачког округа”, кандидата мр Јелене Радованов прихвати, а кандидату одобри одбрана.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

У Новом Саду, 22.04.2016.

Др Драган Радновић, редовни професор,
ПМФ Нови Сад, председник комисије

Др Ивица Тамаш, научни сарадник,
ПМФ Нови Сад, ментор

Др Весна Милошевић, редовни професор,
Медицински факултет Нови Сад, ментор

Др Ивана Хрњаковић Цвјетковић, ванредни професор,
Медицински факултет Нови Сад, члан

Др Петар Кнежевић, ванредни професор,
ПМФ Нови Сад, члан

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.