

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Број:	15-10-18
Датум:	
05	11586/3-3

**1. ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСKE
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 29.08.2018. године, одлуком бр. IV-03-620/25 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Валидација нове микроскопске методе у дијагностици бактеријских вагиноза применом PCR и real-time PCR“ кандидата др Снежане Матић, у следећем саставу:

1. **Проф. др Маја Ђупић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Микробиологија, председник
2. **Проф. др Александра Димитријевић**, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан
3. **Доц. др Биљана Љујић**, доцент Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Снежане Матић и подноси Наставно-научном већу следећи

2. ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Снежане Матић под насловом „Валидација нове микроскопске методе у дијагностици бактеријских вагиноза применом PCR и real-time PCR“, урађена под менторством проф. др Александра Живановића, редовног професора Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, представља оригиналну научну студију, која се бави евалуацијом различитих метода (клиничких, микроскопских и молекуларних) у дијагностици бактеријске вагинозе.

Бактеријска вагиноза се сматра једним од најчешћих поремећаја доњег гениталног тракта код жена у репродуктивном периоду. Карактерише је „замена“ доминантних врста лактобацила мешаном флором анаеробних и факултативно анаеробних бактерија. Обимна истраживања су показала да постоји веза између бактеријске вагинозе и повећаног ризика од превременог порођаја и предиспозиције за инфекције гениталног тракта другим микроорганизмима као што су *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* и HIV, што је бактеријску вагинозу ставило у фокус истраживања у смислу откривања „стања“ посебног вагиналног микробиома код бактеријске вагинозе које захтева лечење.

Као што је познато, присуство инфективног узрочника је основни критеријум за постављање дијагнозе инфективног обољења. Ово није случај са бактеријском вагинозом, обзиром да прави узрок поремећаја још увек није утврђен. Дијагноза бактеријске вагинозе се заснива на клиничким и лабораторијским критеријумима који не узимају у обзир присуство и количину специфичне бактерије. Иако је успостављено више критеријума за оцену вагиналних размаза који су међусобно компарабилни, дешава се да не класификују исту групу пацијената у исту категорију. Тако је могуће да се по једном критеријуму пацијент сврста у нормалан налаз, а по другом у интермедијеран налаз, или бактеријску вагинозу.

Нови метод микроскопирања (модификован према критеријумима које су објавили Ненадић и сар, 2015) представља покушај да се превазиђу разлике у евалуацији узорака

вагиналних размаза по различитим критеријума. Циљ овог истраживања је било испитивање слагања нове модификоване методе микроскопирања са осталим критеријумима, који се већ користе у дијагностици бактеријских вагиноза, као и испитивање међусобног слагања свих критеријума са резултатима молекуларне анализе присуства и количине бактерија најчешће удружених са „здравим“ вагиналним микробиомом (*Lactobacillus spp*) и бактеријском вагинозом (*Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*).

2.2. 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 „CoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „bacterial vaginosis“, „*Gardnerella vaginalis*“ и „*Atopobium vaginae*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Снежане Матић под називом „Валидација нове микроскопске методе у дијагностици бактеријских вагиноза применом PCR и real-time PCR“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Кратка биографија кандидата

Снежана Матић је рођена 02.12.1977. године у Крагујевцу. Основну школу и средњу медицинску школу завршила у Крагујевцу. Интегрисане академске студије Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу уписала 1996/1997. и успешно завршила 2003. године са просечном оценом 9,40. Школске 2005/06. уписала Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Имунологија, инфекција и инфламација. Положила је усмени докторски испит са оценом 10 (десет). Осам година радила на Факултету Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу као асистент за ужу научну област Микробиологија и имунологија (2003-2011). Специјалистички испит из микробиологије и имунологије положила 2012. године са

одличном оценом. Од 2013-2016. године радила у приватној микробиолошкој лабораторији „Микромедика“ где је била и оснивач. Од 2016. године ради као микробиолог у Клиничком центру Крагујевац.

Др Снежана Матић се активно бави научно-истраживачким радом. Аутор је и коаутор више радова у часописима од међународног и националног значаја са рецензијом.

Тема докторске дисертације под називом „**Валидација нове микроскопске методе у дијагностици бактеријских вагиноза применом PCR и real-time PCR**“, прихваћена је 2016. године на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

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

Б.1. Часописи међународног и националног значаја са рецензијом

1. **Matic S**, Nenadic D, Cukic J, Mijailovic Z, Manojlovic N, Sazdanovic P, Pavlovic M, Baskic D, Zivanovic A. Molecular diagnosis of bacterial vaginosis: prevalence of *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* in pregnant women. Srp Arh Celok Lek 2017. DOI: <https://doi.org/10.2298/SARH170315206M>. **M23**
2. D. Baskic, P. Ristic, **S. Pavlovic**, N. Arsenijevic. Serum HER2 and CA 15-3 in breast cancer patient. Journal of BUON 2004; 9:289-294. **M23**
3. Baskic D, Ristic P, **Matic S**, Bankovic D, Popovic S. and Arsenijevic N. Clinical evaluation of the simultaneous determination of CA 15-3, CA 125 and sHER2 in breast cancer. Biomarkers 2007; 12: 657-67. **M22**
4. Sorak M, Arsenijevic S, Lukic G, Arsenijevic N, Ristic P, **Pavlovic S**, Popovic S. and Baskic D. Relationship of serum levels of tumor markers with tissue expression of gene products in ovarian carcinoma. J BUON 2007; 12:99-104. **M23**
5. Baskic D, Djurdjevic P, Djukic A, Lazic I, **Pavlovic S** and Arsenijevic N. Nitric oxideproduction in the culture of mononuclear leukocytes modulated by soluble products oftumor cells. Medicus 2001; 2:29-31. **M52**
6. **Pavlovic S**, Baskic D, Ristic P and Arsenijevic N. HER2, overexpression on malignant cells. Medicus 2004; 5:22-26. **M52**

7. Baskic D, Radosavljevic G, Cokanovic V, Jeftic I, Zelen I, Popovic S, **Pavlovic S** and Arsenijevic N. Serum levels of NO, IL-18 and MDA in patients with breast carcinoma. *Medicus* 2005; 6:62-65. **M52**
8. **Matic S**. Cancer stem cells, a myth or real target. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 2010; 11:163-170. **M51**
9. **Matic S**, Ninkovic V, Arsovic A, Obrenovic N, Baskic D. Sensitivity of urinary pathogens to antibiotics in primary health care patients. *Medicinski casopis* 2012; doi:10.5937/mckg 46-1899. **M52**
10. Pulcini C, Tebano G, Mutters NT, Tacconelli E, Cambau E, Kahlmeter G, Jarlier V on behalf of the **EUCIC-ESGAP-EUCAST Selective Reporting Working Group**. Selective reporting of antibiotic susceptibility test results in European countries: an ESCMID cross-sectional survey. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2017. 49: 162-166. **M21**

Б.2 Зборници међународних скупова

1. Arsenijevic NN, Ristic P, Popovic S, Jovanovic I, Jevtic A, **Pavlovic S** and Baskic D. Altered pattern of IFN-gamma, IL-18 and nitric oxide production in breast cancer at different clinical stage. *The 3rd International Conference of Tumor Microenvironment: Progression, Therapy and Prevention, Prague, 2004*, p146. **M34**
2. Arsenijevic N, Baskic D, Ristic P, Popovic S, Jevtic A, **Pavlovic S** and Acimovic Lj. Relationship of serum HER-2, CA 15-3 and CA 125 in patients with breast cancer. *5th Congress of B.U.ON, Belgrade, 2004*, p A-5. **M34**
3. Baskic D, Ristic P, Popovic S, Jovanovic I, Jevtic A, **Pavlovic S** and Arsenijevic NN. Supernatants from primary breast cancer tissue cultures induces IL-18 and nitric oxide, but not IFN-gamma production in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *The 3rd International Conference on Tumor Microenvironment: Progression, Therapy and Prevention, Prague, 2004*, p71. **M34**
4. Baskic D, Ristic P, Popovic S, Jevtic A, **Pavlovic S** and Acimovic Lj and ArsenijevicN. Significance of increased serum level of IFN-gamma, IL-18 and nitric oxide in breast cancer patients. *5th Congress of B.U.ON, Belgrade, 2004*, p A-50. **M34**

5. Nenadic D, **Matic S**, Pavlovic M, Baskic D. Diagnosing of bacterial vaginosis needs new scoring system. 9th Balkan Congress of Microbiology, Thessaloniki. Acta Microbiologica Hellenica 2015; 60(3): 175. **M34**

2.4. 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 тезе. Докторска дисертација Снежане Матић садржи следећа поглавља: увод, циљеви студије, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература.

Цитирајући релевантну литературу кандидат је у уводном делу на свеобухватан, јасан и прецизан начин приказао актуелна сазнања о значају микробиома, вагиналном микробиому и бактеријској вагинози, као и значају бактеријске вагинозе.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе, при чему је основни циљ испитивање слагања клиничких и микроскопских критеријума са резултатима PCR-а и real time PCR-а. Материјал и методологија рада су истоветни са наведеним у пријави дисертације. Методологија рада је приказана прецизно и на одговарајући начин. Све технике коришћене у студији су детаљно описане.

Резултати истраживања су систематично приказани и документовани табелама. Показано је да је највећи број бактеријских вагиноза детектован применом критеријума по Наценту, док је највећи број нормалних налаза установљен применом Амселових критеријума. Највећи број интермедијерних налаза је детектован модификованом микроскопском методом по Ненадићу. Најбоље слагање је запажено између метода по Наценту и Клејсу, а најслабије између метода по Наценту и Исон/Хају. Показано је умерено слагање између методе по Наценту и модификоване микроскопске методе по Ненадићу. У случају када је група интермедијерних налаза интерпретирана као нормалан налаз показано је да методе боље корелирају. Са друге стране, приликом поређења свих критеријума са резултатима молекуларне анализе, није показано да постоји корелација међу поменутиим конвенционалним са молекуларним методама. У овом случају нешто боље слагање је

такође запажено када је интермедијеран налаз интерпретиран као нормалан. Приликом молекуларне анализе броја бактерија запажено је поклапање са анализом „целуларности“ по модификованој микроскопској методи по Ненадићу, где је највиши број бактерија одговарао налазу „пун“ по модификованој микроскопској методи по Ненадићу, док је умерен и најнижи број бактерија одговарао налазу „умерен“ и „празан“ респективно, по модификованој микроскопској методи по Ненадићу. Највећи број лактобацила је пронађен у групи нормалних налаза по модификованој микроскопској методи по Ненадићу, док је највећи број *G. vaginalis* и *A. vaginae* запажен у налазима бактеријске вагинозе по модификованој микроскопској методи по Ненадићу. Такође, однос бактерија удружених са „здравим“ вагиналним микробиомом и бактеријском вагинозом је био обрнуто пропорционалан. ROC анализом (од енгл. Receiver Operating Characteristic curve) броја испитиваних бактерија, установљено је да је *G. vaginalis* боље диференцирала бактеријску вагинозу од нормалних налаза, док је *A. vaginae* боље диференцирао бактеријску вагинозу, него интермедијерне налазе. Истовремена анализа обе бактерије је показала највишу сензитивност и специфичност у диференцирању бактеријске вагинозе. Лактобацили су показали добру сензитивност и специфичност у диференцирању нормалних налаза.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и упоређивани са литературним подацима из исте области. Добијени резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података о преваленци бактеријске вагинозе, слагању клиничких и микроскопских критеријума, као и значају молекуларне квантификације бактерија у дијагностици бактеријске вагинозе. Коментари резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их веома прегледним и разумљивим.

Коришћена литература је адекватна по обиму и садржају.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

1. Постоји међусобно слагање микроскопских метода,

2. Постоји слагање између клиничких критеријума (Амсел) са критеријумима по Наценту и модификованом микроскопском методом по Ненадићу када се интермедијерни налази интерпретирају у склопу нормалних налаза,
3. Резултати PCR-а се не слажу са резултатима методе по Амселу и осталих микроскопских метода,
4. У узорцима препарата вагиналних секрета бојених по Граму се налазе *Lactobacillus spp*, *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* и *Lactobacillus spp* доминира у нормалним (1), а *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* у налазима вагиналних секрета класификованих као бактеријска вагиноза (3), при чему је њихов однос уравнотежен у интермедијерним налазима (2),
5. Укупни вагинални микробиом корелира са резултатима квантитативне категоризације (празан, умерен, пун) вагиналних размаза бојених по Граму, класификованих према модификованој микроскопској методи по Ненадићу,
6. Релативни однос *Lactobacillus spp* и свих осталих бактерија опада крећући се од „нормалан пун“ ка „бактеријска вагиноза пун“, док је тренд релативног односа *G. vaginalis* и *A. vaginae* обрнут, расте од „нормалан пун“ ка „бактеријска вагиноза пун“.
7. Квантификација *G. vaginalis* и *A. vaginae* је показала високу сензитивност и специфичност у дијагностици бактеријске вагинозе,
8. Квантификација *Lactobacillus spp* је показала високу сензитивност и специфичност у дијагностици нормалних налаза,
9. Квантификација *G. vaginalis*, *A. vaginae* и *Lactobacillus spp* је показала високу сензитивност и специфичност у дијагностици нормалних, интермедијерних и БВ налаза (бактеријска вагиноза).

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати представљају оригиналан и важан допринос разумевању бактеријске вагинозе као и дијагностици бактеријске вагинозе. По први пут резултати овог истраживања показују значај микроскопске евалуације „целуларности“ бактеријских морфотипова предложене новом микроскопском методом.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

1. Резултати ове докторске дисертације су објављени у међународном часопису са SCI листе (Srp Arh Celok Lek 2017. DOI: <https://doi.org/10.2298/SARH170315206M>.)

ЗАКЉУЧАК

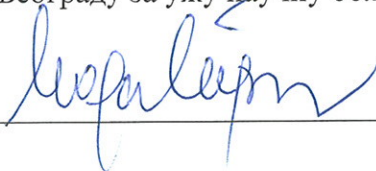
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Снежане Матић, под називом „Валидација нове микроскопске методе у дијагностици бактеријских вагиноза применом PCR и real-time PCR“ сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Снежане Матић, под менторством проф. др Александра Живановића, представља оригинални научни рад, има научни и практични значај у разумевању и дијагностици бактеријске вагинозе.

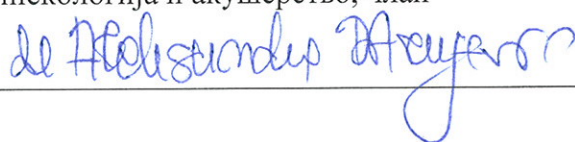
На основу свега изнетог, Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Валидација нове микроскопске методе у дијагностици бактеријских вагиноза применом PCR и real-time PCR“, кандидата др Снежане Матић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

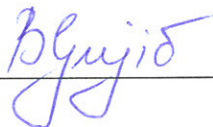
1. проф. др Маја Ћупић, редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Београду за ужу научну област Микробиологија, председник



2. проф. др Александра Димитријевић, ванредни професор Факултета
Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област
Гинекологија и акушерство, члан



3. доц. др Биљана Љујић, доцент Факултета Медицинских наука Универзитета
у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, члан



У Крагујевцу, 05.10 .2018. године