

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО	03.12.18
Број	14496/4-4
Датум	

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ  
О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШНЕ ДОКТОРСКЕ  
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 13.11.2018. године, одлуком број IV-03-894/21, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршне докторске дисертације под називом „Утицај нивоа мокраћне киселине у серуму на замор код пацијената са мултиплом склерозом“ кандидата Катарине Весић у следећем саставу :

1. Проф. др Јелена Друловић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Неурологија, председник;
2. Проф. др Слободан Војиновић, редовни професор Медицинског Факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Неурологија, члан;
3. Проф. др Марија Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Катарине Весић 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 Катарине Весић под насловом „Утицај нивоа мокраћне киселине у серуму на замор код пацијената са мултиплом склерозом“ урађена под менторством проф. др Гордане Тончев, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Неурологија представља оригиналну студију која се бавила утицајем оксидативног стреса и неуроинфламације на замор код оболелих од мултипле склерозе.

Мултипла склероза (Multiple Sclerosis - MS) је хронична неуроинфламаторна болест која се патофизиолошки карактерише деструкцијом мијелина (демијелинизацијом), хроничном инфламацијом, глиозом, оштећењем олигодендроцита и аксона. Током неуроинфламације долази до повећаног стварања реактивних оксигених и нитрогених врста и смањења антиоксидативног капацитета мозга. Присуство повишених вредности маркера оксидативног стреса је повезано са повишеним нивоом С-реактивног протеина у серуму (C Reactive Protein -CRP) који представља маркер неуроинфламације и маркер прогресије болести код оболелих од MS. Досадашња истраживања су истакла да у MS постоји повећана продукција азот оксида унутар MS лезија који брзо реагује са супероксидом и ствара пероксинитрит који својим снажним оксидативним дејством оштећује бројне биолошке молекуле и сматра се маркером оксидативног оштећења. *In vivo* и *in vitro* студије су показале да је мокраћна киселина (Uric Acid – UA) важан ендогени антиоксиданс који има улогу „чистача“ пероксинитрита и да поништава његове токсичне ефекте. У акутној фази MS долази до повећане продукције пероксинитрита и оштећења крвно-мождане баријере што омогућава улазак UA у централни нервни систем, па је претпостављено да је код оболелих од MS ниво UA у серуму снижен. У последњих десетак година не тако велики број истраживања се бавио евалуацијом нивоа UA у серуму код оболелих од MS али су досадашњи резултати неконзистентни. Замор као симптом је значајан проблем за преко 80% оболелих од MS и идентификован је као један од три најонеспособљавајућа симптома. Етиологија замора је комплексна и мултифакторијална, а патофизиологија недовољно јасна. Етиолошки, замор се дели на примарни и секундарни. Претпостављени узроци примарног замора су многобројни док је најчешће истраживани

узрок настанка секундарног замора депресија. Депресија је најчесталији психијатријски коморбидитет код пацијената са MS чија преваленца износи око 50%. Вишегодишња истраживања су показала да је веза између замора и депресије у MS веома комплексна и бидирекциона. Ова два ентитета имају сличности у клиничкој манифестацији што у пракси отежава њихову дистинкцију, нарочито код хроничних болести каква је MS, сматра се да исти фактори могу утицати на настанак замора и депресије, а могуће је и да исти патогенетски механизми леже у њиховој основи.

Досадашња истраживања су показала да неуроинфламација и оксидативни стрес имају важну улогу у патофизиологији синдрома хроничног замора али и велике депресије. У неуроинфламаторним болестима замор и депресија могу бити повезани са повишеним нивоима нитро-оксидативних и инфламаторних маркера у серуму.

Према доступним подацима из литературе, до сада се ниједна студија није истовремено бавила утицајем UA као маркера оксидативног стреса и CRP као инфламаторног маркера, на замор и депресију у различитим фазама болести код оболелих од MS.

## **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 „PubMed“, „Medline“ и „KoBSON“, помоћу следећих кључних речи: „*multiple sclerosis*“, „*uric acid*“, „*fatigue*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Катарине Весић под називом „Утицај нивоа мокраћне киселине у серуму на замор код пацијената са мултиплом склерозом“ представља резултат оригиналног научног рада.

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

### **A. Кратка биографија кандидата**

Др Катарина Весић рођена је 12.06.1980. године у Крагујевцу, где је похађала основну школу и Прву Крагујевачку гимназију. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу

уписала је школске 1999/2000. године, а дипломирала је 19.10.2007. године са просечном оценом 8.51. Обавезан лекарски стаж обавила је у КБЦ Звездара и ДЗ Вождовац у трајању од 6 месеци. Од новембра 2010. године ради као лекар на стручном усавршавању на Клиници за неурологију КЦ Крагујевац. Од 2012. године запослена је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, где данас обавља послове истраживача сарадника за ужу научну област Неурологија. Специјалистичке академске студије из Неурологије је уписала на Факултету медицинских наука у Крагујевцу у априлу 2014. године. Докторске академске студије на Факултету медицински наука у Крагујевцу уписала је школске 2011/2012. године, смер Неуронауке, ужа научна област Неурологија. Усмени докторски испит је положила у октобру 2013. године. Руководилац је јуниор пројекта под називом „Утицај концентрације мокраћне киселине и цитокина из цитокинске фамилије 1 на замор код оболелих од мултипле склерозе“ који се реализује на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Др Катарина Весић се активно бави научно-истраживачким радом. Аутор је и коаутор више радова у часописима од међународног и националног значаја са рецензијом. Учесник је бројних стручних састанака. Члан је Лекарске коморе и Дрштва младих неуролога Србије. Говори енглески језик и познаје рад на рачунару.

Тема докторске дисертације „Утицај нивоа мокраћне киселине у серуму на замор код пацијената са мултиплом склерозом“, 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. **Vesic K**, Toncev G, Miletic Drakulic S, Borovcanin M. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg.* 2018; doi: 10.1007/s13760-018-1015-8. **M23**
2. Azanjac Arsic A, Miletic Drakulic S, **Vesic K**, Toncev G: ABO blood group and risk of glioma: A case control study from Serbia. *Vojnosanit Pregl.* 2017; doi: 10.2298/VSP161230104A. **M23**

3. Vesic K, Djukic Dejanovic S, Borovcanin M, Samardzic J, Toncev G. Cannabis as a possible treatment of spasticity in multiple sclerosis. Ser J Exp Clin Res. 2016; 17(1): 61-66. M51

#### 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 Катарине Весић написана је на 110 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 мултипле склерозе, утицај оксидативног стреса и неуроинфламације у патофизиологији болести, улогу мокраћне киселине у оксидативном стресу. Посебна пажња је посвећена замору и депресији, њиховој повезаности као и могућем утицају оксидативног стреса и неуроинфламације на ова два ентитета.

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. Истраживање је дизајнирано као проспективна, неинтервентна, клиничка студија.

Студијску популацију је чинило 98 пацијената са постављеном дијагнозом MS према ревидираним McDonald критеријумима. Пацијенти су класификовани у две групе: MS група у релапсу и MS група у ремисији. Релапсну групу су чинили пацијенти са различитим клиничким фенотиповима болести: клинички изоловани синдром, релапсно-ремитентна и секундарно-прогресивна форма MS, укупно 48 пацијената. MS групу у ремисији су чинили релапсно-ремитентни MS пацијенти који су у стабилној фази болести и на имуномодулаторној терапији IFN-beta 1a, укупно 50 пацијената. Контролну групу је чинило 35 здравих добровољаца који су имали сличне, одређене карактеристике са испитаницима из студијске групе (узраст, пол). Пре примене било које студијске процедуре, пацијенти су потписивали информисани пристанак за учешће у студији. Код пацијената у акутном погоршању су непосредно пре примене пулсне, кортикостероидне

терапије урађене следеће процедуре: физикални, неуролошки преглед, мерење виталних параметара, мерење телесне тежине, узимање узорaka крви за мерење нивоа CRP и UA у серуму. Затим су попуњени упитник о демографским карактеристикама пацијената, проширена скала за процену степена неуролошке онеспособљености, скала тежине замора и Бекова скала депресивности. У овој студијској групи исте процедуре су реализоване 3 месеца након примене пулсне, кортикостероидне терапије тј. у фази ремисије. Пацијенти у фази ремисије и на имуномодулаторној терапији су подрвгнути овим процедурама приликом редовног, контролног неуролошког прегледа.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани. Код оболелих од MS детектоване су ниже вредности UA у серуму у односу на здраве. Оболели од MS у акутном погоршању болести (релапсу) имају ниже серумске вредности UA у односу на оболеле од MS који су у стабилној фази болести. Оболели са релапсно-ремитентном формом мултипле склерозе у стабилној фази болести и на имуномодулаторној терапији имају више вредности UA у серуму у односу на оболеле са првом клиничком манифестацијом болести-клинички изолованим синдромом. Код болесника у релапсу и са различитим клиничким фенотиповима болести (клинички изоловани синдром, релапсно-ремитентна и секундарно-прогресивна форма) није утврђена значајна разлика у нивоу UA у серуму, иако су код секундарно-прогресивне форме забележене највише вредности UA у серуму. 3 месеца након примене пулсне кортикостероидне терапије код пацијената у акутном релапсу регистроване су више вредности нивоа UA у серуму. Код испитаника у релапсу, ниво серумског CRP је значајно виши у односу на оболеле у ремисији. 3 месеца након примене пулсне кортикостероидне терапије код испитаника у релапсу се бележе нижи нивои CRP у серуму. Испитаници у релапсу имају већи степен неуролошке онеспособљености и депресивне симптоматологије у односу на пацијенте у ремисији, али се степен замора код ове две групе испитаника не разликује значајно. 3 месеца након примене пулсне, кортикостероидне терапије код испитаника у релапсу се региструје мањи степен неуролошке онеспособљености и замора док се степен депресивне симптоматологије не разликује значајно пре и након примене терапије. На појаву замора и депресивне симптоматологије значајно утиче степен неуролошке онеспособљености који је и значајан предиктор укупног скорa на скали замора као и укупног скорa на скали депресивности. Није утврђена значајна корелација

између серумског нивоа UA и степена неуролошке онеспособљености. Нижи ниво UA у серуму не утиче на укупан скор на скали замора, али утиче на способност обављања свакодневних животних активности као и на присуство осећаја туге. Ниво CRP у серуму корелира са степеном неуролошке онеспособљености, замора и депресивне симптоматологије код оболелих од MS. Серумски ниво CRP као и употреба имуномодулаторне терапије су значајни предиктори депресивне симптоматологије код оболелих од MS.

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 али и опречних података о утицају UA и CRP на замор и депресију.

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 Катарине Весић „Утицај нивоа мокраћне киселине у серуму на замор код пацијената са мултиплом склерозом“, по обиму и квалитету израде одговара пријављеној теми дисертације.

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

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Оболели од MS имају ниже вредности UA у серуму у односу на здраве.
2. Оболели од MS у акутном погоршању болести (релапсу) имају ниже серумске вредности UA у односу на оболеле од MS који су у стабилној фази болести.
3. Оболели са релапсно-ремитентном формом MS у стабилној фази болести и на имуномодулаторној терапији имају више вредности UA у серуму у односу на оболеле са првом клиничком манифестацијом болести-клинички изолованим синдромом.
4. Код болесника у релапсу и са различитим клиничким фенотиповима болести (клинички изоловани синдром, релапсно-ремитентна и секундарно-прогресивна

форма) није утврђена значајна разлика у нивоу UA у серуму, иако су код секундарно-прогресивне форме забележене највише вредности UA у серуму.

5. Ниво UA у серуму је виши након примене пулсне кортикостероидне терапије код оболелих од MS у релапсу.
6. Ниво серумског CRP је значајно виши у групи оболелих од MS који су у релапсу у односу на оболеле у стабилној фази болести.
7. Ниво CRP у серуму је значајно нижи након примене пулсне кортикостероидне терапије код оболелих од MS у акутном релапсу.
8. Степен неуролошке онеспособљености и депресивне симптоматологије је већи код оболелих од MS у релапсу у односу на пацијенте у ремисији, али не и степен замора.
9. Степен неуролошке онеспособљености и замора је мањи након примене пулсне кортикостероидне терапије код оболелих у релапсу, док се степен депресивне симптоматологије не разликује значајно пре и након примене терапије.
10. Степен неуролошке онеспособљености значајно утиче на појаву замора и депресије и може бити значајан предиктор укупног скорa на скали замора као и укупног скорa на скали депресивности.
11. Није утврђена корелација између серумског нивоа UA и степена неуролошке онеспособљености. Нижи ниво UA у серуму не корелира са укупним скором на скали замора, али корелира са способношћу обављања свакодневних животних активности као и са присуством осећаја туге.
12. Ниво CRP у серуму корелира са степеном неуролошке онеспособљености, замора и депресивне симптоматологије код оболелих од MS.
13. Серумски ниво CRP као и употреба имуномодулаторне терапије су значајни предиктори депресивне симптоматологије код оболелих од MS.

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

Резултати приказани у овом раду по први пут показују да ниже вредности UA у серуму могу преципитирати настанак осећаја туге и утицати на способност обављања свакодневних животних активности, као и да свако повећање серумског нивоа CRP током



релапса, на овом терену може даље преципитирати настанак депресије код оболелих од мултипле склерозе. Због могућности да замор представља продромални симптом депресивног поремећаја расположења, веома је важна његова рана детекција и примена адекватних терапијских мера.

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

Резултати ове докторске дисертације објављени су у међународном часопису, категорије M23, са импакт фактором 2.07.

**Vesic K, Toncev G, Miletic Drakulic S, Borovcanin M.** Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg.* 2018; doi: 10.1007/s13760-018-1015-8

## **ЗАКЉУЧАК**

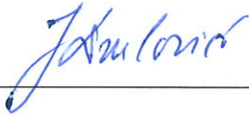
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Катарине Весић под насловом „Утицај нивоа мокраћне киселине у серуму на замор код пацијената са мултиплом склерозом“, на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно 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 проблематике утицаја нивоа мокраћне киселине у серуму као маркера оксидативног стреса и серумског нивоа Ц-реактивног протеина као неуроинфламаторног маркера на замор и депресију код оболелих од мултипле склерозе.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Катарине Весић, урађена под менторством проф. др Гордане Тончев, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја за разумевање утицаја оксидативног стреса и неуроинфламације на замор и депресију код оболелих од мултипле склерозе.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Утицај нивоа мокраћне киселине у серуму на замор код пацијената са мултиплом склерозом“ кандидата др Катарине Весић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

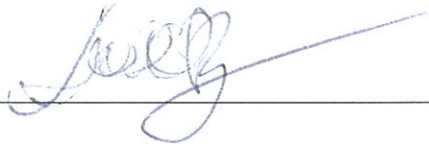
## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Јелена Друловић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Неурологија, председник



---

Проф. др Слободан Војиновић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Неурологија, члан



---

Проф. др Марија Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан



---

У Крагујевцу, новембар 2018.