

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО – НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО: 30.09.16			
Органа	Број	Прилог	Вредност
05	10619		

1. 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 13.07.2016. године, одлуком IV-03-720/26, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Имунопатогенетски механизми перзистенције хламидија у гениталном тракту жена“ кандидата др. мед Александре Арсовић.

Чланови комисије су:

1. Доц. др Владислав Воларевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник
2. Проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологије, члан
3. Доц. др Јелена Пантић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан
4. Доц. др Александра Димитријевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан
5. Проф. др Маја Ђупић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Микробиологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Александре Арсовић 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. мед. Александре Арсовић под називом „Имунопатогенетски механизми перзистенције хламидија у гениталном тракту жена“, урађена под менторством проф. др. Дејана Баскића, ванредног професора Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, представља оригиналну студију која се бавила испитивањем улоге и значаја имунопатогенетских механизма перзистенције хламидија у гениталном тракту жена.

Генитална хламидијална инфекција је најчешћа полно преносива бактеријска инфекција широм света и упркос сазнањима о њој кроз векове, остаје најчешћа генитална бактеријска инфекција у свету, а њен узрочник *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) један од најенигматичнијих патогена познатих медицинској науци. Цилиндричне епителне ћелије ендоцервикса су мета гениталних серотипова *C. trachomatis*, у којима она започиње свој јединствени, бифазни инфективни процес, који се одликује интермитентним стадијумима између инфективног елементарног тела и неинфективног ретикуларног тела. Код жена, инфекција *C. trachomatis* има јединствени клинички аспект. У доњем гениталном тракту инфекција најчешће протиче асимптоматски (70–90%), и сходно томе је недиагностикована и нелечена. Док се са једне стране код великог броја инфицираних жена инфекција завршава спонтаном резолуцијом, са друге стране у значајном проценту инфицираних жена (20–40%) инфекција се шири у горњи генитални тракт где упркос активацији имунских механизма одбране изазива перзистентну инфекцију и пелвичне инфламацијске болести која потенцијално резултирају различитим степенима тубарног оштећења и тешким компликацијама везаним за репродуктивно здравље жена.

Ова студија показује да пацијенткиње са субфертилитетом имају висок степен серопозитивности на хламидијалне антигене. Додатно је показано да испитанице са перзистентном хламидијалном инфекцијом, поред јасне преваге антиинфламацијских цитокина (IL-10, Th2) показују и умерену доминацију Th17 цитокина. Испитанице са

спонтаним побачајем имају већу процентуалну заступљеност помагачких и цитотоксичних Т лимфоцита у односу на испитанице са тубарним фактором инфертилитета. У групи испитаница са перзистентном инфекцијом утврђена је највећа процентуална заступљеност В лимфоцита, моноцита и урођено-убилачких (енгл. *Natural Killer-NK*) ћелија, плазмоцитоидних дендритских ћелија, Т регулаторних лимфоцита и конвенционалних Th1 ефекторских ћелије које продукују IL-10 и TGF- β .

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 "CoBSON" помоћу следећих кључних речи: *Chlamydia trachomatis* и *Treg* нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Александре Арсовић под називом „Имунопатогенетски механизми перзистенције хламидија у гениталном тракту жена“, представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Александра Д. Арсовић рођена је 14. октобра 1974. године у Скопљу, БЈР Македонија. Медицински факултет Универзитета у Приштини - Косовска Митровица завршила је 30.05.2005. године са просечном оценом 8.08. Лекарски стаж обавила је у Општој болници, Здравственог центра у Косовској Митровици, током 2005-2006. године, а стручни испит је положила 29.01.2007 године. Радни однос на Медицинском факултету Универзитета у Приштини - Косовска Митровица засновала је 01.10.2006 године као сарадник у настави на предмету Микробиологија и имунологија. Специјализацију из Микробиологије са паразитологијим уписала је 2007 године на Медицинском факултету Универзитета у Приштини - Косовска Митровица, а специјалистички испит положила 21.10.2010 у Нишу са оценом 5 (одличан). У звање асистента на предмету Микробиологија и имунологија изабрана је 01.06.2011. године.

Докторске академске студије смер Имунологија, инфекција и инфламација на Медицинском факултету у Крагујевцу уписује 14.12.2006. године. Усмени докторантски испит положила је 13.11.2008. године, оценом 7 (седам).

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

Кандидат др Александра Арсовић је аутор или коаутор више оригиналних научних радова и први аутор у раду објављеном у часопису индексираном на СЦИ листи, чији су резултати саставни део докторске дисертације, чиме је испунила услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова у часописима:

1. **Arsovic A**, Nikolov A, Sazdanovic P, Popovic S, Baskic D. Prevalence and diagnostic significance of specific IgA and anti-heat shock protein 60 Chlamydia trachomatis antibodies in subfertile women. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014; 33:761-766. **(M22)**
2. **Aleksandra AD**, Misic MS, Mira ZV, Violeta NM, Dragana IT, Zoran BM, Dejan VS, Milanko SD, Dejan BD. Prevalence of inducible clindamycin resistance among community-associated staphylococcal isolates in central Serbia. Indian J Med Microbiol. 2014; 32:49-52. **(M23)**
3. Baskic D, Popovic S, Bankovic D, **Arsovic A**, Vukovic V, Zelen I, Djurdjevic P. Evaluation of inflammatory biomarkers as helping diagnostic tool in patients with breast cancer. Cancer Biomark. 2014; 14:401-408. **(M23)**
4. **Арсовић А**, Радић И, Савић С, Илић Б, Баскић Д. Регулаторни Т лимфоцити. Praxis Medica 2010; 38(1-2): 137-142. **(M53)**

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 Александре Арсовић написана је на 142 стране и садржи следећа поглавља: увод, циљеве истраживања, материјал и методе, резултате, дискусију, закључак и литературу.

У уводном делу кандидат је јасно, прецизно и свеобухватно, користећи најсавременије литературне податке, изложио досадашња сазнања о патогенези инфекције изазване хламидијом, са посебним освртом на имунски одговор на хламидијалну инфекцију. У даљем делу увода наглашене су основне карактеристике *C. Trachomatis* као и њена структура и патогеност. Јасно су изложени циљеви и конкретни задаци, при чему је основни циљ истраживања да се утврде имуно-патогенетски механизми који се налазе у основи хламидијалне инфекције тј., да се испитају функционалне и фенотипске карактеристике имунског одговора испитаница са хламидијалном инфекцијом, као и евентуална повезаност ових параметара са нивоом перзистенције хламидијалне инфекције.

Материјал и методологија рада су подударни са наведеним у пријави дисертације, презентовани су на одговарајући начин и врло прецизно. Детаљно су описане све технике коришћене у студији.

Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани. Анализирајући субфертилне пацијенткиње, утврђено је да у обе испитиване подгрупе, са тубарним фактором инфертилитета (ТФИ) и спонтаним побачајима (СП), проценат серопозитивних испитаница виши него у групи контролних испитаница. Упоредијујући интензитет серолошког одговора на хламидијалну инфекцију, утврђено је да серумски ниво свих детектованих антитела значајно виши у групи жена са субфертилитетом у односу на контролну групу жена. Додатно је показано да испитанице са перзистентном хламидијалном инфекцијом, поред јасне преваге антиинфламацијских цитокина (IL-10, Th2) показују и умерену доминацију Th17 цитокина. Испитанице са СП имају већу процентуалну заступљеност помагачких и цитотоксичних Т лимфоцита у односу на ТФИ испитанице. У групи испитаница са перзистентном инфекцијом утврђена је највећа процентуална заступљеност В лимфоцита, моноцита и НК ћелија, плазмацитоидних дендритских ћелија, Т регулаторних лимфоцита и конвенционалних Th1 ефекторских ћелије које продукују IL-10 и TGF- β .

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су опширни, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих, па чак и конфликтних података имуно-патогенетских механизма који се налазе у основи перзистентне хламидијалне инфекције. При томе су наведени ставови из најзначајнијих оригиналних и ревијских научних радова поменуте области.

Литература је адекватна по обиму и садржају. Цитирано је 243 библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Испитанице са субфертилитетом имају висок степен серопозитивности на хламидијалне антигене, при чему испитанице са ТФИ имају већи проценат перзистентних инфекција.

2. Серумски ниво свих детектованих антитела виши је у групи испитаница са субфертилитетом, при чему испитанице са ТФИ имају највиши серумски ниво анти-сHSP60 антитела, док испитанице са СП имају највиши серумски ниво анти-МOMP антитела.

3. Највиши ниво IL-10 и Th2 цитокина је детектован у серуму испитанице са перзистентном хламидијалном инфекцијом.

4. Већа процентуална заступљеност помагачких и цитотоксичних Т лимфоцита уочена је код испитаница са СП у односу на испитанице са ТФИ.

5. У групи испитаница са ТФИ постоји већа процентуална заступљеност плазмцитоидних дендритских ћелија, Т регулаторних лимфоцита и конвенционалних Th1 ефекторских ћелије које продукују IL-10 и TGF- β .

6. У групи испитаница са перзистентном инфекцијом утврђена је највећа процентуална заступљеност В лимфоцита, моноцита и НК ћелија, плазмцитоидних

дендритских ћелија, Т регулаторних лимфоцита и конвенционалних Th1 ефекторских ћелије које продукују IL-10 и TGF- β .

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати овог истраживања по показују улогу Т регулаторних и Th1 ефекторских лимфоцита у настанку перзистенције и имунопатолошког оштећења код жена које имају гениталну инфекцију изазвану *C. trachomatis*. Евентуална повезаности између, функционалних и фенотипских карактеристика мононуклеарних леукоцита са нивоом тубарног оштећења може пружити не само значајан увид у имунопатогенетске механизме који леже у основи перзистентне хламидијалне инфекције, већ могу представљати и основу евентуалне терапије која би била усмерена не само на ерадикацију узрочника већ и на превенцију настанка имунопатолошког оштећења ткива и тешких компликација.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су у међународном часопису категорије M22.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Александре Арсовић под називом „Имунопатогенетски механизми перзистенције хламидија у гениталном тракту жена“, на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације засновано на савременим научним сазнањима и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Александре Арсовић урађена под менторством проф. др Дејана Баскића, представља оригинални научни рад и има научни и практични значај у разумевању имунопатогенетских механизма перзистенције хламидија у гениталном тракту жена.

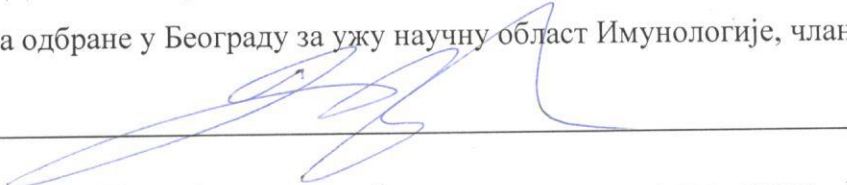
На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом **„Имунопатогенетски механизми перзистенције хламидија у гениталном тракту жена“**, кандидата др Александре Арсовић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Доц. др Владислав Воларевих, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник



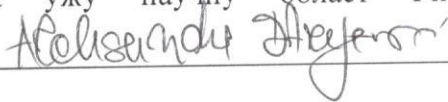
Проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологије, члан



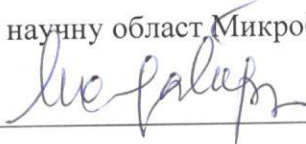
Доц. др Јелена Пантић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан



Доц. др Александра Димитријевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан



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



У Крагујевцу, 29.07.2016. године.