



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

Број:	10.09.19		
Организација:		Датум:	
05	10267/2-2		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-483/32, од 14.06.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Милоша Живића под називом:

„Клиничко-патохистолошки налаз и параметри инфламације код пацијената са оралним манифестацијама Кронове болести“

Чланови комисије су:

1. **проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник комисије
2. **проф. др Берислав Векић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан
3. **доц. др Радмила Обрадовић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Пародонтологија и орална медицина, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Кандидат др Милош Живић рођен је 22.07.1992. године у Приштини. Основну и средњу медицинску школу, смер зубни техничар, завршио је у Крагујевцу. Интегрисане академске студије стоматологије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу уписао је школске 2011/2012. године, а завршио их на истом факултету 11.07.2016. године, са просечном оценом 9,16, чиме стиче стручно звање доктор стоматологије. По завршетку основних студија обавио је лекарски стаж, у Заводу за стоматологију КЦ Крагујевац у трајању од 6 месеци, и положио стручни испит за доктора стоматологије. Започео је специјалистички стаж из максилофацијалне хирургије 03. Децембра 2018. године, на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Истраживања у стоматологији, уписао је школске 2016/2017. године. Усмени докторски испит је положио 26. Новембра 2018. године.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Клиничко-патохистолошки налаз и параметри инфламације код пацијената са оралним манифестацијама Кроне болести“

Предмет: Испитивање повезаности локалних и системских вредности цитокина (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN-g, TNF- α) са клиничким и патохистолошким карактеристикама у усној дупљи, танком и дебелом цреву код оболелих од Кроне болести.

Хипотеза: Клиничко патохистолошке карактеристике Кроне болести као и продукција проинфламацијских цитокина у серуму, гингивалној течности, пљувачци и фецесу, су у позитивној корелацији са присуством оралних манифестација

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини у часопису категорије M51 који излази на једном од водећих светских језика у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Živić M, Živić J, Živić Ž, Zdravković N. Oral manifestations of celiac disease. Ser J Exp Clin Res. 2019; doi: 10.2478/sjecr-2019-0009 **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Инфламацијске болести црева (енгл. Inflammatory Bowel Disease-IBD), представљају групу идиопатских хроничних обољења гастроинтестиналног тракта, које карактеришу периоди релапса и ремисије. Разликују се два ентитета ових болести и то: улцерозни колитис (енгл. Ulcerative colitis-UC) и Кророва болест (енгл. Crohn's disease-CD). Претпоставља се да је IBD резултат неадекватног одговора имунског система домаћина на коменсалне бактерије, код особа са генетском предиспозицијом. Етиологија и патогенеза Кророве болести није у потпуности разјашњена. Фактори који утичу на развој болести су: генетска предиспозиција, фактори средине, коменсална микрофлора и неадекватан имунски одговор. Код оболелих од Кророве болести, поред учесталих гастроинтестиналних симптома, у великој мери присутне су и екстраинтестиналне манифестације. Најчешће су захваћени зглобови, кожа, очи, али могу бити захваћени и други органи, као што су јетра, жучни путеви, урогенитални систем и хематопоезни систем. Учесталост оралних манифестација код пацијената са CD се креће у опсегу од 0,5- 37%.

Имунски систем учествује у патогенези и прогресији Кророве болести. Служница гастроинтестиналног тракта представља улазно место за микроорганизме. Колонизацијом слузнице гастроинтестиналног тракта микрофлора активира урођени и стечени имунски одговор домаћина. Антиген презентујуће ћелије (енгл. Antigen Presenting Cells-APCs), присутне у слузници гастроинтестиналног тракта, презентују антигене наивним Т лимфоцитима у регионалним лимфним чворовима. У контакту са антигенима микроорганизама APCs продукују цитокине који усмеравају диференцијацију наивних Т лимфоцита у субпопулације ефекторских ћелија Th1, Th2 и Th17. Сматра се да у Кроровој

болести доминирају Th1 лимфоцити, који продукују IL-6, IFN- γ , TNF- α . У патогенези Кроне болести значајно је учешће и Th17 лимфоцита, који продукују IL-17 и IL-23.

Досадашњим испитивањима показано је да је орална микрофлора код оболелих од Кроне болести значајно измењена у односу на здраву популацију. Могуће је да тежа форма Кроне болести утиче на учестало присуство оралних манифестација. Потребна су додатна истраживања која би употпунила постојећу хипотезу и пружила бољи увид у све аспекте ових механизма.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Оралне манифестације Кроне болести су разноврсне. Могу се појавити у било ком тренутку у току болести. Могу претходити интестиналној симптоматологији и по неколико година. Дијагноза изолованих оралних манифестација може бити тешка када изостане интестинална симптоматологија. Значај студије се огледа у томе што би требало да по први пут испита да ли и на који начин екстензивност и активност Кроне болести као и имунски параметри утичу на патогенезу и карактеристике оралних манифестација.

Циљ студије

Основни циљ ове студије је да се испита повезаност локалних и системских вредности цитокина (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN-g, TNF- α) са клиничким и патохистолошким карактеристикама у усној дупљи, танком и дебелом цреву код оболелих од Кроне болести.

У складу са основним циљем студије дефинисани су конкретни задаци:

- Анализирати клиничко-патохистолошке параметре Кроне болести и корелацију добијених вредности са клиничко-патолошким карактеристикама оралних манифестација Кроне болести.
- Анализирати концентрације цитокина (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN-g, TNF- α) у периферној крви, гингивалној течности, пљувачци и фецесу код оболелих од Кроне болести и корелацију добијених вредности са клиничко-патолошким карактеристикама оралних манифестација Кроне болести.

- Анализирати корелацију концентрације цитокина (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN-g, TNF- α) у периферној крви, гингивалној течности, пљувачци и фецесу код оболелих од Кроне болести и корелацију добијених вредности са клиничко-патолошким карактеристикама оралних манифестација и параметрима инфламације код свих група испитаника.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Анализирањем параметара инфламације код оболелих од Кроне болести показана је повећана концентрација проинфламацијских цитокина у интактном гингивалном ткиву. Квалитативно и квантитативно измењени коменсални микроорганизми индукују пролонгиран и појачан имунски одговор и деструкцију периодонталног ткива. Сматра се да тако измењени коменсални микроорганизми могу да индукују и системску инфламацију, на неколико начина: дисеминацијом бактерија хематогено, дисеминацијом проинфламацијских цитокина (IL-1 β , IL-6 и TNF) хематогено и доспевањем микроорганизама у лумен црева актом гутања. Услед цревне дисбиозе појачава се пермеабилност слузнице црева што узрокује ендотоксемију и следствено системску инфламацију.

Системска инфламација утиче на појачану ресорпцију кости. Продукцијом проинфламацијских цитокина TNF- α , IL-1 β и IL-17 промовише се преживљавање, пролиферација и активност остеокласта, а са друге стране супримира активност остеобласта. Цитокини TNF- α , IL-1 β и IL-17 утичу на остеобласте да појачано ослобађају RANKL (енгл. Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). Он се везује за прекурсоре остеокласта (енгл. Osteoclast Precursor Cells, OCP) и промовише генезу остеокласта. Повећањем броја остеокласта повећава се и ресорпција кости. Када микроорганизми продру у ткиво, интерагују са ћелијама имунског система као што су макрофаги и дендритске ћелије. Оне продукују проинфламацијске цитокине (TNF- α , IL-1 β и IL-17) и узрокују инфламацију. Продукција IL-23 промовише развој Th17 лимфоцита. У таквим околностима настаје доминација Th17 имунског одговора и продукција IL-17. Он делује на диференцијацију OCP у остеокласте и на фибробласте да ослобађају фактор стимулације колонија за гранулоците и хемокине који регрутују неутрофиле. Неутрофили

ослобађају хемокине који селективно регрутују још Th17 лимфоцита. Проинфламацијски цитокини као што су IL-1 β , IL-6 и TNF- α промовишу остеокластогенезу и ресорпцију костију. Интерферон гама индиректно повећава губитак коштаног ткива појачаном активношћу антиген-презентујућих ћелија да активирају Т лимфоците. Т лимфоцити могу да индукују ресорпцију алвеоларне кости и остеопорозу смањењем остеокластогенетског потенцијала ОСР. Кронова болест, генерализованом инфламацијом, може потенцијално допринети ресорпцији алвеоларне кости.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Планирана је компаративна-експериментална студија током које ће се упоређивати тестирани параметри у експерименталним и контролним групама испитаника. Прву групу испитаника чиниће оболели од Кронове болести са дијагностикованим оралним манифестацијама. Другу групу испитаника чиниће оболели од Кронове болести без дијагностикованих оралних манифестација. Трећу групу испитаника сачињаваће испитаници без дијагностиковане Кронове болести са присутном пародонтопатијом. Четврту, контролну групу испитаника чиниће здрави испитаници, без дијагностиковане Кронове болести и пародонтопатије. Истраживање ће бити спроведено у Центру за гастроентерохепатологију Интерне клинике Клиничког центра Крагујевац, лабораторијама Центра за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија и Заводу за стоматологију Факултета медицинских наука у Крагујевцу.

2.7.2. Популација која се истражује

У студију ће бити укључени испитаници код којих је дијагностикована Кронова болест и који испуњавају све укључујуће и немају ниједан искључујући критеријум. Истраживачи ће се у потпуности придржавати принципа Добре клиничке праксе током истраживања, а истраживање је одобрио надлежни етички комитет.

2.7.3. Узорковање

У студију ће бити укључени испитаници са постављеном дијагнозом Кронове болести.

Укључујући критеријуми су:

- потписан добровољни пристанак за учешће у студији
- постављена дијагноза Кроне болести на основу ендоскопског прегледа колоне и патохистолошког налаза биопсија узетих током ендоскопског прегледа, а у складу са критеријумима (Gomollón F et al. 2017.)

Искључујући критеријуми су:

- испитаници млађи од 18 година, труднице, дојиље и особе са лимитираном правном одговорношћу и смањеним когнитивним способностима
- испитаници са хроничним болестима, применом терапије и/или поступака која може утицати на испитиване параметре две недеље пре и у тренутку истраживања
- безуби испитаници

Испитивање ће бити обављено током пет посета пацијента истраживачком центру, а у складу са следећим протоколом:

Посета 1. Током посете 1, пре било каквих других процедура, са пацијентима ће, у складу са принципима Добре клиничке праксе, бити обављен разговор о природи истраживања и биће објашњен образац Добровољног пристанка. Затим ће бити обављен разговор са пацијентом и у складу са стандардизованим упитником, прикупљени анамнестички и епидемиолошки подаци (лични административни подаци, медицинска лична и породична анамнеза). Биће му заказана посета 2. Пацијентима ће бити речено да донесу узорке јутарње столице за следећу посету.

Посета 2. У овој посети узимаће се узорци крви: 3,5 ml пуне крви за анализу комплетне крвне слике са леукоцитарном формулом, 10 ml пуне крви за издвајање серума за одређивање биохемијских анализа, 10 ml пуне крви за издвајање серума за одређивање концентрације цитокина у серуму. Пацијент доноси узорак јутарње столице на дан посете, ради обављања прегледа столице на амебе, ламблије, паразите, копрокултуру, *Clostridium difficile* и фекални калпротектин. Одређиваће се концентрација цитокина у течној фракцији фецеса. Пацијенту ће бити заказана посета 3 и објашњен начин припреме за ендоскопски преглед.

Посета 3. Пацијент долази адекватно припремљен за колоноскопију. Током ове посете изводе се ендоскопски преглед и узима се узорак ткива слузнице колона и танког црева (по 2 исечка са сваког оболелог сегмента) ради патохистолошке анализе.

Посета 4. У овој посети биће спроведена магнетна ентéroграфија.

Посета 5. Биће урађен стоматолошки преглед и опис резултата у складу са стандардном стоматолошком праксом, процена стања оралних и екстраоралних ткива и присуства пародонтопатије. Узимаће се узорци пљувачке и гингивалне течности за одређивање концентрације цитокина, као и израда ортопантомографског снимка за процену стања виличних костију и присуства пародонтопатије/ресорпције кости.

2.7.4. Варијабиле које се мере у студији

Независне варијабле: Кронова болест, оралне промене, тежина болести

Зависне варијабле: клиничко-патохистолошки налаз, концентрације цитокина у серуму, у гингивалној течности, пљувачци и фецесу

Збуњујуће варијабле: старост, клиничке карактеристике испитаника

Одређивање концентрације калпротектина у фецесу

Издвојени фецес испитаника који учествују у истраживању ће се замрзнути на -20°C до извођења анализе. Концентрација калпротектина ће се мерити ELISA методом према утврђеном протоколу произвођача (CALPROTECTIN ELISA TEST).

Одређивање клиничког и патохистолошког скорa Кронове болести

Сваки пацијент ће засебно бити скориран, стандардном колоноскопијом и МР ентéroграфијом ће бити потврђена болест и одређена екстензивност болести, а хистолошком верификацијом оштећење колона. Клиничка активност болести код оболелих од Кронове болести ће бити одређена према важећим стандардима CDAI (енгл. Crohn's Disease Activity Index) скорa, Harvey Bradshaw–овим индексом, Van Hess – овим индексом. CDAI скор обухвата податке о броју дневних столица, присуству бола у трбуху, субјективном стању пацијента, постојању екстраинтестналних манифестација, примени

пробиотика, телесној тежини пацијента и вредности хематокрита. Harvey Bradshaw–ов и Van Hess – ов индекс представљају једноставније модификоване верзије CDAI скорa. Harvey Bradshaw–ов индекс укључује пет клиничких варијабли CDAI скорa. У циљу избегавања релативно слабе објективности претходног скорa и индекса, користиће се и Van Hess – ов индекс којим ће се активност болести рачунати само објективним параметрима (седиментација еритроцита, осетљивост абдомена, пол пацијента, телесна температура, присуство ресекције црева и екстраинтестиналних манифестација).

Ендоскопски скор ће се процењивати помоћу CDEIS индекса (енгл. Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) и SES-CD (енгл. Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease). CDEIS индекс помоћу збира 6 варијабли процењује број улцерација и њихову екстензивност у сантиметрима у односу на локализацију. SES-CD скор обухвата следеће варијабле: присуство улкуса, површину која је захваћена улцерацијом, присуство стеноза и број захваћених сегмената црева. Свака варијабла носи одређени број поена. Резултат скорa указује на активност болести. Хистолошки преглед ће обавити патолог, који неће имати увид у резултате ендоскопског скорирања инфламације.

Стоматолошки преглед

Свим испитаницима биће урађен стоматолошки преглед при коме ће бити одређени индекс зубног плака, гингивални индекс и пародонтолошки индекс у оквиру ког ће бити одређен клинички ниво гингивалног припоја (енгл. Clinical attachment level, CAL) - растојање од глеђно-цементне границе до дна гингивалног сулкуса или пародонталног џепа, крварење на сондирање (енгл. Bleeding on probing, BOP) - изражено у процентима и дубина пародонталног џепа (енгл. Periodontal pocket depth, PPD) - растојање од ивице десни до дна гингивалног сулкуса/пародонталног џепа. Дијагноза хроничне пародонтопатије ће се поставити код пацијената код којих постоји крварење на сондирање на минимум пет места, дубина пародонталног џепа $\geq 5\text{mm}$ и клинички ниво гингивалног припоја $\geq 3\text{mm}$. Биће урађен ортопантомографски снимак за процену стања виличних костију и присуства пародонтопатије/ресорпције кости.

Одређивање концентрације цитокина гингивалној течности, пљувачци, серуму и течной фракцији фецеса

Издвојена нестимулисана пљувачка, гингивална течност, серум и фецес испитаника који учествују у истраживању биће замрзнути на -20°C до извођења анализе. Гингивална течност узорковаће се из гингивалног сулкуса стерилним папирним поснима, након изоловања зуба од пљувачке. Крв за анализу узимаће се венепункцијом. Концентрација цитокина (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, IFN-g, TNF- α) ће се мерити ELISA методом према утврђеном протоколу произвођача (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка израчуната је на основу података о вредностима дубине пародонталних цепова испитаника са Кроновом болешћу и здравих испитаника у студији сличног дизајна. Студијски узорак је израчунат узимајући алфа (α) од 0.05 и снагу студије од 0.8 за Mann-Whitney U тест (два независна узорка), упоређујући групе између себе (у оба смера), према статистичком програму G*Power 3. На основу претпоставке која захтева највећи узорак, односно очекиване најмање разлике у испитиваним параметрима између експерименталних и контролних група, утврђен је број испитаника према групама и он износи 11 за сваку од група. За потребе овог истраживања биће укључене четири групе од по 15 испитаника, укупно 60. Испитивање ће обихватити временски период до сакупљања 15 испитаника са Кроновом болешћу и присуством оралних манифестација болести. Овакав узорак студије претпоставља утврђивање статистички значајне разлике (Mann-Whitney U тест за два независна узорка) између две групе, са снагом студије $\geq 80\%$.

2.7.6. Статистичка обрада података

Подаци ће се анализирати коришћењем статистичког програма SPSS верзија 20. Пре статистичке обраде података, прво ће се испитати правилност расподеле добијених вредности (величина узорка одређује који ћемо тест користити за ту проверу). За поређење средњих вредности променљиве двеју популација користиће се параметарски Student's t тест, уколико вредности буду имале правилну расподелу, док ће се неправилна расподела поредити коришћењем непараметарског Mann-Whitney теста. Испитивање зависности две описне променљиве испитиваће се помоћу χ^2 и Fisher-овог теста. Испитивање утицаја

више променљивих на бинарну променљиву помоћу мултиваријанте бинарне логистичке регресије. Резултати експеримента ће се изражавати као вредност \pm стандардна грешка (SE). Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износи $p < 0.05$, док је статистички веома значајна разлика када је $p < 0.01$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да добијени резултати покажу да теже форме Кронове болести утичу на повећану учесталост и тежу клиничку слику оралних манифестација.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Ова студија би требало да испита да ли клиничке и патохистолошке карактеристике Кронове болести и локални и системски имунски параметри утичу на клиничко испољавање оралних манифестација. Анализираће се клиничке и патохистолошке карактеристике болести као и карактеристике имунског одговора. Студија би требало да испита на који начин активност и екстензивност Кронове болести утиче на имунопатогенезу и клиничко-патолошке карактеристике оралних манифестација.

3. Предлог ментора

За коменторе се предлажу проф. др Иван Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија и доц. др Наташа Здравковић, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина. Предложени наставници испуњавају услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност коментора

Радови у вези са темом докторске дисертације:

Коментор Иван Јовановић:

1. Jovanovic M, Gajovic N, Zdravkovic N, Jovanovic M, Jurisevic M, Vojvodic D, Maric V, Arsenijevic A, **Jovanovic I**. Fecal Galectin-3: A New Promising Biomarker for Severity and Progression of Colorectal Carcinoma. *Mediators Inflamm* 2018;2018:8031328. doi: 10.1155/2018/8031328.
2. Pavlovic M, Gajovic N, Jurisevic M, Mitrovic S, Radosavljevic G, Pantic J, Arsenijevic N, **Jovanovic I**. Diverse Expression of IL-32 in Diffuse and Intestinal Types of Gastric Cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:6578273
3. Borovcanin MM, Janicijevic SM, **Jovanovic IP**, Gajovic N, Arsenijevic NN, Lukic ML. IL-33/ST2 Pathway and Galectin-3 as a New Analytes in Pathogenesis and Cardiometabolic Risk Evaluation in Psychosis. *Front Psychiatry* 2018; 9:271. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00271.
4. Pavlovic M, Jurisevic M, Gajovic N, Mitrovic S, Jovanovic M, Radosavljevic G, Pantic J, Radovanovic D, Arsenijevic N, **Jovanovic I**. IL-32 expression associates with lymph vessel invasion in intestinal type of gastric cancer. *Vojnosanit Pregl*. 2018; doi: 10.2298/VSP180727158P.
5. Petrovic S, Radosavljevic G.D, Pantic J, **Jovanovic I**, Jankovic N, Arsenijevic N. Circulating and tissue galectin-1 and galectin-3 in colorectal carcinoma: association with clinicopathological parameters, serum CEA, IL-17 and IL23. *J BUON* 2016; 21(4):941-949

Коментор Наташа Здравковић:

1. **Zdravkovic N**, Pavlovic M, Radosavljevic G, Jovanovic M, Arsenijevic A, Zdravkovic N, Maric V, Loncarevic S, Srzentic Z, Jovanovic I. Serum levels of immunosuppressive cytokines and tumor markers in metastatic colorectal carcinoma. *J BUON* 2017; 22(5): 1-8
2. Jovanovic M, Gajovic N, Jurisevic M, Simovic Markovic B, Maric V, Jovanovic M, Arsenijevic N, **Zdravkovic N**. Fecal sST2 correlates with disease severity of ulcerative colitis. *Vojnosanit Pregl*. 2019; doi: 10.2298/VSP171225026J
3. Arsenijevic A, Milovanovic M, Milovanovic J, Stojanovic B, **Zdravkovic N**, Leung PS, Liu FT, Gershwin ME, Lukic ML. Deletion of Galectin-3 Enhances Xenobiotic Induced Murine Primary Biliary Cholangitis by Facilitating Apoptosis of BECs and Release of Autoantigens. *Sci Rep* 2016; 6:23348. doi: 10.1038/srep23348.

4. Zdravkovic ND, Jovanovic IP, Radosavljevic GD, Arsenijevic AN, Zdravkovic ND, Mitrovic SLj, Arsenijevic NN. Potential Dual Immunomodulatory Role of VEGF in Ulcerative Colitis and Colorectal Carcinoma. Int J Med Sci 2014; 11(9): 936-947
5. Acovic A, Simovic Markovic B, Gazdic M, Arsenijevic A, Jovicic N, Gajovic N, Jovanovic M, Zdravkovic N, Kanjevac T, Harrell CR, Fellabaum C, Dolicanin Z, Djonov V, Arsenijevic N, Lukic ML, Volarevic V. Indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent expansion of T-regulatory cells maintains mucosal healing in ulcerative colitis. Therap Adv Gastroenterol. 2018;11:1756284818793558.

4. Научна област дисертације: Стоматологија, Медицина

5. Научна област чланова комисије

1. проф. др **Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник
2. проф. др **Берислав Векић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан
3. доц. др **Радмила Обрадовић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Пародонтологија и орална медицина, члан

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Милоша Живића, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да испита утицај активности и екстензивности Кронове болести на имунопатогенезу и клиничко-патолошке карактеристике оралних манифестација.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Милоша Живића под називом „Клиничко-патохистолошки налаз и параметри инфламације код пацијената са оралним манифестацијама Кронове болести“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. **проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник

2. **проф. др Берислав Векић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан

3. **доц. др Радмила Обрадовић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Пародонтологија и орална медицина, члан

У Крагујевцу, 12.07.2019. године