

19.09.2025

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ

УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 14.11.2024. године (број одлуке: IV-03-812/17) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Утицај различитих терапијских модалитета на исход болести и серумске вредности интерлеукина 33, 35 и 41 код оболелих од реуматоидног артритиса”, кандидата Др Јасмине Јоцић, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за коју је именован ментор Проф. др Слађана Павловић, ванредни професор и коментор Проф. др Александра Томић-Лучић, редовни професор.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
„Утицај различитих терапијских модалитета на исход болести и серумске вредности интерлеукина 33, 35 и 41 код оболелих од реуматоидног артритиса“
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикана, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација кандидата Др Јасмине Јоцић представља оригиналну научну опсервациону, аналитичку студију. У оквиру студије, укључени пацијенти су подељени у три терапијске групе, и контролну групу новодијагностикованих пацијената. Пацијентима су мерени нивои цитокина, и процењивана активност болести.
Дисертација обухвата 93 странице и структурирана је у шест (6) поглавља: Увод, Предмет и циљ истраживања, Радне хипотезе истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија. Рад садржи 7 слика, 27 табела, и 18 графикана, док одељак Литература укључује 280 библиографских јединица, које обухватају како домаће, тако и иностране научне публикације.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Опсервациона, аналитичка студија у оквиру које су укључени пацијенти подељени у три терапијске групе: пацијенти лечени метотрексатом, пацијенти лечени комбинованом терапијом метотрексатом и TNF- α инхибитором и пацијенти лечени тоцилизумабом. Контролну групу

чинили су новодијагностиковани болесници. Пацијентима су мерени нивои цитокина IL-33, IL-35 и IL-41, док је активност болести процењена композитним индексима DAS28 SE, CDAI и SDAI.

1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:

У складу са постављеним хипотезама, студија је обухватила укупно 189 узастопних пацијената са реуматоидним артритисом у Центру за реуматологију, алергологију и клиничку имунологију Клиничког центра Крагујевац. Након тога, укључени пацијенти су подељени у три терапијске групе: пацијенти лечени метотрексатом, пацијенти лечени комбинованом терапијом метотрексатом и TNF- α инхибитором и пацијенти лечени тоцилизумабом. Контролну групу чинили су новодијагностиковани болесници.

Пацијентима су мерени нивои цитокина IL-33, IL-35 и IL-41 у серуму, док је активност болести процењена композитним индексима DAS28 SE, CDAI и SDAI. Уз ове најзначајније параметре, пацијентима су мерени и процењивани бројни други параметри сврстани у неколико категорија: клинички биомаркери (број болних зглобова, број отечених зглобова, процена интензитета бола, глобална процена од стране лекара и глобална процена активности болести од стране пацијента), лабораторијски биомаркери (седиментација еритроцита, Ц реактивни протеин, реуматоидни фактор, anti-CCP At), маркер исхода болести (HAQ упитник), уз концентрације IL-33, IL-35 и IL-41 као потенцијални биомаркери активности болести и терапијског одговора.

Добијени резултати показали су да IL-33 и IL-41 могу бити показатељи терапијског одговора и прогностички фактори којима би се могла предвидети успешност различитих терапијских опција за лечење пацијената који болују од реуматоидног артритиса, што је у складу са постављеном хипотезом.

1.5. Анализа примењених метода истраживања:

У оквиру поглавља Материјал и методе, детаљно су описани критеријуми за селекцију, укључивање, искључивање и дистрибуцију пацијената по групама, након чега се приступило свеобухватној анализи свих релевантних варијабли укључених у ово истраживање. До детаља су описани начини добијања података о клиничким параметрима, као и скале за процену активности болести. Све урађене биохемијске анализе описане су по методама, са дефинисаним референтним вредностима и навођењем типа апарата на којима су анализе спроведене. Такође је у потпуности представљен маркер исхода болести коришћен у истраживању, укључујући и пример једног таквог упитника.

1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

У складу са циљевима истраживања, дошло се до следећих заључака:

1. Све испитиване групе показале су ниже серумске вредности IL-33 у поређењу са контролном групом. Иако су забележене нумерички ниже вредности IL-35 у серуму у све три терапијске групе у односу на контролну групу, статистичка значајност није нађена. Разлика у вредностима IL-41 у односу на врсту терапије показала је да испитаници на терапији тоцилизумабом имају статистички значајно ниже вредности IL-41 у односу на испитанике контролне групе.
2. Показана је зависност између MTX и TCZ са концентрацијама IL-33 у серуму код пацијената са РА. Указано је на постојање зависности између примене MTX+TNFi и TCZ и вредности IL-41 у серуму пацијената са РА. MTX+TNFi је смањио концентрацију IL-41 у серуму, што је показао и TCZ.
3. Показано је да IL-33 и IL-41 могу бити показатељи терапијског одговора и прогностички фактори којима би се могла предвидети успешност различитих терапијских опција за лечење пацијената који болују од реуматоидног артритиса.

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

1.7.Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Примарни значај овог истраживања огледа се у потенцијалној верификацији да различити терапијски приступи утичу на параметре активности болести и на нивое имунорегулаторних цитокина у серуму болесника са реуматоидним артритисом чиме би се потврдила њихова улога у патогенези ове болести. Истраживање је спроведено на хуманом моделу ове болести и обухватило је анализу ефеката различитих терапијских модалитета на серумски ниво IL-33, IL-35 и IL-41.

Анализом резултата показано је да третман пацијената оболелих од РА имуномодулаторним лековима значајно ублажава све клиничке параметре активности болести:

- Показано је да монотерапија TCZ и комбинована терапија MTX+TNFi значајно смањују број болних као и број отечених зглобова код пацијената у односу на конвенционалну терапију.
- Такође је уочено да пацијенти који су били на терапији TCZ као и комбинованој терапији MTX+TNFi имају значајно ниже вредности глобалне процене активности болести мерене визуелном аналогном скалом.
- Анализом процена интензитета бола мерених преко VAS скале показано је да испитаници у све три терапијске групе имају статистички значајно ниже вредности VAS бола у односу на контролну групу.
- На основу резултата глобалне процене активности болести од стране лекара мерених преко VAS скале утврђено је да све три терапијске групе имају значајно ниже показатеље активности болести у поређењу са контролном групом.
- Испитаници лечени комбинованом терапијом MTX+TNFi као и они лечени TCZ имали су нумерички више вредности HAQ индекса који детерминише функцијску способност испитиване популације.
- У посматраном истраживању вредност DAS28 SE била је значајно нижа у групи лечених TCZ и групи на комбинованој терапији MTX+TNFi у поређењу са контролном групом. Резултати нису показали значајну разлику између испитаника лечених монотерапијом MTX и контролне групе.
- Вредности сва три композитна индекса биле су упоредиво значајно ниже у групи лечених TCZ и групи на комбинованој терапији MTX+TNFi у поређењу са контролном испитиваном групом.

У наставку истраживања, фокус је био усмерен на утицај различитих терапијских модалитета на серумске концентрације IL-33, IL-35 и IL-41 код пацијената оболелих од РА. Концентрације цитокина мерене су помоћу високоосетљивих ELISA тестова.

Даљим проучавањем нивоа IL-33 у серуму пацијената са РА примећено је да TCZ највише смањује концентрације овог цитокина, док комбинована терапија MTX+TNFi као и монотерапија MTX такође смањују ниво IL-33, али без значаја у поређењу са контролном групом пацијената без DMARD терапије.

Занимљиво је да ниједан од терапијских модалитета није показао никакав утицај на концентрацију IL-35 у овом истраживању иако су бројне студије указале на његову улогу у патогенези ове болести.

Показана је значајна повезаност серумске концентрације IL-41 са појединим терапијским опцијама. Третман пацијената TCZ и третман комбинованом терапијом MTX+TNFi значајно снижавају концентрације серумског IL-41 код пацијената оболелих од РА.

Сумирано, ови резултати указују на то да IL-33 и IL-41 могу бити показатељи терапијског одговора и прогностички фактори којима би се могла предвидети успешност различитих терапијских опција за лечење пацијената који болују од реуматоидног артритиса.

Резултати из докторске дисертације публиковани су у оригиналном научном раду: Jocić J, Lučić AT, Jovanović I, Jurišević M, Stanisavljević I, Stamenković B, Pavlović S. Interleukin 41 As A Potential Predictor of Bio-Therapy Efficacy In Patients With Rheumatoid Arthritis: A Prospective Observational Study. Int J Med Sci. 2024;21(13):2518-2524. IF=3.6 (2022) M22

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Прегледом релевантне научне литературе, спроведеним претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, уз употребу одговарајућих кључних речи „IL-33“, „IL-35“, „IL-41“, „rheumatoid arthritis“, нису пронађене студије које би имале идентичан истраживачки дизајн и методологију.

Извештај о провери докторске дисертације на плагијаризам показао је 5% индекс сличности, што се углавном односи на стандардне научне изразе и методолошке сегменте који се поклапају са постојећом литературом. Значајан део подударања везан је за ауторкине претходно објављене резултате, као и за навођење референци.

Поред тога, у оквиру дисертације у потпуности су испоштована академска правила цитирања и научне етичке норме, чиме је осигуран интегритет и аутентичност научног рада. На основу наведених налаза, Комисија закључује да докторска дисертација кандидата др Јасмине Јоцић под називом „Утицај различитих терапијских модалитета на исход болести и серумске вредности интерлеукина 33, 35 и 41 код оболелих од реуматоидног артритиса“, представља оригинално научно истраживање.

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

Реуматоидни артритис је хронична, системска инфламацијска аутоимунска болест, са локалним и системским манифестацијама, која изазива прогресивно оштећење зглобова и последично води ка инвалидитету. Централно место у патогенези ове болести имају хронични запаљенски процеси у синовији који настају као резултат пролиферације и активације синовијалних фибробласта, В и Т лимфоцита, неутрофила и моноцита. Основну улогу у имунопатогенези играју цитокини које производе активирани Т лимфоцити, што за последицу има развој сложене интеракције ћелија у циркулацији и локално у синовијалној мембрани. Упркос напретку у раној дијагностици и терапијама, један део пацијената представља велики изазов у клиничком лечењу. Последњих година, све више се истражује значај имунског одговора у борби против ове болести.

Породица цитокина IL-1 повезана је са бројним хроничним инфламацијским болестима, укључујући и реуматске болести. Сматра се да IL-33, који припада овој породици, доприноси патогенези РА кроз индукцију проинфламацијских цитокина, укључујући IFN- γ , TNF- α и интерлеукин-17 (IL-17). Поред тога, IL-33 учествује у активацији мастоцита, њиховој дегранулацији, као и у мобилизацији неутрофила у зглобовима, што доприноси упалном процесу и оштећењу ткива. Ипак, улога IL-33 у патогенези реуматоидног артритиса остаје нејасна, с обзиром на то да нека истраживања указују на његову проинфламацијску улогу, друга сугеришу да он може имати и имunosупресивне ефекте. У овој студији је показано да су све три терапијске опције редуковале концентрацију IL-33 у серуму али је највеће смањење забележено у групи леченој TCZ што указује на потенцијалну повезаност IL-33 са IL-6.

Интерлеукин 41 (IL-41) је у фокусу све већег броја истраживања последњих година. Повезаност IL-41 и реуматоидног артритиса описало је тек неколико студија. Иако су нека истраживања показала повећану експресију овог цитокина код пацијената са РА, и даље не постоји општи консензус међу стручњацима о његовој директној повезаности са развојем и напредовањем болести. Различити резултати и недоследности у досадашњим студијама указују на сложеност механизма који регулишу ову болест, што оставља простор за даља истраживања и продубљивање сазнања у овој области.

У овој студији је показано да је комбинована терапија MTX+TNFi и TCZ значајно смањила концентрације IL-41 у серуму, што указује да ови терапијски модалитети могу имати утицај на модулацију IL-41 уз присуство његове значајније улоге у патогенези инфламацијског одговора.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

На основу анализе достављене документације Комисија константује да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације кандидата Др Јасмине Јоцић под називом „Утицај различитих терапијских модалитета на исход болести и серумске вредности интерлеукина 33, 35 и 41 код оболелих од реуматоидног артритиса” у складу са студијским програмом Докторских академских студија, општим актом Факултета и општим актом Универзитета.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Утицај различитих терапијских модалитета на исход болести и серумске вредности интерлеукина 33, 35 и 41 код оболелих од реуматоидног артритиса”, кандидата Др Јасмине Јоцић, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:

Мирјана Веселиновић, ванредни професор
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Интерна медицина

Председник комисије



Иван Јовановић, редовни професор
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Микробиологија и имунологија / Онкологија

Члан комисије

Бојана Стаменковић, ванредни професор
Медицински факултет Универзитета у Нишу

Интерна медицина

Члан комисије

