

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЛИБНО: 23. 11. 2022			
Орг. јед.		Уредност	
05	13	561	.

## 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 11.10.2022. године, одлуком број IV-03-750/20 формирана је Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Полиморфизми гена за галектин-3 код болесника у терминалној фази реналне инсуфицијенције“, кандидата Зорана Ковачевића, у следећем саставу:

1. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник;
2. др Марина Милетић Ковачевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан;
3. др Нела Максимовић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу област Хумана генетика, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Зорана Ковачевића и подноси Наставно-научном већу следећи:

## 2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

### 2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Зорана Ковачевића под називом „Полиморфизми гена за галектин-3 код болесника у терминалној фази реналне инсуфицијенције“, урађена је под менторством проф. др Биљане Љујић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика и проф. др Татјане Лазаревић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина.

Наслов докторске дисертације и спроведено истраживање су идентични и усклађени са пријавом теме докторске дисертације. У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин цитирајући релевантну литературу изложио релевантне информације које се односе на етиологију и патофизиологију хроничне реналне инсуфицијенције, предложене механизме и везе хроничне реналне инсуфицијенције и кардиоваскуларних болести. Кандидат је описао узроке, последице и обрасце класичне инфламације терминалне фазе реналне инсуфицијенције. Такође, кандидат је темељно изложио актуелна сазнања о галектину 3, уз посебан осврт на улогу галектина 3 у болестима бубрега и кардиоваскуларног система. Посебна пажња је посвећена досадашњим сазнањима о полиморфизмима гена за галектин 3.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве докторске дисертације. Кандидат се у својој докторској дисертацији бавио испитивањем улоге полиморфизма гена за галектин 3 на прогресију хроничне бубрежне инсуфицијенције као и повезаност полиморфизма гена за галектин 3 са развојем кардиоваскуларних и других компликација код пацијената који су на хемодијализи.

У поглављу Материјал и методе прецизно је наведена методологија која је коришћена током истраживања, а која се подудара са предложеном у пријави докторске дисертације. Студија је укључивала пацијенте са хроничном реналном инсуфицијенцијом из централне Србије, дијагностиковане и лечене на Клиници за нефрологију и Центру за хемодијализу, Клинички центар Крагујевац, Србија. У студијама генотипизације су коришћени узорци периферне крви за одређивање стандардних биохемијских параметара релевантних за хроничну реналну инсуфицијенцију. Контролну групу сачињавали су здрави волонтери, добровољни даваоци крви у Заводу за трансфузију крви Клиничког центра Крагујевац. Детаљно је објашњено који су критеријуми за укључивање у студију, а који су за искључивање пацијената као и на основу којих карактеристика су пацијенти подељени у одређене групе. Описане су све методе које су коришћене у студији: одређивање серумских концентрација биохемијских параметара, молекуларно-генетске анализе, реакција ланчане полимеризације у реалном времену. На крају поглавља Материјал и методе наведено је који су статистички тестови коришћени.

Резултати истраживања су систематично приказани у табелама (укупно 8), графицима (укупно 3) и сликама (укупно 5). Добијени резултати указују да је учесталост различитих алела и генотипова гена за галектин 3 различита између пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом и здравих контрола, између различитих група пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом као и да постоји повезаност појединих алела са настанком кардиоваскуларних компликација. Показано је да пацијенти који болују од TFRI-је са генотиповима LGALS3 rs4644 CC и rs4652 AA имају већи ризик за нижи ниво хемоглобина, виши ниво паратиroidног хормона, као и већи ризик за појаву дијабетес мелитуса и артеријске хипертензије.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања уз осврт на претходно спроведена истраживања других аутора из ове области. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података из доступне литературе.

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

Хронична болест бубрега представља један од главних здравствених проблема у целом свету. Подаци показују да учесталост ESRD (енг. *end-stage renal disease*) прогресивно расте широм света у последњих двадесет година. Важно је напоменути да је Србија међу европским земљама са већом учесталости хроничних бубрежних болести-CKD (енг. *chronic kidney disease*) и ESRD. Најчешћи облик терапије хроничне болести бубрега је хемодијализа. Међутим, код пацијента на дуготрајној хемодијализи често се развијају компликације, као што су кардиоваскуларни, неуролошки и метаболички поремећаји. 30% до 50% пацијената са ESRD на хемодијализи умире од срчаних компликација, укључујући конгестивну срчану инсуфицијенцију, хипертрофију леве коморе, поремећај срчаног ритма и плућну хипертензију. Иако је неколико фактора ризика укључено у развој кардиоваскуларних компликација код пацијената са CKD и ESRD укључујући запаљење, оксидациони стрес, ендотелну дисфункцију и васкуларну калцификацију, постоји мало осетљивих биомаркера који су значајни не само у патогенези бубрежне болести и њеној прогресији у ESRD, већ и у појави озбиљних кардиоваскуларних компликација.

Галектин 3 је једини репрезентативни химерни тип из породице галектина, који формира пентамерну структуру на површини ћелије након везивања за гликопротеине или гликолипиде. Резултати бројних студија су показали да галектин 3 игра значајну улогу у фибрози, запаљењу и пролиферацији. Повећани нивои галектина 3 у циркулацији су повезани са различитим болестима, укључујући рак, имунолошке поремећаје и кардиоваскуларне болести. Два најчешћа локуса полиморфизма појединачног нуклеотида (енгл. *single nucleotide polymorphism*, SNP) лоцирана су на хромозому 14 у егзону LGALS3, а то су варијанте rs4644 и rs4652. Варијанта rs4644 +191 C>A замењује хистидин пролином на остатку 64, док варијанта rs4652 +292 A>C мења треонин на остатку 98 у пролин. Галектин 3 игра значајну улогу у акутној реналној инсуфицијенцији као и у развоју хроничне реналне инсуфицијенције. Студије на животињским моделима сугеришу да су експресије галектина 3 значајно повећане и код исхемијских и код токсичних типова акутне реналне инсуфицијенције, и да играју важну улогу у акутном тубуларном оштећењу и следећој фази регенерације. Резултати мета-анализе сугеришу да високи нивои галектина 3 могу повећати ризик од морталитета свих узрока и кардиоваскуларних догађаја код пацијената са хроничном реналном инсуфицијенцијом, међутим, то вероватно није сензитиван биомаркер за исходе код пацијената на хемодијализи. Такође, показано је да галектин 3 може да укаже на појединце са ризиком од развоја хроничне реналне инсуфицијенције много година пре клиничке манифестације болести. У

мултиваријабилном Cox пропорционалном моделу опасности, нивои галектина 3 изнад граничне вредности су остали независни предиктор свих узрока морталитета, што сугерише да је галектин 3 независни предиктор морталитета код пацијената на хемодијализи.

Према сазнањима аутора докторске дисертације тренутно не постоји студија која посебно испитује корелацију полиморфизама галектин 3 гена са ризиком и прогнозом терминалне фазе реналне инсуфицијенције.

### **2.3. 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", "KoBSON", "PubMed" и "Google Scholar", уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*Galectin 3*“, „*Polymorphisms*“, „*End-stage of renal disease*“, „*Diabetes mellitus*“ и „*Arterial hypertension*“ нису пронађене студије сличног дизајна. Сходно томе, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Зорана Ковачевића под називом „**Полиморфизми гена за галектин-3 код болесника у терминалној фази реналне инсуфицијенције**“ представља резултат оригиналног научног рада.

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

#### **A. Лични подаци**

Кандидат Зоран Ковачевић је рођен 12.03.1974. године у Шапцу. Основну и средњу школу (Гимназија) је завршио у Шапцу. Медицински факултет, Универзитета у Крагујевцу је уписао школске 1993/94 године (основне студије медицине, доктор медицине), а на истом је дипломирао 1999. године са просечном оценом 8,11. Специјалистички испит из области Интерне медицина положио је 2007. године на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу са оценом 5, чиме је стекао звање специјалисте интерне медицине. Школске 2008/09 године је уписао Докторске академске студије на Медицинском факултету, Универзитета у Крагујевцу, а усмени докторски испит је положио 2011. године са оценом 10. Ужу специјализацију из области нефрологије је уписао школске 2016. године и успешно завршио 2018. године. У октобру 2020. године Министар здравља Републике Србије доделио му је назив Примаријус. Радно искуство је започео на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу као сарадник на предмету Клиничка и експериментална фармакологија, а затим у КЦ Крагујевац, Центар за ургентну медицину и на Интерној клиници – Центар за гастроентерохепатологију. Од 2021. године је стално запослен на Клиници за нефрологију и дијализу, УКЦ Крагујевац. Кандидат је аутор више оригиналних научних радова објављених у часописима индексираним на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

## **Б. Списак објављених радова**

1. **Kovacevic Z**, Lazarevic T, Maksimovic N, Grk M, Volarevic V, Gazdic Jankovic M, Djukic S, Janicijevic K, Miletic Kovacevic M, Ljujic B. Galectin 3 (LGALS3) Gene Polymorphisms Are Associated with Biochemical Parameters and Primary Disease in Patients with End-Stage Renal Disease in Serbian Population. *J Clin Med.* 2022; 11:3874, **M21**
2. **Kovačević Z**, Cvetković O, Janićijević K, Janićijević Petrović M, Cvetković M, Zornić N. The clinical analysis of peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Srpski Arhiv za celokupno lekarstvo* 2021; 149 (5-6):282-7, **M23**
3. Lazarević T, Petrović D, Novković Lj, Janićijević K, Janićijević Petrović M, Vujić A, Ljujić B, Sazdanović M, **Kovačević Z**. Assessment of volemia status in ultrasound examination of the inferior vena cava and spectroscopic bioimpedance in hemodialysis patients. *Vojno sanitetski pregled* 2022; 79 (5):456–64, **M23**

### **2.5. 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 кандидата Зорана Ковачевића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви студије, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Референце. Написана је на 113 страна и има 5 слика, 3 графика и 8 табела. Поглавље „Референце“ садржи 465 цитиране библиографске јединице из иностраних и домаћих стручних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Зорана Ковачевића под називом „Полиморфизми гена за галектин-3 код болесника у терминалној фази реналне инсуфицијенције“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

### **2.6. Научни резултати докторске дисертације**

1. Није било значајне разлике између учесталости алела полиморфизама Gal-3 код пацијената са TFR1 и контролних субјеката.
2. Анализа хаплотипа гена LGALS3 (rs4644, rs4652 и rs11125) је показала да је присутан хаплотипски блок између три испитивана полиморфизма. Највећа учесталост се уочава код САА хаплотипа, са чак 63%, затим следи учесталост хаплотипа АСА са 22%, потом учесталост хаплотипа АСТ са 11%, и хаплотип ССА са најмањом учесталошћу од 4%.
3. Три биохемијска параметра су показала статистичку повезаност са дефинисаним полиморфизмима Gal-3 гена: хемоглобин, JGF и паратиroidни хормон.
4. Пацијенти са TFR1 са LGALS3rs4644 CC и rs4652 AA генотиповима су имали 5 и 3 пута већи ризик за нижи хемоглобин, респективно (<103 g/L).

5. Бинарна логистичка регресија је показала да ниска JGF зависи од генотипа LGALS3rs11125, при чему пацијенти са TFR1 са генотипом LGALS3rs11125 AA имају око четири пута већи ризик за смањену филтрацију.
6. Пацијенти са TFR1 са LGALS3 rs4644 CA генотиповима су имали око 3,5 пута, респективно, већи ризик за виши ниво паратиroidног хормона ( $> 151,1$  pg/mL).
7. Није било повезаности ризика са генотиповима LGALS3 за остале биохемијске параметре.
8. САА хаплотип је био значајно чешћи код пацијената са дијабетесом, док је АСА хаплотип био чешћи код пацијената који немају дијабетес.
9. САА хаплотип је био протективан против хипертензије.
10. АСТ хаплотип је био чешћи код пацијената са ниском JGF.
11. Међу пацијентима са нормалним нивоом РТН, САА хаплотип је био чешћи него код пацијената са нижим РТН, док је АСТ хаплотип био значајно чешћи код пацијената са ниским РТН.
12. САА хаплотип је био чешћи код пацијената са ниским нивоом хемоглобина него код пацијената са нормалним нивоом хемоглобина, док је АСТ хаплотип био чешћи код пацијената са нормалним хемоглобином.
13. Код пацијената са TFR1 показана је висока инциденца хипертензије (49,15%), полицистичне болести бубрега (25,9%) и дијабетес мелитуса (25%) код пацијената са TFR1.
14. Заступљеност LGALS3rs4644 CC генотипа статистички значајно је највећа у групи пацијената са дијабетес мелитусом, заступљеност LGALS3rs4644 CA генотипа у групи пацијената са хипертензијом, док је заступљеност LGALS3rs4644 AA генотипа највећа код пацијената са полицистичном болешћу бубрега.
15. Заступљеност LGALS3rs4652 CC генотипа статистички значајно највећа у групи пацијената са дијабетес мелитусом, заступљеност СА алела у групи пацијената са хипертензијом, док је заступљеност AA генотипа највећа код пацијената са полицистичном болешћу бубрега.
16. За LGALS3rs11125 на није било статистички значајне разлике у заступљености било која 3 LGALS3rs11125 генотипа међу пацијентима са различитом примарном болешћу.
17. Бинарна логистичка регресија је показала да пацијенти који су имали LGALS3rs4644 CC и rs4652 AA генотип, имали су 3.2 и 10 пута већи ризик од развоја дијабетес мелитуса.
18. Додатно, бинарна логистичка регресија је показала да пацијенти са LGALS3 rs4644 AA генотипом имају 6,5 пута мањи ризик од развоја артеријске хипертензије
19. Није било повезаности ризика између различитих типова примарне болести и генотипова LGALS3 rs11125.

## 2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати овог истраживања дају оригинални и важан допринос разумевању повезаности генотипови LGALS3 rs4644 CC и rs4652 AA са већим ризиком за ниже

вредности хемоглобина, виши ниво паратиroidног хормона, као и појаву дијабетес мелитуса и артеријске хипертензије код пацијента који болују од TFR1-је. Одређивање SNP полиморфизама генотипова LGALS3 rs4644 CC и rs4652 AA може бити корисно за идентификацију пацијената са терминалном фазом реналне инсуфицијенције са лошом прогнозом, посебно за дијабетес мелитус и артеријску хипертензију. Галектин-3 може бити мета фармакотерапије за спречавање прогресије и компликација код пацијената са терминалном фазом реналне инсуфицијенције.

## **2.8. Начин презентовања резултата научној јавности**

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на *SCI* листи (категорија M20).

**Kovacevic Z, Lazarevic T, Maksimovic N, Grk M, Volarevic V, Gazdic Jankovic M, Djukic S, Janicijevic K, Miletic Kovacevic M, Ljujic B. Galectin 3 (LGALS3) Gene Polymorphisms Are Associated with Biochemical Parameters and Primary Disease in Patients with End-Stage Renal Disease in Serbian Population. J Clin Med. 2022; 11:3874, M21**

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Зорана Ковачевића под називом „**Полиморфизми гена за галектин-3 код болесника у терминалној фази реналне инсуфицијенције**“, сматра да је истраживање базирано на актуелним сазнањима и одговарајућој методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено. Добијени резултати су јасни, прегледни и добро продискутовани.

Комисија сматра да докторска дисертације кандидата Зорана Ковачевића, под менторством проф. др Биљане Љујић и проф. др Татјане Лазаревић, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја са аспекта разумевања повезаности полиморфизама гена за галектин-3 код болесника у терминалној фази реналне инсуфицијенције.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Полиморфизми гена за галектин-3 код болесника у терминалној фази реналне инсуфицијенције**“ кандидата Зорана Ковачевића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.



## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

**др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник



Prof. Univ. dr. sci. med.  
Aleksandar ĐUKIĆ  
Internista - endokrinolog

**др Марина Милетић Ковачевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета  
у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан



**др Нела Максимовић**, ванредни професор Медицинског факултета  
Универзитета у Београду за ужу област Хумана генетика, члан



У Крагујевцу, 10.11.2022. године