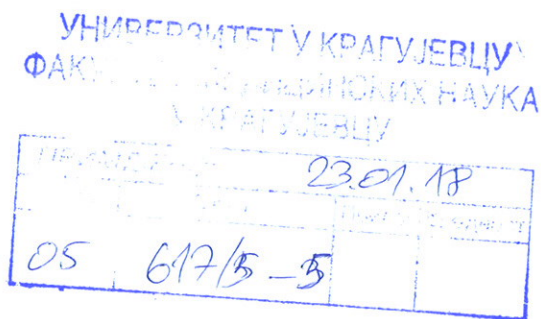


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



**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 11.01.2018. године, одлуком бр. IV-03-1209/18 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Значај мерења концентрације протеина Клара ћелија у серуму код деце са атопијском конституцијом“ кандидата др Невенке Илић, у следећем саставу:

1. Проф. др Иван Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник
2. Проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан
3. Проф. др Гордана Радосављевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Невенке Илић 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 Невенке Илић под насловом „Значај мерења концентрације протеина Клара ћелија у серуму код деце са атопијском конституцијом“, урађена под менторством проф. др Небојше Арсенијевића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, и проф. др Александре Томић-Лучић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, представља оригиналну студију која се бави испитивањем значаја мерења концентрације протеина Клара ћелија у серуму код деце са атопијском конституцијом, у односу на индивидуалне карактеристике, различите фенотипове испољених респираторних болести, хуморални одговор према респираторном синцицијалном вирусу (енгл. *Respiratory syncytial virus*, RSV) и концентрације укупних имуноглобулина Е (енгл. *Immunoglobulin E*, IgE), еозинофилног катјонског протеина (енгл. *Eosinophil Cationic Protein*, ECP), лимфопоетина строме тимуса (енгл. *Thymic stromal lymphopoietin*, TSLP), интерлеукина-10 (енгл. *Interleukin-10*, IL-10) и фактора трансформације раста- бета 1 (енгл. *Transforming growth factor- beta 1*, TGF- $\beta$ 1).

## 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: "*Clara cell protein*", "*children*" и "*allergy*", утврђено је да постоје студије сличног методолошког приступа, у којима је мерена концентрација протеина Клара ћелија у серуму, на значајно мањем броју деце старијег узраста или одраслих особа, али нису пронађене студије сличног дизајна (мерење концентрације протеина Клара ћелија у серуму код деце узраста до две године са атопијом дефинисаном на основу повишених концентрација специфичних имуноглобулина Е, и различитим респираторним фенотиповима уз мерење биомаркера RSV инфекције, ефекторског алергијског одговора (укупни IgE и ECP), дефекта баријера (TSLP) и имунорегулације (IL-10 и TGF- $\beta$ 1), са лонгитудиналним праћењем испитиване групе до узраста од седам година). На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Невенке Илић под називом „Значај мерења концентрације протеина Клара ћелија у серуму код деце са атопијском конституцијом“, представља резултат оригиналног научног рада.

Клара ћелије су матичне ћелије епитела плућа које диференцирају у мукоцилијарни епител, а одговорне су за обнављање и регенерацију епитела у бронхиолама. Протени Клара ћелија (енгл. *Clara cell protein*, CC16) остварује анти-инфламацијски ефекат на респираторни епител, а његова концентрација у серуму пропорционална је броју Клара ћелија у плућима. Хронично оштећење редукује пролиферативни потенцијал Клара ћелија и индукује редукцију анти-инфламацијског потенцијала на респираторном епителу који је удружен са трансдиференцијацијом Клара ћелија у ћелије које продукују мукус. У астми постоји прогресивно епително оштећење у малим дисајним путевима, где се код људи налази и највећи број Клара ћелија, па се сматра да ове ћелије играју значајну улогу у патогенези астме. Астма је најчесталија хронична болест у дечијем узрасту, за коју тренутно нема

лекова који би могли спречити настанак болести. Због тога су изузетно значајне лонгитудиналне студије, започете у узрасту у коме се паралелно одвијају процеси развоја плућа и развоја имунског система, како би се дефинисали патогенетски механизми различитих респираторних фенотипова, утврдили биомаркери ризика за развој астме у старијем узрасту и евентуално идентификовали нови начини заустављања генезе астме у оквиру примарне превенције током раног детињства.

Ова студија је указала на различите патофизиолошке механизме одговорне за испољавања различитих респираторних фенотипова како у узрасту до две године, тако и у узрасту од седам година. Значај функције Клара ћелија утврђен је у генези астме код женске деце, као и постојању фенотипа акутног визинга у предшколском узрасту код мушке деце, док је еозинофилна инфламација код деце без атопије повезана са постојањем хроничне опструктивне болести у седмој години живота. Концентрације СС16 у серуму  $\leq 4,8$  ng/ml могу указивати на постојање атопије код деце узраста 8-24 месеца, а концентрације  $\leq 3,4$  ng/ml на испољавање хиперреактивности бронхијалног стабла која је удружена са упалом плућа и хроничним визингом код деце са атопијом. Код деце без атопије мале концентрације СС16 у узрасту 5-7 месеци удружене су са испољавањем акутног визинга у прве две године живота, али могу бити и предиктор испољавања акутног бронхитиса код мушке деце у узрасту од седам година. Овакви резултати указују на значај матичних ћелија не само у регенерацији епитела након актуелног оштећења плућа, већ и на потребу усмеравања нових истраживања примене матичних ћелија или њихових деривата у превенцији респираторних болести код деце.

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

### А. Лични подаци

Невенка Илић је рођена 24.08.1969. године у Пожаревцу. Основну школу „Јован Поповић“ и средњу Медицинску школу „Сестре Нинковић“ завршила је у Крагујевцу. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписала је 1988/89. године, а дипломирала 1994. године, са просечном оценом 9,10 (девет и 10/100) . У периоду од 1995. до 1997. године запослена је на Медицинском факултету као сарадник на пројекту. Специјалистичке студије из области Педијатрија уписује 1996. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду, и од 1997. године ради као лекар на специјализацији у Педијатијској клиници, КЦ Крагујевац. Специјалистички испит из Педијатрије положила је у новембру 2000. године, а магистарску тезу из области Неуронаука под називом „Одређивање гестационе старости неонатуса методом трансфонтанеларне неуросонографије“ одбранила је 2005. године. У периоду од 2003. до 2006. године ради на месту директора приватне Специјалне болнице за интерну медицину „*Nova Vita*“ у Београду, а у периоду од 2006. до 2007. године власник је приватне педијатријске ординације „Чика Јова Змај“ у Крагујевцу. Докторске академске студије, изборно подручје Имунологија, инфекција и инфламација, уписала је 2007. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. Од 2008. године ради у Институту за јавно здравље Крагујевац на пословима лекара на дијагностици алергија, а 2010. године уписује специјалистичке студије из Имунологије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу које завршава 2014. године, после чега у Институту за јавно здравље Крагујевац ради на пословима лекара специјалисте Имунологије. Од 2016. године је шеф Одељења за имунологију и алергологију Института за јавно здравље у Крагујевцу.

Аутор је и коаутор више радова у часописима од међународног и националног значаја са рецензијом. Збирни импакт фактор радова је 7,07 у М20 категорији.

Тема докторске дисертације под називом „Значај мерења концентрације протеина Клара ћелија у серуму код деце са атопијском конституцијом“, представља резултат

оригиналног научног рада, прихваћена је 2017. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

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

1. **Ilić N**, Mihailovic N. Serum Clara cell protein and atopic phenotype in children up to 2 years of age. J Clin Lab Anal. 2017. doi: 10.1002/jcla.22151. **M23**
2. Relić T, **Ilić N**, Kostić G, Jovanović D, Tambur Z, Lazarević I. Respiratory syncytial virus infection and bronchial hyperreactivity in children up to two years of age in correlation with atopy. Vojnosanit Pregl. 2016;73(1):59-65. **M23**
3. Jovanovic D, **Ilić N**, Miljković-Selimović B, Djokic D, Relic T, Tambur Z, Doder R, Kostic G. Campylobacter jejuni infection and IgE sensitization in infant up to two years of age. Vojnosanit Pregl 2015; 72 (2): 140-147. **M23**

#### **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 Невенке Илић написана је на 171 страни и садржи следећа поглавља: увод, циљеве истраживања, испитаници, материјал и методе, резултате, дискусију, закључак и литературу.

У уводном делу кандидат је, цитирајући релевантну литературу, детаљно описао Клара ћелије као матичне ћелија плућа, и њихов значај у обнављању и регенерацији респираторног епитела после оштећења, као и карактеристике имунског одговора код деце, алергије, фенотипове респираторних болести и повезаност концентрације протеина Клара ћелија и астме код старије деце и одраслих.

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. Ово поглавље реализовано је кроз следеће делове: 1) Врста студије, 2) Популација која се истражује, 3) Узроковање – лабораторијске анализе: одређивање CC16 у серуму, укупних IgE, ECP, TSLP, IL-10 и TGF- $\beta$ 1, као и IgA, IgG специфичних за RSV, и извор података о болестима доњих дисајних путева у прве две године и у седмој годни живота, 4) Варијабле које се мере, 5) Снага студије, 6) Статистичка обрада података, 7) Етички принципи.

Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани. Код деце са атопијом концентрације CC16 у серуму се смањују са узрастом, док се код деце без атопије повећавају, па  $CC16 \leq 4,8$  ng/ml указује на постојање атопије у узрасту од 8-24 месеца. Смањење CC16 код деце са атопијом утврђено је код деце женског пола, деце која нису на природној исхрани, која немају алергију у породици, али и у подгрупи мушке деце која имају алергију мајке. Хиперреактивност бронхијалног стабла у узрасту до две године код деце са атопијом праћена је малим концентрацијама CC16 ( $\leq 3,4$  ng/ml) које 5,7x повећавају ризик од постојања пролонгираног тока визинга у трајању три и више месеци. Међутим, код деце без атопије велике концентрације CC16 ( $\geq 6,0$  ng/ml) представљају маркер хроничног тока визинга код деце без атопије. Негативна корелација TSLP и CC16 у узрасту до две године утврђена је код деце са атопијом, што је код деце без атопије присутно само при статистичкој елиминацији IL-10. Мале концентрације IL-10 и велике концентрације TGF- $\beta$ 1 код деце без атопије, повезане су са концентрацијама CC16  $\leq 2,9$  ng/ml у узрасту до две године. Код мушке деце без атопије мале концентрације CC16 у узрасту 5-7 месеци и изостанак пораста CC16 у RSV инфекцији удружен је са већим ризиком од испољавања акутних бронхитиса и у предшколском узрасту. Код мушке деце са атопијом предиктори испољавања акутног визинга у седмој години живота су  $CC16 \leq 4,3$  ng/ml и  $TGF-\beta 1 \geq 27,5$

ng/ml измерени у узрасту 5-7 месеци. Код женске деце велика концентрација протеина Клара ћелија  $\geq 6,8$  ng/ml у узрасту 5-7 месеци и мала концентрација ( $\leq 2,9$  ng/ml) у узрасту 8-24 месеца представља предиктор испољавања астме у седмој години живота. На ризик од испољавања хроничног опструктивног бронхитиса који је у узрасту од 7 година испољен само код деце без атопије указује концентрација ECP  $\geq 25,7$   $\mu$ g/l у узрасту до две године.

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, па чак и опречних података о значају Клара ћелија и концентрација њиховог протеина у генези астме и других респираторних болести код деце. Утврђена повезаност протеина Клара ћелија са еозинофилном активацијом, TSLP и имунорегулаторним цитокинима која до сада није истраживана образложена је из аспекта могућих патоимунолошких механизма хроничних респираторних болести који су описани у литератури. При томе су наведени ставови из најзначајнијих оригиналних и ревијских научних радова поменуте области.

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 Невенке Илић под насловом „Значај мерења концентрације протеина Клара ћелија у серуму код деце са атопијском конституцијом“, по обиму и квалитету израде одговара пријављеној теми дисертације.

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

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

- 1) Код деце са атопијом концентрације CC16 у серуму се смањују са узрастом, док се код деце без атопије повећавају, па  $CC16 \leq 4,8$  ng/ml указује на постојање атопије у



- узрасту од 8-24 месеца. Смањење CC16 код деце са атопијом утврђено је код деце женског пола, деце која нису на природној исхрани, која немају алергију у породици, али и у подгрупи мушке деце која имају алергију мајке.
- 2) Акутни визинг код мушке деце без атопије повезан је са малим концентрацијама CC16 у узрасту 5-7 месеци, када постоји негативна корелација CC16 и броја ринитиса, али позитивна корелација CC16 и броја акутних визинга. CC16 у серуму расте са порастом IgA према RSV.
  - 3) BHR (енгл. *bronchial hyperresponsiveness*) фенотип код деце са атопијом удружен је са малом концентрацијом CC16 у серуму ( $\leq 3,4$  ng/ml), док је код деце без атопије удружен са еозинофилном активацијом (ECP  $\geq 12,4$   $\mu$ g/l). CC16  $\leq 3,4$  ng/ml за 5,7x повећава ризик од континуираног визинга у трајању од 3 и више месеци код деце са атопијом, док CC16  $\geq 6,0$  ng/ml за 4,3x повећава ризик од испољавања истог фенотипа код деце без атопије.
  - 4) И у групи деце са атопијом и без атопије акутни визинг је праћен повећањем укупних IgE, хронични визинг је удружен са RSV инфекцијом, али је упала плућа код деце са атопијом удружена са малим концентрацијама CC16 и TGF- $\beta$ 1, док је код деце без атопије удружена са порастом IL-10 и TSLP.
  - 5) И у групи деце са атопијом и у групи деце без атопије постоји пораст TSLP удружен са порастом IL-10. Код деце са атопијом постоји негативна корелација TSLP и CC16, што је код деце без атопије то присутно само при статистичкој елиминацији IL-10. Код деце са атопијом статистичка елиминација IL-10 удружена је са порастом TGF- $\beta$ 1 уз пораст ECP, као и са смањењем TGF- $\beta$ 1 уз пораст TNF- $\alpha$ .
  - 6) Није утврђена разлика у учесталости болести доњих дисајних путева у 7. години живота у односу на атопију. Предиктор дијагнозе астме у 7 години код женске деце је CC16  $\geq 6,8$  ng/ml у узрасту 5-7 месеци и CC16  $\leq 2,9$  ng/ml у узрасту 8-24 месеца. Предиктор хроничног бронхитиса који је у узрасту од 7 година испољен само код

деце без атопије је  $ECP \geq 25,7 \mu\text{g/l}$  у узрасту до две године. На ризик од испољавања акутног бронхитиса у 7 години, код мушке деце без атопије указује  $CC16 \leq 3,7 \text{ ng/ml}$ , без пораста у РСВ инфекцији. На ризик од испољавања акутног бронхитиса у 7 години, код мушке деце са атопијом у узрасту 5-7 месеци указује  $CC16 \leq 4,3 \text{ ng/ml}$  и  $TGF-\beta 1 \geq 27,5 \text{ ng/ml}$ .

- 7) Деца која су била без болести доњих дисајних путева и без RSV инфекције у прве две године живота, али су испољила болест у 7 години имала су  $TGF-\beta 1 \geq 19,8 \text{ ng/ml}$  и  $ECP \geq 7,6 \mu\text{g/l}$  у прве две године, а без податка о алергији у породици. Слабост TH2 одговора у RSV инфекцији код мушке деце повезан је са испољавањем акутног визинга, а код женске деце са испољавањем кашља у 7. години живота, док еозинофилна активација у РСВ инфекцији код женске деце у узрасту 8-24 месеца повећава ризик од испољавања акутног бронхитиса у 7 години.

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

Промена концентрације протеина Клара ћелија утврђена је у три главна фактора и то:

1) смањење концентрације  $CC16$  у серуму које је удружено са смањењем  $TGF-\beta 1$  уз повећање укупних IgE и ECP (код деце са атопијом), 2) смањење концентрације  $CC16$  у серуму уз повећање TSLP, 3) повећање концентрације  $CC16$  код деце без атопије и без астме у породици. Мала концентрација протеина Клара ћелија у узрасту 8-24 месеца бити маркер атопије и испољавања хиперреактивности бронхијалног стабла удруженог са упалом плућа и хроничним визингом код деце са атопијом, као и предиктор испољавања астме у седмој годни живота код женске деце. Код мушке деце мала концентрација протеина Клара ћелија удружена је са испољавањем акутног визинга у узрасту 5-7 месеци, а може бити и предиктор акутног бронхитиса у узрасту од седам година. Прецизно рано утврђивање ризичних група деце за испољавање болести доњих дисајних путева у предшколском узрасту основ је за

будуће интервентно-истраживачке пројекте на превенцији хроничних респираторних болести код деце.

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

Резултати ове докторске дисертације објављени су у међународном часопису, категорије M23 са импакт фактором 1,521:

**Илић Н, Миловић Н.** Serum Clara cell protein and atopic phenotype in children up to 2 years of age. J Clin Lab Anal. 2017. doi: 10.1002/jcla.22151.

## ЗАКЉУЧАК

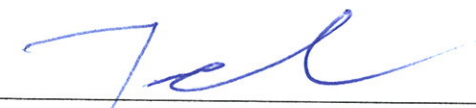
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Невенке Илић под насловом „Значај мерења концентрације протеина Клара ћелија у серуму код деце са атопијском конституцијом“ на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно 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 и третиране проблематике.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата др Невенке Илић, урађена под менторством проф. др Небојше Арсенијевића и проф. др Александре Томић-Лукић, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја за разумевање улоге протеина Клара ћелија у развоју различитих фенотипова болести доњих дисајних путева код деце.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Значај мерења концентрације протеина Клара ћелија у серуму код деце са атопијском конституцијом“ кандидата др Невенке Илић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

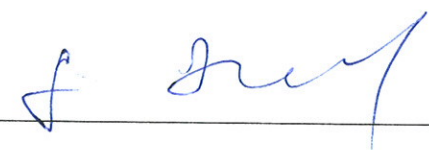
## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Иван Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник



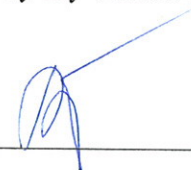
---

Проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан



---

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



---

Крагујевац, 11.01.2018.године