

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАУЧНО-НАСТАВНОМ ВЕЋУ

Датум: 17.09.18			
Ср. бр.	Број	Према Већу	Број
05	100462-2		

### 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-449/43 од 06.06.2018.године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Милене Јовановић, под називом: **"Параметри инфламације и когнитивне функције код болесника са хроничном болешћу бубрега"**

Чланови Комисије су:

1. проф. др Владимир Јањић, ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник
2. проф. др Драгана Игњатовић Ристић, редовни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан
3. доц. др Мирјана Мијушковић, доцент Медицинског факултета ВМА, Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Интерна 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

Др Милена Јовановић, рођена 03.03.1989. године у Параћину, завршила основну школу ОШ "Бранко Крсмановић" у Доњој Мутници са одличним успехом 2002. године. Након тога уписује средњу школу "Гимназија Параћин", коју завршава 2007. године са одличним успехом. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписује школске 2007/2008. године који завршава у року, 2012/2013. године са просеком 8.82. Школске 2013/2014. године уписује Докторске академске студије, смер Неуронауке. Усмени докторски испит полаже 20.09.2017. године са оценом 9. Стручно усавршавање започиње у Центру за нефрологију и дијализу 2014. године. Од новембра 2016. године је на волонтерској специјализацији Интерне медицине.

#### 2.1.1. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: **"Параметри инфламације и когнитивне функције код болесника са хроничном болешћу бубрега"**

**Предмет:** Испитивање утицаја системске инфламације изражене кроз цитокине представнике типова имунског одговора, регулаторних цитокина и цитокина нових маркера инфламације на когнитивне функције и неуропластичност болесника са хроничном болешћу бубрега изражене преко могућег неуротрофичког фактора.

**Хипотеза:** Системска инфламација значајно утиче на когнитивне функције и неуропластичност код болесника са хроничном бубрежном болешћу, што постаје очигледно од умерено тешког стадијума ове болести, и тиме нарушава квалитет живота и лечења ових болесника.

## 2.2. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини у часопису М51 категорије у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву теме докторске дисертације:

**Jovanovic M, Todorovic Z, Milovanovic D, Draskovic B, Todorovic A, Petrovic D.** Analysis of risk factors for development of cognitive disorders in maintenance hemodialysis patients – pilot study. Ser J Exp Clin Res. DOI: 10.1515/SJECR-2016-0090.

## 2.3. Преглед стања у подручју истраживања

Хронична болест бубрега је стање неповратног оштећења ткива бубрега, које постепено доводи до оштећења свих његових функција: екскреторних, метаболичких и ендокриних. Предвиђања о оптерећености популације у САД говоре о благом повећању преваленце у популацији старости од 30-65 година, са 13,2% на 16,7% у 2030. години; док је за популацију старију од 65 година предвиђен тренд благог опадања, са 39,6% на 37,8% у 2030. години. За постављање дијагнозе хроничне болести бубрега потребно је да буду испуњени следећи услови: постојање оштећења грађе и/или функције бубрега које је присутно најмање три месеца: албуминурија ( $\geq 30$  mg/дан); протеинурија ( $\geq 300$  mg/дан); патолошки седимент урина, поремећај електролита услед тубулских поремећаја; смањена јачина гломерулске филтрације. На основу јачине гломерулске филтрације, хронична болест бубрега дели се на пет стадијума ( 1 -  $\geq 90$ ; 2 - 60-89; 3 - 59-30; 4 - 29-15; 5 -  $<15$ ). Започињање терапије хемодијализом индиковано је код болесника у петом стадијуму хроничне болести бубрега са уремијом, нерегулисаним волуменом течности и крвним притиском, уз поремећај стања ухрањености. Уремијски синдром може изазвати мождани органски психосиндром, па и трајне измене у когнитивној сфери и понашању болесника. Когнитивне функције болесника на хемодијализи су измењене у односу на здраву популацију, и то у следећим доменима: егzekутивним функцијама, говору, одложеном памћењу и оријентацији у времену и простору. Код болесника са хроничном болешћу бубрега иницијално доминира тип-2 имунског одговора, што се мења приликом почетка лечења хроничним хемодијализама. Са почетком лечења хроничним хемодијализама, имунски одговор из типа-2 прелази у тип-1 и тип-17, уз повишене концентрације

регулаторних цитокина. Gal-3 може имати улогу у когнитивном паду болесника са хроничном болешћу бубрега и оних који се лече редовним хемодијализама пошто је потврђена његова улога у патогенези неуроинфламације у Алцхајмеровој деменцији. Недавна сазнања о секретовању можданих неуротрофичких фактора (brain derived neurotrophic factor - BDNF) и у периферним ткивима и интеракцијама цитокина са BDNF, указују на могућност да се хемодијализним поступком може утицати на његове серумске и плазматске нивое, па последично и на когницију. Код болесника који се лече редовним хемодијализама серумски ниво BDNF-а је значајно виши у односу на здраву популацију. Забележено је смањење серумског нивоа BDNF-а након једне хемодијализе, док на ниво BDNF-а у плазми хемодијализа нема утицај. BDNF је у крви локализован у тромбоцитима. Код болесника који се лече хемодијализама постоји релативна тромбоцитопенија што може делимично објаснити нижу концентрацију BDNF-а у серуму код ових болесника након хемодијализе.

#### **2.4. Значај и циљ истраживања**

##### **Значај студије**

Због тенденције пораста преваленце хроничне болести бубрега, превасходно у популацији средње старости, радно активне, упоредо расте и преваленца когнитивних поремећаја која директно нарушава квалитет живота ових болесника. Поред квалитета живота болесника, са когнитивним поремећајима значајно се нарушава и квалитет лечења услед мање способности разумевања и извршавања налога и плана лечења од стране болесника. Док је хронична бубрежна болест обољење које озбиљно скраћује животни век, уз придодате когнитивне поремећаје он је додатно скраћен.

Савремена сазнања имунопсихијатрије указују и да хемодијализни поступак није могуће више сагледавати као просту замену крви уз елиминацију токсина, већ и као губитак молекула који имају улогу у очувању когниције болесника на хемодијализи. Превазиђен је концепт мозга као имунски привилегованог места, те постоји основана потреба да се додатно истраже инфламаторне и когнитивне карактеристике популације болесника који се лече хемодијализом.

Поред свих наведених разлога, потребно је подићи свест о когнитивним поремећајима у овој популацији болесника, да би могли бити препознати на време или превенирани, у циљу што бољег третмана оболелих и прављења стратегија за превенцију за будуће генерације.

## Циљ студије

Основни циљ истраживања је да испита утицај системске инфламације на когнитивне функције и неуропластичност код болесника са хроничном болешћу бубрега.

У складу са основним циљем постављени су следећи задаци:

1. Утврдити повезаност когнитивних поремећаја са цитокинима представницима типова имунског одговора, регулаторних цитокина, цитокина нових маркера инфламације и можданог неуротрофичког фактора код болесника са хроничном болешћу бубрега.
2. Утврдити да ли постоје разлике у имунском одговору између болесника у различитим стадијума хроничне болести бубрега, као и постојање разлика између контролне групе здравих и болесника са хроничном болешћу бубрега.
3. Утврдити да ли постоје разлике у стандардним лабораторијским параметрима међу групама болесника са хроничном бубрежном болешћу и здравих, као и могућу предиктивну вредност неког од параметара за лошије когнитивне функције.
4. Утврдити да ли отпочињање лечења хемодијализом утиче на имунски одговор и да ли та промена има утицаја на когнитивне функције и неуропластичност код ових болесника.

## 2.5. Веза неистраживања са досадашњим истраживањима

Хронична болест бубрега је стање неповратног оштећења ткива бубрега, које постепено доводи до оштећења екскреторних, метаболичких и ендокриних функција. За постављање дијагнозе хроничне болести бубрега потребно је: постојање оштећења грађе и/или функције бубрега које је присутно најмање три месеца, поремећај електролита услед тубулских поремећаја; смањена јачина гломерулске филтрације. На основу јачине гломерулске филтрације, хронична бубрежна слабост се дели на пет стадијума. Започињање терапије хемодијализом индиковано је код болесника у петом стадијуму хроничне болести бубрега са уремијом, нерегулисаним волуменом течности и крвним притиском, уз поремећај стања ухрањености. Когнитивне функције болесника на хемодијализи су измењене у односу на здраву популацију, и то у егzekутивним функцијама, говору, одложеном памћењу и оријентацији у времену и простору. Когнитивни статус се мења у односу на саму хемодијализу према следећем темпу: најгоре функционисање је пре саме хемодијализе и одмах након када је то препознато као акутна когнитивна дисфункција. Најбоље вредности на тестовима за когнитивне функције су 24 сата након завршене хемодијализе. Код ових болесника иницијално доминира тип-2 имунског одговора, што се мења приликом почетка лечења хроничним хемодијализама. Са почетком лечења хроничним хемодијализама, имунски одговор из типа-2 прелази у тип-1 и тип-17, уз повишене концентрације регулаторних цитокина. Узрок ове промене типа

имуског одговора је највероватније контакт са новим антигенима из венских линија, дијализне течности и хемодијализних мембрана. Gal-3 се излучује путем бубрега. Код болесника са оштећењем бубрега, његов ниво у серуму расте. Може се користити као маркер кардиоваскуларног морбидитета, предиктор кардиоваскуларног морталитета, али и може имати улогу у когнитивном паду болесника са хроничном болешћу бубрега и оних који се лече редовним хемодијализама пошто је потврђена његова улога у патогенези неуроинфламације у Алцхајмеровој деменцији. Мождани неуротрофички фактор (brain derived neurotrophic factor - BDNF) се сматра маркером неуропластичности. Његови нивои у серуму су пропорционални онима у централном нервном систему, корелирају са психијатријским обољењима попут депресије, али и са когнитивним функцијама код болесника са шећерном болешћу тип 2 и Паркинсонове болести. Код болесника који се лече редовним хемодијализама серумски ниво BDNF-а је значајно виши у односу на здраву популацију. Регистровано је смањење серумског нивоа BDNF-а након једне хемодијализе, док је плазматски ниво непромењен.

## **2.7. Методе истраживања**

### **Врста студије:**

Истраживање је осмишљено као клиничка, опсервациона, неинтервентна студија. Пре почетка спровођења, истраживање ће бити одобрено од стране надлежног Етичког одбора, Клиничког центра Крагујевац. Болесници ће пре укључивања у студију потписати образац пристанка за учешће у студији.

### **Популација која се испитује:**

Планирано истраживање би обухватило популацију болесника са хроничном болешћу бубрега и оних који започињу лечење редовним хемодијализама у Центру за нефрологију и дијализу, Клиничког центра Крагујевац. Учесници у студији ће бити подељени на оне са хроничном болешћу бубрега, групу болесника који започињу лечење редовним хемодијализама (лече се хемодијализом у временском периоду дуже од три месеца) и контролна група здравих особа, које ће бити упарене према полу и годинама старости. Болесници у различитим стадијумима болести бубрега биће подељени у три групе према клиренсу креатинина на следећи начин: блага - 90-60 ml/min, умерена - 60-30 ml/min и тешка - 30 ml/min.

### **Укључујући и искључујући критеријуми:**

Критеријуми за укључивање пацијената у различитим стадијумима болести бубрега у студију би били следећи: старији од 18 година, са стабилном хипертензијом и гликорегулацијом, болесници који имају неки степен хроничне болести бубрега (потврђен

клиренсом креатинина), престанак на учествовање у студији. Критеријуми за искључивање пацијената у различитим стадијумима хроничне болести бубрега би били следећи: млађи од 18 година, болесници без бубрежне слабости, нестабилна хипертензија и гликорегулација, системске болести везивног ткива, васкулитиси, трудноћа, гломерулонефритиси потврђени биопсијом, болесници са инфекцијама, имunosупресивна терапија, малигнитет, одбијање учествовања у студији.

Критеријуми за укључивање болесника на хемодијализи у студију би били следећи: болесници старији од 18 година, који започињу лечење редовним хемодијализама (најмање три месеца од прве хемодијализе), са стабилном хипертензијом и гликорегулацијом, који су дали сагласност да учествују у студији. Критеријум за искључивање болесника на хемодијализи је већ дијагностикован поремећај когниције од стране психијатра, неуролога или клиничког психолога, са нестабилном хипертензијом и нестабилном гликорегулацијом.

Након дате сагласности болесника за учествовање у студији, код болесника у различитим стадијумима хроничне болести бубрега обавиће се општи физикални преглед и приступиће се узимању кратке анамнезе ради стицања увида у ментално функционисање и евентуалне друге придружене болести. Пре тестирања биће спроведен и неуролошки преглед ради утврђивања присуства меких неуролошких испада. Уколико болесник испуни све укључујуће и ниједан искључујући критеријум, приступиће се когнитивном тестирању и узорковању крви за лабораторијске анализе, као и за мерење серумских концентрација цитокина и мозданог неуротрофичног фактора. Код болесника који почињу лечење редовним хемодијализама након иницијалног општег прегледа и кратке анамнезе, у случају испуњавања свих укључујућих критеријума и ниједног искључујућег, пре прве хемодијализе би ће спроведено когнитивно тестирање и узорковање крви. Тестирање ће бити обављено код ових болесника и после хемодијализе, као и након 24 сата по завршеној хемодијализи.

Биохемијски параметри анализираће се стандардним методама које препоручује IFCC (енгл. International Federation for Clinical Chemistry and laboratory Medicine).

#### **Варијабле које се мере у студији:**

Лабораторијски параметри који ће бити урађени стандардним лабораторијским методама код болесника са хроничном болешћу бубрега (клиренс креатинина, протеинурија, микроалбуминурија, крвна слика, азотемија, протеинограм, гликемија, гликозирани хемоглобин - HbA<sub>1c</sub>, липидограм, јонограм, хепатограм, С-реактивни протеин, интактни паратхормон - iPTH, феремија - јонизовано гвожђе, засићење трансферина гвожђем и феритин). Код болесника који се лече хемодијализама, поред наведених биће одређивани још и: производ солубилитета - СахР, параметри адекватности хемодијализе, као што су URR и Kt/V индекс.

Серумске концентрације цитокина представника различитих типова имунског одговора: типа-1 (IL-2, IL-12), типа-2 (IL-4, IL-10), типа-17 (IL-17) и регулаторних цитокина (IL-6),

нових маркера инфламације (рецептора „мамца“ за IL-33-sST2, Gal-3), као и серумске концентрације BDNF-a ће се одређивати комерцијалним тестом (Enzyme - Linked ImmunoSorbent Assay - ELISA). Издвојени серум пацијената ће се замрзнути на -20°C до извођења анализе. Концентрација цитокина и BDNF-a ће се мерити ELISA методом према утврђеном протоколу произвођача (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

Болесници ће бити тестирани Тестом цртања сата и Монреалском скалом когниције (енгл. Montreal Cognitive Assessment - MoCA). Примена скале траје 10-15 минута, и састоји се од 10 задатака који процењују следеће домене когниције: пажњу и концентрацију, меморију, језик, визуелноконструкционе способности, рачунање и оријентацију. Укупан могући резултат је 30 поена. Добија се једноставним сабирањем бодова који, у виду максималне вредности, стоје поред сваког задатка. Доња гранична вредност износи 26, и свака вредност добијена испод тога изражава тежину поремећаја когниције. Код особа које имају мање од 12 година школовања, на завршни скор се додаје један поен. Скала је валидирана на нашој популацији.

Болесници који се лече хемодијализом биће дијализирани високо-ефикасном хемодијализом, преко синтетске полисулфонске мембране, ултрачистим раствором за хемодијализу, на машинама са добро контролисаном ултрафилтрацијом типа *Fresenius* и *Gambro*.

### **Снага студије и величина узорка**

Процена величине узорка је спроведена на основу резултата о концентрацији мозданог неуротрофичног фактора код болесника са хроничном болешћу бубрега пре и после дијализе [Zoladz JA, Śmigielski M, Majerczak J, Nowak LR, Zapart-Bukowska J, Smoleński O et al. Hemodialysis decreases serum brain-derived neurotrophic factor concentration in humans. *Neurochem Res.* 2012; 37(12):2715-24]. Сходно овим резултатима, средња вредност базалних концентрација је била 2.6 pg/ml а вредности после интервенције су биле 1.5 pg/ml. Прорачун узорка је спроведен коришћењем одговарајућег рачунарског програма са претпоставком следећих улазних параметара: алфа грешка 0.05, снага студије 0.8, стандардна девијација 50% од средње вредности, однос броја испитаника 1:1 и т-тест за два независна узрока, обостраног тестирања. На основу наведеног, израчунат је број од 16 болесника у свакој од студијских група. Овај број је увећан за претпоставку расподеле података који нису нормални од 20 болесника. Укупан број испитаника је утврђен од 100 болесника распоређених у 5 студијских група, према степенима бубрежне слабости

### **Статистичка обрада података**

Комплетна статистичка анализа података ће бити урађена у статистичком компјутерском програму SPSS v.21. Све атрибутивне варијабле ће бити представљене у облику фреквенци појединих категорија, а статистичка значајност између појединих

категорија ће бити тестирана Хи-квадрат тестом. Све континуалне варијабле ће бити представљене у облику средње вредности  $\pm$  стандардне девијације ако се ради о нормалној расподели података, док ће варијабле које не испуњавају ове критеријуме бити приказане у облику медијане са стандардном грешком. Разлике у континуалним варијаблама ће бити тестиране уз помоћ Студентовог т тест за зависне или независне узроке или Mann-Whitny тест или Wilcoxon тест, у зависности од нормалности расподеле, која ће бити проверена на основу Kolmogorov-Smirnov теста. За тестирање значајности разлике између три и више група користиће се батерија тестова ANOVA и њене непараметарске алтернативе (Kruskal-Wallis тест) у зависности од тога да ли подаци испуњавају или не захтеве за нормалност расподеле података. Јачина повезаности појединих параметара биће утврђена употребом Пирсонове или Спирманове корелационе анализе. Повезаност зависних варијабли и низа независних варијабли испитиваће се униваријантном и мултиваријантном логистичком регресионом анализом. Тестови за процену сензитивности и специфичности биће урађени уз помоћ ROC (Receiver Operating Characteristic curve) анализе. Све анализе ће бити процењене на нивоу статистичке значајности од  $p < 0,05$ . Након статистичке обраде података резултати ће бити представљени табеларно и графички. Ако се укаже потреба, биће коришћене и друге статистичке технике у анализи података.

## 2.8. Очекивани резултати и значај студије

Очекује се да ово истраживање укаже на велику учесталост претходно непренознатог когнитивног пада код болесника са хроничном болешћу бубрега. Код болесника са хроничном бубрежном болешћу који се не лече хемодијализом очекује се пропорционална повезаност цитокина представника типа-2 имунског одговора са когнитивном функцијом. Са почетком лечења хемодијализама, очекује се промена типа имунског одговора од тип-2 у тип-1 и тип-17 имунског одговора, што ће даље бити обрнуто пропорционално са когнитивном функцијом циљне популације. Код болесника који имају тежи когнитивни поремећај очекују се веће вредности цитокина нових маркера инфламације. Даље, очекује се да концентрација можданог неуротрофичког фактора расте са прогресијом бубрежне слабости и да његове вредности корелирају са когнитивном функцијом ових болесника. Због тенденције пораста преваленце хроничне болести бубрега, превасходно у популацији средње старости, радно активне, упоредо расте и преваленца когнитивних поремећаја која директно нарушава квалитет живота ових болесника. Поред квалитета живота болесника, са когнитивним поремећајима значајно се нарушава и квалитет лечења услед мање способности разумевања и извршавања налога и плана лечења од стране болесника. Док је хронична бубрежна болест обољење које озбиљно скраћује животни век, уз придодате когнитивне поремећаје он је додатно скраћен. Савремена сазнања имунопсихијатрије указују и да хемодијализни поступак није могуће више сагледавати као просту замену крви уз елиминацију токсина, већ и као губитак молекула који имају улогу у очувању когниције болесника на хемодијализи. Превазиђен је концепт мозга као имунски привилегованог места, те постоји основана потреба да се додатно истраже инфламаторне и когнитивне



карактеристике популације болесника који се лече хемодијализом. Поред свих наведених разлога, потребно је подићи свест о когнитивним поремећајима у овој популацији болесника, да би могли бити препознати на време или превенирани, у циљу што бољег третмана оболелих и прављења стратегија за превенцију за будуће генерације.

### **2.9. Оквирни садржај дисертације**

Когнитивни поремећаји су чести код болесника са хроничном болешћу бубрега, али су врло често и непрепознати. Најчешћи су поремећаји у домену егzekутивних функција, памћења, као и оријентације. Когнитивни поремећаји додатно нарушавају квалитет живота и лечења ових болесника. Код болесника са хроничном бубрежном болешћу је присутна хронична системска инфламација, која са отпочињањем лечења хемодијализама прелази у системски проинфламаторни имунски одговор. Мождани неуротрофички фактор (BDNF) се користи као маркер неуропластичности, и његове периферне вредности корелирају са вредностима у ЦНС-у. Значајно је повишен код болесника са хроничном бубрежном болешћу и код оних који се лече редовним хемодијализама.

Циљна популација овог истраживања јесу болесници са било којим степеном хроничне бубрежне болести, као и они који започињу лечење редовним хемодијализама. Популација би била подељена у 4 група од по 20 болесника: три са хроничном бубрежном слабости подељену према клиренсу креатинина у три групе (блага, умерена и тешка) и једну групу болесника која започиње лечење редовним хемодијализама. Предвиђена је контролна група здравих. Сви учесници ће бити клиничко-лабораторијски обрађени, и тестирани Монреалским когнитивним скором (MoCA) и Тестом цртања сата. Свима ће бити узоркована крв за параметре инфламације.

Добијеним резултатима стећи ће се увид у инциденцију и преваленцију когнитивних поремећаја, стадијум хроничне бубрежне болести када постају изражене као и лабораторијски параметри који корелирају са њиховим настанком и њиховом тежином у овој популацији болесника. Добијени подаци ће бити од значаја за прављење даљих стратегија лечења ових поремећаја код болесника са хронично бубрежном болешћу.

### **3.0 Предлог ментора**

За ментора ове докторске дисертације Комисија предлаже проф. др Дејана Петровића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

#### **3.1. Компетентност ментора**

Проф. др Дејан Петровић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом.

1. **Petrović D**, Obrenović R, Poskurica M, Stojimirović B. Povezanost C-reaktivnog proteina sa ehokardiografskim parametrima hipertrofije i ishemijske bolesti srea u bolesnika koji se leče ponavljanim hemodijalizama. Med Pregl 2007; LX (Supl 2): 160-4.
2. **Petrović D**, Jagić N, Miloradović V, Stojimirović B. Non-tradicional risk factors for development of cardiovascular complications in haemodialysis patients. Ser J Exp Clin Res 2009; 10(3): 95-102.
3. **Petrović D**, Obrenović R, Trbojević-Stanković J, Majkić-Singh N, Stojimirović B. Cardiovascular mortality in hemodialysis patients: clinical and epidemiological analysis. J Med Biochem 2011; 30(4):302-8.
4. **Petrović D**. Intradijalizna hipotenzija: kliničke posledice i osnovni principi prevencije. Pons Med Čas 2015; 12(2): 68-74.
5. Jovanović M, Todorović Ž, Milovanović D, Nedeljković B, Todorović A, **Petrović D**. Analysis of risk factors for development of cognitive disorders in hemodialysis patients. Ser J Exp Clin Res DOI: 10.1515/SJECR-2016-0090.

#### 4.0 Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: неуронауке.

#### 5.0 Научна област чланова комисије

1. Проф. др Владимир Јањић, ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник
2. Проф. др Драгана Игњатовић Ристић, редовни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан
3. Доц. др Мирјана Мијушковић, доцент Медицинског факултета ВМА, Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Интерна медицина, члан

### ЗАКЉУЧАК И ОДЛУКА КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, др мед. Милена Јовановић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

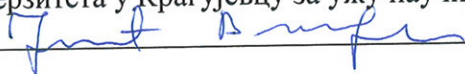
Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је прецизна и јасна.

Комисија сматра да ће предложена докторска дисертација кандидата др мед. Милене Јовановић бити од великог научног и практичног значаја, јер ће добијеним резултатима дати значајан допринос раном откривању и оптимизацији лечења когнитивних поремећаја код болесника који болују од хроничне болести бубрега.

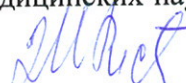
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др мед. Милене Јовановић под називом "Параметри инфламације и когнитивне функције код болесника са хроничном болешћу бубрега" и одобри њену израду.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

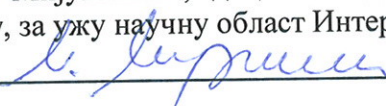
Проф. др Владимир Јањић, ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија председник



Проф. др Драгана Ристић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета  
у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан



Доц. др Мирјана Мијушковић, доцент Медицинског факултета ВМА, Универзитета  
одбране у Београду, за ужу научну област Интерна медицина, члан



У Крагујевцу, 06. 06. 2018. године