

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

1. Одлука Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-287913-4 од 25. 03.2015, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др мед. Смиљане Костић** под називом:

„Когнитивни поремећај у мултиплој склерози: повезаност са инсулинском резистенцијом и полиморфозима у гену за аполипопротеин Е“

На основу одлуке Наставно-научног већа, формирана је Комисија у саставу :

1. Проф. др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, председник
2. Проф. др Ранко Раичевић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Неурологија, члан.
3. Доц. Др Владимир Јањић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

**ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ
ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Кандидат, **др Смиљана Костић**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Кандидат, **др Смиљана Костић рођ. Поповић**, рођена је 20. 06. 1972. године у Београду. Уписала је Медицински факултет у Београду 1991. године, а дипломирала је 1998. са просечном оценом 9.03. Обавезни лекарски стаж, као стажер Медицинског факултета у Београду, започела је исте године и тада јој је од стране Министарства за науку Републике Србије понуђена стипендија за последипломске студије. Редовни стаж завршава 1999. године и 2000. године започиње специјализацију из Неурологије у Војномедицинској академији у Београду. Специјализацију завршава 2004. године са одличним успехом и

исте године добија стално запослење као специјалиста неурологије у Клиници за неурологију Војномедицинске академије где и даље ради као одељенски лекар. Од стране фондације „ проф. Ристо Бокоњић“ 2010. године добија стипендију за едукацију из области когнитивне неурологије у трајању од три месеца, коју и завршава у КЦ Љубљана под менторством проф. Др Звездан Пиртошека.

У оквиру стручног усавршавања активно је учествовала на бројним научним скуповима, конгресима и симпозијумима, у земљи и иностранству.

Члан је Неуролошке секције Српског лекарског друштва, Друштва неуролога Србије, ЕФНС ("European Federation of Neurological Societies").

Аутор и коаутор већег броја стручних радова презентованих у часописима, на међународним и домаћим стручним састанцима и конгресима. Одржала је неколико предавања на домаћим и међународним стручним скуповима из области мултипле склерозе, деменција од којих је већина акредитована од стране Здравственог савета Србије.

Учесник је више међународних клиничких студија из области мултипле склерозе, деменције.

У студији у којој се испитује примена моноклонског антитетла усмереног на Линго рецепторВ1В033/плацебо, као прва потенцијално репаративна терапија у мултиплој склерози, истовремено са интерфероома бета 1а,је на позицији и главног истраживача центра у Војномедицинској академији, а у осталим студијама је на месту коистраживача. Говори енглески језик.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је 2007. године - смер неуронауке, у току којих је две године паузирала због трудничког и породилског одсуства.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

„Когнитивни поремећај у мултиплој склерози: повезаност са инсулинском резистенцијом и полиморфизмима у гену за аполипопротеин Е“

Предмет:

Предмет рада је утврђивање:

- присуства когнитивног поремећаја код оболелих од мултипле склерозе(МС) релапсно ремитентног (РР) тока.
- присуства инсулинске резистенције (ИР) и одређивање полиморфизма у гену за аполипопротеин Е (АПОЕ) код оболелих од МС РР тока
- повезаности когнитивног статуса код оболелих од МС РР тока са инсулинском резистенцијом и/или присуством ε4 алела у гену за АПОЕ.

Хипотеза:

- постојање когнитивног оштећења је позитивно повезано са присуством инсулинске резистенције и/или ε4 алела у гену за АПОЕ.

- истовремено присуство инсулинске резистенције и $\epsilon 4$ алела у гену за АПОЕ представља позитиван показатељ меморијског оштећења код оболелих од МС РР тока.

2.3 Подобност кандидата

Кандидат др Смиљана Костић је усмени докторски испит из изборног подручја положила са оценом 10 (десет). Објавила је један рад у целини за штампу у часопису са СС/SCI листе, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Костић Смиљана, Пасовски Виктор, Крсмановић Жељко, Бошковић Жељко, Костић Дејан, Јовановски Александар, Јовић Стошић Јасмина. Билатерални хипокамбални инфаркт и амнезија: приказ пацијента. Војносанитетски преглед. 2015; OnLine-First March (00): 15–15. DOI:10.2298/VSP140330015K. (прихваћен за штампу новембра 2014. год) M23=3 бода.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Мултипла склероза МС је хронична прогресивна аутоимуна болест централног нервног система где инфламаторни и дегенеративни процеси коегзистирају од почетка болести са различитим уделом у патогенези, зависно од типа и тока болести. Когнитивно оштећење је не ретко присутно и у најранијој фази болести, а након 7 до 10 година постаје проминантни симптом са значајним утицајем на квалитет живота, социјалну и радну активност оболелог. Неуропсихолошке студије процењују да се когнитивно оштећење јавља у више од половине оболелих од МС. Етиологија когнитивног оштећења још увек је недовољно разјашњена. Степен когнитивног дефицита доводи се у везу са оптерећењем лезијама, укупним волуменом лезија, дифузним ткивним оштећењем у наизглед нормалној белој маси, лезијама у сивој маси као и променама у неуронској сигнализацији услед аксонске дегенерације и демјелинизације.

Последњих година гомилају се докази поткрепљени бројном истраживањима, који демонстрирају улогу инсулина у многим нормалним и патофизиолошким функцијама у ЦНС-у. Инсулинска активност је значајна у модулацији селективних можданих функција, преваходно меморије. Механизми којима инсулин остварује своје ефекте превазилазе његово искључиво деловање на метаболизам глукозе и доводе се у везу са инсулинском рецепторском експресијом, инсулинском сигналном каскадом, неуротрансмитерском експресијом и модулацијом више аспеката неуроинфламаторног одговора. Акутни пораст нивоа периферног инсулина праћен његовим порастом и у ЦНС-у резултује побољшањем меморије. Парадоксално, перзистентна периферна хиперинсулинемија, нисходном регулацијом инсулинских рецептора и редукованим транспортом инсулина у мозак, доводи до хипоинсулинемије у ЦНС-у и меморијског дефицита. Прегледом литературе наилазимо на бројна истраживања која упућују на повезаност инсулинске резистенције са повећаним ризиком обољевања од Алцхајмерове деменције (АД) и сугеришу њену значајну улогу у патофизиолошком процесима когнитивног оштећења у АД.

Такође је показан висок степен повезаности оштећења инсулинске секреције са другим неуродегенеративним обољењима у оквиру којих се јавља когнитивна дисфункција, Хантингтонова болест и Паркинсонова болест. Паралелни дегенеративни процес који се одвија и код оболелих од МС сугерише могућу аналогију у патофизиолошким процесима когнитивног оштећења са другим неуродегенеративним обољењима ЦНС-а.

Намеће се питање да ли пацијенти са МС као група имају повећану склоност ка развоју инсулинске резистенције, глукозне интолеранције или типа 2 дијабетеса и да ли њихова удруженост са МС утиче на тежину и образац когнитивног оштећења у односу на оно које се среће само код МС.

Ген за аполипопротеин Е (АПОЕ) је један од највише испитиваних гена у односу на когнитивно оштећење. Присуство $\epsilon 4$ алела у гену за АПОЕ има значајне реперкусије на ризик обољевања од АД. Когнитивне студије у АД истичу да присуство $\epsilon 4$ алела у гену за АПОЕ детерминанта когнитивног оштећења са релативно селективним утицајем на оштећење епизодичног памћења. Неколико студија које су се бавиле испитивањем могуће повезаности присуства $\epsilon 4$ алела у гену за АПОЕ оболелих од МС са когнитивним оштећењем, дале су контраверзне резултате. Са једне стране резултати указују да носиоци ове алелне варијанте имају лошији когнитивни статус и већи степен мождане патологије док супротно није показана значајна повезаност присуства $\epsilon 4$ алела са когнитивним оштећењем у односу на не носиоце.

Као релативно конзистентан налаз у неколико студија издваја се повезаност присутности $\epsilon 4$ алела у гену за АПОЕ код оболелих од МС са оштећењем вербалне меморије.

До сада нису спровођене студије које би испитивале когнитивно оштећење у контексту истовременог присуства инсулинске резистенције и $\epsilon 4$ алела у гену за АПОЕ код оболелих од МС.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљ истраживања:

Главни циљ истраживања је испитивање повезаности когнитивног статуса код оболелих од МС РР тока са инсулинском резистенцијом и полиморфизмом АПОЕ- $\epsilon 4$ алела.

У складу са овим главним циљем дефинисани су конкретни задаци:

1. Испитивање когнитивног статуса код оболелих од МС РР тока.
2. Испитивање полиморфизма у гену за АПОЕ код оболелих од МС РР тока.
3. Утврђивање постојања инсулинске резистенције код оболелих од МС РР тока.
4. Утврђивање повезаности примене имуномодулаторне терапије типа ИФНбета 1б (Бетаферон) са инсулинском резистенцијом.

5. Утврђивање повезаности присуства инсулинске резистенције са постојањем и тежином когнитивног оштећења као и оштећења у појединачним когнитивним доменима (пажња, вербална и визуелна меморија, брзина обраде информација).
6. Утврђивање повезаности полиморфизама у гену за АПОЕ са постојањем и тежином когнитивног оштећења као и оштећења у појединачним когнитивним доменима (пажња, вербална и визуелна меморија, брзина обраде информација).
7. Утврђивање повезаности истовременог присуства АПОЕ- $\epsilon 4$ алела и инсулинске резистенције са постојањем и тежином когнитивног оштећења као и оштећења у појединачним когнитивним доменима (пажња, вербална и визуелна меморија, брзина обраде информација).
8. Утврђивање повезаности присуства АПОЕ- $\epsilon 4$ алела и/или инсулинске резистенције са различитим компонентама вербалне као и визуелне меморије.
9. Испитивање повезаности тежине когнитивног поремећаја (лак, умерен и тежак) са нивоом функционалног дефицита (EDSS) и са брзином прогресије болести (MSSS)
10. Испитивање повезаности полиморфизама у гену за АПОЕ са нивоом функционалног дефицита (EDSS) и са брзином прогресије болести (MSSS).

Значај истраживања:

Значај овог истраживања је у томе што би резултати могли допринети бољем схватању патофизиологије когнитивног оштећења као значајног фактора онеспособљености оболелих од МС. Такође би се потенцијално дефинисали предиктори когнитивног оштећења у МС који би омогућили да се на време предвиди ризик од развоја когнитивног оштећења оболелих од МС како би се благовремено започело са адекватним симптоматским лечењем.

Овим истраживањем би се могло утврдити колико коморбидитет МС и инсулинске резистенције потенцира степен когнитивног оштећења у односу на оно које се среће код МС независним механизмима.

Такође ће по први пут, обзиром да за сада нема доступних података у литератури, бити анализиран утицај истовременог присуства ИР и АПОЕ- $\epsilon 4$ алела на когнитивни статус и компоненте вербалне као и визуелне меморије оболелих од МС РР тока.

Испитивање полиморфизама у гену за АПОЕ и њихове повезаности са нивоом функционалног дефицита и са брзином прогресије болести би могло имати значаја за рано предвиђање тока болести и степена функционалне онеспособљености.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Евидентно је да инсулин има значајну улогу у модулацији меморије посредством различитих механизма деловања. Стога није изненађујуће да су стања у којима је поремећена инсулинска активност праћена когнитивним поремећајем.

Према доступним податцима из литературе до сада није испитивано присуство инсулинске резистенције у оболелих од МС као ни повезаност инсулинске резистенције са когнитивним оштећењем.

Обзиром да се ради о болести са хетерогеном етиопатогенезом и на основу утемељених сазнања о све већем утицају дегенеративних процеса у патологији МС, мишљења смо да би инсулинска резистенција и АПОЕ- ε4 алел могли имати утицај на испољавање оштећења когнитивних функција како је већ показано у другим неуродегенеративним обољењима. Сходно нашим прелиминарним резултатима очекујемо доминантан утицај присуства инсулинске резистенције и АПОЕ- ε4 алела на меморијско оштећење у МС.

2.7 Методе истраживања

Врста студије:

Биће спроведена клиничка опсервациона студија пресека.

Популација која се истражује:

Планирано је да истраживање обухвати 70 оболелих са дијгнозом клинички дефинитивне МС РР тока, постављеном на основу Мек Доналдових критеријума из 2010. године. Укупну групу од 70 испитаника чиниће подгрупа од 50 пацијената који од постављања дијагнозе МС РР тока добијају имуномодулаторну терапију типа интерферон бета 1б (Бетаферон) и подгрупа од 20 пацијената са дијагнозом МС РР тока који до сада нису добијали терапију која модификује природни ток болести.

Испитаници ће бити истог етничког порекла, регрутовани међу болесницима који се испитују у Клиници за неурологију Војномедицинске академије.

Укључујући критеријуми за оболеле од МС:

1. Пацијенти оба пола старосне доби између 18 и 55 година
2. Потписан образац информисаног пристанка
3. Дијагноза клинички дефинитивне МС РР тока је постављена према ревидираним Мек Доналдовим критеријумима из 2010. год.
4. EDSS скор ≤ 6.0

Искључујући критеријуми за оболеле од МС:

1. Друге болести ЦНС-а (осим МС).
2. Озбиљнија повреда главе.
3. Предходна историја хепатичке или реналне инсуфицијенције
4. Клинички дефинисан релапс основног обољења у протеклих месец дана.
5. Примена кортикостероидне терапије у протеклих месец дана.
6. Претходна примена имуномодулаторне терапије у лечењу МС.
7. Оштећење слуха.
8. Изражен афективни поремећај.

9. Васкуларни фактори ризика (дијабетес мелитус, артеријска хипертензија)
10. Озбиљно психијатријско или органско обољење(психозе, депресија, малигна обољења)
11. Употреба психоактивних супстанци.
12. Трудноћа испитаника.
13. Бинокуларна визуелна активност $\leq 75\%$.

Узорковање:

Испитаници ће бити упућени од изабраних неуролога на узорковање крви, неуролошки преглед и когнитивно тестирање након потписивања информисаног пристанка.

Узорковање крви вршиће се у јутарњим сатима, наташте, након 8 сати гладовања, а потом ће се свим испитаницима урадити орални тест толеранције глукозе (ОГТТ) са 75г глукозе у трајању од 2 сата. У оквиру ОГТТ биће одређиване вредности гликемије и инсулинемије са укупно 3 временске тачке: 0-базална вредност, након 30 и након 120 минута. Узорци крви за одређивање инсулинемије у току ОГТТ биће узимани преко имплантиране венске каниле. Узорци крви за одређивање гликемије узимаће се пункцијом јагодице прста. По завршетку ОГТТ биће обављени остали прегледи.

Интервју са испитаницима ради добијања демографских података, провере укључујућих и искључујућих критеријума, клинички неуролошки преглед са одређивањем EDSSи MSSS скорa, когнитивно тестирање обављаће исти клинички неуролог. Сви прегледи ће бити обављени у истом дану.

Варијабле које се мере у студији:

1. Концентрације инсулина у серуму ће бити одређивана наташте, након 30 и 120 минута од оралног узимања 75г глукозе, радиоимунолошком методом у Институту за нуклеарну медицину ВМА.
2. Концентрације глукозе у серуму ће бити одређивана наташте, након 30 и 120 мин након 8 сати гладовања, ензимском методом у Институту за биохемију ВМА.
3. Инсулинска резистенција биће одређена Homeostasis Model Assessment (НОМА) индексом. НОМА индекс представља вредност која се добија из производа вредности базалне инсулинемије и базалне гликемије подељеног константом 22.5.
4. Интолеранција на глукозу ће се процељивати код свих испитаника на основу НОМА индекса и вредности ОГТТ-а.

Полиморфизми гена за АПОЕ. Крв за генске анализе узимаће се из кубиталне вене и пуна крв са Na-цитратом биће замрзнута и чувана на -20 степени С°. Генетске анализе биће обављене у Лабораторији за радиобиологију и молекуларну генетику у Институту за нуклеарне науке у Винчи. Генотипизација ће бити обављена методом ПЦР и рестрикционом дигестијом.

Клиничке оцене и неуропсихолошки тестови:

Године старости, пол, степен образовања, клинички ток болести (PP), трајање болести, степен функционалног неуролошког дефицита помоћу (The Expanded Disability Status Scale) EDSS и степен прогресије болести процењен (Multiple Sclerosis Severity Score) MSSS који представља EDSS коригован за дужину трајања болести; годишњи број релапса и учесталост примене пулсне кортикостероидне терапије.

За процену когнитивног статуса оболелих од МС користиће се четири теста, који представљају део кратке неуропсихолошке батерије The Brief Repeatable Battery (BRB) и испитују најчешће оштећене когнитивне домене: комплексна пажња, брзина обраде информација, вербално и визуелно учење и памћење. Тестови преведени и клинички валидни за примену на српском језику.

Тестирање ће обављати исти неуролог претходно трениран за извођење наведених тестова. Пацијенти ће бити тестирани у преподневним сатима у мирној просторији по дефинисаном редоследу примене тестова:

1. The Selective Reminding Test (SRT)- процењује способност вербалног учења и памћења
2. The 10/36 Spatial Recall Test (SPART)- неуропсихолошки тест за процену визуопросторног учења и памћења
3. The Symbol Digit Modalities Test (SDMT)- неуропсихолошки скрининг тест који служи за процену комплексне пажње, брзина обраде информација, радне меморије и концентрације приликом сложене визуелне претраге.
4. The Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT 3) је неуропсихолошки тест погодан за процену брзине обраде информације аудитивно презентованог материјала, радне меморије и уједно мери способност задржавања и усмеравања пажње као и селективне инхибиције различитих стимулуса.
5. Резултати SRT, SPART, SDMT, PASAT тестова би били упоређивани са нормативима установљеним за српску популацију, усклађеним у односу на пол, године старости и степен образовања. Неуспешност на тесту дефинисаће резултат који је за 1 стандардну девијацију испод одговарајуће нормативне вредности.
6. Когнитивни дефицит ће бити дефинисан као благ, умерен и тежи у зависности од броја оштећених когнитивних домена:
 - а. Благ – оштећење у једном когнитивном домену
 - б. Умерени- оштећење у два когнитивна домена.

ц. Тежи- оштећење у сва три когнитивна

Снага студије и величина узорка:

За прорачун узорка узети су резултати наших прелиминарних истраживања као и других сличних студија. Да би се добила статистички значајна разлика између почетног и крајњег резултата у испитивању асоцијације генотипова и инсулинске резистенције и параметара когнитивног тестирања, при моћи студије $1-\beta=0,8$ и уз грешку $\alpha=0,05$, и дефинисане очекиване разлике у параметрима тестова и стандарних девијација, потребно је 70 пацијената. Ова клиничка студија ће имати 70 испитаника.

Статистичка обрада података:

У студији ће бити коришћене различите статистичке методе у зависности од дефинисаних циљева. Учесталост категоријских, односно независних варијабли биће одређена методом пребројавања (engl. gene counting method). За испитивање слагања дистрибуција добијених учесталости у групама испитиваног узорка биће примењен је χ^2 тест.

Дистрибуција вредности континуалних, односно зависних варијабли биће тестирана Колмогоров-Смирнов тестом. Релација између вредности категоријских и континуалних варијабли биће тестирана Т-тестом или анализом варијансе (ANOVA), уколико су вредности континуалних варијабли у нормалној расподели, или применом Mann-Whitney U теста или Kruskal-Wallis непараметријске ANOVA-е уколико вредности континуалних варијабли нису у нормалној расподели. За испитивање повезаности континуалних варијабли биће коришћена Пирсонова и Спирманова корелациона анализа. Вредности фенотипских варијабли биће представљене као бројеви и проценти, или као средња вредност са стандардном девијацијом ($\pm SD$). Униваријатна и мултиваријатна регресија ће бити коришћена за израчунавање односа шанси (кофицијент регресије) OR (engl. Odds Ratio), са интервалом поузданости (интервал поверења) 95% ($\pm 95\% CI$, engl. Confidence Interval), који је мера асоцијације независних и зависних варијабли. У свим статистичким тестовима, вредност вероватноће $p < 0.05$ сматраћесе значајном. Све статистичке анализе биће урађене коришћењем програма "Statistica Software" верзија 8.0 ("Stat Soft Inc.") и Excel програмом.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

На основу до сада објављених истраживања и наших прелиминарних резултата очекује се да би присуство $\epsilon 4$ алела у гену за АПОЕ могла бити детерминанта когнитивног оштећења са превасходним утицајем на оштећење епизодичног памћења тј вербалне меморије. Показано је да је ризик за оштећење вербалне меморије чак шест пута већи у поређењу са оболелима који нису носиоци, а посебно у кохорти млађих оболелих носиоца АПОЕ- $\epsilon 4$ алела. И даље остаје недоумица у погледу директног ефекта АПОЕ- $\epsilon 4$ на степен функционалне онеспособљености и когнитивне способности оболелих од МС али је могуће да носиоци АПОЕ- $\epsilon 4$ имају повећану склоност ка можданом оштећењу у МС. На основу бројних истраживања у области неуродегенеративних обољења које одликује когнитивна дисфункција установљен је значај инсулинске резистенције у

патофизиолошком процесима когнитивног оштећења. Паралелни дегенеративни процес који се одвија и код оболелих од МС сугерише могућу аналогију у патофизиологији когнитивног оштећења. Очекује се да би оболели од МС као група могли имати повећану склоност ка развоју инсулинске резистенције, глукозне интолеранције или типа 2 дијабетеса што би са своје стране, а удружено са МС могло утицати на тежину и образац когнитивног оштећења.

На основу наших прелиминарних резултата очекујемо да истовремено присуство инсулинске резистенције $\epsilon 4$ алела у гену за АПОЕ доприноси изразитијем когнитивном оштећењу и то доминантно у домену меморије у оболелих од МС.

2.9. Оквирни садржај дисертације

За истраживање ће се применити клиничка опсервациона студија пресека. Узорак ће чинити 70 испитаника оболелих од МС РР тока од којих је 50 испитаника од почетка болести добијало имуномодулаторну терапију интерефоном бета 1б и 20 испитаника који до сада нису добијали терапију која мења природни ток болести. Основни циљ студије је да испита повезаност присуства, тежине и обрасца когнитивног оштећења са инсулинском резистенцијом, полморфизмима у гену за АПОЕ, степеном функционалне онеспособљености и брзином прогресије болести оболелих од МС РР тока и да утврди да ли постоји разлика међу испитаницима који су лечени од самог почетка болести специфичном имуномодулаторном терапијом у односу на не лечене болеснике.

Резултати овог истраживања, које би по први пут анализирало коморбидитет МС и инсулинске резистенције као и утицај истовременог присуства ИР и АПОЕ- $\epsilon 4$ алела на когнитивни статус оболелих од МС РР, би требало да допринесу бољем схватању патофизиологије дефинисању потенцијалних предиктора когнитивног оштећења у МС као значајног фактора онеспособљености оболелих.

Испитивање повезаности полиморфизама у гену за АПОЕ са нивоом функционалног дефицита и са брзином прогресије болести би могло имати значаја за рано предвиђање тока болести и степена функционалне онеспособљености.

2.10. Име ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже **проф. др Евицу Динчић**, ванредног професора Медицинског факултета Војномедицинске академије у Београду за ужу научну област Неурологија. Проф. др Евица Динчић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом, као и искуство и остварене резултате у развоју научно-наставног подмлатка.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Неуронауке

2.12 Научна област чланова комисије

1. проф. др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, председник
2. проф. др Ранко Раичевић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Неурологија, члан.
3. доц. Др Владимир Јањић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

1. На основу досадашег научног рада и публикованих радова **др Смиљана Костић** испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука, Статутом Универзитета у Крагујевцу и Законом о високом образовању за одобрење теме и израду докторске дисертације;
2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска дисертација кандидата **др Смиљане Костић** дати значајан научни и практични допринос у бољем схватању патофизиологије и могуће дефинисању потенцијалних предиктора когнитивног оштећења у МС што би могло резултовати успостављању бољег терапијског концепта сваког појединачног болесника. Овим истраживањем би се могло утврдити колико коморбидитет МС и инсулинске резистенције потенцира степен когнитивног оштећења у односу на оно које се среће код МС независним механизмима. Такође ће по први пут бити анализиран утицај истовременог присуства ИР и АПОЕ-ε4 алела на когнитивни статус и меморијске функције оболелих од МС РР тока, а испитивање полиморфизама у гену за АПОЕ и њихове повезаности са нивоом функционалног дефицита и брзином прогресије болести би могло имати значаја за рано предвиђање тока болести и степена функционалне онеспособљености.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Смиљане Костић под називом „**Когнитивни поремећај у мултиплој склерози: повезаност са инсулинском резистенцијом и полиморфозима у гену за аполипопротеин Е**“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. проф. др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, председник
2. проф. др Ранко Раичевић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Неурологија, члан.
3. доц. Др Владимир Јањић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан.

