

MEDICINSKI**FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb
81000 PODGORICA
CRNA GORA
Tel: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.medf.ucg.ac.me
E-mail: infomedf@ac.me

**MEDICAL****FACULTY**

Address: Krusevac bb
81000 PODGORICA
MONTENEGRO
Phone: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.medf.ucg.ac.me
E-mail: infomedf@ac.me

Broj: 270/12-1
Podgorica, 05.02.2020 godine

**UNIVERZITET CRNE GORE
ODBORU ZA DOKTORSKE STUDIJE
SENATU**

Poštovani,

U prilogu dostavljamo D1 obrazac (ocjena podobnosti doktorske teze i kandidata) sa propratnom dokumentacijom za kandidata dr med Milenu Lopičić.

S poštovanjem,



UNIVERZITET CRNE GORE**MEDICINSKI FAKULTET**Broj: 270/12**Podgorica, 04.02.2020. godine**

Na osnovu člana 64 stav 2 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, a u skladu sa članom 35 Pravila doktorskih studija broj: 08-583 od 26.02.2015. godine Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj dana 04.02.2020. godine, donijelo je

O D L U K U

1. Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu podobnosti teme doktorske disertacije i kandidata dr med Milene Lopičić, broj:1839/3 od 26.12.2019. godine.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom „**Uloga faktora rizika i infekcije humanim papiloma virusima u nastanku skvamoznih cervikalnih intraepitelnih lezija**“ i kandidata dr med Milenu Lopičić.
3. Odluku Vijeća, Izvještaj Komisije iz tačke 1 ove odluke, novi obrazac Prijave radnog naziva doktorske teze (obrazacPD) broj: 1839/4 dostavlja se Centru za doktorske studije, na dalju realizaciju.

O B R A Z L O Ž E N J E

Dr med Milena Lopičić podnijela je prijavu radnog naziva doktorske teze pod nazivom “Uloga infekcije humanim papiloma virusima i faktora rizika u nastanku skvamoznih cervikalnih intraepitelnih lezija kod žena Crne Gore” dana 16.09.2019. godine (Broj:1839).

Senat Univerziteta Crne Gore na sjednici održanoj 11.11.2019. godine imenovao je Komisiju za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidatkinje dr med Milene Lopičić, u sastavu Prof. dr Aleksandra Vuksanović Božarić, Prof. dr Gordana Mijović i prof. dr Mileta Golubović.

Kandidatkinja je pred navedenom Komisijom javno obrazložila ciljeve i očekivane rezultate-istraživački program, dana 10.12.2019. godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske disertacije broj:1839/3 od 26.12.2019. godine. i predložila izmjenu naslova i to: „Uloga faktora rizika i infekcije humanim papiloma virusima u nastanku skvamoznih cervikalnih intraepitelnih lezija,“ koju je kandidatkinja prihvatile i dostavila novi obrazac prijave teme broj: 1839/4 od 26.12.2019. godine (obrazac PD).

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj dana 04.02.2020. godine, nakon razmatranja izvještaja Komisije broj: 1839/3 od 26.12.2019.godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.



OCJENA PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU

Titula, ime i prezime	dr Milena Lopičić
Fakultet	Medicinski fakultet Podgorica
Studijski program	Doktorske studije
Broj indeksa	5/11
Podaci o magistarskom radu	(naziv, naučna oblast, institucija na kojoj su završene magistarske studije, godina završetka, srednja ocjena)

NASLOV PREDLOŽENE TEME

Na službenom jeziku	Uloga faktora rizika i infekcije humanim papiloma virusima u nastanku skvamoznih cervikalnih intraepitelnih lezija
Na engleskom jeziku	The role of risk factors and human papillomavirus infection in the occurrence of squamous cervical intraepithelial lesions
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	10.12.2019. godine 04.02.2020.
Naučna oblast doktorske disertacije	Medicinska mikrobiologija
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet Podgorica	

A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE

U utorak, dana 10.12.2019. godine u 14 časova, u Sali za sastanke u zgradji Dekanata Medicinskog fakulteta u Podgorici, doktorand Milena Lopičić je pristupila odbrani podobnosti doktorske teze pod nazivom „Uloga faktora rizika i infekcije humanim papiloma virusima u nastanku skvamoznih cervikalnih intraepitelnih lezija“ pred Komisijom koju su sačinjavali prof. dr Aleksandra Vuksanović Božarić, (predsjednica komisije), prof. dr Mileta Golubović (član) i prof. dr Gordana Mijović (mentor).

Kandidatkinja je u dvadesetominutnom izlaganju javno prezentovala i obrazložila temu, ciljeve i hipoteze, istraživački program, kao i naučni doprinos rezultata svoje doktorske teze. Pri tome, istakla je da cervikalna kancerogeneza predstavlja kompleksan i višestepeni proces, u kojem pored HPV infekcije značajnu ulogu imaju i drugi faktori koji se razlikuju od regiona do regiona i zavise od sociooloških, kulturoloških i drugih okolnosti neke sredine. Proučavanje veze određenih faktora rizika, HPV infekcije i nastanka premalignih lezija grlića materice omogući će bolje razumijevanje i rasvjjetljavanje patogeneze HPV infekcije i karcinogeneze. Takođe, podaci o distribuciji visokorizičnih HPV genotipova, pružiće mogućnost boljeg sagledavanja opravdanosti uvođenja HPV vakcine. Članovi Komisije su dali sugestije vezane za naziv teme, ciljeve i hipoteze. Prema sugestijama, izmijenjen je Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije.

B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE



B1. Obrazloženje teme

Svake godine se u svetu dijagnostikuje oko 500 000 novih slučajeva cervikalnog karcinoma. Približno 230 000 žena godišnje umre od ove bolesti, od čega većina (80%) smrtnih ishoda se dešava u zemljama u razvoju u koje spada i Crna Gora. U poslednjih 10 godina, u Crnoj Gori se godišnje otkriju u proseku 83 nova slučaja cervikalnog karcinoma. Prisustvo HPV infekcije je dokazano u tkivu više od 99,7% cervikalnih karcinoma. Sredinom 70- tih godina XX veka postavljena je hipoteza o vezi između HPV infekcije i cervikalnog karcinoma, a 90- tih godina, zahvaljujući metodama molekularne biologije i epidemiološkim studijama, veza je dokazana. Međutim, dosadašnja istraživanja su pokazala da je HPV infekcija neophodan, ali ne i dovoljan uslov za nastanak cervikalnog karcinoma.

Maligna transformacija može nastati ako su ispunjeni višestruki uslovi koji su definisani virusnim osobinama i imunim odgovorom domaćina. Međutim, još uvjek je karcinogeneza složen i nedovoljno razjašnjen proces. Imajući to uvidu, a s obzirom da je danas u svetu karcinom grlića materice na drugom mjestu po učestalosti karcinoma kod žena, brojna istraživanja su i dalje usmerena ka ispitivanju patogeneze i epidemiologije, kao i mogućnosti prevencije genitalne HPV infekcije žena.

HPV infekcija genitalnog trakta se svrstava u grupu seksualno prenosivih bolesti. Procjenjen rizik od infekcije HPV- om tokom života žene je visok, ali uprkos tome, kod malog broja žena se razviju maligne promene. Infekcije su uvek lokalne, jer inicijalno počinju i završavaju se na nivou epitelia kože i sluzokože. HPV infekcije mogu biti akutne, latentne ili perzistentne. U najvećem broju slučajeva, HPV infekcije su asimptomatske i završavaju se eliminacijom virusa kod 80% inficiranih tokom 12-18 meseci, odnosno kod 90% inficiranih tokom dve godine. U manjem broju slučajeva dolazi do uspostavljanja perzistentne infekcije. Naime, kod određenog procenta žena (10-20%) bez znakova bolesti grlića materice, ne dolazi do kompletne eliminacije virusa, već se razvija latentna forma infekcije. Pri tome, ove naizgled normalne ćelije mogu da sadrže cirkularni virusni genom ekstrahromozomalno postavljen, bez prateće ekspresije virusnih gena. Virus u ovoj formi može da perzistira godinama. Smatra se da životni ciklus virusa može da se reaktivira u stanjima imune supresije ili promene u hormonskom statusu žene. Brojne studije ukazuju da ključni faktor kompletne regresije HPV infekcije je T ćelijsko prepoznavanje HPV antiga, dok neadekvatni T ćelijski odgovor i dugotrajna perzistencija mogu dovesti do postepene progresije u invazivni karcinom.

Dosadašnja ispitivanja ukazuju da je najveći rizik za nastanak infekcije povezan sa seksualnim ponašanjem, pri čemu se misli na rano stupanje u seksualne odnose, broj seksualnih partnera, učestalost seksualnih odnosa i postojanje genitalnih bradavica kod partnera. Približno 40 – 60 HPV genotipova je dokazano u anogenitalnom traktu žena, koji su u odnosu na cervikalni onkogeni potencijal podeljeni na visoko onkogene (visokorizične), nisko onkogene genotipove, kao i genotipove sa nedefinisanim onkogenim potencijalom. Poznato je da su najvažniji visokorizični humani papiloma virusni (VR-HPV) genotipovi sa visokim onkogenim potencijalom HPV 16, 18, 45 i 31, ali epidemiološke studije pokazuju da postoje i geografske varijacije u prevalenci različitih HPV genotipova, kao i varijacije u prevalenci HPV infekcije u populaciji žena u zavisnosti od životne dobi.

Karcinogeneza je složen i višestepeni proces u kojem, pored HPV infekcije, koja predstavlja najznačajniju kariku, učestvuju i drugi manje ili više definisani kofaktori. Dugotrajnost procesa, poznavanje faktora i kofaktora, daje mogućnost prevencije cervikalnog karcinoma. Sprovоđenje



programa prevencije u razvijenim zemljama je dalo veoma dobre rezultate. Od 2006. godine na raspolaganju je profilaktička vakcina za HPV 16/18 genotipove, što proširuje spekter prevencije ove ozbiljne bolesti u žena. Iako su dosadašnji podaci o efektima vakcinacije ohrabrujući, neka pitanja ostaju ipak otvorena.

B2. Cilj i hipoteze

Ciljevi:

1. Ispitati postojanje faktora rizika za nastanak cervikalne VR-HPV infekcije
2. Ispitati postojanje faktora rizika za nastanak skvamoznih intraepitelnih lezija grlića materice
3. Utvrditi postojanje VR-HPV infekcije kod žena sa skvamoznim intraepitelnim lezijama grlića materice
4. Utvrditi značaj multiple cervikalne VR-HPV infekcije u nastanku skvamoznih intraepitelnih lezija grlića materice
5. Utvrditi koji su VR-HPV genotipovi dominantni u multiplim, odnosno monotipskim HPV infekcijama grlića materice

Hipoteze:

1. Postoje određeni faktori rizika za nastanak cervikalne VR-HPV infekcije
2. Postoje određeni faktori rizika za razvoj skvamoznih intraepitelnih lezija grlića materice
3. Postoji povezanost infekcije VR-HPV sa nastankom skvamoznih intraepitelnih lezija grlića materice
4. Postoji povezanost između multiple cervikalne VR-HPV infekcije i nastanka skvamoznih intraepitelnih lezija grlića materice

B3. Metode i plan istraživanja

Istraživanje će se sprovesti u ginekološkim ambulantama zdravstvenih ustanova Crne Gore. U studiju će biti uključeno 200 žena svih životnih dobi kojima je indikovana biopsija grlića materice. Sve ispitanice će ispuniti anonimni upitnik sa pitanjima vezanim za starosnu dob, obrazovanje, bračni status, paritet, seksualno ponašanje, seksualno prenosive bolesti, postojanje navike pušenja cigareta i socijalni status. Svakoj ispitanici će se uzeti bris za HPV dijagnostiku, a potom izvršiti biopsija suspektnih lezija grlića materice.

Uzorci za HPV dijagnostiku će se čuvati do konačne obrade na temperaturi od -70°C na Odeljenju za molekularnu dijagnostiku, Centra za medicinsku mikrobiologiju Instituta za javno zdravlje. Obrada uzoraka i HPV DNK dijagnostika će se raditi PCR metodom. U slučaju dijagnostikovane HPV infekcije, metodom genotipizacije HPV DNK, odrediće se prisustvo visokorizičnih HPV genotipova: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59.

Bioptirani materijal će biti kalupljen u parafinu i bojen rutinskom hematoksilin-eozin (H/E) metodom, nakon čega će se sprovesti patohistološka analiza u patohistološkim laboratorijama zdravstvenih ustanova Crne Gore.



Ispitanice će biti razvrstane u dve grupe: studijsku i kontrolnu grupu. Studijsku grupu će činiti žene sa skvamoznim intraepitelnim lezijama grlića materice, a kontrolnu grupu ispitanice bez skvamoznih intraepitelnih lezija grlića materice.

B4. Naučni doprinos

Povezanost infekcije visokorizičnim genotipovima HPV-a i karcinoma grlića materice je dokazana, ali precizni patogenetski mehanizmi bolesti i pored višedecenijskih istraživanja i dalje nisu jasni. Karcinogeneza je složen, višestepeni proces i još uvek nema traga za odgovore na brojna pitanja. Virusom indukovana maligna transformacija ćelija je samo etapa u kompleksnom procesu nastanka tumora. Perzistentna cervicalna HPV infekcija predstavlja najznačajniju kariku u razvoju premalignih i malignih lezija grlića materice, ali za progresiju patohistoloških lezija važni su i drugi faktori.

Uzimajući u obzir da prisustvo i značaj različitih faktora rizika za nastanak kako HPV infekcije tako i premalignih lezija grlića materice zavise od sociooloških, kulturoloških i drugih okolnosti u nekoj sredini, istraživanje navedenih faktorima rizika u Crnoj Gori, njihove veze sa HPV infekcijom grlića materice i patološkim promjenama na cervicalnom epitelu su od naučnog značaja. Pored toga što daju doprinos razumevanju karcinogeneze, pružaju mogućnost unapređenja prevencije cervicalnog karcinoma. Ovom studijom će se ispitati postojanje_infekcije visokorizičnih HPV kod žena obuhvaćenih istraživanjem, kao i uticaj određenih faktora rizika na nastanak HPV infekcije i razvoj cervicalnih intraepitelnih promena, što će nesumnjivo biti doprinos nauci. Ova vrsta istraživanja će prvi put biti sprovedena u Crnoj Gori, a dobijeni podaci će biti od nacionalnog značaja i omogućili bi razmatranje širih aspekata prevencije karcinoma grlića materice, uključujući i opravdanost uvođenja HPV vakcine u program vakcinacije.

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Sredstva namijenjena za istraživanje su značajna, pa će kandidat pored samofinansiranja pokušati da obezbijedi podršku od strane Instituta za javno zdravlje Crne Gore, ginekoloških ambulanti i patohistoloških laboratorija zdravstvenih ustanova u Crnoj Gori i farmaceutskih kuća.

Mišljenje i prijedlog komisije

Članovi komisije su jednoglasno odlučili da je kandidatkinja obrazložila podobnost doktorske teze i složili su se da je tema aktuelna u međunarodnim naučnim krugovima. Rezultati ovog istraživanja doprineće boljem razumijevanju veze pojedinih sociodemografskih karakteristika, kako sa nastankom HPV infekcije, tako i sa razvojem premalignih lezija grlića materice. Mnoga pitanja vezana za karcinogenezu i dalje su otvorena. HPV infekcija jeste neophodan, ali ne i dovoljan uslov za nastanak malignih promjena. Brojna istraživanja širom svijeta su se sprovodila i dalje se sprovode u nastojanju da se dođe do odgovora zašto je jedna HPV infekcija izazvana visoko rizičnim tipovima bila bez posljedica, a druga dovela do karcinoma grlića materice. Određeni faktori rizika za uspostavljanja infekcije, kao i maligne transformacije su se nametnuli u dosadašnjim istraživanjima, ali njihov pojedinačan značaj i dalje nije nedvosmisleno dokazan. U tom smislu, ovo istraživanje ima svoju punu opravdanost. Informacije o faktorima rizika omogući će i unapređenje nacionalnog programa prevencije karcinoma grlića materice.

Zahvaljujući studijama ovog tipa koje su sproveđene širom svijeta, bilo je moguće povezati HPV infekciju i cervikalni karcinom, za što je zur Hausen dobio Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu, 2008. godine. U izučavanju veze između HPV infekcije i karcinoma grlića materice nije moguće koristiti eksperimentalni model, jer su humani papiloma virusi specifični za ljudski rod i jedni od rijetkih virusa koje se ne mogu uzgajati u *in vitro* uslovima. Zbog toga, dokazivanje HPV-a u humanim uzorcima je zapravo pravi put u istraživanju njihovog značaja u cervikalnoj karcinogenezi. Nakon uvođenja HPV vakcine u brojnim zemljama širom svijeta, otvaraju se nova pitanja vezana za distribuciju HPV genotipova, ali i značaj onih koji nisu bili u prvom planu u prevakcinalnom periodu. Rezultati ovog istraživanja su značajni i sa tog aspekta. S toga je prijedlog Komisije da rezultati dobijeni ovim istraživanjem mogu poslužiti za publikovanje istraživanja u referentnom naučnom časopisu.

Prijedlog izmjene naslova

Članovi Komisije su dali sugestije vezane za naziv teme, ciljeve i hipoteze. Prema sugestijama, izmijenjen je Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije.

Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora

(titula, ime i prezime, ustanova)

Planirana odbrana doktorske disertacije

(godina i semestar)

Izdvojeno mišljenje

(popuniti ukoliko neki član komisije ima izdvojeno mišljenje)

Ime i prezime

Napomena

(popuniti po potrebi)

ZAKLJUČAK

Predložena tema po svom sadržaju **odgovara** nivou doktorskih studija.

DA NE

Tema je originalan naučno-istraživački rad koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije.

DA NE

Kandidat **može** na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljeni cilj i dokaže hipoteze.

DA NE

Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata

Prof. dr Aleksandra Vuksanović Božarić, predsjednica komisije

(Potpis) *Aleksandra Božarić*

Prof. dr Miletka Golubović

(Potpis) *Miletka Golubović*

Prof. dr Gordana Mijović, mentor

(Potpis) *Gordana Mijović*

(Titula, ime i prezime, ustanova i država člana komisije)

(Potpis)

(Titula, ime i prezime, ustanova i država člana komisije)

(Potpis)

U Podgorici,
 (navesti datum)

DEKAN



MP

PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
(Titula, ime i prezime predsjednika komisije)	
Prof. dr Mleta Golubović	Koji su najznačajniji faktori rizika i koji su najviše ispitivani?
Prof. dr Gordana Mijović	Da li je ispitivana povezanost faktora rizika sa prevalencom pojedinih visokorizičnih HPV genotipova? Rekli ste da postoje geografske različitosti u pogledu distribucije pojedinih visokorizičnih HPV genotiova kada je HPV infekcija u pitanju. Da li postoje geografske različitosti u pogledu distribucije pojedinih VR-HPV u premalignim lezijama visokog stepena?
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
ZNAČAJNI KOMENTARI	

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Milena Lopičić
Fakultet	Medicinski fakultet, Univerzitet Crne Gore
Studijski program	Doktorski studijski program, Medicina
Broj indeksa	5/11
Ime i prezime roditelja	Milutin Milutinović
Datum i mjesto rođenja	12.11.1972, Vrnjačka Banja, Srbija
Adresa prebivališta	Moskovska 159, 81 000 Podgorica, Crna Gora
Telefon	+382 67 868 790
E-mail	lopicic.milena@gmail.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	<p>Školske 2011/2012. godine upisala sam doktorske studije na Medicinskom fakultetu Univerziteta Crne Gore. Specijalizaciju iz mikrobiologije sa parazitologijom, dodeljenu 2002. godine, završila sam 2008. godine.</p> <p>Školske 1991/92. upisala sam Medicinski fakultet u Beogradu (Srbija), a diplomirala školske 1999/2000. godine, sa prosečnom ocenom 8,83.</p> <p>Gimnaziju „Mirko Luković“ (smer prirodno-matematički saradnik) završila sam u Kraljevu (Srbija).</p> <p>Osnovnu školu „14. oktobar“ završila sam u Vrbi (Srbija).</p>
Radno iskustvo	<p>Od 2012. do 2018. godine sam bila angažovana kao stručni saradnik na Medicinskom fakultetu Univerziteta Crne Gore, na predmetu Mikrobiologija i imunologija.</p> <p>Školske 2003/2004. godine sam radila kao nastavnik u Srednjoj medicinskoj školi u Podgorici i predavala dva predmeta: Hematologija i Mikrobiologija sa parazitologijom.</p> <p>Od juna 2002. godine, rešenjem Ministarstva zdravlja, dobijam specijalizaciju iz mikrobiologije sa parazitologijom i od tada do danas radim u Centru za medicinsku mikrobiologiju, u Institutu za javno zdravlje.</p> <p>Pripravnički staž sam obavila u Gradskoj bolnici na Zvezdari (Beograd, Srbija), od 2000. do 2001. godine.</p> <p>Od novembra 2001. do juna 2002. godine sam radila kao lekar opšte prakse u Domu zdravlja u Podgorici.</p>

Popis radova

Autor:

1. Lopicic M, Miskovic M, Mijovic G, Bujko M. VIRUSES, SPORT AND RECREATION. SPORT MONT, Journal of Sport, physical culture and health, Montenegrin sports College, 2004, Podgorica.
2. Lopicic M, Perovic D, Mijovic G, Bujko M. ANTI-RUBELLA VIRUS IN WOMEN OF GENERATIVE PERIOD IN MONTENEGRO FROM JANUARY 2003 TO JANUARY 2004. Days of Microbiologists of Serbia and Montenegro with international participation, Proceedings of the works and content, 2004, Herceg Novi.
3. Lopicic M, Milicic M, Mijovic G. ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF ENCAPSULATED VIRULENT STRAINS OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE IN MONTENEGRO. 7th Balkan Congress of Microbiology, 8th Congress of Serbian microbiologists, Microbiologia Balkanica 2011, Belgrade, Serbia, 2011.
4. Lopicic M., Paunovic S., Radunovic T. and Mijovic G. NOSOCOMIAL METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS IN MONTENEGRO – A COMPARISON OF TWO SURVEYS WITH THREE YEARS INTERVAL 10th Balkan Congress of Microbiology, Microbiologia Balkanica 2017, Sofia, Bulgaria, 2017.

Koautor:

1. Mijovic G, Lopicic M. ANTI-RUBELLA ANTIBODIES-ARE WOMEN DURING THE REPRODUCTIVE PERIOD PROTECTED FROM THE INFECTION? 5th Congress of Medical Microbiology, MICROMED 2006, 2006, Belgrade.
2. Mimovic M, Mijovic G, Mugosa LJ, Lopicic M. INVESTIGATION OF INDUCIBLE RESISTANCE TO CLINDAMYCIN IN METHICILLIN RESISTANT AND METHICILLIN SENSITIVE STAPHYLOCOCCUS AUREUS. 6th Congress of Medical Microbiology, MICROMED 2008, 2008, Belgrade.
3. Mijovic G, Zekovic Z, Lopicic M, Crnogorac S, Colakovic B, Jokmanovic N. ANTI CITOMELOVIRUS ANTIBODIES IN WOMEN OF GENERATIVE PERIOD OF LIFE IN MONTENEGRO. 6th Congress of Medical Microbiology, MICROMED 2008, 2008, Belgrade.

4. Mijovic G, Andric B, Terzic D, **Lopicic M**, Dupanovic B. ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF SALMONELLA SPP: A COMPARISON OF TWO SURVEYS WITH A 5 YEARS INTERVAL. *JoflMAB* 2012. Vol.18 (1); p: 216-9.
5. Mijovic G, Andric B, **Lopicic M**. SUSCEPTIBILITY TO METHICILLIN OF STAPHYLOCOCCUS SPP. ISOLATED FROM BLOOD. 3rd Southeast European conference on Chemotherapy and Infection, Dubrovnik, Croatia, 2012.
6. Mijovic G, Mimovic M, **Lopicic M**, Zekovic Z, Andric B. WEST NILE VIRUS INFECTION IN MONTENEGRO. 8th Balkan Congress of Microbiology, Microbiologia Balkanica 2013, Veliko Tarnovo, Bulgaria, 2013.
7. Mijovic G, **Lopicic M**, Paunovic S. ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF STAPHYLOCOCCUS STRAINS ISOLATED FROM BLOOD IN CHILDREN. 31st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Milan, Italy, 2013.
8. Mijovic G, **Lopicic M**. METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS IN MONTENEGRO. The 6th Eurasia Congress of Infectious Diseases, Abstract book, 394, Belgrade, Serbia, 2014.
9. Paunovic S, **Lopicic M**, Mijovic G. THE FREQUENCY OF ISOLATES OF CANDIDA ALBICANS IN INPATIENT AND OUTPATIENT SAMPLES OF PATIENTS OF MONTENEGRO. Medicinski zapisi, 64(1): 293, 2015. ISSN-0419-7747.
10. Paunovic S, **Lopicic M**, Terzic Stanic N, Mijovic G. WHEN DO WE NEED TO THINK ABOUT DEMODEX? Medicinski zapisi, 64(1): 293-4, 2015. ISSN-0419-7747.
11. Paunovic S, Mijovic G, Andric B, **Lopicic M**. IS THE INTENSIVE CARE UNIT ADDRESS OF MULTIDRUG RESISTANT BACTERIA? 9th Balkan Congress of Microbiology, Abstract book, 179, Thessaloniki, 2015.
12. Golubovic M, **Lopicic M**, Terzic N, Djurovic M, Mugosa B, Mijovic G. PRESENCE OF HISTOPATHOLOGICAL PREMALIGNANT LESIONS AND AN INFECTION CAUSED BY

- | | |
|--|--|
| | <p>HIGH-RISK GENOTYPES OF HUMAN
PAPILLOMAVIRUS IN PATIENTS AFTER
SUSPICIOUS CYTOLOGICAL AND COLPOSKOPY
RESULTS – PROSPECTIVE STUDY. Article in
<u>Vojnosanitetski pregled. Military-medical and pharmaceutical review</u> 74(00):143-143, January 2016.</p> <p>13. Grundmann H. and all. OCCURRENCE OF CARBAPENEMASE - PRODUCING KLEBSIELLA PNEUMONIAE AND ESCHERICHIA COLI IN THE EUROPEAN SURVEY OF CARBAPENEMASE - PRODUCING ENTEROBACTERIACEAE (EuSCAPE): A PROSPECTIVE, MULTINATIONAL STUDY. Lancet Volume 17, No. 2, p153-63, February 2017.</p> <p>14. Mijovic G., Lopicic M., Nedovic-Vukotic M. ANTIMICROBIAL RESISTENCE VS. ANTIMICROBIAL CONSUMPTION – EXPERIENCE IN MONTENEGRUO. 52nd Days of Preventive Medicine, Book of abstracts, 69, Niš, 2018.</p> |
|--|--|

NASLOV PREDLOŽENE TEME

Na službenom jeziku	Uloga faktora rizika i infekcije humanim papiloma virusima u nastanku skvamoznih cervikalnih intraepitelnih lezija
Na engleskom jeziku	The role of risk factors and human papillomavirus infection in the occurrence of squamous cervical intraepithelial lesions

Obrazloženje teme

Svake godine se u svetu dijagnostikuje oko 500 000 novih slučajeva cervikalnog karcinoma. Približno 230 000 žena godišnje umre od ove bolesti, od čega većina (80%) smrtnih ishoda se dešava u zemljama u razvoju u koje spada i Crna Gora (1, 2). U poslednjih 10 godina, u Crnoj Gori se godišnje otkriju u proseku 83 nova slučaja cervikalnog karcinoma (2). Prisustvo HPV infekcije je dokazano u tkivu više od 99,7% cervikalnih karcinoma. Sredinom 70- tih godina XX veka postavljena je hipoteza o vezi između HPV infekcije i cervikalnog karcinoma, a 90- tih godina, zahvaljujući metodama molekularne biologije i epidemiološkim studijama, veza je dokazana (3, 4). Međutim, dosadašnja istraživanja su pokazala da je HPV infekcija neophodan, ali ne i dovoljan uslov za nastanak cervikalnog karcinoma.

Maligna transformacija može nastati ako su ispunjeni višestruki uslovi koji su definisani virusnim osobinama i imunim odgovorom domaćina (5). Medutim, još uvijek je karcinogeneza složen i nedovoljno razjašnjen proces. Imajući to uvidu, a s obzirom da je danas u svetu karcinom grlića materice na drugom mestu po učestalosti karcinoma kod žena, brojna istraživanja su i dalje usmerena ka ispitivanju patogeneze i epidemiologije, kao i mogućnosti prevencije genitalne HPV infekcije žena.

HPV infekcija genitalnog trakta se svrstava u grupu seksualno prenosivih bolesti (6). Procjenjen rizik od infekcije HPV- om tokom života žene je visok, ali uprkos tome, kod malog broja žena se razviju maligne promene. Infekcije su uvek lokalne, jer inicijalno počinju i

završavaju se na nivou epitela kože i sluzokože. HPV infekcije mogu biti akutne, latentne ili perzistentne (7). U najvećem broju slučajeva, HPV infekcije su asimptomatske i završavaju se eliminacijom virusa kod 80% inficiranih tokom 12-18 meseci, odnosno kod 90% inficiranih tokom dve godine (8, 9, 10). U manjem broju slučajeva dolazi do uspostavljanja perzistentne infekcije. Naime, kod određenog procenta žena (10-20%) bez znakova bolesti grlića materice, ove naizgled normalne ćelije mogu da sadrže cirkularni virusni genom ekstrahromozomalno postavljen, bez prateće ekspresije virusnih gena. Virus u ovoj formi može da perzistira ili promene u hormonskom statusu žene (11). Brojne studije ukazuju da ključni faktor kompletne regresije HPV infekcije je T ćelijsko prepoznavanje HPV antigena, dok neadekvatni T ćelijski odgovor i dugotrajna perzistencija mogu dovesti do postepene progresije u invazivnog karcinoma (8, 12, 13).

Dosadašnja ispitivanja ukazuju da je najveći rizik za nastanak infekcije povezan sa seksualnim ponašanjem, pri čemu se misli na rano stupanje u seksualne odnose, broj seksualnih partnera, učestalost seksualnih odnosa i postojanje genitalnih bradavica kod partnera (14). Približno 40 – 60 HPV genotipova je dokazano u anogenitalnom traktu žena, koji su u odnosu na cervikalni onkogeni potencijal podeljeni na visoko onkogene (visokorizične), nisko onkogene genotipove, kao i genotipove sa nedefinisanim onkogenim potencijalom (15). Poznato je da su najvažniji visokorizični humani papiloma virusni (VR-HPV) genotipovi sa visokim onkogenim potencijalom HPV 16, 18, 45 i 31, ali epidemiološke studije pokazuju da postoje i geografske varijacije u prevalenci različitih HPV genotipova, kao i varijacije u prevalenci HPV infekcije u populaciji žena u zavisnosti od životne dobi (16, 17).

Karcinogeneza je složen i višestepeni proces u kojem, pored HPV infekcije, koja predstavlja najznačajniju kariku, učestvuju i drugi manje ili više definisani kofaktori. Dugotrajnost procesa, poznavanje faktora i kofaktora, daje mogućnost prevencije cervikalnog karcinoma. Sprovodenje programa prevencije u razvijenim zemljama je dalo veoma dobre rezultate. Od 2006. godine na raspolaganju je profilaktička vakcina za HPV 16/18 genotipove, što proširuje spektar prevencije ove ozbiljne bolesti u žena (18). Iako su dosadašnji podaci o efektima vakcinacije ohrabrujući, neka pitanja ostaju ipak otvorena.

Pregled istraživanja

Prema dosadašnjim istraživanjima, distribucija cervikalnih HPV genotipova pokazuje geografsku različitost. Na globalnom nivou, HPV genitipovi 16 i 18 su uzročnici polovine skvamoznih intraepitelnih lezija visokog stepena na cervikalnom epitelu, 70% svih slučajeva skvamoznog epitelnog karcinoma i adenokarcinoma, kao i 25% skvamoznih intraepitelnih lezija niskog stepena (19).

Do sada je utvrđeno da je HPV 16 visoko onkogeni genotip koji se u odnosu na ostale genotipove najčešće izoluje u normalnim citološkim brisevima, displastičnim promenama epitela cerviksa i invazivnom karcinomu cerviksa širom sveta (20, 21). Činjenica da se HPV 16 nalazi u više od polovine invazivnih karcinoma cerviksa (55%), sa prevalencom od 47,7% u podsaharskoj Africi do 69,7% u Evropi i Severnoj Americi, upućuje na određenu biološku prednost ovog genotipa pri transmisiji i perzistenciji infekcije, kao i transformaciji ćelija (22, 23). Po zastupljenosti u invazivnim karcinomima cerviksa, HPV genotip 16 sledi HPV 18 sa prevalencom od 12,6% u Centralnoj i Južnoj Americi do 25,7% u južnoj Aziji. Kod

adenokarcinoma cerviksa HPV 18 je dominantniji genotip nego HPV 16 (22). Studija sprovedena u Hrvatskoj ukazuje da je upravo infekcija HPV 16 najčešćalija u pločastim karcinomima, a HPV 18 u adenokarcinomima cerviksa (24). Prevalenca HPV 16/18 kod karcinoma grlića materice u Hrvatskoj je 82,9%, Bugarskoj 80,3%, a u Sloveniji 77,7% (25). U zemljama centralne i istočne Evrope, u kojima su sprovedena istraživanja, posle HPV genotipova 16 i 18, po učestalosti slede genotipovi: 31, 33 i 45, dok je prevalenca genotipova: 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59 i 68 značajno niža (26).

U prvoj studiji, vezanoj za ispitivanje HPV infekcije grlića materice u Crnoj Gori metodom hibridizacije *in situ*, najčešće su identifikovani HPV genotipovi 31/33/51 (56,9%), dok su genotipovi HPV 16/18 dokazani u 41% HPV pozitivnih uzoraka (2).

Brojna istraživanja ukazuju da za progresiju patohistoloških lezija i pojavu karcinoma grlića materice su osim perzistentne cervikalne HPV infekcije važni i drugi faktori. Faktori rizika su povezani sa životnim dobom, seksualnim ponašanjem, socijalnim statusom, higijenskim navikama i kulturološkim shvatanjima određene geografske regije. Uloga faktora rizika na razvoj patohistoloških lezija grlića materice HPV pozitivnih žena se razlikuje od regionala do regionala. Studija koju je sproveo Shwe sa grupom autora 2014. godine u Burmi, pokazuje da su žene starosti od 46-55 godina u većem riziku da razviju skvamozne intraepitelne lezije visokog stepena (engl. High grade Squamous Intraepithelial Lesion, H-SIL) grlića materice od mlađih žena (27). D. Tasić i ostali su u svom istraživanju doveli u vezu nivo obrazovanja sa patohistološkim lezijama na grliću materice, što su dokazale i druge studije (28, 29, 30, 31). Kancerogeni efekat duvanskog dima se smatra direktnim mitogenom faktorom koji oštećuje DNK. Istraživanja pokazuju da duvanski dim izaziva i imunološke promene: smanjenje broja Langerhansovih ćelija, kao i smanjenje aktivnosti NK ćelija u tkivu grlića materice (32, 33). Takođe, jedna od studija je pokazala da je prevalencija VR-HPV infekcije veća među pušačima i zavisi od doze (34). Efekat pušenja traje više godina nakon prestanka pušenja, tako da se smatra da i žene pušači i bivši pušači imaju veći rizik od razvoja promena na grliću materice od žena nepušača (35). Neka istraživanja pokazuju da primena oralnih kontraceptiva u periodu dužem od 5 godina povećava rizik od nastanka karcinoma grlića materice kod HPV pozitivnih žena (36, 37).

Cilj i hipoteze

Ciljevi:

1. Ispitati postojanje faktora rizika za nastanak cervikalne VR-HPV infekcije
2. Ispitati postojanje faktora rizika za nastanak skvamoznih intraepitelnih lezija grlića materice
3. Utvrditi postojanje VR-HPV infekcije kod žena sa skvamoznim intraepitelnim lezijama grlića materice
4. Utvrditi značaj multiple cervikalne VR-HPV infekcije u nastanku skvamoznih intraepitelnih lezija grlića materice
5. Utvrditi koji su VR-HPV genotipovi dominantni u multiplim, odnosno monotipskim HPV infekcijama grlića materice

Hipoteze:

1. Postoje određeni faktori rizika za nastanak cervikalne VR-HPV infekcije
2. Postoje određeni faktori rizika za razvoj skvamoznih intraepitelnih lezija grlića materice
3. Postoji povezanost infekcije VR-HPV sa nastankom skvamoznih intraepitelnih lezija grlića materice
4. Postoji povezanost između multiple cervikalne VR-HPV infekcije i nastanka skvamoznih intraepitelnih lezija grlića materice.

Materijali, metode i plan istraživanja

Istraživanje će se sprovesti u ginekološkim ambulantama zdravstvenih ustanova Crne Gore. U studiju će biti uključeno 200 žena svih životnih dobi kojima je indikovana biopsija grlića materice. Sve ispitanice će ispuniti anonimni upitnik sa pitanjima vezanim za starosnu dob, obrazovanje, bračni status, paritet, seksualno ponašanje, seksualno prenosive bolesti, postojanje navike pušenja cigareta i socijalni status. Svakoj ispitanici će se uzeti bris za HPV dijagnostiku, a potom izvršiti biopsija suspektnih lezija grlića materice.

Uzorci za HPV dijagnostiku će se čuvati do konačne obrade na temperaturi od -70°C na Odeljenju za molekularnu dijagnostiku, Centru za medicinsku mikrobiologiju Instituta za javno zdravlje. Obrada uzorka i HPV DNK dijagnostika će se raditi PCR metodom. U slučaju dijagnostikovane HPV infekcije, metodom genotipizacije HPV DNK, odrediće se prisustvo visokorizičnih HPV genotipova: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59.

Bioptirani materijal će biti kalupljen u parafinu i bojen rutinskom hematoksilin-eozin (H/E) metodom, nakon čega će se sprovesti patohistološka analiza u patohistološkim laboratorijama zdravstvenih ustanova Crne Gore.

Ispitanice će biti razvrstane u dve grupe: studijsku i kontrolnu grupu. Studijsku grupu će činiti žene sa skvamoznim intraepitelnim lezijama grlića materice, a kontrolnu grupu ispitanice bez skvamoznih intraepitelnih lezija grlića materice.

Očekivani naučni doprinos

Povezanost infekcije visokorizičnim genotipovima HPV-a i karcinoma grlića materice je dokazana, ali precizni patogenetski mehanizmi bolesti i pored višedecenjskih istraživanja i dalje nisu jasni. Karcinogeneza je složen, višestepeni proces i još uvek nema traga za odgovore na brojna pitanja. Virusom indukovana maligna transformacija ćelija je samo etapa u kompleksnom procesu nastanka tumora. Perzistentna cervikalna HPV infekcija predstavlja najznačajniju kariku u razvoju premalignih i malignih lezija grlića materice, ali za progresiju patohistoloških lezija važni su i drugi faktori.

Uzimajući u obzir da prisustvo i znacaj različitih faktora rizika za nastanak kako HPV infekcije tako i premalignih lezija grlića materice zavise od sociooloških, kulturoloških i drugih okolnosti u nekoj sredini, istraživanje navedenih faktorima rizika u Crnoj Gori, njihove veze sa HPV infekcijom grlića materice i patološkim promjenama na cervikalnom epitelu su od naučnog značaja. Pored toga što daju doprinos razumevanju karcinogeneze, pružaju mogućnost unapređenja prevencije cervikalnog karcinoma. Ovom studijom će se ispitati prevalenca visokorizičnih HPV genotipova kod žena obuhvaćenih istraživanjem, kao i uticaj određenih

faktora rizika na nastanak HPV infekcije i razvoj cervikalnih intraepitelnih promena, što će nesumnjivo biti doprinos nauci. Ova vrsta istraživanja će prvi put biti sprovedena u Crnoj Gori, a dobijeni podaci će biti od nacionalnog značaja i omogućili bi razmatranje širih aspekata prevencije karcinoma grlića materice, uključujući i opravdanost uvođenja HPV vakcine u program vakcinacije.

Popis literature

1. Bosch FX. A scientific response to prevent cervical cancer in the world. *Vaccine* 2008; 26 (suppl); v-vi.
2. Mijović G., Jovanović T., Kuljić Kapulica N., Jokmanović N., Bujko M. and Golubović M. FREQUENCY AND RISK FACTORS OF CERVICAL HUMAN PAPILLOMA VIRUS INFECTION IN WOMEN IN MONTENEGRO. *Archives of biological sciences*, 66 (4): 1653-58, 2014. ISSN 0354-4664.
3. zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976; 36: 794.
4. zur Hausen H. Papillomavirus in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virol* 2009; 384: 260-5.
5. Grahovac B, Šimat M, Krašević M. Humani papiloma virus i karcinom cerviksa – imunopatogeneza i molekularna dijagnostika. *Medix* 2005; 58: 67-71.
6. Kocjan BJ, Poljak M. Papillomaviridae. In: Uzunović-Kamberović S, editor. Medicinska mikrobiologija. Zenica: Štamparija Fojnica; 2009.
7. Jovanović T, Marković LJ. Virusologija. Beograd: Quark; 2008.
8. Cobo F. Human papillomavirus infections - From the laboratory to clinical practice. Oxford, Cambridge, Philadelphia, New Delhi: Woodhead Publishing; 2012.
9. Disbrow GL, Hanover JA, Schlegel R (2005) Endoplasmic reticulum-localized human papillomavirus type 16 E5 protein alters endosomal pH but not trans-Golgi pH. *J Virol* 79:5839–5846.
10. Crusius K, Rodriguez I, Alonso A (2000) The human papillomavirus type 16 E5 protein modulates ERK1/2 and p38 MAP kinase activation by an EGFR-independent process in stressed human keratinocytes. *Virus Genes* 20:65–69.
11. Maglennon GA, McIntosh PB, Doorbar J. Immunosuppression facilitates the reactivation of latent papillomavirus infections. *Journal of Virology* 2013; 88(1): 710–716.
12. Ho, G.Y., Bierman, R., Beardsley, L., Chang, C.J. and Burk, R.D. 'Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women'. *N Engl J Med* 1998, 338: 423–428.
13. Franco, E.L., Villa, L.L. and Sobrinho, J.P. et al. 'Epidemiology and acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer'. *J Infect Dis* 1999, 180: 1415–1423.
14. Koutsky L. epidemiology of genital Human Papillomavirus infection. *The American Journal of Medicine* 1997; 102 (5A):3-8.
15. Burd, 2003; Baseman i Koutsky, 2005; Trottier i Franco, 2006.
16. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
17. Bosch FX, Sanjoze S. Chapter I: Human papillomavirus and cervical cancer –

- burden and assessment causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 3-31.
- 18. Colgrove J. The ethics and politics of compulsory HPV vaccination. *N Engl J Med* 2006; 355: 2389-91.
 - 19. Galani E, Christodoulou C. Human papilloma viruses and cancer in the post-vaccine era. *Clinical Microbiology and Infection Diseases, CMI* 2009. Vol.15, No.11, p. 977-81.
 - 20. de Sanjósé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 453-9.
 - 21. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621-32.
 - 22. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88: 63-73.
 - 23. Castellsagué X, Diaz M, de Sanjósé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 303-15.
 - 24. Hadžisejdžić I, Grce M, Grahovac B. Human papillomavirus and cervical cancer: mechanisms of carcinogenesis, epidemiology, diagnostics and prophylaxis. *Medicina fluminensis* 2010; Vol. 46, No. 2, p. 112-23.
 - 25. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. Human papillomavirus and related diseases in Europe. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre); 23 December 2015. Summary Report 2015-12-23.
 - 26. Poljak M, Seme K, Maver PJ, Kocjan BJ, Cuschieri KS, Rogovskaya SI, et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in central and eastern Europe. *Vaccine* 2013;31.
 - 27. Shwe MM et al. (2014) Prevalence of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection among women with normal and abnormal cervical cytology in Myanmar. *Acta Medica Okayama* 68, 79–87.
 - 28. Tasic D, Lazarevic I, Knezevic A, Tasic L, Pikula A, Perisic Z, Jovanovic T, Cupic M (2018). The impact of environmental and behavioural cofactors on the development of cervical disorders in HR-HPV-infected women in Serbia. *Epidemiology and Infection* 146, 1714–1723.
 - 29. Tao L et al. (2014) Prevalence and risk factors for cervical neoplasia: a cervical cancer screening program in Beijing. *BMC Public Health* 14, 1185.
 - 30. Gargano JW et al. (2012) Age-group differences in human papillomavirus types and cofactors for cervical intraepithelial neoplasia 3 among women referred to colposcopy. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 21, 111–121.
 - 31. Wong HY, Loke AY and Chan NH (2011) Risk factors for cervical abnormalities among Hong Kong Chinese women: a large-scale community-based cervical screening program. *Journal of Women's Health* 20, 53–59.
 - 32. Hellberg D et al. (1988) Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine

- and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 158, 910–913.
33. Simen-Kapeu A et al. (2008) Smoking impairs human papillomavirus (HPV) type 16 and 18 capsids antibody response following natural HPV infection. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 40, 745–751.
34. Vaccarella S et al. (2008) Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *International Journal of Epidemiology* 37, 536–546.
35. Sarian LO et al. (2009) Increased risk of oncogenic human papillomavirus infections and incident high-grade cervical intraepithelial neoplasia among smokers: experience from the Latin American screening study. *Sexually Transmitted Diseases* 36, 241–248.
36. Castellsagué X and Muñoz N (2003) Chapter 3: cofactors in human papillomavirus carcinogenesis – role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *Journal of National Cancer Institute Monographs* 31, 20–28.
37. La Vecchia C and Boccia S (2014) Oral contraceptives, human papillomavirus and cervical cancer. *European Journal of Cancer Prevention* 23, 110–112.

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	Prof. dr Gordana Mijović	<i>Gordana Mijović</i>
Drugi mentor		
Doktorand	Milena Lopičić	<i>Milena Lopičić</i>

IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.

U (navesti grad),
(navesti datum)

24.12.2019.

Milena Lopičić
Ime i prezime doktoranda
Milena Lopičić

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET

Prim jeno:	18-11-2019		
Org. jed.	Broj	Pričag	Vrijednost
med	1839/2		

Na osnovu člana 32 stav 1 tačka 14 Statuta Univerziteta Crne Gore, u vezi sa članom 34 Pravila doktorskih studija, Senat Univerziteta Crne Gore, u postupku razmatranja prijedloga Vijeća Medicinskog fakulteta i na prijedlog Centra za doktorske studije, na sjednici održanoj 11.11.2019. godine, donio je sljedeću

O D L U K U

Imenuje se Komisija za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidatkinje Milene Lopičić, u sastavu:

1. Dr Aleksandra Vuksanović-Božarić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore
2. Dr Gordana Mijović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore
3. Dr Mileta Golubović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore

II

Zadatak Komisije je da, u roku od 45 dana od dana javnog izlaganja studenta podnese Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske teze i kandidata.

III

Odluka stupa na snagu danom donošenja.

Broj: 03-3412/3
Podgorica, 11.11.2019. godine

PREDSJEDNIK SENATA

Prof. dr Danilo Nikolić, rektor

Na osnovu člana 165 stava 1 Zakona o opštem upravnom postupku ("Službeni list RCG", broj 60/03.), člana 115 stava 2 Zakona o visokom obrazovanju ("Službeni list CG", broj 44/14.) i službene evidencije, a po zahtjevu studenta Lopičić Milutin Milena, izdaje se

UVJERENJE O POLOŽENIM ISPITIMA

Student **Lopičić Milutin Milena**, rođena **12-11-1972** godine u mjestu **Vrnjačka Banja**, Republika **Srbija**, upisana je studijske **2011/2012** godine, u **I** godinu studija, kao student koji se **samofinansira na doktorske akademske studije**, studijski program **MEDICINA**, koji realizuje **MEDICINSKI FAKULTET** - Podgorica Univerziteta Crne Gore u trajanju od **3 (tri)** godine sa obimom **180 ECTS** kredita.

Student je položio ispite iz sljedećih predmeta:

Redni broj	Semestar	Naziv predmeta	Ocjena	Uspjeh	Broj ECTS kredita
1.	1	BIOSTATISTIKA	"A"	(odličan)	10.00
2.	1	MEDICINSKA INFORMATIKA	"A"	(odličan)	10.00
3.	1	METODOLOGIJA NAUČNOG ISTRAŽIVANJA	"A"	(odličan)	10.00
4.	2	OSNOVI ĆELIJSKE BIOLOGIJE	"C"	(dobar)	10.00
5.	2	OSNOVI IMUNOLOGIJE	"A"	(odličan)	10.00

Zaključno sa rednim brojem **5**.

Ostvareni uspjeh u toku dosadašnjih studija je:

- srednja ocjena položenih ispita **"A"** (**9.60**)
- ukupan broj osvojenih ECTS kredita **50.00** ili **83.33%**
- indeks uspjeha **8.00**.

Uvjerenje se izdaje na osnovu službene evidencije, a u svrhu ostvarivanja prava na: (dječji dodatak, porodičnu penziju, invalidski dodatak, zdravstvenu legitimaciju, povlašćenu vožnju za gradski saobraćaj, studentski dom, studentski kredit, stipendiju, regulisanje vojne obaveze i slično).

Broj:
Podgorica, 05.02.2020 godine



SEKRETAR,
Lopičić Milutin