

Vijeću Medicinskog fakulteta

Na osnovu Odluke Vijeća Medicinskog fakulteta o formiranju Komisije za doktorske studije, broj:1457 od 16.06.2015.godine, a u skladu sa tačkom 3.9 stava 11 Vodiča za doktorske studije UCG-Centra za doktorske studije, nakon razmatranja ispunjavanja formalnih uslova za ocjenu doktorske disertacije i poštujući princip kompetentnosti, Komisija za doktorske studije dostavlja Vijeću Medicinskog fakulteta

INICIJALNI PREDLOG

Sastava Komisije za odbranu doktorske disertacije

I. DOKTORAND: Dr med Milena Lopičić

Naziv doktorske disertacije: "Uloga faktora rizika i infekcija humanim papilomavirusom u nastanku skvamoznih cervikalnih intraepitelih lezija"

II. Komisija za odbranu doktorske disertacije:

- Prof. dr Aleksandra Vuksanović Božarić, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - predsjednik
- Prof. dr Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, mentor
- Prof. dr Aleksandra Knežević, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu - član

KOMISIJA ZA DOKTORSKE STUDIJE

Prof. dr Filip Vukmirović



VIJEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA U PODGORICI
SENATU UNIVERZITETA CRNE GORE

Predmet: Ocjena doktorske disertacije kandidatkinje dr Milene Lopičić

Senat Univerziteta Crne Gore je na sjednici održanoj 14.06.2024. godine prihvatio prijedlog Vijeća Medicinskog fakulteta i donio Odluku br. 03-3022/4 o ispunjenosti uslova iz Člana 38 Pravila doktorskih studija kojom nas je imenovao za članove Komisije za ocjenu doktorske disertacije pod nazivom „Uloga faktora rizika i infekcija humanim papilomavirusima u nastanku skvamoznih cervikalnih intraepitelih lezija“ kandidatkinje dr Milene Lopičić.

Nakon detaljnog izučavanja priložene doktorske disertacije podnosimo sljedeći

IZVJEŠTAJ

1. Pregled disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom „Uloga faktora rizika i infekcija humanim papilomavirusima u nastanku skvamoznih cervikalnih intraepitelih lezija“ kandidatkinje dr Milene Lopičić izložena je kroz sedam poglavlja.

Disertacija ima 105 stranica i 253 literaturne reference. U uvodu je ilustrovana sa 8 slika. Rezultati su prikazani kroz 16 tabela i 5 grafikona. Doktorska disertacija ima sljedeću strukturu: uvod, ciljevi istraživanja i hipoteze, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura.

2. Vrednovanje disertacije

2.1. Problem

Rak grlića materice (carcinoma cervicis, CC) je i dalje jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta žena u svijetu, posebno u nerazvijenim zemljama. CC predstavlja ozbiljan javno-

zdravstveni problem i u Crnoj Gori. Podaci za 2020. su pokazali da je Crna Gora te godine imala najveću stopu incidencije CC i najveću stopu smrtnosti od CC u Evropi.

Iako se humani papiloma virusi (HPV) genotipovi 16 i 18 smatraju najagresivnijim i najfrekventnijim izolatima koji se dovode u vezu sa CC na globalnom nivou, HPV prevalencija i genotipovi nisu geografski ujednačeni. Rezultati ove studije daju preliminarne podatke o prevalenciji i distribuciji visoko-rizičnih HPV (VR-HPV) genotipova u tkivu grlića materice, kao i njihovom uticaju na nastanak poremećaja cervikalnog epitela.

U evropskim zemljama, prevalencija multiplih VR-HPV infekcija pokazuje široke geografske varijacije. Smatra se da je rizik od sticanja infekcije novim HPV tipom nezavisan od prethodne infekcije drugim tipovima. Kako uloga multiplih HPV infekcija u perzistenciji HPV-a još uvijek nije jasna, kao ni značaj multiplih infekcija u razvoju karcinogeneze, ovo istraživanje se bavilo i tim pitanjem.

Neosporno je dokazana povezanost HPV infekcije i karcinoma grlića materice, ali kancerogeneza i dalje predstavlja naučnu enigmu. Mnogobrojna epidemiološka istraživanja su usmjerena na razumijevanje uloge faktora rizika koji utiču na dobijanje i perzistenciju HPV infekcije ili faktora koji posreduju u progresiji cervikalnih lezija. Saznanja o faktorima rizika za nastanak i perzistenciju HPV infekcije, kao i kofaktorima za razvoj kancerogeneze, treba da doprinesu boljem razumijevanju procesa nastanka karcinoma grlića materice i njegove prevencije, što ukazuje na opravdanost sprovođenja studije koja je predmet ove doktorske teze.

2.2. Ciljevi i hipoteze disertacije

2.2.1. Ciljevi

U skladu sa svim prethodno izloženim ciljevi disertacije su bili:

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

6. Ispitati postojanje faktora rizika za nastanak skvamoznih intraepitelih lezija grlića materice

2.2.2. Hipoteze

1. Postoji povezanost cervikalne VR-HPV infekcije sa nastankom skvamoznih intraepitelih lezija grlića materice

Hipoteza o vezi između HPV infekcije i CC je dokazana, ali se prisustvo VR-HPV infekcije i distribucije VR-HPV genotipova u monotipskim i multiplim infekcijama razlikuje u različitim geografskim područjima, što se može odraziti i na značaj pojedinih VR-HPV u nastanku skvamoznih intraepitelih lezija grlića materice. Ispitivanje prevalencije i distribucije VR-HPV genotipova kod ispitanica sa i bez skvamoznih intraepitelih lezija daje uvid u postojanje međusobne povezanosti, ali i u opravdanosti uvođenja vakcine.

2. Postoji povezanost između multiple cervikalne VR-HPV infekcije i nastanka skvamoznih intraepitelih lezija grlića materice

Studija je bila fokusirana i na ispitivanje multiple VR-HPV infekcije u nastanku skvamoznih intraepitelih lezija grlića materice. U multiplim infekcijama, onkogeni potencijal VR-HPV genotipova bi mogao imati sinergistički efekat što još nije dokazano, pa zahtjeva dodatne istraživačke napore.

3. Postoje određeni faktori rizika za nastanak cervikalne VR-HPV infekcije

S obzirom na značaj VR-HPV infekcije u razvoju CC, najveći broj preventivnih mera je usmjeren upravo ka prevenciji HPV infekcije, kao tipične seksualno prenosive infekcije (engl. sexually transmitted diseases – STD). Imajući u vidu da je primarni put prenošenja HPV infekcije seksualni kontakt, faktori rizika za nastanak cervikalne HPV infekcije zavise od sociološko-kulturoloških karakteristika neke zajednice. Nesporan je uticaj društvenog miljea u kome se istraživanje sprovodi na navike i ponašanja koja determinišu rizik za sticanje i perzistenciju HPV infekcije u datoj populaciji, pa je ispitivanje faktora rizika i razumijevanje njihove uloge u sticanju i perzistenciji HPV infekcije od velikog značaja.

4. Postoje određeni faktori rizika za razvoj skvamoznih intraepitelih lezija grlića materice

Perzistentna cervikalna VR-HPV infekcija je najznačajnija karika u razvoju premalignih i malignih lezija grlića materice. Međutim, iako je HPV infekcija neophodan, poznato je da nije i dovoljan uslov za progresiju promjena, već su u tom procesu važni i drugi kofaktori koji su i dalje predmet brojnih istraživanja.

Ovo istraživanje je doprinos tim naučnim naporima na način što je u ovom istraživanju u grupi žena sa cervikalnom VR-HPV infekcijom, sa i bez displazije cervikalnog epitela, poređeno postojanje određenih faktora rizika za razvoj i progresiju skvamoznih intraepitelih lezija grlića materice.

2.3. Bitne metode koje su primijenjene u disertaciji i njihovu primjerenost

Istraživanje je realizovano u okviru Nacionalnog naučno-istraživačkog projekta "Dijagnostički potencijal prekancerskih lezija grlića materice žena u Crnoj Gori", u periodu od 2012. godine do 2018. godine, a sprovedeno je u:

- ginekološkoj ambulanti Kliničkog centra Crne Gore (KCCG) u Podgorici,
- Institutu za patologiju KCCG i
- Odjeljenju za molekularnu dijagnostiku Instituta za javno zdravlje Crne Gore (IJZCG) u Podgorici.

Studija je obuhvatila 200 žena, životne dobi od 19 do 74 godine, koje su se javile u ginekološku ambulantu KCCG radi daljeg ispitivanja. Kriterijum za uključivanje u studiju bila je indikovana biopsija grlića materice na osnovu rezultata citološkog ispitivanja metodom bojenja po Papanicolaou (nalaz PAP testa: IIIa, IIIb ili IV) i/ili kolposkopskog nalaza na grliću materice. Sve ispitanice su bile detaljno informisane o prirodi istraživanja, a saglasnost da učestvuju u istraživanju dalo je 198 ispitanica koje su tom prilikom popunile anketni upitnik.

U istraživanju je korišćen nestandardizovani anketni upitnik u cilju dobijanja sledećih podataka:

- socio-demografskih karakteristika ispitanica: životna dob, bračni status, nivo obrazovanja, socijalni status;
- seksualnih navika ispitanica: životna dob pri prvom seksualnom odnosu, ukupan broj seksualnih partnera tokom života, stalnost seksualnog partnera;
- reproduktivnih karakteristika i brige o reproduktivnom zdravlju ispitanica: životna dob u vreme menarhe, broj trudnoća, broj abortusa (spontanih i namernih), druge STD, vrsti kontraceptivne zaštite;

- pušačkog statusa.

Kako bi se utvrdila korelacija VR-HPV infekcije sa nastankom cervikalne displazije, ispitanice su razvrstane u dvije grupe: studijsku i kontrolnu. Studijska grupa je obuhvatala žene sa prisutnim premalignim lezijama grlića materice, a kontrolnu grupu su sačinjavale žene kod kojih patohistološki nisu utvrđene cervikalne premaligne lezije.

Sa ciljem da se ispita postojanje faktora rizika za nastanak cervikalne VR-HPV infekcije, ispitanice su bile podijeljene na studijsku grupu koju su činile žene sa dokazanom VR-HPV infekcijom i kontrolnu grupu žene kod kojih nije detektovana VR-HPV infekcija.

Za ispitivanje kofaktora koji koreliraju sa nastankom cervikalne displazije kod VR-HPV pozitivnih ispitanica, prema patohistološkom nalazu tkiva grlića materice izvršena je podjela na dvije grupe: studijsku grupu, koju su činile žene sa displazijom, i kontrolnu grupu, koju su činile žene bez displazije.

Ispitanicama uključenim u ovu studiju prvo su uzimani cervikalni brisevi radi virusološkog ispitivanja prisustva HPV infekcije, a nakon toga odrađena je biopsija tkiva grlića materice za potrebe patohistološke analize.

Za uzorkovanje cervikalnih briseva koristili su se brisevi sa četkicom Kito-Brush (Kaltek, Padova, Italy). Brisevi su potapani u 20 ml specijalizovanog rastvora ThinPrep Pap Test PreservCyt® Solution (Cytyc Corporation, Boxborough, MA, USA) i za potrebe HPV dijagnostike transportovani na Odjeljenje za molekularnu dijagnostiku Centra za medicinsku mikrobiologiju u IJZCG. Uzorci su zamrzavani na -70°C i čuvani do konačne obrade.

HPV infekcija grlića materice je dijagnostikovana primenom PCR metode Multiplex Real Time. Za kvalitativnu detekciju i genotipizaciju 12 visokorizičnih (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59) HPV genotipova korišćen je HPV High-Risk Typing Real-TM test (Sacace Biotechnologies, Como, Italy), prema uputstvu proizvođača.

Obrada i patohistološka analiza bioptata cervikalnog epitela je rađena u Institutu za patologiju KCCG. Uzorci biopsije su fiksirani u 4% neutralnom rastvoru formalina tokom 24h na sobnoj temperaturi. Po završenoj fiksaciji, tkivni uzorci su dehidratirani provođenjem kroz seriju alkohola rastuće koncentracije (70%, 96% i 100%), prosvetljavani u ksilolu i kalupljeni u parafinu. Serijski presjeci, debljine 5µm, sečeni su mikrotomima Leica SM 200R, Austria i bojeni hematoksilinom po Mayer-u i 1% eozinom, zatim prosvjetljivani i montirani na pločice sa Canada balzamom, nakon čega je sprovedena patohistološka morfološka analiza.

Podaci su obrađeni u statističkom programu SPSS 28.0. Atributivna obilježja posmatranja opisana su apsolutnim i relativnim brojevima, a numerička mjerama centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana) i mjerama varijabiliteta (standardna devijacija i minimalna i maksimalna vrijednost).

Atributivna obilježja posmatranja poređena su Hi kvadrat (χ^2) testom. Normalnost raspodjele podataka testirana je Koglomorov Smirnov-im testom u slučaju numeričkih podataka. Sva numerička obilježja posmatranja, koja su bila neparametarska (sa raspodjelom podataka različitom od normalne), testirana su Mann Whitney testom između posmatranih grupa ispitanica sa i bez VR-HPV infekcije, odnosno ispitanica sa i bez displazije. Za poređenje između više od dve grupe ispitanica (bez displazije, LSIL, HSIL), korišćen je Kruskal Wallis-ov test. U slučaju parametarskih podataka (numerička obilježja posmatranja koja su se ponašala po tipu normalne raspodjele) korišćen je t test za nezavisne uzorke, odnosno u slučaju poređenja između više od dve grupe ispitanica jednofaktorska analiza varijanse. Vjerovatnoća prisustva VR-HPV infekcije u ispitivanim grupama izražena je kao negativna prediktivna vrednost (NPV) i pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) sa 95 % intervalom povjerenja (CI). Logističkom regresionom analizom ispitivana je povezanost posmatranih faktora rizika sa pojavom VR-HPV infekcije, kao i sa pojavom displazije. Univarijantnom regresionom analizom izdvajani su prediktori pojave HPV infekcije i displazije. Multivarijantnom regresionom analizom dobijeni su nezavisni prediktori pojave HPV infekcije i displazije. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Statistička značajnost $p < 0,05$ uzeta je kao značajna.

2.4. Rezultati disertacije i njihovo tumačenje

Ispitivanjem je utvrđena prevalencija cervikalne VR-HPV infekcije među ispitanim ženama od 42,4% što je više od prevalencije ove infekcije u evropskim zemljama, ali odgovara prevalenciji zabilježenoj u zemljama u razvoju na globalnom nivou.

Prema rezultatima HPV DNK genotipizacije, najzastupljeniji VR-HPV tip bio je HPV 16. HPV genotipovi: 16, 45, 31 i 33 su bili statistički značajno češće zastupljeni u odnosu na ostale genotipove, što se većim dijelom poklapa sa globalno utvrđenim najvažnijim HPV genotipovima sa visokim onkogenim potencijalom (16, 18, 45 i 31). Prevalencija HPV 18 u ovom istraživanju iznosila je 7,1%, što je u skladu sa rezultatima objavljenim u drugim studijama.

Posebno je važno da su podaci ovog ispitivanja ukazali da su infekcije sa najmanje jednim od 7 VR-HPV genotipova (HPV 16, 45, 31, 33, 18, 52 i 58) ciljanih 9vHPV vakcinom bile značajno češće od infekcija izazvanih ostalim testiranim VR-HPV tipovima. Na osnovu dobijenih rezultata moglo se zaključiti da profilaktička 9vHPV vakcina može potencijalno prevenirati oko 90% cervikalnih VR-HPV infekcija žena Crne Gore.

Ova studija je pokazala da je prevalencija cervikalne VR-HPV infekcije bila značajno češća kod žena sa displazijom nego kod žena sa normalnim patohistološkim nalazom cervikalnog biopтата. Univarijantnom analizom se pokazalo da su VR-HPV pozitivne žene bile u skoro 4 puta većem riziku da razviju displaziju u odnosu na one koje su bile VR-HPV negativne, što je u skladu s

prethodnim istraživanjima, a genotipovi 16 i 33 su se izdvojili kao posebno značajni u nastanku prekanceroznih lezija grlića materice kod žena u Crnoj Gori.

Rezultati ovog ispitivanja su pokazali da je svaki od analiziranih VR-HPV tipova bio više zastupljen kod žena sa cervikalnom displazijom u odnosu na žene bez displazije, izuzev HPV genotipova na koje nije usmerena 9vHPV vakcina: 35, 56 i 59, a koji takođe imaju visok onkogeni potencijal.

Iako je ova studija pokazala povećanu incidenciju multiplih HPV infekcija kod žena sa cervikalnom displazijom u poređenju sa onima bez displazije, statistički nije dokazana povezanosti između multiplih infekcija i displazije.

U studiji, VR-HPV pozitivne žene su većinom imale monotipsku infekciju, pri čemu se kao dominantni genotip izdvojio HPV 16, kako kod ispitanica sa monotipskom, tako i kod onih sa multiplom HPV infekcijom. Monotipske cervikalne HPV infekcije tipovima 16, 31 i 45 bile su značajno češće u odnosu na monotipske infekcije drugim VR-HPV tipovima, a kod multiplih infekcija HPV 16 i HPV 45 su bili značajno češći u poređenju sa ostalim testiranim VR-HPV tipovima.

Ovo istraživanje je bilo usmjereno i na razumijevanje uloge faktora rizika koji utiču na dobijanje i perzistenciju VR-HPV infekcije ili faktora koji posreduju u progresiji cervikalnih lezija i u tu svrhu su analizirani podaci iz popunjenih anonimnih upitnika: životna dob, bračni status, nivo obrazovanja, životna dob pri stupanju u prvi seksualni odnos, broj seksualnih partnera, vrijeme menarhe, broj trudnoća, broj abortusa, podaci o drugim STD, korišćenje kontracepcije (posebno kondoma) i pušački status.

Rezultati statističke analize podataka su pokazali da su mlađe ispitanice u većem riziku da steknu VR-HPV infekciju u odnosu na starije ispitanice. Objašnjenje za to je što životna dob snažno korelira sa nekim oblicima seksualnog ponašanja.

Istraživanjem je utvrđeno da su žene koje su imale ≥ 3 seksualnih partnera u većem riziku da steknu genitalnu VR-HPV infekciju u odnosu na žene sa manjim brojem partnera, a da je broj seksualnih partnera najjači nezavisni prediktor pojave displazije unutar grupe VR-HPV pozitivnih žena.

Rezultati ukazuju da je konzumiranje cigareta u značajnoj korelaciji sa nastankom cervikalne displazije među ispitanim ženama, te da je pušenje prediktor cervikalne displazije. Više od polovine VR-HPV pozitivnih ispitanica sa displazijom su bile pušači, a većinu žena u grupi bez displazije činile su nepušači.

2.5. Zaključci

Rezultati studije su pokazali da je zastupljenost cervikalne infekcije sa najmanje jednim od 7 VR-HPV genotipova (HPV 16, 45, 31, 33, 18, 52 i 58) ciljanih 9vHPV vakcinom među VR-HPV pozitivnim ženama bila visoka, što opravdava primjenu profilaktičke 9vHPV vakcine.

Analiza dobijenih rezultata ukazuju da su VR-HPV pozitivne žene bile u 3,7 puta većem riziku da razviju cervikalnu displaziju u odnosu na VR-HPV negativne žene.

Cervikalna VR-HPV infekcija, kao i HPV 16 i HPV 33 infekcije, visoko koreliraju sa nastankom cervikalne displazije gradusa HSIL, što potvrđuje značajnu ulogu VR-HPV infekcije, a posebno HPV genotipova 16 i 33, u napredovanju cervikalnih premalignih lezija.

Na osnovu dobijenih rezultata može se predvidjeti da bi 9vHPV vakcina mogla da prevenira 90% cervikalnih VR-HPV infekcija i 60% slučajeva cervikalne displazije.

Ova studija nije dokazala povezanost između multiple cervikalne VR-HPV infekcije i nastanka skvamoznih intraepitelih lezija grlića materice.

Utvrđeno je da su mlađa životna dob, rano stupanje u seksualne odnose i veći broj seksualnih partnera tokom života faktori rizika koji snažno koreliraju sa sticanjem cervikalne VR-HPV infekcije.

Među faktorima rizika za pojavu cervikalne displazije pokazalo se da je broj seksualnih partnera nezavisni najjači prediktor pojave cervikalne displazije unutar grupe VR-HPV pozitivnih žena. VR-HPV pozitivne žene sa ≥ 3 partnera tokom života su imale 1,8 puta veću vjerovatnoću da razviju cervikalnu displaziju u odnosu na žene sa manjim brojem seksualnih partnera.

Rezultati studije ukazuju da je konzumiranje cigareta značajan kofaktor za nastanak skvamoznih intraepitelih lezija grlića materice u grupi VR-HPV pozitivnih žena. Žene pušači bile su u 2,7 puta većem riziku da razviju cervikalnu displaziju u odnosu na žene nepušače.

3. Konačna ocjena disertacije

3.1. Usaglašenost sa obrazloženjem teme

Doktorska disertacija dr Milene Lopičić je usaglašena sa obrazloženjem teme.

3.2. Mogućnost ponovljivosti

Ponovljivost rezultata dobijenih u ovoj disertaciji je moguća primjenom navedenog metodološkog pristupa.

3.3. Buduća istraživanja

Imajući u vidu dostupnost i primenu HPV vakcine, ispitivanje raširenosti i značaja drugih VR-HPV genotipova koji nisu obuhvaćeni vakcinom moglo bi biti od pomoći u osmišljavanju novih preventivnih strategija i prepoznavanju potrebe za novim vakcinama.

Istraživanje prisutnosti drugih HPV genotipova u cervikalnim infekcijama, uključujući i one sa niskim onkogenim potencijalom, moglo bi pomoći u boljem razumevanju povezanosti multiplih infekcija sa razvojem skvamoznih intraepitelnih lezija grlića materice.

3.4. Ograničenja disertacije i njihov uticaj na vrijednost disertacije

Izvesna ograničenja ove studije postoje i navedena su u sklopu diskusije, a odnose se na veličinu uzorka, testiranje samo 12 VR-HPV genotipova i dobijanje podataka o drugim STD iz anonimnog upitnika.

Veća studija, s proširenim rasponom HPV genotipova, koja bi uključila i druge visokorizične, ali isto tako i niskorizične i neuobičajene genotipove, dala bi više podataka o prevalenciji cervikalne HPV infekcije. S druge strane, većina žena nije prijavila postojanje koinfekcija, pa stoga nije dokazano da su druge STD značajni faktor koji bi olakšao HPV kolonizaciju i perzistenciju u epitelu cerviksa, kao ni nastanak displazije. Testiranjem ispitanica na druge virusne i bakterijske infekcije koje se svrstavaju u grupu STD dobili bi se pouzdaniji podaci o vezi tih infekcija sa cervikalnom HPV infekcijom i nastankom displazije.

Na osnovu navedenog može se jasno istaći da je uticaj ovih ograničenja na vrijednost disertacije limitiran, jer je metodološki pristup bio vrlo precizan i u potpunosti minimizira njihov uticaj na krajnji rezultat ove disertacije.

3.5. Originalni naučni doprinos

Originalni naučni doprinos ove doktorske disertacije proističe iz postavljenih ciljeva.

U istraživanju kandidatkinje Milene Lopičić dati su odgovori na pitanja o distribuciji VR-HPV genotipova i njihovoj povezanosti sa premalignim lezijama na cervikalnom epitelu kod žena Crne Gore, što je od posebnog značaja imajući u vidu da distribucija HPV infekcije i HPV genotipova varira u različitim regijama i zemljama, te da postoje geografske razlike i u incidenciji i u mortalitetu od cervikalnog karcinoma. Ovo je prvo ispitivanje u Crnoj Gori koje je dalo uvid u prevalenciju VR-HPV genotipova koji su zastupljeni u 9vHPV vakcini, a dobijeni podaci se odnose na period prije uvođenja HPV vakcine u program imunizacije u Crnoj Gori. Poznavanje distribucije VR-HPV genotipova u periodu prije uvođenja HPV imunizacije u Crnoj Gori od velikog je epidemiološkog značaja, jer može ukazati na opravdanost sprovođenja vakcinacije i odabir vakcine, a kasnije rezultati ovog istraživanja mogu poslužiti za procjenu efikasnosti sprovedene HPV vakcinacije.

Faktori rizika za nastanak i perzistenciju HPV infekcije, kao i kofaktori za razvoj kancerogeneze i dalje su u fokusu brojnih istraživanja koja treba da doprinesu boljem razumijevanju procesa nastanka karcinoma grlića materice i njegove prevencije. Rezultati ovog istraživanja su od nacionalnog značaja, jer identifikuju faktore rizika koji koreliraju sa sticanjem genitalne VR-HPV infekcije i nastankom cervikalne displazije kod žena Crne Gore, te predstavljaju dobar osnov za osmišljavanje i uspostavljanje edukativnih programa za očuvanje i unapređenje zdravlja i razvoj strategija za prevenciju cervikalne HPV infekcije i pridruženih bolesti.

MIŠLJENJE I PRIJEDLOG KOMISIJE

Doktorska disertacija kandidatkinje dr Milene Lopičić, koja je nastala nakon višegodišnjeg istraživanja, dala je doprinos razumijevanju procesa cervikalne karcinogeneze.

Dobro odabranim uzorkom i metodama rasvijetljena je učestalost i distribucija pojedinih VR-HPV genotipova kao i njihova povezanost sa nastankom premalignih lezija na epitelu grlića materice. Kako je VR-HPV infekcija neophodan, ali nije i dovoljan uslov za karcinogenezu, rezultati ispitivanja faktora rizika za nastanak HPV infekcije i napredovanja displazija cervikalnog epitela će imati izuzetan značaj u razvoju strategija za prevenciju ovog maligniteta. Posebna važnost ovog istraživanja je u tome što je realizovano prije uvođenja HPV vakcine u Crnoj Gori, jer se očekuje da će vakcinacija uticati na distribuciju HPV genotipova, u smislu zamjene

genotipova onim genotipovima koji nisu uključeni u HPV vakcinu, što bi moglo iziskivati i nove modele vakcina.

O značaju svega navedenog najbolje svjedoči publikacija dijela rezultata iz ove doktorske disertacije koja je objavljena u evropskom naučnom SCI/SCIE časopisu:

- Lopicic M, Raonic J, Antunovic M, Milicic B, Mijovic G. Distribution of vaccine-related high-risk human papillomaviruses and their impact on the development of cervical dysplasia in women in Montenegro. Acta Microbiol Immunol Hung. Published online November 1, 2021. doi:10.1556/030.2021.01606. PMID: 34735367.

Članovi komisije su detaljno proučili priloženi materijal o podobnosti kandidatkinje i teme i utvrdili da aktuelnost teme, metodološki i analitički pristup, sveobuhvatna statistička obrada, prikazani rezultati, iscrpna diskusija i jasno izvedeni zaključci, nedvosmisleno ukazuju da je kandidatkinja pokazala posvećenost i smisao za naučno-istraživački rad.

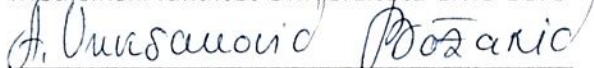
Imajući sve navedeno u vidu, Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore da prihvati doktorsku disertaciju kandidatkinje dr Milene Lopičić, pod nazivom „Uloga faktora rizika i infekcija humanim papilomavirusima u nastanku skvamoznih cervikalnih intraepitelnih lezija“, kao i da predloži Senatu Univerziteta Crne Gore da imenuje Komisiju za odbranu ove doktorske disertacije i da nakon sprovedene procedure na organima Univerziteta Crne Gore odobri javnu odbranu iste.

U Podgorici,

KOMISIJA:

prof. dr Aleksandra Vuksanović Božarić

Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore



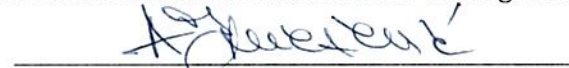
prof. dr Gordana Mijović

Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore



prof. dr Aleksandra Knežević

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu



MEDICINSKI FAKULTET			
Primjena	19.06.2024		
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
med	919		

Na osnovu člana 32 stav 1 tačka 14 Statuta Univerziteta Crne Gore, u vezi sa članom 41 Pravila doktorskih studija, Senat Univerziteta Crne Gore, u postupku razmatranja predloga Vijeća Medicinskog fakulteta i utvrđivanja ispunjenosti uslova iz Pravila doktorskih studija za ocjenu doktorske disertacije i dalji rad na disertaciji kandidatkinje Milene Lopičić, na predlog Odbora za doktorske studije, na sjednici održanoj 14.6.2024. godine, donio je sljedeću

ODLUKU

I

Utvrđuje se da su ispunjeni uslovi iz člana 38 Pravila doktorskih studija za ocjenu doktorske teze i dalji rad na disertaciji „Uloga faktora rizika i infekcije humanim papilomavirusima u nastanku skvamoznih cervikalnih intraepitelnih lezija” kandidatkinje Milene Lopičić.

II

Imenuje se Komisija za ocjenu navedene doktorske disertacije, u sastavu:

1. Dr Aleksandra Vuksanović Božarić, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore
2. Dr Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore
3. Dr Aleksandra Knežević, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

III

Zadatak Komisije je da, u roku od 45 dana od dana imenovanja podnese Vijeću organizacione jedinice izvještaj koji sadrži ocjenu doktorske disertacije i poseban izvještaj o procjeni originalnosti navedene doktorske disertacije.

IV

Odluka stupa na snagu danom donošenja.

Broj: 03- 3644/7
Podgorica, 14.6.2024. godine



PREDSJEDNIK SENATA

B. Božović

Prof. dr Vladimir Božović, rektor



Univerzitet Crne Gore
Centralna univerzitetska biblioteka
adresa / address_ Cetinjska br. 2
81000 Podgorica, Crna Gora
telefon / phone _00382 20 414 245
fax_ 00382 20 414 259
mail_ cub@ucg.ac.me
web_ www.ucg.ac.me
Central University Library
University of Montenegro

Broj / Ref 01/616-3022/6
Datum / Date 17.09.2024,

MEDICINSKI FAKULTET			
Primijeno: <u>17.09.2024</u>			
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
<u>med</u>	<u>919/2-3</u>		

UNIVERZITET CRNE GORE

MEDICINSKI FAKULTET

N/r šefu studenstke službe

Gospođi Sonji Vukićević

Predmet: Vraćanje doktorske disertacije doktorantkinje dr med Milene Lopičić sa uvida javnosti

Poštovana gospođo Vukićević,

U prilogu akta dostavljamo Vam doktorsku disertaciju pod nazivom: „**Uloga faktora rizika i infekcije humanim papilomavirusima u nastanku skvamoznih cervikalnih intraepitelnih lezija**“, i Izvještaj o ocjeni doktorske disertacije doktorantkinje dr med **Milene Lopičić** koja je u skladu sa članom 42 stav 3 Pravila doktorskih studija dostavljena **Centralnoj univerzitetskoj biblioteci** 30. 08. 2024. godine, na uvid i ocjenu javnosti.

Na navedeni rad nije bilo primjedbi javnosti u predviđenom roku od 15 dana.

Molimo Vas da nam nakon odbrane, a u skladu sa članom 47 Pravila doktorskih studija, dostavite konačnu verziju doktorske disertacije.

S poštovanjem,



DIREKTOR

mr Bosiljka Cicmil

Pripremila:

Milica Barac
Administrativna asistentkinja
Tel: 020 414 245
e-mail: cub@ucg.ac.me

Dnevni list ПОБЈЕДА

Elektronska pošta:
desk@pobjeda.me

Direktor i glavni
i odgovorni urednik:

NENAD ZEČEVIĆ

Zamjenica izvršnog
direktora:

MILENA GOLUBOVIĆ

Direktorica marketinga:

ŽELJKA RADULOVIĆ

REDAKCIJSKI
KOLEGIJUM

Zamjenice glavnog i
odgovornog urednika

RADMILO
USKOKOVIĆ-IVANOVIĆ

MARIJA JOVIČEVIĆ

Pomoćnici glavnog i
odgovornog urednika

JADRANKA RABRENOVIĆ

EKONOMIJA

JELENA MARTINOVIĆ

DRUŠTVO

JOVAN NIKITOVIC

KULTURA

DRAGICA ŠAKOVIĆ

CRNOG GOROM

Urednici

ANA RAIČKOVIĆ

CRNA HRONIKA

NIKOLA SEKUJIĆ

HRONIKA PODGORICE

JOVAN TERZIĆ

ARENA

SLOBODAN ČUKIĆ

FELJTON I ARHIV

MARKO MILOŠEVIĆ

DIZAJN

DRAGAN MIJATOVIĆ

FOTOGRAFIJA

LOGOTIP POBJEDE

Miloš Milošević i Nikola

Latković (2019), inspiracija

Anton Lukateli (1944)

PORTAL POBJEDE

Urednica

JOVANA ĐURIŠIĆ

OBJEKTIV

Urednica

MARIJA

IVANOVIĆ-NIKIČEVIĆ

TELEFON

020/409-520 REDAKCIJA

020/409-536 MARKETING

020/202-455 OGLASNO

Naziv osnivača:

Društvo sa ograničenom

odgovornošću za proizvodnju,

promet i usluge, export-import

"Nova Pobjeda" - Podgorica

Adresa sjedišta medija:

19. decembra br. 5

PIB: 03022480

Vlasnička struktura

"Nove Pobjede" - 100% udjela

"Media-Nea" D.O.O. Podgorica

Vlasnička struktura

"Media-Nea" - 99,99% udjela

First Financial Holdings

Sjedište "Media Nea":

Ul. 19. decembra br. 5,

PIB "Media Nea": 02842777

Vlasnička struktura "First

Financial Holdings" - 100%

udjela Petros Stathis

Sjedište "First Financial

Holdings": Ul. Ulicijska br. 3

PIB "First Financial Holdings":

02628295

Više o vlasničkoj strukturi:

pobjeda.me/p/impresum

Broj žiro računa "Universal

Capital Bank": 560-822-77

Tiraž: 3.500

RADIO DUX
100,6 FM
www.radiodux.me

Radio Bar
97,4 FM

DANILOVGRAD 92,9 MHz
Radio

102 FM
92,7 FM
SKALA RADIO Kotor

PTV
Radio Televizija Pjevača

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET

OBJAVLJUJE

Da se doktorska disertacija pod nazivom "Uloga faktora rizika i infekcije humanim papilomavirusima u nastanku skvamoznih onkogenih intraepitelijalnih lezija" kandidata dr. med. Milene Lopić, studentkinje doktorskih studija Medicinskog fakulteta u Podgorici, kao i Izvještaj Komisije za ocjenu doktorske disertacije, u sastavu:

-Prof. dr. Aleksandra Vuksanović Božić, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore;

-Prof. dr. Gordana Mijović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore;

-Prof. dr. Aleksandra Knežević, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

stavlja na uvid javnosti.

Primjerak doktorske disertacije, Izvještaj Komisije i Izvještaj Odbora za doktorske studije o provjeri predmetne doktorske disertacije putem softvera za utvrđivanje plagijata, se nalazi i može se pogledati u Univerzitetskoj biblioteci i Biblioteci Medicinskog fakulteta. Eventualne primjedbe se dostavljaju Vijeću Medicinskog fakulteta, u roku od 15 dana od dana objavljivanja.

SEKRETARIJAT

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET

OBJAVLJUJE

Da se doktorska disertacija pod nazivom "Medijska korelacija gustine tumor-infiltriranih limfocita CD4 i CD8 pozitivnih limfocita i PD-L1 ekspresije i njihova povezanost sa patološkim prognostičkim parametrima u molekularnim podtipovima ranoj karcinoma dojke" kandidata mr. sc. Jelene Vučić, studentkinje doktorskih studija Medicinskog fakulteta u Podgorici, kao i Izvještaj Komisije za ocjenu doktorske disertacije, u sastavu:

-Prof. dr. Filip Vukmirović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore;

-Prof. dr. Ljiljana Vučković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore;

-Prof. dr. Dragana Tegeltija, vanredna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu

stavlja na uvid javnosti.

Primjerak doktorske disertacije, Izvještaj Komisije i Izvještaj Odbora za doktorske studije o provjeri predmetne doktorske disertacije putem softvera za utvrđivanje plagijata, se nalazi i može se pogledati u Univerzitetskoj biblioteci i Biblioteci Medicinskog fakulteta. Eventualne primjedbe se dostavljaju Vijeću Medicinskog fakulteta, u roku od 15 dana od dana objavljivanja.

SEKRETARIJAT

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET

OBJAVLJUJE

Da se doktorska disertacija pod nazivom "Primjena regresivnih modela u analizi trenda umiranja od malignih neoplazmi u Crnoj Gori, 1990-2018. godine" kandidata dr. med. Mirjane Nedović Vuković, studentkinje doktorskih studija Medicinskog fakulteta u Podgorici, kao i Izvještaj Komisije za ocjenu doktorske disertacije, u sastavu:

-Prof. dr. Mileta Golubović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore;

-Prof. dr. Zoran Bukumir, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu;

-Prof. dr. Dragan Laušević, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore;

-Prof. dr. Milica Martinović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore;

-Doc. dr. Tanja Bojčević, docentkinja Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore

stavlja na uvid javnosti.

Primjerak doktorske disertacije, Izvještaj Komisije i Izvještaj Odbora za doktorske studije o provjeri predmetne doktorske disertacije putem softvera za utvrđivanje plagijata, se nalazi i može se pogledati u Univerzitetskoj biblioteci i Biblioteci Medicinskog fakulteta. Eventualne primjedbe se dostavljaju Vijeću Medicinskog fakulteta, u roku od 15 dana od dana objavljivanja.

SEKRETARIJAT

OXFORD
The only place that
EASYS
Medicinske pripreme škole izvanogranične
ENGLJSKI I ITALIJANSKI
Evropska škola
Evropski kvalitet
Stare cijene
UPIS JE U TOKU
Bar 030 312 311, Bulev Pošta 009 432 060
Bulvar 033 408 289, Miliša 040 212 347
Podgorica 020 234 425, 069 507 060

POTREBNI radnici za rad u
magacinu.
Plata povoljna.
Tel. 069/032-380

BAR, BJELIŠI, prodajem
placeve od 300, 360, 480
m², uknjiženi, uz put.
Tel. 069/332-332

Montenegro
Ministry of Agriculture, Forestry and Water Management
REQUEST FOR EXPRESSIONS OF INTEREST
(CONSULTING SERVICES - Consultants' Qualifications)

Name of Project: Second Institutional Development and Agriculture Strengthening Project (MIDAS 2)
Loan No: 8820-ME
Assignment Title: Environmental Consulting firm for the Preparation of Environmental and Social Impact Assessment for the Construction and Operation of the Animal By-Products (ABP) Processing Plant in Maduevogo
Reference No. MNE-MIDAS2-8820-ME-CO-CS-24-2.1.2.

The Montenegro has received financing from the World Bank toward the cost of Second Institutional Development and Agriculture Strengthening Project, and intends to apply part of the proceeds for consulting services for Environmental Consulting firm for the Preparation of Environmental and Social Impact Assessment for the Construction and Operation of the Animal By-Products (ABP) Processing Plant in Montenegro.

The overall objective of this consulting services ("the Services") is to develop an Environmental and Social Impact Assessment that will be based on the valid environmental legislation in force in Montenegro, together with the requirements set forth in the World Bank safeguard policies that are triggered for this project. The ESIA will also be prepared in line with the provisions of the Environmental and Social Framework (ESF) of the World Bank (2016) and in particular with respect to the Environmental and Social Standard 1, Environmental and Social Standard 3, Environmental and Social Standard 4 and Environmental and Social Standard 10.

The Consultant shall complete the work over a maximum duration of 7 months.

The detailed ToR for the assignment can be obtained at the address given below.

The Ministry of Agriculture, Forestry and Water Management, through Technical Service Unit, now invites eligible consulting firms ("Consultants") to indicate their interest in providing the Services. Interested Consultants should provide information (in English language) demonstrating that they have the required qualifications and relevant experience to perform the Services.

The qualification requirements are:

Criteria	Points
The firm should have at least 10 years' experience in development of ESIA/ESMP.	30
In the last 10 years minimum two similar contracts conducted with Experience with Environmental Impact Assessments as per World Bank OP 4.01. The Consultant should provide clear overview of conducted similar projects in preparation ESIA in the past 10 years. Overview must include: detail data on investors for which project documentation is prepared, description of project, value of the contract for performed services, information on the project realization dates, as well as investor's contact person.	60
The capacity and availability of relevant staff and resources to carry out the required work in the required period in accordance with requirements in the ToR.	10

Consultant firms may associate with other firms in the form of a joint venture or a sub-consultancy to enhance their qualifications. Qualifications and experience of the consulting firm associated as sub-consultancy will not be considered for evaluation for shortlisting.

The attention of interested Consultants is drawn to Section III, paragraphs 3.14, 3.16, and 3.17 of the World Bank's "Procurement Regulations for IFB Borrowers" July 2016, Revised November 2017, setting forth the World Bank's policy on conflict of interest.

A Consultant will be selected in accordance with the Consultant's Qualification method set out in the Procurement Regulations.

Further information can be obtained at the address below during office hours from 08.00 to 14.00 hours. Expressions of interest must be delivered in a written form to the address below (only via e-mail) by September 18, 2024, 14.00h.

Ministry of Finance/Technical Service Unit
Attention: Mr. Mirko Lješević, Senior Procurement officer
Street Address: Studentska 2a, first floor
City: 81000 Podgorica
Country: Montenegro
Telephone: +382 68046929
Email: tlu@tsej.org.me

ELMAG RADIO
magradio.me

MAG
traj magradio.me

ELMAG RADIO
magradio.me

MAG
traj magradio.me

OKI AIR
BROADCASTING

elmag.me • magradio.me