

VIJEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA U PODGORICI



SENATU UNIVERZITETA CRNE GORE

Broj: 1905/2
Podgorica, 25.12. 2024 god.

Predmet: Ocjena doktorske disertacije kandidata dr Nemanje Radojevića

Senat Univerziteta Crne Gore je na sjednici održanoj 27.11.2024. godine prihvatio prijedlog Vijeća Medicinskog fakulteta i donio Odluku br. 03-60/5 o ispunjenosti uslova iz Člana 38 Pravila doktorskih studija kojom nas je imenovao za članove Komisije za ocjenu doktorske disertacije pod nazivom „Infektivna geneza ateroskleroze“ kandidata dr Nemanje Radojevića.

Nakon detaljnog izučavanja priložene doktorske disertacije prilažemo sljedeći

IZVJEŠTAJ

1. Pregled disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom „Infektivna geneza ateroskleroze“ kandidata dr Nemanje Radojevića izložena je kroz sedam poglavlja. Disertacija ima 67 stranica, 165 literaturnih referenci, ilustrovana je sa 22 tabele i 4 slike. Doktorska disertacija ima sljedeću strukturu: uvod, cilj, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak, reference i biografija.

2. Vrednovanje disertacije

2.1. Problem

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svijetu, a ateroskleroza, inflamatorno oboljenje arterijskih krvnih sudova, leži u njihovoj osnovi. Proučavanje uzroka i mehanizma nastanka ateroskleroze otvara nove mogućnosti prevencije kardiovaskularnih bolesti,

s obzirom na to da tradicionalno prihvaćeni faktori rizika, poput visokog holesterola, visokog krvnog pritiska i dijabetesa, nisu prisutni kod svih pacijenata. S tim u vezi, stvara se potreba razmatranja drugih uzroka ateroskleroze, posebno naglašavajući ulogu inflamacije.

Hronična infekcija koja utiče na razvoj ateroskleroze često se odvija bez očiglednih znakova upale, za razliku od akutnih bakterijskih ili virusnih infekcija. Nova saznanja naglašavaju inflamatornu komponentu ateroskleroze, a ideja da je ova bolest infektivne geneze postoji još od ranog 20. vijeka. Među više mikroorganizama, ističe se *Chlamydia pneumoniae* (CP) koja može imati ulogu u inicijaciji i progresiji ateroskleroze, izazivajući hroničnu inflamaciju i disfunkciju endotela. Takođe, genetski faktori, poput gena SP110, mogu uticati na odgovor organizma na infektivne agense i doprinijeti razvoju ateroskleroze.

Kako bi se bolje razumjela etiologija ateroskleroze i otvorile nove mogućnosti u prevenciji i liječenju, ispitivan je uticaj CP na aterosklerotski proces, posebno karakteristike aterosklerotskih plakova pozitivnih na ovaj infektivni agens. Otkrivanje veza između prisustva CP i određenih faktora, može doprinijeti boljem razumijevanju mehanizama ateroskleroze i potencijalno novim pristupima u prevenciji i liječenju pacijenata.

Rezultati su pokazali nekoliko značajnih nalaza. Prvo, istraživanje je pokazalo da prisustvo CP u arterijskim plakovima može biti povezano sa specifičnim faktorima rizika i karakteristikama plaka. CP negativni plakovi često su povezani s faktorima rizika poput visokog holesterola, dijabetesa i pozitivne porodične anamneze kardiovaskularnih bolesti. Osim toga, detaljno su analizirane morfološke, ćelijske i molekularne karakteristike aterosklerotskih plakova. CP negativni plakovi su pokazali pojačanu prisutnost kolagena I, elastina, kontraktilnih glatkih mišićnih ćelija i TNF- α , dok su CP pozitivni plakovi imali višu koncentraciju B limfocita, CD4+ i CD8+ T limfocita i sekretornih glatkih mišićnih ćelija. SP110 je bio značajno više izražen u CP negativnim plakovima u svim ispitivanim arterijama.

Na kraju, ova studija pruža uvid u dublje razumijevanje veze između prisustva CP u arterijskim plakovima i specifičnih karakteristika plaka, kao i povezanosti s faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti. Razlike u sastavu između CP pozitivnih i negativnih plakova ukazuju na potrebu za daljim istraživanjima kako bi se razumjeli patološki procesi i upalne reakcije u ovim plakovima. S tim u vezi, polazeći od poznatih mehanizama nastanka ateroskleroze, ova studija

može poslužiti kao temelj za razvoj ciljanih terapija i preventivnih strategija usmjerenih na smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti povezanih s infekcijom CP. Nova saznanja o konceptu infektivne ateroskleroze otvaraju vrata novim mogućnostima primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti.

2.2. Ciljevi istraživanja i hipoteze

Na osnovu pregleda literaturnih izvora i dosadašnjih istraživanja, a u skladu sa svim što je prethodno izloženo, opšti cilj ovog istraživanja je definisanje uticaja CP na aterosklerotski proces, uz poseban osvrt na karakteristike aterosklerotskih plakova pozitivnih na ovaj infektivni agens, dok su specifični ciljevi istraživanja bili:

1. Utvrđivanje prisustva ili odsustva CP u aterosklerotskom plaku ispitanika u arterijskim krvnim sudovima (koronarnim arterijama, karotidnim arterijama, trbušnoj aorti i arterijama Willisovog prstena) i detekcija morfoloških, celularnih i molekularnih razlika između CP pozitivnih i negativnih plakova.
2. Poređenje klasičnih faktora rizika (BMI, arterijska hipertenzija, hiperlipoproteinemija, diabetes mellitus, porodična anamneza za kardiovaskularne bolesti, pušenje) sa jedne strane, sa podacima o prisustvu ili odsustvu CP u aterosklerotskom plaku.

Radi ostvarivanja postavljenih ciljeva, formulisana je hipoteza da se može napraviti korak u pravcu novih saznanja o uticaju CP u aterosklerozi, čime se stvara mogućnost za prepoznavanje populacije koja obolijeva od infektivno generisane ateroskleroze.

2.3. Metodologija

Istraživanje je izvršeno na isječcima tkiva krvnih sudova dobijenim sudskomedicinskim obdukcijama na Odjeljenju za sudsku medicinu Kliničkog centra Crne Gore u Podgorici. Istraživanjem je obuhvaćeno 124 ispitanika, od kojih je 63 uzeto u obzir za tumačenje rezultata, budući da je taj broj ispitanika zadovoljio kriterijume za izjašnjavanje o prisustvu CP u aterosklerotskom plaku. Svi ispitanici su bili muškog pola, prosječne starosti 59 godina (u rasponu od 32 do 90 godina). Uzrok smrti nije obrađivan u ovoj studiji, niti je relevantan parametar za predmetno istraživanje.

Pomoću postmortalnog intervjua sa porodicom utvrđeno je prisustvo klasičnih faktora rizika za aterosklerozu (hiperlipoproteinemija, šećerna bolest, arterijska hipertenzija, pušenje, porodična anamneza za kardiovaskularnu bolest), a BMI je izračunat na osnovu podataka prikupljenih tokom obdukcije.

Uzorci su uzeti iz djelova krvnih sudova u kojima je bio prisutan makroskopski vidljiv aterosklerotski plak i to u stadijumu masne pruge (identifikovan kao područje žućkaste prebojenosti, u nivou ili iznad nivo intime). Ispitivani su uzorci koji su pripadali stadijumu II i III ateroskleroze. Krvni sudovi obuhvaćeni istraživanjem su sljedeći: karotidna arterija, koronarne arterije, arterije Willisovog osmouгла i trbušna aorta. Nakon uzorkovanja, tkivo je fiksirano u 4% formalinu i formirani su parafinski kalupi. Sprovedeno je rutinsko bojenje hematoksilinom i eozinom, kao i imunohistohemijsko bojenje. Sva antitijela korišćena u studiji proizvedena su od strane Abcam-a (Abcam, Cambridge, United Kingdom), izuzev antitijela upotrijebljenih za utvrđivanje prisustva CP.

Studija je izvedena u dva pravca: uvrđivanje prisustva CP u aterosklerotskom plaku i opis morfoloških, celularnih i molekularnih razlika između CP-pozitivnih i CP-negativnih plakova, kao i ispitivanje genetske predispozicije za osjetljivost na infekciju intracelularnim patogenima.

Imunohistohemijsko bojenje na CP izvršeno je pomoću dva antitijela: poliklonskog antitijela specifičnog za OMP1 (Medac Inc, Hamburg, Germany, 1:10) i monoklonskog antitijela specifičnog za CP, RR-402 (Washington Research Foundation, Seattle, United States of America, 1:1000). Kao pouzdan pokazatelj prisustva CP u plaku tumačio se pozitivan nalaz oba markera, a negativan nalaz oba markera predstavljao je pouzdan nalaz odsustva CP.

Ispitivano je nekoliko morfoloških karakteristika plaka u pravcu detekcije eventualnih razlika u gradi CP-pozitivnih i CP-negativnih plakova. Zajednička debljina intime i medije (intima-medija debljina) izmjerena je uz pomoć softverskog dodatka ZEN (2.3 lite, blue edition) za mikroskop Zeiss Axio Scope A1. Prisustvo i raspored kolagena I i III utvrđeno je uz pomoć poliklonskog antitijela na kolagen I (Anti-Collagen I antibody, 1:250) i kolagen III (Anti-Collagen III antibody, 1:1000). Takođe, plakovi su analizirani na prisustvo i distribuciju elastina, uz pomoć poliklonskog antitijela na elastin (Anti-Elastin antibody 1:50).

Što se tiče celularnih karakteristika plaka, izvršena je analiza prisustva i rasporeda u plaku sledećih ćelija: makrofagi, mastociti, T i B limfociti, kontraktilne i sekretorne glatke mišićne ćelije. Broj makrofaga i njihov raspored ispitivani su uz pomoć poliklonskog antitijela na CD68 glikoprotein (Anti-CD68 antibody, 1:500), dok su mastociti ispitivani pomoću monoklonskog antitijela na triptazu mast ćelija (Anti-Mast Cell Tryptase antibody, 1:10000). Broj i distribucija B limfocita su ispitivani pomoću monoklonskog antitijela na CD20 glikozilirani fosfoprotein (Anti-CD20 antibody, 1:20), dok su T limfociti ispitivani uz pomoć monoklonskog antitijela na CD4 glikoprotein (Anti-CD4 antibody, 1:500) i poliklonskog antitijela na CD8 glikoprotein (Anti-CD8 antibody, 1:200). Plakovi su analizirani na broj glatkih mišićnih ćelija i njihov raspored, i to pomoću poliklonskog antitijela na aktin mišićnih ćelija (Anti-smooth muscle Actin antibody, 1:100) za kontraktilne mišićne ćelije i monoklonskog antitijela na GM130 (cis-Goldži marker) (Anti-GM130 antibody, 1:100) za sekretorne glatke mišićne ćelije.

Molekularne karakteristike plakova su ispitivane na prisustvo više molekula koji imaju ulogu u procesu ateroskleroze. Prisustvo apo-A ispitivano je uz pomoć monoklonskog antitijela na apo-A (Anti-apolipoprotein A antibody, 1:10), dok je prisustvo apo-B ispitivano pomoću poliklonskog antitijela na apo-B (Anti-apolipoprotein B antibody, 1:100). Trombomodulin na površini endotela je ispitivan uz pomoć monoklonskog antitijela na trombomodulin (Anti-Thrombomodulin antibody, 1:200). Timidin-fosforilaza je ispitivana uz pomoć poliklonskog antitijela na N-kraj tog molekula (Anti-Thymidine Phosphorylase antibody – N terminal, 1:50). Prisustvo TNF- α ispitivano je pomoću poliklonskog antitijela na TNF- α (Anti-TNFalpha antibody, 1:100). Prisustvo Sp110 je ispitivano pomoću poliklonskog antitijela na Sp110 (Anti-SP110 antibody, 1:200), dok je prisustvo HSP60 ispitivano uz pomoć poliklonskog antitijela na HSP60 (Anti-Hsp60 antibody, 1:100).

Za statističku obradu korišćen je IBM Statistics (SPSS) 10. Upotrijebljene su metode deskriptivne statistike, kao i Studentov t-test, ANOVA, χ^2 test i logistička regresija. Podaci su prikazani grafički i tabelarno, uz ilustracije u vidu mikrofotografija. Analizirane mikrofotografije učinjene su uz pomoć digitalnog fotoaparata Zeiss Axiocam 101 Color, rezolucije 5 megapiksela, uz upotrebu bijelog filtera. Sve fotografije su načinjene na istom osvjetljenju. Fotografije su digitalizovane korištenjem softvera ZEN 2.3 lite (blue edition, Carl Zeiss Microscopy, GmbH, 2011) na uvećanju od 40x/0,75, a za obradu imunohistohemijskih snimaka korišten je Plug-in IHC profiler, u okviru

softvera ImageJ. Analiza je, dakle, radena softverskim putem, gdje je sam program definisao stepen imunohistohemijske pozitivnosti.

2.4. Rezultati disertacije i njihovo tumačenje

Rezultati sprovedene socio-epidemiološke ankete o ispitivanim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti, pokazali su da su CP negativne osobe bile statistički značajno starije. Studentov t – test je pokazao da su CP negativne osobe imale statistički značajno veći BMI. Hiperholesterolemija je bila značajno prisutnija u grupi CP negativnih leševa. Diabetes mellitus je bio značajno prisutniji u grupi CP negativnih leševa, dok je pozitivna porodična anamneza za kardiovaskularna oboljenja bila prisutnija u grupi CP negativnih leševa, a nije bilo značajne razlike u incidenci arterijske hipertenzije i pušenja između CP negativnih i CP pozitivnih leševa. Zatim, sprovedena je logistička regresija kao metod simultanog istraživanja odnosa svih ispitivanih faktora sa CP pozitivnošću i nije nađen značajan odnos između CP pozitivnosti i pozitivne porodične anamneze za kardiovaskularne bolesti, kao ni pušenja.

Analiza karakteristika CP pozitivnih i CP negativnih plakova, gdje su ukupno ispitana 252 uzorka arterija, pri čemu su 33 leša bila pozitivna, a 30 negativna na CP, dala je sljedeće rezultate: Nisu primijećene značajne razlike između intima-medija debljine između CP pozitivnih i negativnih plakova, dok je primijećena značajna razlika između CP pozitivnih i negativnih plakova kada je u pitanju ekspresija kolagena I: najizraženija razlika je u arterijama Willisovog kruga i u koronarnim arterijama, sa većom ekspresijom kolagena I u CP negativnim plakovima. CP pozitivni plakovi su imali značajno veću ekspresiju kolagena III u usporedbi sa CP negativnim plakovima, dok su CP negativni plakovi imali veću ekspresiju elastina (najzastupljenije u karotidnim i koronarnim arterijama, bez značajne razlike u aorti i Willisovom krugu). Prisustvo makrofaga je bilo zapaženije u CP negativnim plakovima (najizraženije u aorti i koronarnim arterijama), bez značajnih razlika između CP pozitivnih i negativnih plakova u karotidnim arterijama i Willisovom krugu. Nije bilo značajne razlike između CP pozitivnih i negativnih plakova u odnosu na prisustvo mastocita. CP pozitivni plakovi su imali značajno veću koncentraciju B limfocita, izraženo u aorti i koronarnim arterijama, bez značajnih razlika u karotidnim arterijama i Willisovom krugu. CD4+ T limfociti su bili prisutniji u CP pozitivnim plakovima (izraženo u karotidnim, koronarnim arterijama i aorti), bez razlika u arterijama Willisovog kruga, a isti zaključak je postignut

ispitivanjem infiltracije CD8+ T limfocita. CP negativni plakovi su pokazali veću zastupljenost kontraktilnih glatkih mišićnih ćelija. S druge strane, sekretorne glatke mišićne ćelije su bile zastupljenije u CP pozitivnim plakovima (u svim arterijama osim u Willisovom krugu).

Prilikom analize molekularnih karakteristika plakova, nije bilo značajne razlike između CP pozitivnih i negativnih plakova u koncentraciji apolipoproteina A i B, trombomodulina, kao i timidin-fosforilaze. CP negativni plakovi su pokazali veću ekspresiju TNF- α (razlika prisutna u svim arterijama osim u Willisovom krugu). SP110 je bio značajno više eksprimiran u CP negativnim plakovima u svim ispitivanim arterijama, a HSP60 značajno više u CP pozitivnim plakovima u svim ispitivanim arterijama.

2.5. Zaključci

U okviru doktorske disertacije odgovoreno je na definisane ciljeve. Na osnovu rezultata istraživanja može se zaključiti da je prisustvo CP u aterosklerotskim plakovima evidentno povezano sa aterosklerotskim procesom, što pruža novi uvid u patogenezu ove kompleksne bolesti. Potvrđeno prisustvo CP naglašava njegovu ulogu u formiranju plakova u različitim regijama tijela, što ukazuje na značajnu povezanost između prisustva ove bakterije i aterosklerotskog procesa. Takođe, utvrđeno je da CP pozitivni plakovi imaju specifične karakteristike u strukturi i ekspresiji molekula, što ukazuje na moguće mehanizme njihovog uticaja na razvoj ateroskleroze. Dodatno, razlike u demografskim i kliničkim karakteristikama između CP pozitivnih i negativnih osoba ukazuju na kompleksnu interakciju između prisustva CP i faktora rizika kao što su starost, BMI, hipertenzija, dijabetes melitus i hiperholesterolemija. Konačno, istraživanje o uticaju prisustva CP na ekspresiju određenih molekula u plakovima ukazuje na kompleksnu imunsku interakciju između bakterije i domaćina. U cjelini, rezultati ove disertacije doprinose boljem razumijevanju uloge CP u patogenezi ateroskleroze i pružaju potencijalne smjernice za daljnje istraživanje i terapijski pristup ovom ozbiljnom zdravstvenom problemu.

3. Konačna ocjena disertacije

3.1. Usaglašenost sa obrazloženjem teme

Doktorska disertacija dr Nemanje Radojevića je usaglašena sa obrazloženjem teme.

3.2. Mogućnost ponovljivosti

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

3.3. Buduća istraživanja

Osvrćući se na dobijene rezultate ispitivanja infektivne geneze ateroskleroze, studija može poslužiti kao osnova za dalja ispitivanja inflamatorne uloge u aterosklerozi, te za razvoj preventivnih mjera i ciljanih terapija usmjerenih na smanjenje aterosklerotskog rizika kod pacijenata inficiranih CP, naročito u smislu antibiotske prevencije.

Iako je primjena antibiotika u prevenciji ateroskleroze još uvijek kontroverzno pitanje, treba očekivati da buduće bazične studije na temu uticaja različitih infektivnih agenasa na razvoj ateroskleroze, dovedu i do jasnije slike o opravdanosti pravovremene primjene antibiotika u prevenciji značajnog broja aterosklerotskih oboljenja krvnih sudova. Ograničenja disertacije i njihov uticaj na vrijednost disertacije

Pod ograničenjima disertacije navodimo ograničenu senzitivnost imunohistohemijskih testova, kao i uticaj od ranije prisutnih faktora rizika za aterosklozu, koji se mogu preplitati i kod infektivno generisane ateroskleroze. Takođe, ograničenje predstavlja i nemogućnost uzimanja direktnih anamnestičkih podataka, jer se mogu uzimati samo heteroanamnestički podaci od porodice i bližih osoba pokojnika.

3.4. Originalni naučni doprinos

Savremeni pristup razumjevanju ateroskleroze upućuje na veliki značaj inflamacije u ovom složenom procesu. Veliki broj aktuelnih istraživanja u svijetu bazira se na ispitivanju sastava intratumorskih i peritumorskih upalnih infiltrata, a pojedini savremeni terapijski modaliteti u

liječenju maligniteta temelje se upravo na modulaciji inflamatornog odgovora organizma na maligne ćelije.

Naučni doprinos ove disertacije proističe iz postavljenih ciljeva. U istraživanju kandidata dr Nemanje Radojevića dati su odgovori na pitanja o inflamatornoj ulozi kao zasebnom faktoru koji doprinosi razvoju ateroskleroze.

Naučni doprinos disertacije potvrđen je i publikovanjem rada HSP60, SP110 and TNF- α expression in Chlamydia pneumoniae-positive versus Chlamydia pneumoniae-negative atherosclerotic plaques u prestižnom evropskom naučnom časopisu.

MIŠLJENJE I PRIJEDLOG KOMISIJE

U doktorskoj disertaciji dr Nemanje Radojevića, koja je rezultat višegodišnjeg istraživanja, na sveobuhvatan način je istražen proces infektivne geneze ateroskleroze.

Kroz preciznu selekciju uzoraka i jasno definisane kriterijume analize podataka, dobijeni su validni rezultati u odnosu na inflamatorni rizik za razvoj jednog od najprevalentnijih oboljenja u svjetskoj i domaćoj populaciji, koji će sigurno u budućnosti imati izuzetan značaj u planiranju strategija za suzbijanje ove bolesti. Statistička obrada dobijenih rezultata je adekvatna za ovaj tip istraživanja, a rezultati su prikazani jasno i pregledno. Diskusija rezultata je sveobuhvatna i ubjedljiva; rezultati istraživanja stavljeni su u ispravan širi kontekst, što je pokazalo da kandidat dr Nemanja Radojević odlično poznaje materiju i da umije da vrlo precizno, kritički i objektivno sagleda sve ishode do kojih istraživanja ovog tipa mogu da dovedu. Zaključci su izvedeni iz rezultata i diskusije i oni su logični, jasni i dokumentovani kroz istraživanje.

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

Imajući u vidu sve navedeno, Komisija sa zadovoljstvom predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore da prihvati doktorsku disertaciju kandidata dr Nemanje Radojevića, pod nazivom „Infektivna geneza ateroskleroze“, 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,

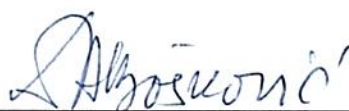
13.12.2024. godine

KOMISIJA



Prof. dr Filip Vukmirović

Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore



Prof. dr Aneta Bošković

Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore



Prof. dr Slobodan Savić

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

OCJENA DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU		
Titula, ime i prezime	Dr med. Nemanja Radojević	
Fakultet	Medicinski fakultet u Podgorici – Univerzitet Crne Gore	
Studijski program	Medicina	
Broj indeksa	18/06	
MENTOR/MENTORI		
Mentor	Prof. dr Filip Vukmirović	Medicinski fakultet u Podgorici – Univerzitet Crne Gore
KOMISIJA ZA OCJENU DOKTORSKE DISERTACIJE		
Prof. dr Aneta Bošković	Medicinski fakultet u Podgorici – Univerzitet Crne Gore	
Prof. dr Filip Vukmirović	Medicinski fakultet u Podgorici – Univerzitet Crne Gore	
Prof. dr Slobodan Savić	Medicinski fakultet – Univerzitet u Beogradu	
Datum značajni za ocjenu doktorske disertacije		
Doktorska disertacija i Izvještaj Komisije dostavljen Biblioteci UCG	23.01.2025	
Javnost informisana (dnevne novine) da su Doktorska disertacija i Izvještaj Komisije dati na uvid	24.01.2025	
Sjednica Senata na kojoj je izvršeno imenovanje komisije za ocjenu doktorske disertacije	27.11.2024.	
Uvid javnosti		
U predviđenom roku za uvid javnosti je bilo primjedbi?		
OCJENA DOKTORSKE DISERTACIJE		
1. Pregled disertacije Doktorska disertacija pod nazivom „Infektivna geneza ateroskleroze“ kandidata dr Nemanje Radojevića izložena je kroz sedam poglavlja. Disertacija ima 67 stranica, 165 literaturnih referenci, ilustrovana je sa 22 tabele i 4 slike. Doktorska disertacija ima sljedeću strukturu: uvod, cilj, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak, reference i biografija. 2. Vrednovanje disertacije 2.1. Problem Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta u svijetu, a ateroskleroza, inflamatorno oboljenje arterijskih krvnih sudova, leži u njihovoj osnovi. Proučavanje uzroka i mehanizma nastanka ateroskleroze otvara nove mogućnosti prevencije kardiovaskularnih		

bolesti, s obzirom na to da tradicionalno prihvaćeni faktori rizika, poput visokog holesterola, visokog krvnog pritiska i dijabetesa, nisu prisutni kod svih pacijenata. S tim u vezi, stvara se potreba razmatranja drugih uzroka ateroskleroze, posebno naglašavajući ulogu inflamacije.

Hronična infekcija koja utiče na razvoj ateroskleroze često se odvija bez očiglednih znakova inflamacije, za razliku od akutnih bakterijskih ili virusnih infekcija. Nova saznanja naglašavaju inflamatornu komponentu ateroskleroze, a ideja da je ova bolest infektivne geneze postoji još od ranog 20. vijeka. Među više mikroorganizama, ističe se *Chlamydia pneumoniae* (CP) koja može imati ulogu u inicijaciji i progresiji ateroskleroze, izazivajući hroničnu inflamaciju i disfunkciju endotela. Takođe, genetski faktori, poput gena SP110, mogu uticati na odgovor organizma na infektivne agense i doprinijeti razvoju ateroskleroze.

Kako bi se bolje razumjela etiologija ateroskleroze i otvorile nove mogućnosti u prevenciji i liječenju, ispitivan je uticaj CP na aterosklerotski proces, posebno karakteristike aterosklerotskih plakova pozitivnih na ovaj infektivni agens. Otkrivanje veza između prisustva CP i određenih faktora, može doprinijeti boljem razumijevanju mehanizama ateroskleroze i potencijalno novim pristupima u prevenciji i liječenju pacijenata.

Rezultati su pokazali nekoliko značajnih nalaza. Prvo, istraživanje je pokazalo da prisustvo CP u arterijskim plakovima može biti povezano sa specifičnim faktorima rizika i karakteristikama plaka. CP negativni plakovi često su povezani s faktorima rizika poput visokog holesterola, dijabetesa i pozitivne porodične anamneze kardiovaskularnih bolesti. Osim toga, detaljno su analizirane morfološke, ćelijske i molekularne karakteristike aterosklerotskih plakova. CP negativni plakovi su pokazali pojačanu prisutnost kolagena I, elastina, kontraktilnih glatkih mišićnih ćelija i TNF- α , dok su CP pozitivni plakovi imali višu koncentraciju B limfocita, CD4+ i CD8+ T limfocita i sekretornih glatkih mišićnih ćelija. SP110 je bio značajno više izražen u CP negativnim plakovima u svim ispitivanim arterijama.

Na kraju, ova studija pruža uvid u dublje razumijevanje veze između prisustva CP u arterijskim plakovima i specifičnih karakteristika plaka, kao i povezanosti s faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti. Razlike u sastavu između CP pozitivnih i negativnih plakova ukazuju na potrebu za daljim istraživanjima kako bi se razumjeli patološki procesi i inflamatorne reakcije u ovim plakovima. S tim u vezi, polazeći od poznatih mehanizama nastanka ateroskleroze, ova studija može poslužiti kao temelj za razvoj ciljanih terapija i preventivnih strategija usmjerenih na smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti povezanih s infekcijom

CP. Nova saznanja o konceptu infektivne ateroskleroze otvaraju vrata novim mogućnostima primarne i sekundarne prevencije kardiovaskularnih bolesti.

2.2. Ciljevi istraživanja i hipoteze

Na osnovu pregleda literaturnih izvora i dosadašnjih istraživanja, a u skladu sa svim što je prethodno izloženo, opšti cilj ovog istraživanja je definisanje uticaja CP na aterosklerotski proces, uz poseban osvrt na karakteristike aterosklerotskih plakova pozitivnih na ovaj infektivni agens, dok su specifični ciljevi istraživanja bili:

Utvrdjivanje prisustva ili odsustva CP u aterosklerotskom plaku ispitanika u arterijskim krvnim sudovima (koronarnim arterijama, karotidnim arterijama, trbušnoj aorti i arterijama Willisovog prstena) i detekcija morfoloških, celularnih i molekularnih razlika između CP pozitivnih i negativnih plakova.

Poređenje klasičnih faktora rizika (BMI, arterijska hipertenzija, hiperlipoproteinemija, diabetes mellitus, porodična anamneza za kardiovaskularne bolesti, pušenje) sa jedne strane, sa podacima o prisustvu ili odsustvu CP u aterosklerotskom plaku.

Radi ostvarivanja postavljenih ciljeva, formulisana je hipoteza da se može napraviti korak u pravcu novih saznanja o uticaju CP u aterosklerozi, čime se stvara mogućnost za prepoznavanje populacije koja obolijeva od infektivno generisane ateroskleroze.

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

Istraživanje je izvršeno na isječcima tkiva krvnih sudova dobijenim sudskomedicinskim obdukcijama na Odjeljenju za sudsku medicinu Kliničkog centra Crne Gore u Podgorici. Istraživanjem je obuhvaćeno 124 ispitanika, od kojih je 63 uzeto u obzir za tumačenje rezultata, budući da je taj broj ispitanika zadovoljio kriterijume za izjašnjavanje o prisustvu CP u aterosklerotskom plaku. Svi ispitanici su bili muškog pola, prosječne starosti 59 godina (u rasponu od 32 do 90 godina). Uzrok smrti nije obrađivan u ovoj studiji, niti je relevantan parametar za predmetno istraživanje.

Pomoću postmortalnog intervjua sa porodicom utvrđeno je prisustvo klasičnih faktora rizika za aterosklerozu (hiperlipoproteinemija, šećerna bolest, arterijska hipertenzija, pušenje,

porodična anamneza za kardiovaskularnu bolest), a BMI je izračunat na osnovu podataka prikupljenih tokom obdukcije.

Uzorci su uzeti iz djelova krvnih sudova u kojima je bio prisutan makroskopski vidljiv aterosklerotski plak i to u stadijumu masne pruge (identifikovan kao područje žućkaste prebojenosti, u nivou ili iznad nivoa intime). Ispitivani su uzorci koji su pripadali stadijumu II i III ateroskleroze. Krvni sudovi obuhvaćeni istraživanjem su sljedeći: karotidna arterija, koronarne arterije, arterije Willisovog osmouгла i trbušna aorta. Nakon uzorkovanja, tkivo je fiksirano u 4% formalinu i formirani su parafinski kalupi. Sprovedeno je rutinsko bojenje hematoksilinom i eozinom, kao i imunohistohemijsko bojenje. Sva antitijela korišćena u studiji proizvedena su od strane Abcam-a (Abcam, Cambridge, United Kingdom), izuzev antitijela upotrijebljenih za utvrđivanje prisustva CP.

Studija je izvedena u dva pravca: uvrđivanje prisustva CP u aterosklerotskom plaku i opis morfoloških, celularnih i molekularnih razlika između CP-pozitivnih i CP-negativnih plakova, kao i ispitivanje genetske predispozicije za osjetljivost na infekciju intracelularnim patogenima.

Imunohistohemijsko bojenje na CP izvršeno je pomoću dva antitijela: poliklonskog antitijela specifičnog za OMP1 (Medac Inc, Hamburg, Germany, 1:10) i monoklonskog antitijela specifičnog za CP, RR-402 (Washington Research Foundation, Seattle, United States of America, 1:1000). Kao pouzdan pokazatelj prisustva CP u plaku tumačio se pozitivan nalaz oba markera, a negativan nalaz oba markera predstavljao je pouzdan nalaz odsustva CP.

Ispitivano je nekoliko morfoloških karakteristika plaka u pravcu detekcije eventualnih razlika u građi CP-pozitivnih i CP-negativnih plakova. Zajednička debljina intime i medije (intima-medija debljina) izmjerena je uz pomoć softverskog dodatka ZEN (2.3 lite, blue edition) za mikroskop Zeiss Axio Scope A1. Prisustvo i raspored kolagena I i III utvrđeno je uz pomoć poliklonskog antitijela na kolagen I (Anti-Collagen I antibody, 1:250) i kolagen III (Anti-Collagen III antibody, 1:1000). Takođe, plakovi su analizirani na prisustvo i distribuciju elastina, uz pomoć poliklonskog antitijela na elastin (Anti-Elastin antibody 1:50).

infiltracije CD8+ T limfocita. CP negativni plakovi su pokazali veću zastupljenost kontraktilnih glatkih mišićnih ćelija. S druge strane, sekretorne glatke mišićne ćelije su bile zastupljenije u CP pozitivnim plakovima (u svim arterijama osim u Willisovom krugu).

Prilikom analize molekularnih karakteristika plakova, nije bilo značajne razlike između CP pozitivnih i negativnih plakova u koncentraciji apolipoproteina A i B, trombomodulina, kao i timidin-fosforilaze. CP negativni plakovi su pokazali veću ekspresiju TNF- α (razlika prisutna u svim arterijama osim u Willisovom krugu). SP110 je bio značajno više eksprimiran u CP negativnim plakovima u svim ispitivanim arterijama, a HSP60 značajno više u CP pozitivnim plakovima u svim ispitivanim arterijama.

2.5. Zaključci

U okviru doktorske disertacije odgovoreno je na definisane ciljeve. Na osnovu rezultata istraživanja može se zaključiti da je prisustvo CP u aterosklerotskim plakovima evidentno povezano sa aterosklerotskim procesom, što pruža novi uvid u patogenezu ove kompleksne bolesti. Potvrđeno prisustvo CP naglašava njegovu ulogu u formiranju plakova u različitim regijama tijela, što ukazuje na značajnu povezanost između prisustva ove bakterije i aterosklerotskog procesa. Takođe, utvrđeno je da CP pozitivni plakovi imaju specifične karakteristike u strukturi i ekspresiji molekula, što ukazuje na moguće mehanizme njihovog uticaja na razvoj ateroskleroze. Dodatno, razlike u demografskim i kliničkim karakteristikama između CP pozitivnih i negativnih osoba ukazuju na kompleksnu interakciju između prisustva CP i faktora rizika kao što su starost, BMI, hipertenzija, dijabetes melitus i hiperholesterolemija. Konačno, istraživanje o uticaju prisustva CP na ekspresiju određenih molekula u plakovima ukazuje na kompleksnu imunsku interakciju između bakterije i domaćina. U cjelini, rezultati ove disertacije doprinose boljem razumijevanju uloge CP u patogenezi ateroskleroze i pružaju potencijalne smjernice za daljnje istraživanje i terapijski pristup ovom ozbiljnom zdravstvenom problemu.

3. Konačna ocjena disertacije

3.1. Usaglašenost sa obrazloženjem teme

Doktorska disertacija dr Nemanje Radojevića je usaglašena sa obrazloženjem teme.

Što se tiče celularnih karakteristika plaka izvršena je analiza prisustva i rasporeda u plaku sledećih ćelija: makrofagi, mastociti, T i B limfociti, kontraktilne i sekretorne glatke mišićne ćelije. Broj makrofaga i njihov raspored ispitivani su uz pomoć poliklonskog antitijela na CD68 glikoprotein (Anti-CD68 antibody, 1:500), dok su mastociti ispitivani pomoću monoklonskog antitijela na triptazu mast ćelija (Anti-Mast Cell Tryptase antibody, 1:10000). Broj i distribucija B limfocita su ispitivani pomoću monoklonskog antitijela na CD20 glikozilirani fosfoprotein (Anti-CD20 antibody, 1:20), dok su T limfociti ispitivani uz pomoć monoklonskog antitijela na CD4 glikoprotein (Anti-CD4 antibody, 1:500) i poliklonskog antitijela na CD8 glikoprotein (Anti-CD8 antibody, 1:200). Plakovi su analizirani na broj glatkih mišićnih ćelija i njihov raspored, i to pomoću poliklonskog antitijela na aktin mišićnih ćelija (Anti-smooth muscle Actin antibody, 1:100) za kontraktilne mišićne ćelije i monoklonskog antitijela na GM130 (cis-Goldži marker) (Anti-GM130 antibody, 1:100) za sekretorne glatke mišićne ćelije.

Molekularne karakteristike plakova su ispitivane na prisustvo više molekula koji imaju ulogu u procesu ateroskleroze. Prisustvo apo-A ispitivano je uz pomoć monoklonskog antitijela na apo-A (Anti-apolipoprotein A antibody, 1:10), dok je prisustvo apo-B ispitivano pomoću poliklonskog antitijela na apo-B (Anti-apolipoprotein B antibody, 1:100). Trombomodulin na površini endotela je ispitivan uz pomoć monoklonskog antitijela na trombomodulin (Anti-Thrombomodulin antibody, 1:200). Timidin-fosforilaza je ispitivana uz pomoć poliklonskog antitijela na N-kraj tog molekula (Anti-Thymidine Phosphorylase antibody – N terminal, 1:50). Prisustvo TNF- α ispitivano je pomoću poliklonskog antitijela na TNF- α (Anti-TNFalpha antibody, 1:100). Prisustvo Sp110 je ispitivano pomoću poliklonskog antitijela na Sp110 (Anti-SP110 antibody, 1:200), dok je prisustvo HSP60 ispitivano uz pomoć poliklonskog antitijela na HSP60 (Anti-Hsp60 antibody, 1:100).

Za statističku obradu korišćen je IBM Statistics (SPSS) 10. Upotrijebljene su metode deskriptivne statistike, kao i Studentov t-test, ANOVA, χ^2 test i logistička regresija. Podaci su prikazani grafički i tabelarno, uz ilustracije u vidu mikrofotografija. Analizirane mikrofotografije učinjene su uz pomoć digitalnog fotoaparata Zeiss Axiocam 101 Color, rezolucije 5 megapiksela, uz upotrebu bijelog filtera. Sve fotografije su načinjene na istom osvetljenju. Fotografije su digitalizovane korištenjem softvera ZEN 2.3 lite (blue edition, Carl Zeiss Microscopy, GmbH, 2011) na uvećanju od 40x/0,75, a za obradu imunohistohemijskih

snimaka korišten je Plug-in IHC profiler, u okviru softvera ImageJ. Analiza je, dakle, rađena softverskim putem, gdje je sam program definisao stepen imunohistohemijske pozitivnosti.

2.4. Rezultati disertacije i njihovo tumačenje

Rezultati sprovedene socio-epidemiološke ankete o ispitivanim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti, pokazali su da su CP negativne osobe bile statistički značajno starije. Studentov t – test je pokazao da su CP negativne osobe imale statistički značajno veći BMI. Hiperholesterolemija je bila značajno prisutnija u grupi CP negativnih leševa. Diabetes mellitus je bio značajno prisutniji u grupi CP negativnih leševa, dok je pozitivna porodična anamneza za kardiovaskularna oboljenja bila prisutnija u grupi CP negativnih leševa, a nije bilo značajne razlike u incidenci arterijske hipertenzije i pušenja između CP negativnih i CP pozitivnih leševa. Zatim, sprovedena je logistička regresija kao metod simultanog istraživanja odnosa svih ispitivanih faktora sa CP pozitivnošću i nije nađen značajan odnos između CP pozitivnosti i pozitivne porodične anamneze za kardiovaskularne bolesti, kao ni pušenja.

Analiza karakteristika CP pozitivnih i CP negativnih plakova, gdje su ukupno ispitana 252 uzorka arterija, pri čemu su 33 leša bila pozitivna, a 30 negativna na CP, dala je sljedeće rezultate: Nisu primijećene značajne razlike između intima-medija debljine između CP pozitivnih i negativnih plakova, dok je primijećena značajna razlika između CP pozitivnih i negativnih plakova kada je u pitanju ekspresija kolagena I: najizraženija razlika je u arterijama Willisovog kruga i u koronarnim arterijama, sa većom ekspresijom kolagena I u CP negativnim plakovima. CP pozitivni plakovi su imali značajno veću ekspresiju kolagena III u usporedbi sa CP negativnim plakovima, dok su CP negativni plakovi imali veću ekspresiju elastina (najzastupljenije u karotidnim i koronarnim arterijama, bez značajne razlike u aorti i Willisovom krugu). Prisustvo makrofaga je bilo zapaženije u CP negativnim plakovima (najizraženije u aorti i koronarnim arterijama), bez značajnih razlika između CP pozitivnih i negativnih plakova u karotidnim arterijama i Willisovom krugu. Nije bilo značajne razlike između CP pozitivnih i negativnih plakova u odnosu na prisustvo mastocita. CP pozitivni plakovi su imali značajno veću koncentraciju B limfocita, izraženo u aorti i koronarnim arterijama, bez značajnih razlika u karotidnim arterijama i Willisovom krugu. CD4+ T limfociti su bili prisutniji u CP pozitivnim plakovima (izraženo u karotidnim, koronarnim arterijama i aorti), bez razlika u arterijama Willisovog kruga, a isti zaključak je postignut ispitivanjem

3.2. Mogućnost ponovljivosti

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

3.3. Buduća istraživanja

Osvrćući se na dobijene rezultate ispitivanja infektivne geneze ateroskleroze, studija može poslužiti kao osnova za dalja ispitivanja inflamatorne uloge u aterosklerozi, te za razvoj preventivnih mjera i ciljanih terapija usmjerenih na smanjenje aterosklerotskog rizika kod pacijenata inficiranih CP, naročito u smislu antibiotske prevencije.

Iako je primjena antibiotika u prevenciji ateroskleroze još uvijek kontroverzno pitanje, treba očekivati da buduće bazične studije na temu uticaja različitih infektivnih agenasa na razvoj ateroskleroze, dovedu i do jasnije slike o opravdanosti pravovremene primjene antibiotika u prevenciji značajnog broja aterosklerotskih oboljenja krvnih sudova. Ograničenja disertacije i njihov uticaj na vrijednost disertacije

3.4. Ograničenja disertacije i njihov uticaj na vrijednost disertacije

Pod ograničenjima disertacije navodimo nedovoljnu senyitivnost imunohistohemijskih testova, kao i uticaj od ranije prisutnih faktora rizika za aterosklerozu, koji se mogu preplitati i kod infektivno generisane ateroskleroze. Takođe, ograničenje predstavlja i nemogućnost uzimanja direktnih anamnestičkih podataka, jer se mogu uzimati samo heteroanamnestički podaci od porodice i bližih osoba pokojnika.

Originalni naučni doprinos

Naučni doprinos ove disertacije proističe iz postavljenih ciljeva. U istraživanju kandidata dr Nemanje Radojevića dati su odgovori na pitanja o inflamatornoj ulozi kao zasebnom faktoru koji doprinosi razvoju ateroskleroze.

Naučni doprinos disertacije potvrđen je i publikovanjem rada HSP60, SP110 and TNF- α expression in Chlamydia pneumoniae-positive versus Chlamydia pneumoniae-negative atherosclerotic plaques u prestižnom evropskom naučnom časopisu.

Mišljenje i prijedlog komisije

U doktorskoj disertaciji dr Nemanje Radojevića, koja je rezultat višegodišnjeg istraživanja, na sveobuhvatan način je istražen proces infektivne geneze ateroskleroze.

Kroz preciznu selekciju uzoraka i jasno definisane kriterijume analize podataka, dobijeni su validni rezultati u odnosu na inflamatorni rizik za razvoj jednog od najprevalentnijih oboljenja u svjetskoj i domaćoj populaciji, koji će sigurno u budućnosti imati izuzetan značaj u planiranju strategija za suzbijanje ove bolesti. Statistička obrada dobijenih rezultata je adekvatna za ovaj tip istraživanja, a rezultati su prikazani jasno i pregledno. Diskusija rezultata je sveobuhvatna i ubjedljiva; rezultati istraživanja stavljeni su u ispravan širi kontekst, što je pokazalo da kandidat dr Nemanja Radojević odlično poznaje materiju i da umije da vrlo precizno, kritički i objektivno sagleda sve ishode do kojih istraživanja ovog tipa mogu da dovedu. Zaključci su izvedeni iz rezultata i diskusije i oni su logični, jasni i dokumentovani kroz istraživanje.

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

Imajući u vidu sve navedeno, Komisija sa zadovoljstvom predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore da prihvati doktorsku disertaciju kandidata dr Nemanje Radojevića, pod nazivom „Infektivna geneza ateroskleroze“, 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.

Izdvojeno mišljenje

(popuniti ukoliko neki član komisije ima izdvojeno mišljenje)

Ime i prezime

Napomena

(popuniti po potrebi)

/

KOMISIJA ZA ODBRANU DOKTORSKE DISERTACIJE		
Prof. dr Aneta Bošković	Medicinski fakultet u Podgorici, Univerzitet Crne Gore	
Prof. dr Filip Vukmirović	Medicinski fakultet u Podgorici, Univerzitet Crne Gore	
Prof. dr Slobodan Savić	Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu	
Datum i ovjera (pečat i potpis odgovorne osobe)		
U Podgorici, (navesti datum)		DEKAN
MP _____		



OPŠTINA DANILOVGRAD
Sekretarijat za urbanizam
i zaštitu životne sredine

Na osnovu člana 13 Zakona o procjeni uticaja na životnu sredinu („Sl. list CG“, br. 75/18), ovaj sekretarijat

OBAVJESTAVA zainteresovanu javnost

da je nosilac projekta DOO "SKY SAT" Herceg Novi, podnio zahtjev za od-
lučivanje o potrebi izrade Elaborata o procjeni uticaja na životnu sredinu pro-
jekta "STS 100.4 KV "SKY SAT" 150 kVA sa uklapanjem u 10 kV mrežu na
katastarskim parcelama br. 1291/29, 1291/40, 1291/61, 1341/1, 2322/1, 1351/1,
1376/1, 2329, 1375/3, 1372/5, 1387/8, 1390/3, 1387/7, 1387/6, 1396/3, 1397/5,
1397/6, 1401/6 KO Čurilac, u zahvatu Prostorno – urbanističkog plana opštine
Danilovgrad.

U vezi sa navedenim pozivamo zainteresovanu javnost da izvrši uvid u dostav-
ljenu dokumentaciju u prostorijama Sekretarijata za urbanizam i zaštitu životne
sredine, radnim danima od 11.30 do 12.30 časova.
Ok za javni uvid i dostavljanje primjedbi i mišljenja u pisanoj formi je 31. 1. 2025.
godine, na adresu Opština Danilo-ovgrad, Sekretarijat za urbanizam i zaštitu ži-
votne sredine, U. Blaža Mrkovića bb, kao i na e-mail urbanizam.prostora@
danilovgrad.me i broj telefona 020/812-040.

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET

OBJAVLJUJE

Da se doktorska disertacija pod nazivom „Infektivna geneza ateroskleroze“
kandidata dr med Nemanje Radojevića, studenta doktorskih studija Me-
dicinskog fakulteta u Podgorici, kao i Izvještaj Komisije za ocjenu doktorske
disertacije, u sastavu:

- Prof. dr Aneta Bošković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta
Univerziteta Crne Gore;
- Prof. dr Filip Vukmirović, redovni profesor Medicinskog fakulteta
Univerziteta Crne Gore;
- Prof. dr Slobodan Savić, redovni profesor Medicinskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu;

stavlja na uvid javnosti.
Primjerak doktorske disertacije, Izvještaj Komisije i Izvještaj Odbora za dok-
torske 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

lv.br.2109/2024

Javni izvršitelj Čogurić Dejan iz Bijelog Polja, ul. Slobode br. 10 u predmetu izvršenja
izvršnog poverioca DOO "SEMUS-PROVOZ" sa sjedištem u Podgorici, Donja
Gorica bb, koje zastupa punomoćnik Marija Buičić advokat iz Podgorice, U. Sere-
na Jola Plešića bb protiv izvršnog dužnika DOO "SEMUS-PROVOZ" sa sjedištem u
Bijelom Polju, Rasovo bb radi namirivanja novčanog potraživanja izvršnog poverioca
u smislu čl. 45 ZIO, donio je dana 23.01.2025. godine.

ODLUKU O DOSTAVLJANJU JAVNIM OBJAVLJIVANJEM

Izvršnom dužniku DOO "SEMUS-PROVOZ" sa posljednjim poznatom adresom,
Rasovo bb, Bijelo Polje vrši se dostavljanje pismena Rješenja o izvršenju lv.br.
2109/2024 od 26.12.2024. godine sa prilogima I Rješenja o troškovima izvršnog po-
stavljanja lv.br. 2109/2024 od 23.01.2025. godine.
Izvršni dužnik D.O.O. "SEMUS-PROVOZ" može se obratiti Javnom izvršitelju Deja-
nu Čoguriću na adresi ul. Slobode br. 10 u Bijelom Polju i to u roku od 3 dana od dana
objavljivanja oglasa radi podnošenja pismena. Ukoliko izvršni dužnik u ostavljenom
roku ne preuzme pismena, ista će se istaci na oglasnoj tabli nadležnog suda.
Upozorava se izvršni dužnik da se ovakav način dostave smatra urednim, a do-
stavljanje se smatra izvršenim nakon isteka roka od osam dana od dana isticanja
pismena na oglasnoj tabli suda, nakon što je prethodno izvršeno objavljivanje u
dnevnom štampanom mediju.

U Bijelom Polju, dana 23.01.2025. godine

JAVNI IZVRŠITELJ Čogurić Dejan

U pravnoj stvari izvršnog poverioca ONE CRNA GORA DOO, Rimski Trg br. 4, Podgorica, PIB
02542974 protiv izvršnih dužnika 1. D.O.O. "JIGORD", Stjepa Sarenca bb, Herceg Novi, PIB
0346823, 2. D.O.O. "QUALITY FINE", Setašić V De nica bb, Herceg Novi, PIB: 0346106, 3.
D.O.O. "BA-SE GLOBAL", Denovki bb, Herceg Novi, 4. D.O.O. "MIXPLATFORM" Nika Ljubančića
bb, Herceg Novi, PIB: 0346152, 5. D.O.O. "MARLESS", Orenski bataljon br. 66A, Herceg Novi, PIB
0353053, u skladu sa čl. 45. ZIO-a, donio je

ZAKLJUČAK

DOSTAVLJANJE JAVNIM OBJAVLJIVANJEM

U izvršnom postupku u predmetu lv.br.855/2024, lv.br.857/2024, lv.br.858/2024, lv.br.859/2024,
lv.br.860/2024 izvršnom dužniku nije bilo moguće dostaviti rješenje o izvršenju lv.br.855/2024 od
05.12.2024. godine, lv.br.857/2024 od 05.12.2024. godine, lv.br.858/2024 od 05.12.2024. godine,
lv.br.859/2024 od 03.01.2025. godine, lv.br.860/2024 od 03.01.2025. godine. Izvršnom dužniku 1.
D.O.O. "JIGORD" sa posljednjim poznatom adresom Herceg Novi, ul. Stjepa Sarenca bb, izvršnom
dužniku 2. D.O.O. "QUALITY FINE" sa posljednjim poznatom adresom Herceg Novi, ul. Setašić V De
nica bb, izvršnom dužniku 3. D.O.O. "BA-SE GLOBAL" sa posljednjim poznatom adresom Herceg Novi,
Denovki bb, izvršnom dužniku 4. D.O.O. "MIXPLATFORM" sa posljednjim poznatom adresom Herceg
Novi, ul. Nika Ljubančića bb, izvršnom dužniku 5. D.O.O. "MARLESS" sa posljednjim poznatom
adresom Herceg Novi, ul. Orenski bataljon br.66A, vrši se dostavljanje pismena Javnim objavljiva-
njem. Poziva se izvršni dužnik, da se u roku od 5 dana, po ovom objavljivanju obrati Javnom izvršitelju
radi preuzimanja pismena. Objavljivanjem se smatra da je uređno izvršeno dostavljanje
rješenja o izvršenju, a negativne posljedice koje mogu nastati snosiće sama stranka. Ovo objavljivanje
izvršuje se u dnevnom listu „Nova Pobjeda“ i na oglasnoj tabli nadležnog suda s navedena dokumen-
tacija smatra se uređno dostavljenom istekom roka od osam dana od dana isticanja imena na oglasnoj
tabli nadležnog suda, ukoliko je prethodno izvršeno objavljivanje u dnevnom štampanom mediju.
Protiv ovog zaključka nije doznajen prigovor. Čl.8. ZIO-a

JAVNI IZVRŠITELJ MARKO ĐAKOVIĆ

Na osnovu člana 13 Zakona o procjeni uticaja na životnu sredinu
("Službeni list CG", broj 75/18), Sekretarijat za uređenje prostora Op-
štine Pljevlja - Služba za zaštitu životne sredine

OBAVJESTAVA zainteresovanu javnost

da je nosilac projekta „SKY TOWERS INFRASTRUCTURE“ d.o.o. iz
Podgorice, podnio zahtjev za odlučivanje o potrebi izrade Elaborata
procjene uticaja na životnu sredinu infrastrukture za mobilnu telefoniju
(antenski stub i elektroenergetsko napajanje za mobilnu telefoniju) na
lokaciji "PV 28 - Potkovač", Opština Pljevlja.

U vezi sa navedenim pozivamo zainteresovanu javnost da izvrši uvid
u dokumentaciju u prostorijama Sekretarijata za uređenje prostora
Opštine Pljevlja, ul. Kralja Petra br.48, kancelarija br.31A, radnim da-
nima od 11 do 14 časova. Dokumentaciju je moguće preuzeti sa sajta
Opštine Pljevlja www.pljevlja.me.

Rok za javni uvid i dostavljanje primjedbi i mišljenja u pisanoj formi,
na adresu Sekretarijata za uređenje prostora Opštine Pljevlja, je
31.01.2025. godine.

l.br.983/24

ZAKLJUČAK

Ispravlja se zaključak o drugoj prodaji nepokretnosti od
17.01.2025.godine objavljenog u dnevnom listu "Pobjeda"
dana 18.01.2025. godine, predmeta l.br.983/24 izvršnog
dužnika DOO PREMIUM BAU, Ulcinjско Polje bb, Ul-
cinj, PIB 03210723, i to na način što će u stavu III stajati:
"Vrijednost nepokretnosti utvrđena je rješenjem od
04.10.2024.godine u iznosu od 102.000,00 eura"

Ulcinj, 23.01.2025.godine

JAVNI IZVRŠITELJ
Ana Nikić Petričević

lv.br.1657/24

Javni izvršitelj Dušan Nišavić, sa službenim sjedištem u Beranama, ul. M. Zečevića
br. 30, u pravnoj stvari izvršnog poverioca "Elektroprireda Crne Gore" AD Nikšić-
FC Snabdjevanje, sa sjedištem na adresi Ul. Vuka Karadžića br. 2, protiv izvršnog
dužnika Fehima Cinkovića, Skic bb, Plav, radi naplate novčanog
potraživanja, shodno čl. 45 ZIO-a, dana 23.01.2025. godine.

JAVNO OBJAVLJUJE

Da je kod ovog javnog izvršitelja u toku izvršni postupak po predlogu izvršnog
poverioca, protiv izvršnog dužnika Fehima Cinkovića, sa zadnje poznatom
adresom Skic bb, Plav.

Javni izvršitelj nije mogao da izvrši uređno dostavljanje rješenja o izvršenju
lv.br.1657/24 od 12.12.2024. godine, neposredno izvršnom dužniku, kao i rješenje
o troškovima od 21.01.2025. godine.

S tim u vezi potrebno je da se izvršni dužnik u roku od tri dana obrati ovom javnom
izvršitelju radi preuzimanja pismena, u suprotnom dostavljanje se vrši javnim
objavljivanjem, a smatra se izvršenim nakon isteka roka od osam dana od dana
isticanja pismena na oglasnoj tabli suda, s obzirom da je prethodno izvršeno
objavljivanje u dnevnom štampanom mediju. Ovakav način dostavljanja smatra se
uređnom dostavom i negativne posljedice koje mogu nastati snosiće izvršni dužnik.

JAVNI IZVRŠITELJ
DUŠAN NIŠAVIĆ

lv.br.1664/24

Javni izvršitelj Dušan Nišavić, sa službenim sjedištem u Beranama, ul. M. Zečevića
br. 30, u pravnoj stvari izvršnog poverioca "Elektroprireda Crne Gore" AD Nikšić-
FC Snabdjevanje, sa sjedištem na adresi Ul. Vuka Karadžića br. 2, protiv izvršnog
dužnika Salmira Kolašića, Prnjavorska bb, Plav, radi naplate novčanog
potraživanja, shodno čl. 45 ZIO-a, dana 23.01.2025. godine.

JAVNO OBJAVLJUJE

Da je kod ovog javnog izvršitelja u toku izvršni postupak po predlogu izvršnog
poverioca, protiv izvršnog dužnika Salmira Kolašića, sa zadnje poznatom
adresom Prnjavorska bb, Plav.

Javni izvršitelj nije mogao da izvrši uređno dostavljanje rješenja o izvršenju
lv.br.1664/24 od 12.12.2024. godine, neposredno izvršnom dužniku, kao i rješenje
o troškovima od 21.01.2025. godine.

S tim u vezi potrebno je da se izvršni dužnik u roku od tri dana obrati ovom javnom
izvršitelju radi preuzimanja pismena, u suprotnom dostavljanje se vrši javnim
objavljivanjem, a smatra se izvršenim nakon isteka roka od osam dana od dana
isticanja pismena na oglasnoj tabli suda, s obzirom da je prethodno izvršeno
objavljivanje u dnevnom štampanom mediju. Ovakav način dostavljanja smatra se
uređnom dostavom i negativne posljedice koje mogu nastati snosiće izvršni dužnik.

JAVNI IZVRŠITELJ
DUŠAN NIŠAVIĆ

lv.br.1667/24

Javni izvršitelj Dušan Nišavić, sa službenim sjedištem u Beranama, ul. M. Zečevića
br. 30, u pravnoj stvari izvršnog poverioca "Elektroprireda Crne Gore" AD Nikšić-
FC Snabdjevanje, sa sjedištem na adresi Ul. Vuka Karadžića br. 2, Nikšić, protiv
izvršnog dužnika Agima Amulhaha, Hareme bb, Berane, radi naplate novčanog
potraživanja, shodno čl. 45 ZIO-a, dana 23.01.2025. godine.

JAVNO OBJAVLJUJE

Da je kod ovog javnog izvršitelja u toku izvršni postupak po predlogu izvršnog
poverioca, protiv izvršnog dužnika Agima Amulhaha, sa zadnje poznatom
adresom Hareme bb, Berane.

Javni izvršitelj nije mogao da izvrši uređno dostavljanje rješenja o izvršenju
lv.br.1667/24 od 12.12.2024. godine, neposredno izvršnom dužniku, kao i rješenje
o troškovima od 21.01.2025. godine.

S tim u vezi potrebno je da se izvršni dužnik u roku od tri dana obrati ovom javnom
izvršitelju radi preuzimanja pismena, u suprotnom dostavljanje se vrši javnim
objavljivanjem, a smatra se izvršenim nakon isteka roka od osam dana od dana
isticanja pismena na oglasnoj tabli suda, s obzirom da je prethodno izvršeno
objavljivanje u dnevnom štampanom mediju. Ovakav način dostavljanja smatra se
uređnom dostavom i negativne posljedice koje mogu nastati snosiće izvršni dužnik.

JAVNI IZVRŠITELJ
DUŠAN NIŠAVIĆ

lv.br.818/24

Javni izvršitelj Dušan Nišavić, sa službenim sjedištem u Beranama, ul. M. Zečevića
br. 30, u pravnoj stvari izvršnog poverioca "Elektroprireda Crne Gore" AD Nikšić-
FC Snabdjevanje, sa sjedištem na adresi Ul. Vuka Karadžića br. 2, protiv izvršnog
dužnika Mirla Račevića, Trepača bb, Berane, radi naplate novčanog
potraživanja, shodno čl. 45 ZIO-a, dana 23.01.2025. godine.

JAVNO OBJAVLJUJE

Da je kod ovog javnog izvršitelja u toku izvršni postupak po predlogu izvršnog
poverioca, protiv izvršnog dužnika Mirla Račevića, sa zadnje poznatom adresom
Trepača bb, Berane.

Javni izvršitelj nije mogao da izvrši uređno dostavljanje rješenja o izvršenju
lv.br.818/24 od 15.07.2024. godine, neposredno izvršnom dužniku, kao i rješenje
o troškovima od 21.01.2025. godine.

S tim u vezi potrebno je da se izvršni dužnik u roku od tri dana obrati ovom javnom
izvršitelju radi preuzimanja pismena, u suprotnom dostavljanje se vrši javnim
objavljivanjem, a smatra se izvršenim nakon isteka roka od osam dana od dana
isticanja pismena na oglasnoj tabli suda, s obzirom da je prethodno izvršeno
objavljivanje u dnevnom štampanom mediju. Ovakav način dostavljanja smatra se
uređnom dostavom i negativne posljedice koje mogu nastati snosiće izvršni dužnik.

JAVNI IZVRŠITELJ
DUŠAN NIŠAVIĆ

lv.br.1643/24

Javni izvršitelj Dušan Nišavić, sa službenim sjedištem u Beranama, ul. M. Zečevića
br. 30, u pravnoj stvari izvršnog poverioca "Elektroprireda Crne Gore" AD Nikšić-
FC Snabdjevanje, sa sjedištem na adresi Ul. Vuka Karadžića br. 2, protiv izvršnog
dužnika Aleksandra Čampara, Njegošev trg bb, Berane, radi naplate novčanog
potraživanja 130,32€, shodno čl. 45 ZIO-a, dana 23.01.2025. godine.

JAVNO OBJAVLJUJE

Da je kod ovog javnog izvršitelja u toku izvršni postupak po predlogu izvršnog
poverioca, protiv izvršnog dužnika Aleksandra Čampara, sa zadnje poznatom
adresom Bulevar Save Kovačevića br. 23, Podgorica.

Javni izvršitelj nije mogao da izvrši uređno dostavljanje rješenja o izvršenju
lv.br.1643/24 od 12.12.2024. godine, neposredno izvršnom dužniku, kao i rješenje
o troškovima od 21.01.2025. godine.

S tim u vezi potrebno je da se izvršni dužnik u roku od tri dana obrati ovom javnom
izvršitelju radi preuzimanja pismena, u suprotnom dostavljanje se vrši javnim
objavljivanjem, a smatra se izvršenim nakon isteka roka od osam dana od dana
isticanja pismena na oglasnoj tabli suda, s obzirom da je prethodno izvršeno
objavljivanje u dnevnom štampanom mediju. Ovakav način dostavljanja smatra se
uređnom dostavom i negativne posljedice koje mogu nastati snosiće izvršni dužnik.

JAVNI IZVRŠITELJ
DUŠAN NIŠAVIĆ

lv.br.1658/24

Javni izvršitelj Dušan Nišavić, sa službenim sjedištem u Beranama, ul. M. Zečevića
br. 30, u pravnoj stvari izvršnog poverioca "Elektroprireda Crne Gore" AD Nikšić-
FC Snabdjevanje, sa sjedištem na adresi Ul. Vuka Karadžića br. 2, protiv izvršnog
dužnika Natalije Lutova, Hareme bb, Berane, radi naplate novčanog potraživanja,
shodno čl. 45 ZIO-a, dana 23.01.2025. godine.

JAVNO OBJAVLJUJE

Da je kod ovog javnog izvršitelja u toku izvršni postupak po predlogu izvršnog
poverioca, protiv izvršnog dužnika Natalije Lutova, sa zadnje poznatom adresom
Hareme bb, Berane.

Javni izvršitelj nije mogao da izvrši uređno dostavljanje rješenja o izvršenju
lv.br.1658/24 od 12.12.2024. godine, neposredno izvršnom dužniku, kao i rješenje
o troškovima od 21.01.2025. godine.

S tim u vezi potrebno je da se izvršni dužnik u roku od tri dana obrati ovom javnom
izvršitelju radi preuzimanja pismena, u suprotnom dostavljanje se vrši javnim
objavljivanjem, a smatra se izvršenim nakon isteka roka od osam dana od dana
isticanja pismena na oglasnoj tabli suda, s obzirom da je prethodno izvršeno
objavljivanje u dnevnom štampanom mediju. Ovakav način dostavljanja smatra se
uređnom dostavom i negativne posljedice koje mogu nastati snosiće izvršni dužnik.

JAVNI IZVRŠITELJ
DUŠAN NIŠAVIĆ

Traži se čovjek
koji će brinuti
o imanju
i životinjama

+38267854444



www.radiodux.me



RADIO
БЕРАНЕ
FM STEREO
105,4 88,2





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.me
web_ www.ucg.ac.me
Central University Library
University of Montenegro

Broj / Ref 01/6-16-370/1
Datum / Date 10.02.2025.

MEDICINSKI FAKULTET			
Primljeno:			
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
med	99/1-1		

UNIVERZITET CRNE GORE

MEDICINSKI FAKULTET

Rukovodilac studentske službe

Gospođa Žana Radulović, dipl. pravnik

Predmet: Vraćanje doktorske disertacije doktoranda dr med Nemanje Radojevića sa uvida javnosti

Poštovana gospođo Radulović,

U prilogu akta dostavljamo Vam doktorsku disertaciju pod nazivom: „**Infektivna geneza ateroskleroze**“, i Izvještaj o ocjeni doktorske disertacije doktoranda dr med **Nemanje Radojevića** koja je u skladu sa članom 42 stav 3 Pravila doktorskih studija dostavljena **Centralnoj univerzitetskoj biblioteci** 23. 01. 2025. 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,

Pripremila:

Milica Barac 
Administrativna asistentkinja
Tel: 020 271 427
e-mail: cub@ucg.ac.me



DIREKTOR


mr Bosiljka Cicmil

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 Nemanja Radojević

Naziv doktorske disertacije: "Infektivna geneza ateroskleroze"

II. Komisija za odbranu doktorske disertacije:

- **Prof. dr Aneta Bošković**, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, predsjednica
- **Prof. dr Filip Vukmirović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - mentor
- **Prof. dr Slobodan Savić**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu - član

KOMISIJA ZA DOKTORSKE STUDIJE

Prof. dr Filip Vukmirović
