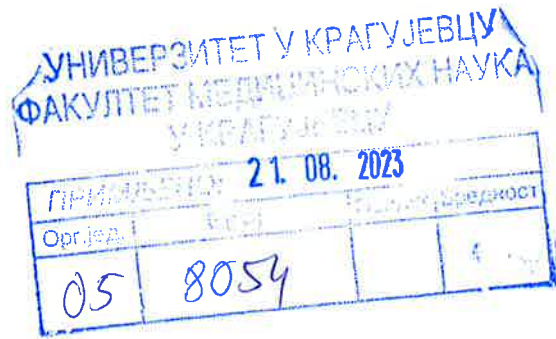


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 15.11.2022. године, одлуком бр. IV-03-867/11, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Значај екстрацелуларног Heat shock протеина 70 у процени интензитета хроничног запаљења носне слузнице и клиничког статуса пацијената са носном полипозом**“ кандидата Александра Димића у следећем саставу:

1. **Проф. др Олгица Михаљевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, председник;
2. **Доц. др Јасмина Стојановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Оториноларингологија*, члан;
3. **Проф. др Ненад Балетић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Оториноларингологија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Александра Димића и подноси Наставно-научном већу следећи Извештај.

2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Александра Димића под називом „Значај екстрацелуларног Heat shock протеина 70 у процени интензитета хроничног запаљења носне слузнице и клиничког статуса пацијената са носном полипозом“, урађена је под менторством проф. др Александра Перића, ванредног професора Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Оториноларингологија са максилофацијалном хирургијом. Дисертација представља оригинално истраживање које се бавило испитивањем концентрације HSP 70 у узорцима носног секрета код пацијената са неалергијском и алергијском формом носне полипозе. У оквиру истраживања анализирана је потенцијална корелација концентрације HSP 70 са медијаторима инфламације, параметарима функције еозинофила (*eosinophil cationic pretein*, ECP), мастоцита (триптаза), неурогене инфламације (супстанца P) и активности респираторне слузнице (*Clara cell protein 16*, CC16) у носном секрету пацијената, као и потенцијална корелација концентрације HSP 70 са клиничким параметрима степена проширености болести.

Полипи носа и параназалних шупљина дефинишу се као инфламаторне израслине хипертрофичне респираторне слузнице носно-синусне регије, које хистолошки карактерише епителна пролиферација, задебљање базалне мембране, акумулација екстрацелуларног матрикса и инфилтрација строме инфламаторним ћелијама, са доминацијом еозинофила. Активирани еозинофили луче велике количине протеолитичких ензима, укључујући и ECP, који оштећују ткиво слузокоже узрокујући њене ремоделовање. Поред еозинофила, кључна примарна ћелија алергијске инфламације је мастоцит. Медијатори ослобођени из мастоцита (хистамин и метаболити арахидонске киселине) могу индуковати секрецију супстанце P и настанак неурогене инфламације, чија је улога у патогенези носне полипозе за сада недовољно разјашњена. Као део одговора на насталу инфламацију нецилијарне *Clara* ћелије респираторног епитела луче CC16, један од најзначајнијих биомаркера активности респираторне слузнице, антиоксидативног и антизапаљенског карактера.

HSP70 су мономерни протеини присутни како унутар ћелије тако и у екстрацелуларном простору, чија је основна улога да у форми чаперона стабилизују целуларне протеине, нарочито након експозиције ћелије физичко - хемијском стресу. Описано је неколико механизма приспећа HSP 70 у екстрацелуларни простор: транспорт преко ћелијске мембране, ендолизозомални пут, као и пасивно ослобађање након ћелијске смрти. Сматра се да је њихово присуство у серуму повезано са стресним условима, укључујући инфламацију, бактеријске и вирусне инфекције. Сходно томе, HSP70 у носном секрету могао би бити мешавина стресом индуковане и конститутивно присутне форме HSP70.

Резултати истраживања др Александра Димића указују на значајно веће концентрације HSP70, ECP, и триптазе у узорцима носног секрета испитаника са алергијском формом носне полипозе у односу испитанике са неалергијском формом носне полипозе и контролне испитанике. Супротно, утврђено је да је концентрација CC16 статистички значајно већа код контролних испитаника у односу на пацијенте обе групе. Када је у питању повезаност анализираних параметара инфламације и клиничког статуса, резултати дисертације говоре у прилог позитивне корелације концентрације HSP70, ECP, триптазе и супстанце P са назалним симптомима код пацијената са носном полипозом. Однос концентрације CC16 са осталим анализираним медијаторима у носном секрету испитаника и са одговарајућом назалном симптоматологијом био је негативан.

2.2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Дисертација кандидата Александра Димића доприноси бољем разумевању значаја HSP70, али и осталих одређиваних медијатора инфламације, у патогенези носне полипозе. Резултати сугеришу да хронична инфламација у носној полипози укључује самоодрживо локално ослобађање HSP70, ECP и триптазе, независно од аероалергенске стимулације мукозног слоја (иако је производња наведених медијатора већа код пацијената са носном полипозом сензибилисаним на аероалергене). Такође, анализа концентрације HSP70, ECP, триптазе и супстанце P у носном секрету пацијената са полипозом могла би бити од значаја у предикцији даљег клиничког тока болести и изражености назалне симптоматологије.

2.3. Оцена да је урађена дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „*PubMed*“, „*Scholar google*“, „*Cochrane database of systematic reviews*“ помоћу кључних речи „nasal polyposis“, „inflammation“, „heat-shock proteins“, као и одговарајућом претрагом у домаћој бази часописа „SCIndeks“, наилази се на извесне студије које су се бавиле анализом концентрације HSP70 (и анти-HSP70 антитела) код пацијената са хроничним риносинуситисом. Међутим, начин на који је то учињено (узорковање, популација, врсте анализираних медијатора, начин процене тежине клиничке симптоматологије итд.) није у потпуности идентичан истраживању које је спровео др Александар Димић. Између осталог, кандидат је прикупио податке на својим пацијентима, те се изводи закључак да је теза резултат оригиналног научног рада.

2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

Александар Димић рођен је 1973. године у Лесковцу, где је завршио основну и средњу школу. Медицински факултет у Нишу завршио је 1999. год са просечном оценом 7,68. У периоду 2000–2005. године радио је као лекар опште праксе, најпре у копненој зони безбедности, а потом као начелник санитета Западно-Бачког округа. Специјализацију из оториноларингологије завршио је на Војномедицинској академији у Београду 2009. године са одличним просеком. У периоду 2010–2013. година био је начелник ОРЛ кабинета ВМЦ Нови Београд. Од 2014. године ради као лекар на Одељењу ринологије Клинике за оториноларингологију Војномедицинске академије. Докторске студије Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао је 2017. године.

Током своје професионалне каријере у више наврата био је полазник курсева: курса функционалне ендоскопске хирургије синуса и курса ултразвучне дијагностике врата на Војномедицинској академији током 2009. и 2010. године, те курса ларингомикроскопске хирургије у Клиничком центру Нови Сад 2015. године. Досадашњи научно-истраживачки рад др Александра Димића односио се на ендоскопску антростомију у лечењу дентогеног максиларног синуситиса, хистоморфометријску анализу регенерације кости код кунића са дијабетесом

мелитусом после примене аутоотрансплатата кост и бета –трикалцијум фосфата, и клинички значај ММП-2 и ММП-9 код сквамозелуларног карцинома гркљана. Аутор је патента регистрованог у Заводу за интелектуалну својину Републике Србије, бр. 1410У1.

Кандидат, Александар Димић је објавио већи број радова у научним часописа националног и међународног ранга индексираним на SCI листи, од којих је један из материјала прикупљеног овом тезом, чиме је кандидат и формално испунио захтев за одбрану докторске дисертације.

1. **Dimić A, Perić A, Grgurević U, Sotirović J, Labus M, Baletić N, Milojević M, Stanojević I, Vojvodić D.** Different levels of mucus inflammatory mediators in nasal polyposis with and without aeroallergen sensitivity. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2022;7(3):671-678. (M22)
2. **Dimić A, Stojiljković V, Vujačić T.** The use of piezoelectric instrumentation and platelet rich fibrin matrix in septorhinoplasty: report of two cases. *Vojnosanit Pregl.* 2022;79(2):188-191. (M23)
3. **Rašić D, Perić A, Vukomanović Djurdjević B, Sotirović J, Baletić N, Milojević M, Pavićević LJ, Dimić A.** Clinical significance of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *Vojnosanit Pregl.* 2021;78(10):1021-1027. (M23)

2.5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Назив докторске дисертације, циљеви и примењена методологија истраживања у складу су са пријављеном и одобреном темом докторске дисертације. Докторска дисертација садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак, и Литература.

Рад садржи 9 слика, 8 табела и 7 графикана.

У поглављу Литература цитирано је 148 библиографских јединица научно-стручних публикација.

У поглављу Увод прецизно су изложене чињенице у вези историјата, морфохистолошких карактеристика и епидемиологије полипа носносинусне регије. Детаљно су изложена досадашња сазнања о етиопатогенези носне полипозе, уз сагледавање абнормалности мукозног имунитета и потенцијалног значаја маркера

инфламације и активности респираторне слузнице за развој и клиничку експресију болести.

Циљеви и хипотезе истраживања су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве. Кандидат је у свом раду намеравао да утврди концентрацију HSP 70 у носном секрету пацијената са неалергијском и алергијском формом носне полипозе, да утврди концентрацију медијатора инфламације (ЕСР, триптаза, СС16, Супстанца Р), као и да анализира међусобни однос (корелацију) концентрације HSP 70 са поменутиим медијаторима инфламације и клиничким параметрима степена проширености болести.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударују се са методологијом одобреном приликом пријаве тезе. Истраживањем је обухваћено 60 пацијената са носном полипозом, одређених за хируршко лечење, и 30 испитаника са клинички здравом носном слузницом. На основу клиничког и алерголошког статуса, у групи пацијената са носном полипозом издвојене су две подгрупе: подгрупа испитаника са неалергијском формом носне полипозе (31) и подгрупа испитаника са алергијском формом носне полипозе (29). Истраживање је спроведено као студија пресека (*cross-sectional study*). Начин узорковања носног секрета, алерголошко тестирање, клиничка процена тежине симптома болести (упитник, ендоскопски скор, компјутеризована томографија параназалних шупљина) и методе одређивања параметара инфламације описане су детаљно и јасно.

У поглављу Резултати јасно, прецизно и детаљно изнети су резултати истраживања, приказани у виду табела и графикана. Резултати сугеришу да хронична инфламација у носној полипози укључује самоодрживо локално ослобађање HSP70, ЕСР и триптазе, независно од аероалергенске стимулације мукозног слоја, иако је производња ових медијатора већа код пацијената са носном полипозом сензибилисаним на аероалергене. Такође, утврђено је постојање позитивне корелације између тежине симптома болести и концентрације инфламаторних медијатора у носном секрету.

У поглављу Дискусија детаљно су анализирани добијени резултати уз поређење са резултатима студија које су се бавиле сличном тематиком. Резултати дискусије недвосмислено указују на значај биомаркера инфламације и активности респираторне слузнице у процени интензитета хроничног запаљења носносинусне регије. Интензивна и оркестрирана активност ћелија респираторног епитела, еозинофила, мастоцита, паралелно са неурогеним запаљењем има значајну улогу у патогенези хроничног инфламаторног процеса код носне полипозе.

У поглављу Закључци сажето и систематично су дефинисани закључци истраживања који се својим оквиром базирају на постављеним циљевима истраживања.

На основу предходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Александра Димића, под називом „**Значај екстрацелуларног Heat shock протеина 70 у процени интензитета хроничног запаљења носне слузнице и клиничког статуса пацијената са носном полипозом**“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

Ова докторска теза бавила се анализом концентрације HSP 70 у узорцима носног секрета код пацијената са неалергијском и алергијском формом носне полипозе, као и корелацијом концентрације HSP 70 са медијаторима инфламације (ECP, триптаза, супстанца P) и маркером активности респираторне слузнице (CC16) у носном секрету пацијената. Такође, испитивана је потенцијална корелација концентрације HSP 70 са клиничким параметрима степена проширености болести. И поред напред изнетих ограничења, добијени резултати представљају помак у расветљавању патогенетских аспеката носне полипозе и предикцији тока болести.

2.7. Примењивост резултата у теорији и пракси

Сprovedено истраживање којим је потврђена разлика у концентрацији HSP 70 код три групе испитаника, као и корелација HSP 70 са анализираним медијаторима инфламације и степеном проширености болести, пружа изванредан допринос у потенцијалном профилисању нових маркера хроничне инфламације за процену нивоа оштећења носне слузнице, као и маркера који указују на тежину (клиничку експресију) носне полипозе.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати овог истраживања, једним делом, публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на *SCI* листи, у коме је кандидат први аутор.

1. **Dimić A, Perić A, Grgurević U, Sotirović J, Labus M, Baletić N, Milojević M, Stanojević I, Vojvodić D. Different levels of mucus inflammatory mediators in nasal polyposis with and without aeroallergen sensitivity. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2022;7(3):671-678. M22, IF=2.542**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Александра Димића, под називом „**Значај екстрацелуларног Heat shock протеина 70 у процени интензитета хроничног запаљења носне слузнице и клиничког статуса пацијената са носном полипозом**“ сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и адекватном дизајну, и да је спроведено према плану.

Комисија такође сматра да теза представља оригинални научни допринос у сагледавању патогенезе носне полипозе и профилисању нових маркера хроничне инфламације за процену нивоа оштећења носне слузнице.

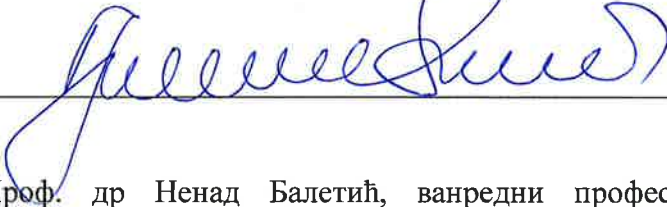
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Значај екстрацелуларног Heat shock протеина 70 у процени интензитета хроничног запаљења носне слузнице и клиничког статуса пацијената са носном полипозом**“ кандидата Александра Димић, одрађена под менторством проф. др Александра Перића, буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Олгица Михаљевић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*,
председник



Доц. др Јасмина Стојановић, доцент Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Оториноларингологија*, члан



Проф. др Ненад Балетић, ванредни професор Медицинског факултета
Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну
област *Оториноларингологија*, члан



У Крагујевцу, 2023.