

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 14.05.2019. године, одлуком број IV-03-385/21 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Утицај експресије естрогенских и прогестеронских рецептора на ангиогенезу, апоптозу и пролиферацију ћелија миома код жена у пре и постменопаузи” кандидата Душка Кљакића, у следећем саставу:

1. **Проф. др Александар Живановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, председник;
2. **Проф. др Ирена Танасковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хистологија и ембриологија*, члан;
3. **Проф. др Саша Раичевић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Подгорици за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Душка Кљакића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата Душка Кљакића под називом „Утицај експресије естрогенских и прогестеронских рецептора на ангиогенезу, апоптозу и пролиферацију ћелија миома код жена у пре и постменопаузи”, урађена под менторством проф. др Слободанке Митровић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, представља оригиналну научну студију која се бави утицајем експресије стероидних рецептора на маркере ангиогенезе, пролиферације и апоптозе ћелија миома код жена у пременопаузи и постменопаузи.

Менопауза се дефинише ретроспективно као престанак спонтаних менструација узастопних 12 месеци. Код жена са миомом у перименопаузи, често постоје неоправдани приступи у облику или занемаривања симптоматологије, очекујући да ће миоми након менопаузе реградирати или преагресивног приступа у облику хистеректомије. Не треба гледати на материцу само као на орган који омогућава рађање, стога је у терапијском смислу неопходно размотрити мање инвазивне хируршке поступке, али и употребу лекова који ће омогућити многим женама са миомом да уђу у менопаузу без симптома узрокованих миомом.

Лејомиоми материце (познати и као фиброиди или миоми) су најчешћи облик бенигнух тумора материце. Етиологија настанка миома није позната, али је свакако последица сложених интеракција генетских и хормонских фактора, фактора раста и утицаја спољашње средине. Миоми су моноклонални тумори глатких мишића материце који настају из једног клона плурипотентних матичних ћелија из миометријума. Али да би се ова једна плурипотентна матична ћелија почела развијати према миому, у њој најпре морају настати генетске аберације. Миоми се састоје од велике количине екстрацелуларног матрикса који садржи колаген тип I и тип III, фибронектин и протеогликане. Током свог раста, миом компримује околно ткиво, узрокујући формирање псеудокапсуле која га окружује. Експресија ароматазе у ћелијама миома је значајна са становишта патогенезе тумора, с обзиром да бројне студије указују да код жена у постменопаузи, естрогени локализовани у тумору ћелије потичу из *in situ* ароматизације у патолошки измењеном

ткиву и делују локално као митогени фактор, олакшавајући раст тумора независно од концентрације естрогена у серуму.

На основу резултата овог истраживања, прогестеронски рецептори су имали већи утицај на апоптозу и раст ћелија у односу на естрогенске рецепторе. Пошто је повећана експресија прогестеронских рецептора код жена у пременопаузи у миому и миометријуму, вероватно је ова експресија довела до смањења експресије апоптотског маркера код жена у пременопаузи.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*“ и „*KoBSON*“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*steroid receptors*“, „*apoptosis*“, „*angiogenesis*“, „*premenopausal*“ и „*postmenopausal*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Душка Кљакића под називом „Утицај експресије естрогенских и прогестеронских рецептора на ангиогенезу, апоптозу и пролиферацију ћелија миома код жена у пре и постменопаузи“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Душко Кљкић је рођен 17.04.1968. године у Бару, Република Црна Гора. Завршио је Гимназију “Нико Роловић” у Бару, а дипломирао на Медицинском факултету Универзитета у Београду 1993. године. Специјализацију из Гинекологије и акушерства је уписао 1995. и успешно завршио 1999. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Докторске академске студије уписао је 2008. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Похађао је већи број стручних усвајања, а 2010. године стиче звање примаријуса.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираним на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним

бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

У истраживању под називом „The influence of the expression of steroid receptors on angiogenesis, proliferation and apoptosis in myomas of pre- and postmenopausal women“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ ове студије је био да се утицај експресије стероидних рецептора на маркере ангиогенезе, пролиферације и апоптозе ћелија миома код жена у пременопаузи и постменопаузи. Ово је била студија пресека, клиничко-експериментална, ретроспективна, неинтервенцијска студија у пољу истраживања фундаменталних механизма патогенезе болести, коришћењем патохистолошких материјала из постојеће архиве. Прогестеронски рецептор је био више изражен у миому и миометријуму у пременопаузи у поређењу са миомом и миометријумом жена у постменопаузи. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Srp Arh Celok Lek. 2019; doi: 10.2298/SARH181030023M)

У студији под називом „Gestational Choriocarcinoma of the Cervix“ приказан је случај 38-годишње вишероткиње без компликација код три претходна порођаја и четири побачаја, која се јавила гинекологу годину дана након последњег побачаја због неуобичајеног вагиналног крварења. Након тоталне хистеректомије постављена је дијагноза цервикалног гастационог хориокарцинома. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Arch Iran Med. 2014; 17(11): 783-785)

У истраживању под називом „Abdominal Colposacropexy With Permanent Polypropylen Mesh“ описано је искуство аутора са абдоминалном колпосакропексијом као терапијском техником у лечењу пролапса вагине након хистеректомије са или без уринарне инконтиненције. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M52** (The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics. 2012; 16(3))

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Kljakić D, Raičević S, Milosavljević M, Ilić M, Živanović A, Radonjić D, Mitrović S.** The influence of the expression of steroid receptors on angiogenesis, proliferation and apoptosis in myomas of pre- and postmenopausal women. Srp Arh Celok Lek. 2019; doi: 10.2298/SARH181030023M.

2. Mitrovic SLj, Arsenijevic PS, **Kljakic D**, Djuric JM, Milosavljevic MZ, Protrka ZM, Vojinovic RH. Gestational choriocarcinoma of the cervix. Arch Iran Med. 2014;17(11):783-5.
3. Iovic J, **Kljakic D**, Raicevic S. Abdominal Colposacropexy With Permanent Polypropylen Mesh. The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics; 16(3)

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

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Душка Кљакића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 63 стране и има 14 графикана и 15 слика. Поглавље Литература садржи 64 цитиране библиографске јединице из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о патогенези, клиничким облицима и класификацији миома, као и утицају естрогена и прогестерона на раст миома, улози фактора раста у патогенези миома. Такође, кандидат је описао биолошку улогу и структуру рецептора за естроген и прогестерон и експресију ароматазе код миома.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да одреди утицај статуса прогестеронских и естрогених рецептора на пролиферацију, ангиогенезу и апоптозу ћелија миома код пре и постменопаузних жена.

Материјал и методологија рада су прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као студија пресека, клиничко-експериментална, ретроспективна, неинтервентна студија у области проучавања основних механизма патогенезе болести коришћењем патохистолошког материјала из постојећег архива. Истраживањем је обухваћено 76 пацијената са дијагнозом лејомиома утеруса, оперативно лечених у Клиници за гинекологију и акушерство Клиничког центра Крагујевац, Крагујевац, Србија, у трогодишњем периоду од 2007-2010. Према менструалном статусу формиране су две експерименталне подгрупе. Прва групу чиниле су

жене у пременопаузи ($n = 35$; 46.2 ± 5.02 година старости), а другу групу чиниле су жене у постменопаузи ($n = 41$; 60.25 ± 5.41 година старости). Клинички подаци су прикупљени увидом у историју болести и оперативне протоколе прегледаних пацијенткиња. Експериментални део студије је изведен на оперативном ткивном материјалу добијеном хистеректомијом. Испитивање је спроведено у Служби за патолошко-анатомску дијагностику Клиничког центра у Крагујевцу. Студија је одобрена од стране Етичког комитета Клиничког центра Крагујевац, Крагујевац, Србија.

Резултати истраживања су систематично приказани сликама (укупно 15) и графиконима (укупно 14). Резултати истраживања су показали да је експресија рецептора за прогестерон имала већи утицај на апоптозу и раст ћелија од естрогенских рецептора.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што су образложене промене у експресији естрогенских и прогестеронских рецептора у различитим категоријама пацијенткиња са миомом. Добијени резултати упоређени су и са литературним подацима других аутора из ове области.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Душка Кљакића под називом „Утицај експресије естрогенских и прогестеронских рецептора на ангиогенезу, апоптозу и пролиферацију ћелија миома код жена у пре и постменопаузи”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата истраживања изводе се закључци да иако естрогенски рецептор β има ефекат на пролиферацију ћелија и апоптозу, чини се да су сви релевантнији подаци на страни јаснијег ефекта прогестерона на сигналне путеве. Експресија рецептора за прогестерон је имала већи утицај на апоптозу и раст ћелија од естрогенских рецептора. Пошто је експресија рецептора за прогестерон повећана у групи пременопаузних жена и код миома и код миометријума, вероватно је ова експресија довела до смањења експресије апоптотског маркера, повећане пролиферације ћелија и ангиогенезе код жена у пременопаузи.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос разумевања патогенезе и процеса који су кључни за развој миома, попут ангиогенезе, апоптозе и пролиферације ћелија миома.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M23).

1. **Клјакіћ D**, Raičević S, Milosavljević M, Ilić M, Živanović A, Radonjić D, Mitrović S. The influence of the expression of steroid receptors on angiogenesis, proliferation and apoptosis in myomas of pre- and postmenopausal women. *Srp Arh Celok Lek.* 2019; doi: 10.2298/SARH181030023M. **M23**

ЗАКЉУЧАК

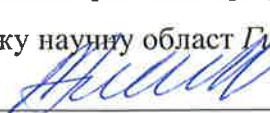
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Душка Кљакића под називом „Утицај експресије естрогенских и прогестеронских рецептора на ангиогенезу, апоптозу и пролиферацију ћелија миома код жена у пре и постменопаузи” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Душка Кљакића, под менторством ванредног професора Слободанке Митровић, представља оригинални научни и практични допринос у разумевању утицаја експресије естрогенских и прогестеронских рецептора на ангиогенезу, апоптозу и пролиферацију ћелија миома.

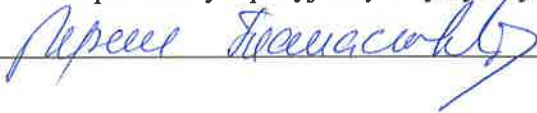
Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Утицај експресије естрогенских и прогестеронских рецептора на ангиогенезу, апоптозу и пролиферацију ћелија миома код жена у пре и постменопаузи“, кандидата Душка Кљакића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

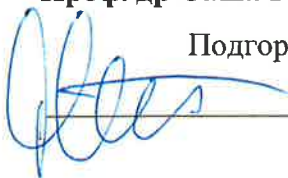
Проф. др Александар Живановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, председник



Проф. др Ирена Танасковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хистологија и ембриологија*, члан



Проф. др Саша Раичевић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Подгорици за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан



У Крагујевцу, 16.05.2019. године

