

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-9/21, од 22.01.2020. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме 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“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је Комисија у саставу:

1. **Доц. Др Олгица Михаљевић**, доцент 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.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука следећи:

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Александар Димић**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Др 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 од 2000. год до 2005. године радио је као лекар опште праксе. Специјализацију из оториноларингологије завршио је на Војномедицинској академији у Београду 2009. године са одличним просеком.

Током своје професионалне каријере у више наврата био 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 ауто трансплатата 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.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Значај екстрацелуларног Heat shock протеина 70 у процени интензитета хроничног запаљења носне слузнице и клиничког статуса пацијената са носном полипозом“

Предмет: Испитивање концентрације Heat shock протеина 70 код пацијената са неалергијском и алергијском формом носне полипозе.

Хипотезе:

1. Концентрације Heat shock протеина 70 су у позитивној колерацији са нивоом еозинофилног катјонског протеина и триптазе, а у негативној корелацији са концентрацијом Clara ћелијског протеина 16 и супстанце Р код пацијената са неалергијском и алергијском формом носне полипозе.
2. Концентрација Clara ћелијског протеина 16 је у негативној корелацији са тежином клиничке слике оболелих од оба типа носне полипозе.
3. Вредност Heat shock протеина 70 је у позитивној корелацији са тежином клиничке слике оболелих од оба типа носне полипозе, као и са степеном проширености болести.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Александар Димић је објавио рад у целини у часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је стекао услов за пријаву докторске дисертације.

1. **Dimić A**, Brković B, Erdoglija M, Grgurević U, Sotirović J, Rašić D. Endoscopic antrostomy in the treatment of odontogenic maxillary sinusitis – two cases report. *Vojnosanit Pregl.* 2018; 75(11):1123-27. **M23**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Полипи носа и параназалних шупљина дефинишу се као инфламаторне израстине хипертрофичне респираторне слузнице носно-синусне регије. Етиопатогенетски, постоји неколико хипотеза којима се објашњава појава носне полипозе и повезаност са хроничним инфламаторним процесима носне слузнице: фунгална хипотеза, хипотеза стафилококних суперантигена и хипотеза поремећаја имунске баријере.

Хронични риносинуситис са носним полипима (*chronic rhinosinusitis with nasal polyps - CRSwNP*) или носна полипоза у западним популацијама углавном се карактерише инфламацијом типа 2 уз доминантни еозинофилни запаљенски инфилтрат. Хистолошке карактеристике носних полипа обухватају: епителну пролиферацију, задебљање базалне мембране, акумулацију екстрацелуларног матрикса и инфилтрацију строме инфламаторним ћелијама, са доминацијом еозинофила. Активирани еозинофили луче

велике количине протеолитичких ензима који оштећују ткиво слузокоже и доводе до њеног ремоделовања. Један од тих ензима, који се сматрају индикаторима активности еозинофила је еозинофилни катјонски протеин (*eosinophil cationic protein* - ЕСП). Поред еозинофила, кључна примарна ћелија алергијске инфламације је мастоцит, тако да се број маст ћелија драматично повећава у ткивима у стању алергијског запаљења, што наглашава важност одређивања концентрације триптазе, продукта мукозних мастоцита, у процесу акумулације ћелија у инфламираном ткиву.

Штамбергер наводи да носни полипи углавном настају на местима где се додирују две слузничне површине. Познато је да стимулација епителних ћелија условљава лучење проинфламаторних цитокина, те се може претпоставити да механичка стимулација епитела у контактном подручју узрокује/отпочиње запаљенску реакцију у полипима. Наиме, запаљенски процес у носној полипозии карактерише се прекомерно активираним *Toll like* рецепторима (TLR). Преко ових рецептора, као и појачаном иницијалном активношћу интерлеукина-4 (IL-4) покреће се инфламаторни одговор, који временом доводи до таквих промена у ткиву носне слузнице који резултују формирањем носних полипа.

Феруцио Ритоса је 1962. године открио протеине топлотног шока (*heat shock proteins*-HSP) у хромозомима муве *Drosophila melanogaster*, која је била подвргнута третману топлотним шоком. HSP 70 молекуларни чаперони присутни су у свим главним ћелијским структурама (цитоплазми, једру, ендоплазматском ретикулуму и митохондријама), где функционишу у различитим ћелијским процесима, од преклапања протеина, преко демонтаже протеинских комплекса, до транслокације протеина преко мембрана. Описано је неколико механизма на који начин ћелијски HSP 70 доспева у екстрацелуларни простор: транспорт преко ћелијске мембране, након чега његови молекули остају везани за липидне везикуле, ендолізозомски пут, као и пасивно ослобађање након ћелијске смрти. Осим својих заштитних улога у цитосолу, утврђено је да протеини из групе HSP играју кључне улоге у стимулацији имуног система када се налазе у екстрацелуларном простору или на плазматској мембрани. Код људи, њихово присуство у серуму је повезано са стресним условима, укључујући инфламацију, бактеријске и вирусне инфекције. Након инфекције домаћина, бактеријски HSP 70 је у позицији да покрене процесе преживљавања бактерија са последичним формирањем биофилмова (високо организованих заједница микроба) и изазове имунски одговор од стране домаћина.

Као део одговора на насталу инфламацију нецилијарне *Clara* ћелије респираторног епитела луче *Clara cell protein 16* (CC16), један од најзначајнијих биомаркера активности респираторне слузнице. Сматра се медијатором са врло потентном антиоксидативном и антизапаљенском улогом у респираторном тракту.

С друге стране излучени медијатори запаљења (хистамин, простагландине и леукотриене) индукују ослобађање неуропептида, попут супстанце P, из сензорних нерава у плућима. Супстанца P такође може бити пореклом инфламаторних ћелија као што су макрофаги, еозинофили, лимфоцити и дендритичне ћелије, а своје ефекте остварује преко везивања за неурокинин-1. Супстанца P има проинфламаторне ефекте у имуним и епителним ћелијама и учествује у инфламаторним обољењима респираторних, гастроинтестиналних и мишићно-скелетних система. Иако неурогена инфламација учествује у вирусној респираторној инфекцији, алергијском ринитису и саркоидози, за сада њена улога у патогенези носне полипозе није разјашњена.

2.5.Значај и циљ истраживања

Основни циљ ове студије је да се испита концентрација HSP 70 у узорцима носног секрета код пацијената са носном полипозом, као и потенцијална корелација HSP 70 са одговарајућим клиничким и биохемијским параметрима. Студија би дала велики допринос у потенцијалном профилисању нових маркера хроничне инфламације за процену нивоа оштећења носне слузнице, као и маркера који указују на степен клиничке проширености (тежине) носне полипозе. Добијени резултати могу дати нови аспект у разјашњењу патогенезе носне полипозе као и дати нови аспект сазнањима о повезаности екстрацелуларног протеина топлотног стреса са тежином клиничке слике ове болести.

У складу са основним циљем постављени су следећи задаци у истраживању:

1. Испитати концентрацију HSP 70 пацијената са неалергијском и алергијском формом носне полипозе;
2. Испитати корелацију вредности HSP 70 и медијатора инфламације (ECP, триптаза, CC16, Супстанца P), као и корелацију са клиничким параметрима степена проширености болести;

3. Испитати концентрације параметара функције еозинофила (ECP), мастоцита (триптаза), активности респираторне слузнице (CC16) и неурогене инфламације (супстанца P) у носном секрету пацијената оболелих од алергијске и неалергијске форме носне полипозе;
4. Испитати корелацију између концентрација параметара активности еозинофила, мастоцита, активности респираторне слузнице и неурогене инфламације са клиничким параметрима степена проширености болести.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Досадашња истраживања на тему патогенетске основе носне полипозе прилично су неуједначена тако да су извесни аутори указали да се носна полипоза углавном карактерише инфламацијом типа 2, са повишеним нивоима цитокина као што су IL-5 и IL-13, за разлику од података из далекоисточних земаља које говоре у прилог запаљенске реакције типа 1 или типа 3, као основног патофизиолошког супстрата. Хистолошка детерминација полипа укључује пролиферацију респираторног епитела, задебљање базалне мембране, акумулацију екстрацелуларног матрикса у ламини проприји и инфилтрацију ламине проприје инфламаторним ћелијама, превасходно еозинофилним гранулоцитима. Главни индикатор функције еозинофила током хроничног запаљења носне слузнице је еозинофилни катјонски протеин (*eosinophil cationic protein* - ECP), мада су претходна истраживања констатовала и одговарајућу улогу мастоцита са њиховим маркером инфламације – триптазом (*tryptase*). Показано је да су мастоцита највећим делом присутни у петелци носих полипа, док су дегранулирани мастоцити заступљенији у строми. Студије на анималним моделима показују да триптаза мастоцитних ћелија потенцира акумулацију мастоцита, што може представљати нови запаљенски механизам акумулације мастоцитних ћелија. Запаљенски процес који се налази у носној полипози карактерише се прекомерно активираним *Toll like* рецепторима (TLR). Преко ових рецептора, као и појачаном иницијалном активношћу IL-4 се покреће инфламаторни одговор, који временом доводи до таквих промена у ткиву носне слузнице који резултују у формирању носних полипа. Доказано је да је активност TLR 2, TLR 4, TLR 7, као и IL-4 значајно повећана у односу на њихову активност код пацијената са хроничним риносинуситисом без носних полипа (*chronic rhinosinusitis sine nasal polyps* - CRSsNP). Полазећи од чињенице да оксидативни

стрес (за који је један од индикатора HSP 70) има значајну улогу у развоју носно-синусне полипозе као и да HSP протеини имају снажне ефекте на имунолошки одговор (могу функционисати као моћни имунорегулаторни агенси), основни циљ ове студије је да се испита концентрација HSP 70 у узорцима носног секрета код пацијената са носном полипозом, као и потенцијална корелација HSP 70 са одговарајућим клиничким и биохемијским параметрима. Тиме би се указало на значај екстрацелуларног HSP 70 у процени интензитета хроничног запаљења носне слузнице и клиничког статуса пацијената са носном полипозом. Студија предвиђа и сагледавање значаја неурогене инфламације у настанку носне полипозе кроз анализу концентрације супстанца P у носном секрету.

2.7. Методе истраживања

2.7.1 Врста студије

Проспективна клиничка студија пресека

2.7.2. Популација која се истражује

Популацију из које ће се узорковати испитаници чиниће пацијенти са носном полипозом, који су лечени у Клиници за оториноларингологију Војномедицинске академије. Истраживање ће бити спроведено у складу са одлуком Етичког одбора ВМА, у складу са принципима Добре клиничке праксе и Хелсиншке декларације (последње важеће верзије) и регулаторним прописима. Пре укључивања у студију обезбедиће се добровољни пристанак испитаника уз пуну обавештеност.

2.7.3. Узорковање

Студија би обухватила 60 пацијената са носном полипозом, који су лечени у Клиници за оториноларингологију ВМА у периоду од октобра 2018. године до септембра 2019. године, као и 30 испитаника са клинички здравом носном слузницом

За одабир испитаника у студију поштоваће се критеријуми за укључивање, односно искључивање из студије.

Основни критеријум за укључивање у студију је дијагноза носне полипозе, постављена у складу са критеријумима датим у *International Consensus Statement on Allergy & Rhinology: Rhinosinusitis*.

Искључујући критеријуми за студију:

- особе млађе од 18 година и старије од 65 година,
- пацијенти са дијабетесом,
- пацијенти са бронхијалном астмом,
- особе са преосетљивошћу на нестероидне антиинфламаторне аналгетике,
- пацијенти са системским болестима које захватају слузницу горњег респираторног тракта,
- труднице и дојиље, и
- испитаници који су добијали кортикостероиде, антибиотике, антихистаминике и антагонисте леукотриенских рецептора унутар три недеље пре започињања истраживања.

Пацијенти би били сврстани у три групе: 30 пацијената са неалергијском формом носне полипозе (Група 1), 30 пацијената са алергијском формом носне полипозе (Група 2) и 30 испитаника са клинички здравом носном слузницом (Контролна група).

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Независна варијабла: присуство/одсуство алергијског ринитиса

Зависне варијабле:

- концентрације медијатора инфламације у носном секрету пацијената са носном полипозом, као и здравих испитаника,
- интензитет носних симптома пацијената са носном полипозом (носни симптом скор),
- величина носних полипа (ендоскопски скор),
- степен проширености запаљења на КТ снимцима параназалних синуса, добијеним у аксијалним, короналним и сагиталним пресецима.

За испитивање атопијског статуса код свих испитаника биће коришћени кожни прик тестови на 15 инхалационих алергена.

Узорковање носног секрета биће вршено код свих испитаника применом апсорпционе технике, капиларном сукцијом. Штапићи од вате дужине око 6 цм, дијаметра, око 1 цм, биће позиционирани у средњи или доњи носни ходник бајонет-пинцетом, током предње риноскопије, и потом уклањани након 5 минута. Затим ће сваки од узорака бити уроњен у *Eppendorf* епрувету која ће садржати по 1 ml „трансфер медијума“ (фосфатно пуферисани физиолошки раствор са 50 $\mu\text{g/ml}$ гентамицина, 340 $\mu\text{g/ml}$ пеницилина G и 500 $\mu\text{g/ml}$ фунгизона), током најмање 30 минута, колико је потребно за дифузију медијатора инфламације у „трансфер медијум“. Узорак ће бити центрифугиран на 1000 g током 10 минута, како би дошло до одвајања супернатанта од талога. Након обраде узорака, сваки од њих ће бити замрзнут на -70°C , до мерења концентрација медијатора применом комерцијалних *enzym-linked immunosorbent assay* (ELISA) китова (Cloud – Clone corporation, USA). Концентрације свих медијатора инфламације ће се мерити применом *fluoroimmunoassay* методе (*FEIA*, *UniCAPTM100*, *Pharmacia Diagnostics AB*, *Uppsala, Sweden*).

Клиничка процена тежине обољења експерименталних група биће вршена на следећи начин:

1. Носним симтом скор: Сваки испитаник ће сам дати процену тежине својих симптома носне полипозе (носна опструкција, ослабљено чуло мириса, секреција из носа, свраб у носу и кијање). Степеновање интензитета симптома: 0 одсуство симптома, 1 лаки симптоми, 2 средње тешки симптоми, 3 тешки симптоми. Максимални носни симтом скор је 15.
2. Ендоскопски скор: Ендоскопски преглед носа биће вршен помоћу ригидних ендоскопа 0° и 30° . Проширеност носне полипозе биће класификована у односу на анатомске детаље у носној шупљини: 0 = без полипозе, 1 = лакша полипоза (полипи који не допиру до горње ивице доње носне шкољке), 2 = средња тешка полипоза (полипи допиру до растојања између горње и доње ивице доње носне шкољке), 3 = тешка полипоза (полипи допиру до нивоа испод доње ивице доње носне шкољке). Максимални ендоскопски скор је 6, посматрано обострано.
3. Lund Mackay скор: За процену степена проширености запаљења на КТ снимцима параназалних синуса. Бодовање код читања КТ снимака параназалних шупљина:
0 (без абнормалности)

1 (парцијална захваћеност синусне слузнице запаљењем)

2 (потпуна захваћеност синусне слузнице запаљењем)

Остиомеатални комплекс се бодује са 0 (без опструкције) или 2 (са опструкцијом).

Параназални синуси су класификовани на следећи начин: фронтални синуси, предње етмоидалне ћелије, задње етмоидалне ћелије, максиларни синуси, сфеноидални синус, остиомеатални комплекс. Свака страна се оцењује посебно. Максималан скор је 24 поена.

Напомена – апластични (неразвијени) фронтални синус оцењује се са 0 поена.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Употребом статистичког програма G*Power за тест анализе варијансе (ANOVA, fixed effects, omnibus, one-way), уз прихваћене вредности вероватноће грешке првог типа $\alpha = 0,05$, снаге студије од 0,8 и умерену јачину ефекта (effect size) = 0,34, укупна величина узорка процењена је на 90 испитаника (по 30 у свакој групи).

Величина узорка је израчуната према подацима студије сличног дизајна. Студијски узорак је израчунат на основу следећих параметара: вероватноће грешке првог реда алфа од 0,05 и снаге студије од 0,8 за тест анализе варијансе (ANOVA), поредећи групе међу собом (у оба смера), према статистичком програму G*Power 3.1.2. Према подацима из наведеног рада може се очекивати вишеструко већи ниво HSP 70 у болесника са носном полипозом у односу на испитанике контролне групе. Сходно томе може се претпоставити да ће и вредности стандардних девијација бити релативно високе.

2.7.6. Статистичка анализа

За приказивање података користиле би се методе дескриптивне статистике: средња вредност \pm стандардна девијација (SD), медијана и интерквartilни распон. За поређење средњих вредности континуалних варијабли користила би се анализа варијансе за независне групе (*post hoc* Такијев тест) односно алтернативни непараметријски тест (Kruskal-Wallis test, *post hoc* Mann-Whitney test), уколико резултати не прате нормалну расподелу, што би било утврђено помоћу Kolmogorov-Smirnov теста. Хи-квадрат (χ^2) тест би био коришћен за упоређивање разлика у учесталости категоријских варијабли.

Утврђивање јачине повезаности појединих параметара било би анализирано применом Пирсоновог или Спирмановог коефицијента корелације. Статистички значајним сматрали би се сви резултати где је вероватноћа мања од 5% ($p < 0.05$). Сви статистички прорачуни били би урађени помоћу комерцијалног, стандардног програмског пакета SPSS, верзија 18.0. (The Statistical Package for Social Sciences software (SPSS Inc, version 18.0, Chicago, USA)).

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Студија би дала велики допринос у потенцијалном профилисању нових биомаркера хроничне инфламације за процену нивоа оштећења носне слузнице, као и маркера који указују на степен клиничке проширености (тежине) носне полипозе. Очекује се да вредности ECP, триптазе као и вредности HSP70 буду у позитивној корелацији са клиничким параметрима степена проширености носне полипозе. Концентрација супстанце P и CC16 је обрнуто пропорционална клиничким манифестацијама носне полипозе. Добијени резултати могу дати нови аспект у разјашњењу патогенезе носне полипозе као и дати нови аспект сазнањима о повезаности екстрацелуларног протеина топлотног стреса са тежином клиничке слике ове болести.

2.9. Оквирни садржај дисертације

У овој студији ће бити анализирани концентрација HSP 70 у узорцима носног секрета код пацијената са носном полипозом, као и потенцијална корелација HSP 70 са параметрима функције еозинофила (ECP), мастоцита (триптаза), активности респираторне слузнице (CC16) и неурогене инфламације (супстанца P). Како, упркос великом броју података, етиопатогенеза хроничног риносинуситиса са носним полипима није у потпуности јасна, очекује се да резултати предложене студије укажу на поузданост HSP 70 у процени интензитета запаљења у носној слузници, и процени тежине клиничке слике носне полипозе (посматрано кроз анализу односа HSP 70 са клиничким параметрима степена проширености болести). Студија би тиме дала велики допринос у потенцијалном профилисању нових маркера хроничне инфламације код пацијената са носном полипозом.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се **проф. Др Александар Перић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Оториноларингологија са максилофацијалном хирургијом.

Проф. Др Александар Перић поседују стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Радови **проф. Др Александра Перића** који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Barać A, Ong DSY, Jovančević L, **Perić A**, Surda P, Tomić Spirić V, Rubino S. Fungi-induced upper and lower respiratory tract allergic diseases: one entity. *Front Microbiol* 2018;9:583.
2. Špadijer-Mirković C, **Perić A**, Belić B, Vojvodić D. Clara cell protein 16 and eosinophil cationic protein production in chronically inflamed sinonasal mucosa. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6(5):529-36.
3. **Perić A**, Sotirović J, Špadijer-Mirković C, Matković-Jožin C, Perić AV, Vojvodić D. Nonselective chemokine levels in nasal secretions of patients with perennial nonallergic and allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6(4):392-7.
4. **Perić A**, Vukadinović T, Kujundžić T, Labus M, Stoiljkov M, Vukomanović Đurđević B. Choanal polyps in children and adults: 10-year experience from a tertiary care hospital. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;276(1):107-13.
5. Špadijer Mirković C, **Perić A**, Vukomanović Đurđević B, Vojvodić D. Effects of fluticasone furoate nasal spray on parameters of eosinophilic inflammation in patients with nasal polyposis and perennial allergic rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2017;126(8): 573-80.

6. **Perić A**, Baletić N, Sotirović J, Špadijer-Mirković C. Macrophage inflammatory protein-1 production and eosinophil infiltration in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015;124(4):266-72.
7. **Perić A**, Vezmar-Kovačević S, Barać A, Gaćeša D, Perić A, Matković-Jožin S. Efficacy of hypertonic sea water in patients with aspirin-induced chronic rhinosinusitis following endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol* 2019;139(6):529-535.
8. **Perić A**, Špadijer Mirković C, Vojvodić D. Clara cell protein 16 release from the nasal mucosa in allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, and exposure to air pollutants. *Arh Hig Rada Toksikol* 2018; 69(3):215-8.
9. Koruga D, Baletić N, Tot-Vereš K, **Perić A**. Impulse oscillometry in evaluation of bronchial hyperresponsiveness in patients with persistent allergic rhinitis. *Vojnosanit Pregl* 2018;75(1):39-45.
10. **Perić A**, Vojvodić D. Inflammatory mechanisms in nasal polyposis. *Srp Arh Celok Lek* 2014;142(11-12):740-6.

4. Научна област дисертације

Научна област: Медицина. Ужа научна област: Оториноларингологија.

5. Научна област чланова комисије

1. **Доц. Др Олгица Михаљевић**, доцент 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.

Закључак и предлог Комисије

На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Александра Димића, Комисија закључује да кандидат испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

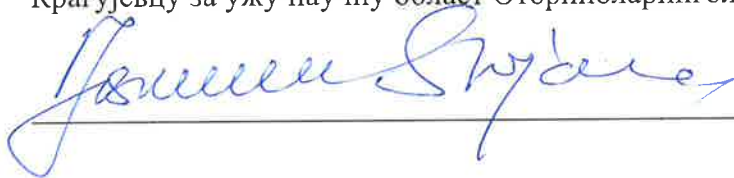
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Александра Димића, под називом „**Значај екстрацелуларног Heat shock протеина 70 у процени интензитета хроничног запаљења носне слузнице и клиничког статуса пацијената са носном полипозом**“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. Доц. др Олгица Михаљевић, доцент 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



У Крагујевцу, 18.02.2020. године