

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



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

На седници већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 10.12.2020.године одлуком број IV-03-918/28 формирана је комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом **„Испитивање степена повезаности концентрације цитокина у урину и серуму са патохистолошким и клиничким карактеристикама карцинома простате“** кандидата Дејана Јовановића, у следећем саставу:

1. Проф. др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу област имунологија, председник
2. Доц. др Александар Арсенијевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу област Онкологија, члан,
3. Проф. др Предраг Алексић, ванредни професор Медицинског факултета војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу област Урологија, Онкологија, члан,

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Дејана Јовановића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата Дејана Јовановића под називом „Испитивање степена повезаности концентрације цитокина у урину и серуму са патохистолошким и клиничким карактеристикама карцинома простате" урађена је под менторством проф.др Владимира Банчевића, ванредног професора Медицинског факултета војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, представља оригиналну научну студију која се бави истраживањем повезаности концентрације цитокина у урину и серуму са са патохистолошким и клиничким карактеристикама код пацијената са карциномом простате.

У узорцима ткива простате болесника са карциномом чест налаз представља присуство хроничне упале, са богатим инфламаторним ћелијским инфилтратом који садржи Т лимфоците, Б лимфоците, макрофаге, неутрофиле и мастоците. У здравих особа, компоненте имунског система специфично препознају и елиминишу туморске ћелије. Инфилтрација тумора Т лимфоцитима, *NK* ћелијама и/или *NKT* ћелијама, обично је удружена са повољним одговором на туморско ткиво, односно са повољним исходом у лечењу малигне болести. Резултати разних студија указују на удруженост појединих цитокина са настанком, развојем, патохистолошким и/или клиничким карактеристикама карцинома простате.

Циљ ове студије је било одређивање патохистолошког типа тумора, степен *Gleason* диференцијације, вредности ПСА у узорцима серума и узорцима урина у болесника са карциномом простате и контролној групи болесника са бенигном хиперплазијом простате, код којих је клиренс креатинина преко 60 ml/min/1.73m². Упоредиване су и корелиране вредности испитиваних цитокина пре и после терапијске процедуре између група болесника са карциномом простате, бенигне хиперплазије простате и здраве контролне групе.

Резултати добијени овом студијом указују на важност одређивања вредности концентрације цитокина у узорцима серума и урина како пацијаната са карциномом простате, тако и пацијената са бенигном хиперплазијом простате. Концентрација инфламаторних цитокина (*IL-1 α* , *IL-1 β* , *IL-6*, и *TNF- α*) представља одраз степена хроничне упале у ткиву, значајна за напредовање постојећег малигног процеса, али и значајна за малигну алтерацију бенигну промена у ткиву простате. Затим, вредности уринарних *IL-10* и *IL-17* као и вредности *TH 1* цитокина, *IFN-g*, *IL-2* и *IL-12*, представљају додатне негативне и позитивне параметре у процени унапредовалости процеса у карциному простате. Још значајније, су вредности ових цитокина јер

представљају ране, осетљиве показатеље повољног или неповољног одговора на предузете видове терапије у болесника са карциномом простате. Коначно, корелација вредности цитокина са свим другим праћеним параметрима у болесника са карциномом простате даје прецизнији увид у механизме иницијације и прогресије карцинома простате, односно механизам локалног имунског одговора.

2.2 Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналном 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 „*prostate cancer*”, „*cytokines*”, „*chemokynes*”, „*inflammation*”, „*radiotherapy*”, и „*radical retropubic prostatectomy*” нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Дејана Јовановића под називом „Испитивање степена повезаности концентрације цитокина у урину и серуму са патохистолошким и клиничким карактеристикама карцинома простате” представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед оставрених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Потпуковник др Дејан Јовановић рођен је 03.09.1973. год.у Приштини. Основну и средњу школу завршио је у Рашки. Дипломирао је на Медицинском факултету Универзитета у Приштини 2001.год. Од 1999.год. је војни стипендиста. Обавезан лекарски стаж у трајању од годину дана обавио је на Војномедицинској академији у Београду. Специјалистички испит из Радиологије положио је 2010.год. са одличним успехом на Институту за радиологију Војномедицинске академије. Школске 2012/2013. уписао је другу годину Докторских академских студија, изборно подручје Онкологија на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Завршни докторски испит положио је са највећом оценом у фебруарском року 2014.год. Службу, потпуковник др Дејан Јовановић почео је као начелник ИА Бањица ЦВМУ Београд (2002-2004), потом као начелник Одељења опште медицине ВМЦ Славија (2004-2006). 2006.год. уписао је специјализацију из радиологије на Институту за радиологију ВМА, да би после положеног специјалистичког испита постао начелник Одсека за Ортоволтажну и брахитерапију, Одељења радиотерапије, Института за радиологију ВМА. Начелник Одељења Радиотерапије постао је 2014. године. Члан је Српског лекарског друштва, Секције за

радиолошку дијагностику, Асоцијације Радијационих Онколога Србије, Лекарске коморе Србије, *ESR EU*.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду у часопису индексираном на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

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

1. **D. Jovanović**, V. Bančević, V. Jovanović, G. Šupić, Dž. Abazović, I. Stanojević, D. Vojvodić. High serum IL-10 after therapy is characteristic for carcinoma prostate patients with high Gleason score, high tumor volume and present peri-tumor infiltration. *Vojnosanit Pregl.* 2019. doi: 10.2298/VSP190820117J. **M23**
2. B. Vekic, V. Dragojevic-Simic, M. Jakovljevic, M. Kalezic, Z. Zagorac, S. Dragovic, R. Zivic, F. Pilipovic, R. Simic, **D. Jovanovic**, J. Milovanovic, N. Rancic. A Correlation Study of the Colorectal Cancer Statistics and Economic Indicators in Selected Balkan Countries. *Front Public Health.* 2020;8:29. doi: 10.3389/fpubh.2020.00029. **M22**
3. **D. Jovanović**, B. Vukomanović, V. Jovanović, N. Rančić. The occurrence of local recidive in patients with planocellular carcinoma of the larynx. *Ser J Exp Clin Res.* 2020; doi:10.2478/sjecr-2020-0037. **M51**
4. V. Jovanović, J. Marić, **D. Jovanović**. Following the principles of ergonomics and musculoskeletal disorders in ultrasonographers. *Ser J Exp Clin Res.* 2020; doi:10.2478/sjecr-2020-0036. **M51**

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

Сprovedено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација Дејана Јовановића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 106 страна, 14 табела. Поглавље литературе садржи 238 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу, изложио актуелна сазнања о карциному простате, дијагностици и начину лечења, затим улогу цитокина у механизму локалног имунског одговора, односно иницијацији и прогресији карцинома простате.

Циљеви и хипотезе истарживања су јасно изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да одреди патохистолошки тип тумора, *Gleason* скор, ТНМ степен, вредности ПСА у узорцима серума и узорцима урина у болесника са карциномом простате и контролној групи болесника са бенигном хиперплазијом простате. Упоређивао је вредности испитиваних цитокина између група болесника са карциномом простате, бенигне хиперплазије простате и здраве контролне групе. Затим је корелирао вредности испитиваних цитокина између група болесника са карциномом простате према величини тумора, према патохистолошким карактеристикама тумора (волумен тумора, *Gleason* - скор, степен *Gleason* диференцијације, патохистолошки градус, ТНМ степен, и на основу вредности ПСА (у узорцима серума и узорцима урина), са посебним освртом на вредност испитиваних цитокина у групи болесника са карциномом простате на степен промене туморског ткива (пораст или редукције тумора) након терапијске процедуре.

Материјал и методологија рада су прецизно формулисани и подударaju се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као проспективна клиничка опсервациона студија пресека. Критеријум за укључење у студију су патохистолошки дијагностикован карцином простате код пацијената, а пре започињања онколошког лечења у стадијуму орган ограничене болести. Учествовање у студији подразумева потписани информисани пристанак сваког пацијента, односно његовог овлашћеног лица. У студију је укључено 88 мушкараца старијих од 18 година, код којих је због постојања сумње на инфилтративну промену (ДРП, повишен ПСА) урађена дијагностичка биопсија простате и код којих је патохистолошким прегледом утврђено постојање карцинома простате.

Контролну групу чини 20 мушкараца са бенигном хиперплазијом простате и 15 здравих мушкараца које обављају редован систематски преглед у ВМА и који претходно нису боловали од малигнух болести. Узорци ткива тумора за патохистолошку анализу узимани су током оперативног захвата. Узорци урина су узимани на контролним прегледима ових пацијената (пре операције као и два месеца после операције, комплетан целокупан преглед урина). Узорци крви су узимани истом динамиком. Концентрација цитокина *IFN-γ*, *IL-33*, *IL-6*, *IL-4*, *IL-2*, *IL-12*, *IL-5*, *IL-8*, *IL-10*, *IL-13*, *IL-17A*, *IL-1β*, *IL-22*, *IL-17F*, *IL-27*, *IL-31*, *IL-1α*, *TNF-α*, *TNF-β*, *IP-10*, *MCP-1*, *MIP-1α* у узорцима урина и крви испитаника су одређена коришћењем комерцијалних китова за одређивања концентрације цитокина методом проточне цитометрије (*YSL flow multiplex proteomic cytokine test kit*), на проточном цитометру (*Beckman Coulter FC500*).

Резултати истраживања су систематично приказани табелама (укупно 14). Поређене су и приказане вредности цитокина у узорцима болесника са карциномом простате, особа

са бенигну хипертрофијом хиперплазијом простате и контролних испитаника, затим, вредности цитокина у узорцима болесника са карциномом простате у групама подељеним према *Gleason* скору, затим, вредности цитокина у узорцима болесника са карциномом простате у групама подељеним према серумској концентрацији ПСА, затим, вредности цитокина у узорцима болесника са карциномом простате у групама подељеним према волумену тумора, као и вредности цитокина у узорцима болесника са карциномом простате у групама подељеним према врсти терапије.

У поглављу „ Дискусија" детаљно су објашњени резултати истраживања тако што су образложени профил цитокина и њихова улога у разним фазама патофизиологије карцинома простате као и начин повезаности у односу на нивое ПСА и одабрани начин лечења, како би се имао прецизнији увид у механизме иницијације и прогресије карцинома простате, односно механизме локалног имунског одговора.

На основу предходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Дејана Јовановића под називом „Испитивање степена повезаности концентрације цитокина у урину и серуму са патохистолошким и клиничким карактеристикама карцинома простате", по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

1. Анализа концентрација интерлеукина у узорцима серума, урина и урина након масаже простате пацијената са карциномом простате, бенигне хиперплазије простате и здравих контролних особа је показала:

- У односу на контроле (К), КаП болесници су имали : значајно веће вредности *IL-17* и значајно ниже вредности *IFN- γ* и *IL-6* у серуму, значајно повећање *TNF- α* и *IL-33* вредности у урину, као и значајно повећање вредности *TNF- α* и *IL-33* вредности у урину (м), са значајним снижењем вредности *IFN- γ* .
- У односу на БХП, КаП болесници су имали : значајно ниже вредности *IL-2* и *IL-18* у серуму, значајно смањење *IL-2* , *IFN- γ* , *IL-10* , *IL-17* и *IL-23* вредности у урину, као и значајно смањење *IFN- γ* вредности у урину (м).
- У односу на контролне особе (К), БХП испитаници су имали: значајно ниже вредности *IFN- γ* и *IL-6* у серуму, значајно повећање *IL-10* и *IL-17* вредности у урину.

2. Анализа концентрације интерлеукина код пацијената са карциномом простате у односу на *Gleason* скор је показала:

- Пре терапије, поређење између група пацијената са различитим *Gleason* скором показало је да су највеће просечне концентрације испитиваних цитокина детектоване у све три врсте узорака групе 4+3.

- После терапије, у узорцима серума групе 4+3 детектовали смо највеће концентрације *Th1* цитокина (*IFN- γ* , *IL-2*), *IL-18*, *IL-6* и *IL-17*, док смо у узорцима групе 4+4 детектовали највеће вредности инфламаторних цитокина (*IL-1b*, *TNF- α* , *IL-33* и *IL-8*). У узорцима урина групе 4+3 такође смо детектовали највеће вредности *Tx1* цитокина (*IL-2*, *IFN- γ* , *IL-12*) , *IL-18* и *MCP-1*, док су вредности *TNF- α* и *IL-33* биле изразито повећане у узорцима 3+3 групе. У узорцима урина (м) групе 3+3 такође су биле повећане вредности *TNF- α* и *IL-33* , у групи 4+3 повећана вредност *IL-17*, а у групи 4+4 вредности *IL-2*, *IFN- γ* и *IL-8*.

- Поређење вредности цитокина после/пре терапије у узорцима истог пацијента, показало је да се једино у групи са највећим скором (4+4) детектује значајно повећање концентрације низа цитокина, у све три врсте узорака. У овом значајном повећању након терапије доминира пораст *Th1* групе цитокина. Додатна карактеристика ове групе је и значајно смањење концентрације инфламаторних цитокина, такође у све три врсте узорака.

- Након терапије, дошло је до значајног снижења концентрације цитокина у групама са интермедијарним скором, али и изненађујућег пораста концентрације цитокина у узорцима урина групе 3+3.

3. Анализа концентрације интерлеукина анализираних у односу на ниво ПСА је показала:

- Пре терапије, у групи КаП болесника са мањом вредности ПСА, детектовали смо значајно повећање концентрације *IL-33* и *IL-8* узорцима урина, као и значајно повећање вредности *TNF- α* , *IL-33* и *IL-8* у узорцима урина (м). У групи КаП са већом вредности ПСА, детектовали смо значајно повећање концентрације *IFN- γ* , *IL-10*, *IL-8* и *IL-18* у узорцима серума, као и повећање вредности *MCP-1* и *IL-18* у узорцима урина.

- После терапије, у групи КаП болесника са мањом вредности ПСА, детектовали смо само значајно повећање вредности *TNF- α* у узорцима урина (м). У групи КаП са већом вредности ПСА, детектовали смо значајно повећање концентрације *IL-17*, *IFN- γ* , *IL-1b* , *IL-10*, *IL-33* *TNF- α* , и *IL-18* у узорцима серума, као и повећање вредности *IFN- γ* , *IL-12*, *IL-10*, *IL-1b* и *IL-6* у узорцима урина.

- Поређење вредности цитокина после/пре терапије у узорцима истог пацијента, показало је да у групи са мањом вредности ПСА детектује снижење цитокина у свим узорцима.

- У групи са већом вредности ПСА, у узорцима серума детектује се значајно повећање вредности *IL-12*, а у узорцима урина значајно повећање вредности *IFN- γ* , *IL-8* и *IL-18*.

4. Анализа концентрације интерлеукина анализираних у односу на волумен тумора је показала:

- Пре терапије, у групи КаП болесника са мањим волуменом тумора детектовали смо значајано повећање концентрације цитокина упале, *IL-1b* и *IL-23* у серуму, *TNF- α* , *IL-33* и *IL-8* у узорцима урина и *TNF- α* у узорцима урина (м). У групи КаП са већим волуменом тумора, детектовали смо значајано повећање концентрације *IFN- γ* , *IL-10*, *IL-17* и *IL-6* у узорцима серума, као и повећање вредности *IL-12* и *IL-23* у узорцима урина.

- После терапије, у групи КаП болесника са мањим волуменом тумора детектовали смо само значајано повећање вредности *IL-33* у узорцима урина (м), као и повећање вредности *TNF- α* и *IL-33* у узорцима урина (м). У групи КаП са већом вредности PSA, детектовали смо значајано повећање концентрације *TNF- α* , *IL-10*, *IFN- γ* , *IL-17*, *MCP-1*, *IL-8* и *IL-6* у узорцима серума, као и повећање вредности *IL-8* у узорцима урина и у узорцима урина (м).

- Поређење вредности цитокина после/пре терапије у узорцима истог пацијента, показало је да у групи са мањим волуменом тумора детектује пораст вредности *IL-17* у серуму, пораст вредности *Th1* групе у урину (*IL-12*, *IL-2*, *IFN- γ*), *IL-1b*, *IL-18*, *IL-6* и *IL-23*, као и снижење вредности цитокина у урину (м).

- У групи са већим волуменом тумора, у узорцима серума детектује се значајно повећање вредности *IL-2*, *IL-12*, *IL-10* и *IL-8*, али и снижење вредности цитокина у узорцима урина и урина (м).

5. Анализа концентрације интерлеукина у односу на врсту примењене терапије је показала:

- После терапије, у групи РПП детектовали смо само значајано повећање вредности *IL-18* у узорцима серума, повећање вредности *IL-33* у узорцима урина, као и повећање вредности *TNF- α* и *IL-33* у узорцима урина (м).

- У групи РТ, детектовали смо значајано повећање концентрације *IL-17*, *IL-33* и *IL-8* у узорцима серума, повећање вредности *IL-1b* и *IL-23* у узорцима урина и повећање вредности *IL-2* у узорцима урина (м).

- Поређење вредности цитокина после/пре терапије у узорцима истог пацијента, показало је да у групи са РПП детектује пораст вредности *IL-2*, *IL-12* и *IL-17* у серуму, пораст вредности *IL-2*, *IFN- γ* и *MCP-1* у урину, као и пораст вредности *IFN- γ* у урину (м).

- У групи РТ, детектовано је значајно снижење вредности практично свих испитиваних цитокина у узорцима урина (м).

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истарживања дају оригиналан и веома важан допринос у разумевању механизма иницијације и прогресије карцинома простате, односно боље разумевање локалног имунског одговора код пацијената са овом врстом тумора.

2.7. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи.

1. **D. Jovanović, V. Bančević, V. Jovanović, G. Šupić, Dž. Abazović, I. Stanojević, D. Vojvodić.** High serum IL-10 after therapy is characteristic for carcinoma prostate patients with high Gleason score, high tumor volume and present peri-tumor infiltration. *Vojnosanit Pregl.* 2019. doi: 10.2298/VSP190820117J. **M23**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршне докторске дисертације кандидата Дејана Јовановића под називом „Испитивање степена повезаности концентрације цитокина у урину и серуму са патохистолошким и клиничким карактеристикама карцинома простате" сматра да је истарживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Дејана Јовановића, под менторством ванредног професора Валдимира Банчевића, представља оригинални научни допринос допринос у разумевању механизма иницијације и прогресије карцинома простате, односно боље разумевање локалног имунског одговора код пацијената са овом врстом тумора.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Испитивање степена повезаности концентрације цитокина у урину и серуму са патохистолошким и клиничким карактеристикама карцинома простате" кандидата Дејана Јовановића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф др Данило Војводић, редовни професор Медицинског факултета војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу област имунологија, председник

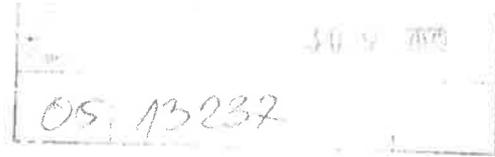


Доц. др Александар Арсенијевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу област Онкологија, члан,



Проф. др Предраг Алексић, ванредни професор Медицинског факултета војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу област Урологија, Онкологија, члан,





УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

ОЦЕНА МЕНТОРА О ИЗВЕШТАЈУ О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ ОДНОСНО ДОКТОРСКОГ УМЕТНИЧКОГ ПРОЈЕКТА

НАЗИВ ДИСЕРТАЦИЈЕ	„ Испитивање степена повезаности концентрације цитокина у урину и серуму са патохистолошким и клиничким карактеристикама карцинома простате ”
Кандидат	Дејан Јовановић
Ментор	др сци.мед. Владимир Банчевић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије
Датум пријема потпуног извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта	

Ментор је детаљно пратио и учествовао у свим деловима израде докторске дисертације докторанта Дејана Јовановића под називом: „ Испитивање степена повезаности концентрације цитокина у урину и серуму са патохистолошким и клиничким карактеристикама карцинома простате ”.

Докторска дисертација кандидата Дејана Јовановића је оригинални научни рад, проистекао из рада докторанта. У написаној докторској дисертацији су у потпуности испоштована сва правила цитирања и навођења научних извора. Делови текста које је софтвер за проверу сличности препознао као идентичне у другим изворима односе се на опште податке у оквиру идентификационе стране докторске дисертације, затим опште прихваћене и коришћене фразе и термини који се често користе приликом писања научног рада као и библиографске податке о коришћеној литератури. У осталом делу научноистраживачког рада, одговорно тврдим да није присутан никакав вид плагијаризма, што је и потврдио софтвер приликом провере докторске дисертације на плагијаризам. Део резултата који је приказан у докторској дисертацији је објављен у часопису Војносанитетски преглед (М23).

Извештај указује на оригиналност докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта, те се прописани поступак припреме за одбрану може наставити (позитивна оцена).

Датум

30.12.2020.године

ПОТПИС МЕНТОРА