

ПРИМЉЕНО: 04.05.2026			
Ст. јед.		Прилог	Вредност
05	5039		

ОБРАЗАЦ 6

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
 ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
 УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 16.3.2026. године (број одлуке: IV-03-130/12) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Улога осовине IL-33/ST2 у имунопатогенези експерименталног акутног оштећења желуца”, кандидата Ирфана Ћоровића, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за коју је именован ментор Бојана Симовић Марковић, виши научни сарадник.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1.Наслов докторске дисертације:
Улога осовине IL-33/ST2 у имунопатогенези експерименталног акутног оштећења желуца
1.2.Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација кандидата Ирфана Ћоровића је оригинална научна студија, у оквиру које је испитиван утицај IL-33/ST2 сигналне осовине на настанак и патогенезу акутног оштећења слузнице желуца. Дисертација обухвата 93 странице и структурирана је у 8 поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе студије, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак, Скраћенице, Литература. Докторска дисертација садржи 21 графикон, 12 слика и 3 табеле, док поглавље литература укључује 334 референце, које обухватају како домаће, тако и иностране научне публикације.
1.3.Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
У овој докторској дисертацији испитивана је улога IL-33/ST2 сигналне осовине у имунопатогенези акутног оштећења слузнице желуца. Анализирани су ефекти делеције ST2 рецептора на развој и степен оштећења слузнице желуца, инфламацију, инфилтрацију и фенотип имунских ћелија, сигналне путеве и механизме ћелијске смрти у експерименталном моделу

акутног оштећења желуца изазваном етанолом, уз функционалну валидацију применом рекомбинантног IL-33.

1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:

Полазне хипотезе докторске дисертације конципиране су логично и у непосредној су вези са основним циљем студије, а то је испитивање ефекта делеције ST2 на степен оштећења, инфламацијске токове и механизме ћелијске смрти у моделу акутног оштећења желуца. Из изложених резултата јасно произилази закључак да су постављене хипотезе потврђене. Показано је да недостатак ST2 ублажава акутно оштећење слузнице желуца, што је документовано макроскопски, патохистолошки и молекулски. Већ овај резултат потврђује основну хипотезу да IL-33/ST2 осовина има патогену, а не протективну улогу у овом моделу акутног стерилног оштећења.

Даље, потврђена је хипотеза да ST2 сигнализација учествује у оркестрацији инфламацијског одговора. Показано је да делеција ST2 смањује локалну и системску продукцију проинфламацијских цитокина, редукује инфилтрацију ћелија урођене и стечене имуности и утиче на функционално усмеравање више имунских ћелија, укључујући Tc1 лимфоците, ILC2 ћелије, еозинофиле, неутрофиле и макрофаге. Овим је потврђена претпоставка да IL-33/ST2 осовина не делује изоловано, већ модулише читаву мрежу ефекторских ћелија које доприносе настанку и одржавању оштећења слузнице желуца. Посебно је значајно што резултати не остају на дескриптивном нивоу, већ упућују на јасне механистичке релације.

Једна од кључних хипотеза била је да се патогени ефекат IL-33/ST2 осовине реализује кроз активацију главних проинфламацијских сигналних путева. И ова хипотеза је потврђена, будући да резултати показују инхибицију NF- κ B и NLRP3 сигнализације у условима ST2 дефицијенције. То је веома важан налаз, јер повезује фенотипски блажу форму оштећења са јасно дефинисаним молекулским механизмима. На тај начин дисертација превазилази оквир класичне феноменолошке анализе и улази у домен механистички утемељене експерименталне патологије.

Такође је потврђена и хипотеза да IL-33/ST2 осовина утиче на различите облике ћелијске смрти, посебно на апоптозу епителних ћелија. Показано је да делеција ST2 ограничава ћелијску смрт, што је у потпуној сагласности са смањеним степеном морфолошког оштећења и нижим нивоом инфламације. Додатну тежину целокупној аргументацији даје експеримент са рекомбинантним IL-33, где је показано да претретман овим цитокином доводи до погоршања акутног оштећења желуца. Та функционална валидација представља изузетно важан елемент, јер не само да потврђује постављене хипотезе, већ и значајно јача узрочно-последично тумачење добијених резултата. Сходно наведеном, може се констатовати да су полазне хипотезе у овој дисертацији добро постављене и експериментално проверљиве, а добијени резултати их потврђују на више нивоа: морфолошком, ћелијском и молекулском. У том смислу, дисертација показује висок степен научне заокружености.

1.5. Анализа примењених метода истраживања:

Методолошки приступ примењен у овој докторској дисертацији је савремен, адекватан постављеним циљевима и међусобно добро интегрисан. Коришћен је експериментални *in vivo* модел акутног оштећења желуца изазваног једнократном оралном применом 80% етанола код BALB/c мишева чистог соја и BALB/c мишева са делецијом ST2 гена. Избор овог модела је оправдан, јер је реч о широко прихваћеном и репродуктивном моделу акутног стерилног оштећења слузнице желуца, погодном за испитивање стерилне

инфламације и раних механизма ткивне деструкције. Посебан квалитет методолошког дизајна представља укључивање генетски модификованих животиња, што омогућава директно тестирање функције ST2 сигнализације.

Ова докторска дисертација није остала само на нивоу морфолошке процене оштећења, већ је примењено више комплементарних аналитичких приступа. Макроскопска и патохистолошка анализа омогућили су поуздану процену степена ткивног оштећења. Одређивање концентрација цитокина у серуму и изолатима ткива желуца ELISA методом дало је увид у локалну и системску компоненту инфламације. Проточна цитометрија је употребљена за детаљну фенотипизацију и функционалну анализу имунских ћелија из ткива желуца, што је један од методолошки најјачих аспеката рада, јер омогућава прецизно праћење промена у популацијама ефекторских и регулаторних ћелија. Поред тога, имунохистохемија и RT-PCR су омогућили проверу експресије кључних молекула у самом ткиву, чиме је остварена корелација између морфолошких, ћелијских и молекулских параметара.

Методолошки је посебно похвално што је у истраживачки дизајн укључен и функционални експеримент са рекомбинантним IL-33. Овим приступом је класична компарација између ST2-дефицијентних животиња и животиња чистог соја допуњена интервенционим моделом, што знатно повећава интерпретативну снагу студије. Наиме, једно је показати да губитак рецептора мења ток болести, а друго експериментално доказати да додатна активација истог сигналног пута погоршава оштећење. Та врста двоструке валидације представља знак зрело осмишљеног експерименталног плана. Статистичка обрада података је, према структури рада, предвиђена као саставни део методолошког поступка, а укупна презентација резултата указује на систематичност и конзистентност анализе. Из угла комисије, методе су правилно одабране у односу на истраживачка питања и међусобно су довољно комплементарне да омогуће поуздано закључивање.

1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Основни циљ истраживања био је јасно дефинисан: испитати утицај сигналног пута IL-33/ST2 на имуномеханизме укључене у патогенезу акутног токсичног оштећења желуца миша. У оквиру тог основног циља постављена су четири конкретна задатка: да се процени утицај делеције ST2 на интензитет деструкције желуца, да се анализира модулација имунског одговора, да се испита повезаност ST2 са пироптозом, апоптозом и инфламацијом, као и да се процени ефекат стимулације IL-33/ST2 пута системском апликацијом рекомбинантног IL-33. Већ сама формулација циља и задатака показује да је истраживање конципирано амбициозно, али логично и методолошки изводљиво. На основу приказаних резултата може се оценити да је основни циљ истраживања у потпуности остварен. Недвосмислено је показано да генска делеција ST2 ублажава акутно оштећење слuzнице желуца, што је потврђено и макроскопском и хистолошком анализом. На тај начин успешно је реализован први постављени задатак, односно објективно је показано да IL-33/ST2 осовина има значајну улогу у одређивању интензитета деструкције ткива желуца у овом моделу. Овај резултат је посебно важан јер представља темељ за сва даља механистичка тумачења у овој дисертацији.

Други задатак, који се односио на модулацију имунског одговора, такође је успешно испуњен. Анализирана је заступљеност, фенотипске и функционалне карактеристике инфилтришућих ћелија урођене и стечене имуности, као и цитокински миље у ткиву желуца и серуму. Резултати су показали да дефицијенција ST2 смањује локалну и системску продукцију проинфламацијских цитокина и редукује инфилтрацију више

ефекторских имунских популација. Тиме је јасно доказано да IL-33/ST2 осовина активно учествује у обликовању инфламацијског миљеа акутно оштећеног желуца, што представља директну реализацију централног циља студије.

Трећи задатак, који је био методолошки и концептуално најзахтевнији, односио се на испитивање потенцијалне везе ST2 делеције са пироптозом, апоптозом и инфламацијом, уз утврђивање молекулских механизма. И овај задатак је, по мишљењу комисије, успешно реализован. Показано је да делеција ST2 инхибира NF- κ B и NLRP3 сигналне путеве и истовремено ограничава различите облике ћелијске смрти, посебно апоптозу епителних ћелија желуца. Овим резултатима је остварен значајан искорак из дескриптивне у механистички утемељену анализу, што дисертацији даје посебну научну вредност. Посебно треба нагласити да је дисертација успела да повеже морфолошки фенотип, инфламацијски одговор и сигналне путеве у јединствен и биолошки уверљив модел.

Четврти задатак, који се односио на испитивање ефекта стимулације IL-33/ST2 пута системском апликацијом рекомбинантног IL-33, представља веома важан елемент функционалне валидације. Резултати су показали да претретман рекомбинантним IL-33 погоршава акутно оштећење желуца, што суштински потврђује патогену улогу ове осовине у испитиваном моделу.

Мишљења смо да циљ ове дисертације није остао на нивоу потврде да IL-33/ST2 осовина „учествује“ у оштећењу желуца, већ је кроз низ повезаних експеримената показано на који начин та осовина модулише ткивно оштећење, инфламацијске токове, ћелијске популације и молекулске механизме. Другим речима, циљ је реализован не само у ширини, већ и у дубини, што је основна одлика квалитетне докторске дисертације. Сходно свему наведеном, сматрамо да је циљ истраживања у овој дисертацији у потпуности и веома успешно испуњен.

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Добијени резултати истраживања су јасно структурирани, логички повезани и међусобно усклађени, што омогућава поуздану и научно утемељену интерпретацију улоге IL-33/ST2 осовине у акутном оштећењу слuzнице желуца. Посебан квалитет резултата огледа се у томе што су представљени на више нивоа анализе, па читава дисертација оставља утисак методолошки зрелог и концептуално добро вођеног истраживања. Важно је нагласити да резултати нису само дескриптивни, већ су организовани тако да постепено граде јасан механистички модел деловања IL-33/ST2 осовине у условима акутног стерилног оштећења желуца. Први и суштински најважнији резултат јесте да делеција ST2 доводи до јасног ублажавања акутног оштећења слuzнице желуца. Тај резултат је од изузетног значаја, јер представља основну потврду да IL-33/ST2 осовина има патогену улогу у овом моделу. Макроскопска и патохистолошка процена показале су да је код ST2-дефицијентних мишева степен деструкције ткива мањи него код животиња чистог соја, што је у потпуној сагласности са даљим анализама на ћелијском и молекулском нивоу. Овде треба истаћи да дисертација није стала на констатацији да је оштећење „мање“, већ је тај морфолошки налаз касније повезан са конкретним променама у цитокинском профили, инфилтрацији имунских ћелија и сигналним путевима. Управо та врста повезаности чини резултате научно убедљивим. Други важан сегмент резултата односи

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

се на анализу инфламацијског одговора. Показано је да дефицијенција ST2 доводи до смањене локалне и системске продукције проинфламацијских цитокина, што представља снажан аргумент да IL-33/ST2 осовина има кључну улогу у одржавању и појачавању инфламације у акутно оштећеном желуцу. Посебну научну тежину има детаљна анализа ћелијских популација у ткиву желуца. Резултати показују да је пораст броја CD8⁺ Т лимфоцита, нарочито Tc1 подтипа који продукује IFN- γ и експримира CD107a, значајно смањен код ST2 дефицијентних мишева, што указује да је ST2 сигнализација неопходна за пуну активацију Tc1 одговора у овом моделу. Истовремено, уочен је пораст KLRG1⁺ CD8⁺ Т лимфоцита код ST2-дефицијентних животиња, што може указивати на промену у правцу функционалног ограничења или терминалне диференцијације ових ћелија. Даље, резултати показују да одсуство ST2 ограничава инфилтрацију и активацију дендритских ћелија, са смањењем броја CD86⁺ и IL-12⁺ дендритских ћелија, што је праћено слабљењем Tc1 поларизације и редукијом продукције IFN- γ . Ово показује јасну везу између IL-33/ST2 осовине, антиген-презентујућих ћелија и нисходног ефекторског Т-ћелијског одговора. Овде се јасно види да дисертација не остаје на фенотипизацији имуних ћелија, већ реконструира функционалне односе међу њима, што представља обележје озбиљног експерименталног рада. Резултати који се односе на ILC2 ћелије и еозинофиле такође имају значајну научну вредност. Показано је да делеција ST2 смањује функционалну активност ILC2 и еозинофила, што је у сагласности са познатом биологијом IL-33 као снажног активатора тип 2 имуноског одговора. Међутим, вредност овог резултата лежи у томе што он показује да тип 2 имунски механизми нису само епифеномен, већ део ширег патогенетског оквира акутног оштећења желуца. Изузетно важан део резултата односи се на анализу неутрофила и макрофага. Према резултатима дисертације, ST2 делеција доводи до смањене инфилтрације ових ћелија, као и до смањења броја неутрофила који експримирају CXCR4 и CXCR5, уз редуковану продукцију проинфламацијских цитокина. Код обе ћелијске популације показана је супримирана активација NLRP3 инфлазома и каспазе-1, са последичним смањењем продукције IL-1 β . Ово представља један од најзначајнијих резултата дисертације, јер повезује IL-33/ST2 осовину са централним ефекторским механизмима стерилне инфламације. У том смислу, резултати знатно превазилазе дескрипцију промена у броју ћелија и улазе у домен дубљег механистичког разумевања. Посебно треба нагласити резултате који се односе на NF- κ B и NLRP3 сигналне путеве. Показано да је ублажавање оштећења код ST2 дефицијентних мишева праћено инхибицијом ова два кључна проинфламацијска механизма. Научна важност ових резултата је велика, јер повезује рецепторску сигнализацију IL-33/ST2 са добро познатим централним путевима инфламацијског одговора и тиме даје молекулску основу за све уочене фенотипске промене. Управо овај део резултата дисертацију чини посебно релевантном, јер показује како једна сигнална осовина може да управља више нивоа патолошког одговора. Резултати који се односе на различите облике ћелијске смрти су веома значајни и зрело интерпретирани. Код ST2 дефицијентних мишева забележена је нижа експресија Bax mRNA, смањен однос Bax/Bcl-2 и редукована експресија каспазе-3, што је потврђено и имунохистохемијски мањом заступљеношћу каспазе-3 позитивних епителних ћелија, јасно указујући на инхибицију апоптозе. Поред тога, снижена експресија *Beclin-1* mRNA указује да одсуство ST2 може утицати и на аутофагију, док повишен HMGB1 у оба генотипа упућује да је некротична компонента оштећења присутна независно од ST2. Истовремено, инхибиција NLRP3 и каспазе-1 сигнализације указује на потенцијално учешће пироптозе. Такође, показано је да егзогена активација IL-33/ST2 сигналне осовине, применом рекомбинантног IL-33, изазива изражено погоршање акутног стерилног оштећења желуца, чиме је на функционалном нивоу потврђена њена патогена улога.

Сматрамо да добијени резултати представљају значајан оригинални допринос разумевању имунопатогенезе акутног оштећења слuzнице желуца. Они имају не само експериментални и теоријски значај, већ и јасан потенцијал за даља транслациона истраживања усмерена ка циљању IL-33/ST2 осовине у болестима слuzнице желуца.

Резултати ове докторске дисертације публиковани су у два оригинална научна рада:

1. Corovic IF, Pantic JM, Stanisavljevic IA, Pavlovic SM, Jovicic NU, Jovanovic IP, Radosavljevic GD, Markovic BJS. T Helper and Cytotoxic T Cells Play an Important Role in Acute Gastric Injury. *Diseases*. 2025;13(11):374. doi: 10.3390/diseases13110374. M22

2. Corovic IF, Pantic JM, Stanisavljevic IA, Pavlovic SM, Jovanovic IP, Radosavljevic GD, Simovic Markovic BJ. ST2 gene deficiency alleviates acute gastric injury in mice by modulating inflammation and epithelial cell death. *World J Gastroenterol*. 2026; 32(12):114576. doi: 10.3748/wjg.v32.i12.114576. M21a

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Прегледом релевантне научне литературе, спроведеном путем претраживања биомедицинских база података „Medline“ и „Kobson“, уз примену адекватних кључних речи попут: „IL-33/ST2 axis“, „acute gastric injury“, „NF-κB“, „NLRP3 inflammasome“, „cell death“, није идентификована ниједна студија која би имала идентичан истраживачки дизајн. Према извештају о провери докторске дисертације на плагијаризам, утврђено је 8% подударана, што се углавном односи на стандардне научне изразе и методолошке сегменте који се поклапају са постојећом литературом. У дисертацији су доследно примењена правила академског писања и поштовани сви етички стандарди научноистраживачког рада, чиме је обезбеђена научна аутентичност и интегритет рада. На основу свих увида, Комисија закључује да дисертација кандидата Ирфана Ђоровића, под насловом „Улога осовине IL-33/ST2 у имунопатогенези експерименталног акутног оштећења желуца“, представља оригинално научно истраживање.

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

Са становишта актуелног стања у области имунопатогенезе гастроинтестиналних обољења, ова докторска дисертација има изразит научни значај и представља јасан оригинални допринос. Пептична улкусна болест, упркос напретку у ерадикацији *H. pylori* и супресији желудачне киселине, и даље представља значајан глобални и национални здравствени проблем, са великим теретом морбидитета и компликација. У том контексту, савремена истраживања све више померају фокус са класичне „ацидоцентричне“ парадигме ка бољем разумевању инфламацијских и имунолошких механизма оштећења слuzнице желуца. Управо у том концептуалном помаку треба сагледати и значај ове дисертације. У савременој литератури IL-33/ST2 осовина је препозната као важан регулатор урођене и стечене имуности у гастроинтестиналном тракту, али су њени ефекти често двоструки и зависни од самог контекста. Посебно у инфламацијским болестима црева, аутоимунском гастритису и карциному желуца, ова сигнална осовина је већ позиционирана као биолошки релевантна, али њена улога у акутном стерилном оштећењу слuzнице желуца није била довољно јасно дефинисана. Ова дисертација попуњава управо ту празнину у знању, јер први пут на систематичан и механистички утемељен начин показује да IL-33/ST2 осовина у моделу акутног оштећења желуца изазваног етанолом има доминантно патогену, а не заштитну улогу. У том смислу,

највећи допринос рада није само у потврди да ова осовина учествује у процесу оштећења, већ у томе што је јасно дефинисан правац и биолошка природа улоге IL-33/ST2 осовине. Посебан значај дисертације лежи у чињеници да она повезује више нивоа патогенезе у јединствен механистички модел. Дисертација показује да делација ST2 ублажава ткивно оштећење, смањује локалну и системску продукцију проинфламацијских цитокина, редукује инфилтрацију и активацију ћелија урођене и стечене имуности, инхибира NF-κB и NLRP3 сигналне путеве и ограничава апоптозу епителних ћелија. Истовремено, применом рекомбинантног IL-33 функционално је потврђено да појачана активација ове осовине погоршава оштећење слузнице желуца. Оваква интеграција морфолошких, имунолошких и молекулских резултата значајно превазилази ниво дескриптивне експерименталне патологије и представља концептуално заокружену научну целину. Научни допринос рада посебно је важан јер уводи IL-33/ST2 осовину у ужи круг потенцијалних терапијских мета у болестима слузнице желуца. Тренутно, терапијски приступ пептичној улкусној болести и даље је претежно усмерен на ерадикацију *H. pylori*, инхибицију секреције киселине и примену цитопротективних лекова. Међутим, ови приступи не указују у довољној мери на инфламацијске токове који доприносе степену оштећења и опоравку ткива. Резултати ове дисертације показују да би циљање IL-33/ST2 осовине могло представљати нову и рационалну стратегију за модификацију инфламацијског одговора у акутном оштећењу желуца, што дисертацији даје јасан транслациони потенцијал.

Поред фундаменталног значаја, рад има и изражену академску вредност за даљи развој истраживања у области имунологије и гастроентерологије. Добијени резултати отварају низ нових питања: ћелијски специфичну улогу ST2 у појединим популацијама слузнице желуца, временску динамику IL-33 сигнализације у различитим фазама оштећења и репарације, као и могућност фармаколошке модулације ове осовине у другим моделима оштећења слузнице желуца. То значи да допринос дисертације није ограничен само на већ добијене резултате, већ и на чињеницу да она поставља основу за будућа истраживања. Стога сматрамо да ова дисертација представља значајан и оригиналан допринос савременој имунологији гастроинтестиналног тракта и експерименталној патофизиологији пептичне улкусне болести.


1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

На основу анализе достављене документације Комисија константује да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације кандидата Ирфана Ћоровића под називом „Улога осовине IL-33/ST2 у имунопатогенези експерименталног акутног оштећења желуца” у складу са студијским програмом Докторских академских студија, општим актом Факултета и општим актом Универзитета.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Улога осовине IL-33/ST2 у имунопатогенези експерименталног акутног оштећења желуца”, кандидата Ирфана Ћоровића, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:

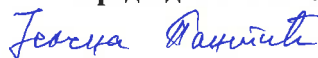


Гордана Радосављевић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицинске науке/ Микробиологија и
имунологија

Председник комисије

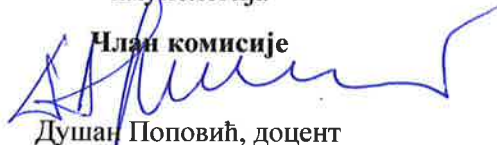


Јелена Пантић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицинске науке/Микробиологија и
имунологија

Члан комисије



Душан Поповић, доцент

Медицински факултет Универзитета у Београду

Медицинске науке/Интерна медицина

Члан комисије