

УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Бр. 09-1181

02.07 2014
ПРИШТИНА

НАУЧНО- НАСТАВНОМ ВЕЋУ

На седници Научно- наставног већа Медицинског факултета- Приштина, одржаној 27.05.2014.год, одлуком бр 05-934, именовани смо за чланове Комисије за оцену урађене докторске дисертације ас. др Снежане Лештаревић, под називом: **„ХИСТОЛОШКА СТУДИЈА УЗРАСНИХ ПРОМЕНА ЉУДСКЕ КОЖЕ НА ФОТОЕКСПОНИРАНИМ И ФОТОНЕЕКСПОНИРАНИМ РЕГИЈАМА“**

Након прегледеног достављеног материјала, Комисија у саставу:

1. Проф. Др Златибор Анђелковић, председник
2. Проф. Др Горана Ранчић, члан
3. Проф. Др Предраг Мандић, члан
4. Доц. Др Слађана Савић, члан
5. Доц. Др Милица Мијовић, члан

Подноси Научно- наставном већу

ИЗВЕШТАЈ

о урађеној докторској дисертацији

Докторска дисертација под називом: **„ХИСТОЛОШКА СТУДИЈА УЗРАСНИХ ПРОМЕНА ЉУДСКЕ КОЖЕ НА ФОТОЕКСПОНИРАНИМ И ФОТОНЕЕКСПОНИРАНИМ РЕГИЈАМА“** кандидата ас. др Снежане Лештаревић по садржају и форми рукописа испуњава критеријуме квалитетно обрађене и презентоване проблематике.

1. Преглед докторске дисертације

Наслов докторске дисертације **„ХИСТОЛОШКА СТУДИЈА УЗРАСНИХ ПРОМЕНА ЉУДСКЕ КОЖЕ НА ФОТОЕКСПОНИРАНИМ И ФОТОНЕЕКСПОНИРАНИМ РЕГИЈАМА“** је јасан и указује да се ради о изузетној

студији (изведена на материјалу узетом са кадавера) која за циљ има објашњење промена које се дешавају у кожи у току процеса старења у зависности од изложености коже деловању хроничне инсолације.

Докторска дисертација је написана на 266 страница, а документована са 304 приказа: 195 оригиналних фотографија, 2 шеме, 18 табела и 18 графикона. На крају докторске дисертације дат је списак од 857 референци коришћене стране и домаће литературе.

2. Вредновање појединих делова докторске дисертације

Докторска дисертација ас др Снежане Лештаревић садржи следећа поглавља: Увод; Преглед литературе; Циљ истраживања; Материјал и методе; Резултати рада; Дискусија; Закључци и Литература.

У **уводном** делу аутор даје објашњење проблематике којом се бави докторска студија и указује на неопходност разумевања специфичности старења коже и утицаја UV зрачења на манифестације тог процеса, као и последице које из тога могу проистећи.

У поглављу **"Преглед литературе"** аутор износи податке нађене у великом броју радова домаћих и страних аутора. У овом делу рада аутор излаже сазнања из литературе која се тичу градивних компоненти коже, са појединачним освртом на сваку ћелијску популацију. Такође износи и податке о ембрионалном развоју и старењу коже, осврћући се и на бројне теорије о старењу, са посебним освртом на деловање UV зрачења. Детаљно је описан механизам деловања ових зрака на целуларном и молекуларном нивоу, покретање оксидационог стреса, оштећење ДНК кроз процесе оксидације гуанина или директним путем, митохондријална дисфункција и старење и многе друге реакције које покрећу, а које као крајњи резултат имају развој патолошких стања коже: фотостарење, развој премалигних и малигних лезија, локална, али и системска имуносупресија.

У поглављу **"Циљ рада"** аутор прецизно поставља циљеве овог истраживања. Идеја је да праћењем и квантификацијом градивних конституената

коже кроз хистолошку, хистохемијску, имунохистохемијску и морфометријску студију, у корелацији са узрастом и фотоекспонираношћу коже пронађе заједничке принципе интринзичког и соларног старења и уочи разлике.

У поглављу "**Материјал и методе рада**" аутор објашњава начин узимања материјала и методе његове обраде у току истраживања. Као материјал коришћени су блокови коже са обдукционог материјала Института за судску медицину и Института за патологију у Нишу и Института за судску медицину у Београду. Материјал су чинили узорци коже 90 кадавера старости између 0 и 82 године. Материјал је узиман цилиндричном (*punch*) техником са коже предње стране врата (фотоекспонирана регија), као и са предње стране трбуха (фотонеекспонирана регија). Узимано је по 4mm коже у пречнику, уз минимално ремећење њеног интегритета, након што је макроскопски, инспекцијом, утврђено да не постоје ефлоресценце на кожи. Узорци коже разврстани су у пет узрасних група, што је омогућило праћење промена у току процеса старења. Групе су одабране тако да су погодне за добијање валидних резултата и доношење правилних закључака.

Добијени исечци коже су били подвргнути класичној хистолошкој обради препарата до паковања у парафинске блокове, а затим је један део материјала коришћен за хистохемијска а други за имунохистохемијска испитивања. Осим класичне ХЕ (хематоксилин- еозин) метода бојења, коришћене су следеће хистохемијске методе: Van Gieson, Masson Fontana, Aldehyd fuksin-modifikovana metoda, Giemsa, Spicer, Toluidin blue и имунохистохемијска бојења на виментин, VEGEF, p53, CD1a, CD68 и S-100 протеин. Такође је јасно и прецизно објашње начин квантификавања истраживаних обележја, у узрасној корелацији и регионалној диференцијацији, у софтверском програму ImageJ.

За анализу података коришћене су стандардне статистичке методе, коришћењем MS Office Excel програма, а статистички прорачуни су вршени програмом MedCalc version 13.1.2.0.. Статистички обрађени резултати приказани су табеларно и графички.

Одабрана методологија рада је савремена, прикладана и објективна.

У поглављу "**Резултати истраживања**" аутор даје резултате својих истраживања документоване фотографијама, табелама и графиконима. Сваком

результату је утврђена статистичка значајност. Приказани су статистички анализирани параметри по структурама коже: епителу и дерму бојени класичном HE методом. Фотографијама су приказана и хистохемијска бојења коже: Van Gieson, Masson Fontana, Aldehyd fuksin-modifikovana metoda, Giemsa, Spicer, Toluidin blue и имунохистохемијска бојења на виментин, VEGEF, p53, CD1a, CD68 и S-100 протеин.

Хистолошком и морфометријском студијом аутор је утврдио да на фотонеекспонираној кожи након узрасног повећања долази до атрофије вијабилног епидерма, смањења дебљине корнеалног слоја, заравњења епидермно-дермне границе, атрофије дерма, укупног стањивања дебљине коже, реорганизовања екстрацелуларног матрикса, кроз смањење количине колагених влакана, смањење количине еластичних влакана и повећање простора који припада основној супстанци. Хроностарење у основи има и редукцију васкуларне мреже, смањење броја и функционалног капацитета фибробласта, са постепеном редукцијом ћелија које припадају имунском систему тј. Лангерхансових ћелија, дендритичних ћелија, макрофага и мастоцита. Такође је повезано и са смањењем количине меланина и броја меланоцита у кожи као и повећањем експресије маркера апоптозе P53.

Аутор је такође недвосмислено показао да иста динамика промена ћелијско-матриксних односа у епидерму и дерму прати старење на фотоекспонираној кожи, али са значајно израженијим манифестацијама свих обележја, сем количине еластичних влакана која имају супротну динамику. Међутим, акумулација еластотичног материјала је посебан патофизиолошки ентитет који се манифестује искључиво на фотоекспонираној кожи и представља маркер оштећења услед деловања UV зрачења. Налаз повећаног броја инфламаторних ћелија као што су мастоцити, макрофаги и дендритичне ћелије на кожи која је фотоекспонирана сведочи и о могућој инфламаторној патогенези фотостарења. На основу свега наведеног закључује да у основи старења фотоекспониране коже лежи интринзичко старење на које су суперпониране промене екстринзичког старења.

У поглављу „Дискусија“ аутор успешно конфронтира своје резултате са резултатима светских и домаћих аутора. Веома систематично и разложно даје

објашњења за своје резултате, које је добио морфолошким и стереолошким методама, као и статистичком обрадом. Овим упоређивањем утврђен је висок степен корелације са резултатима досада спроведених истраживања.

Сагледавањем добијених резултата и њиховом обрадом, аутор у поглављу „Закључци“ наводи поред осталих закључака и ове:

- ❖ Унутрашње старење се првенствено манифестује физиолошким променама.
- ❖ Најупечатљивија промене интринзичког старења су: смањење дебљине епитела, смањење дебљине дерма, смањење дермне прокрвљености и заравњење епидермно-дермне границе са губитком дермних папила и хипоцелуларност.
- ❖ Карактеристике хронолошки остареле коже су редуција колагена, смањење количине еластичних влакана и повећање основне супстанце.
- ❖ Хронолошка динамика инволутивних промена фотонеекспониране коже: почетне промене од 41 до 60 године, умерене преко 60 година.
- ❖ Најупечатљивија промене екстринзичког старења су задебљање корнеалног слоја, повећање дебљине дерма, укупно задебљање коже, дегенерација колагених влакана (базофилна дегенерација) и повећање количине еластичних влакана (соларна еластоза).
- ❖ Налаз повећаног броја инфламаторних ћелија као што су мастоцити, макрофаги и дендритичне ћелије на кожи која је фотоекспонирана сведочи о могућој инфламаторној патогенези фотостарења.
- ❖ Хронолошка динамика инволутивних промена фотоекспониране коже: почетне промене од 21 до 40 године, умерене 41-60 године и прогресивне, преко 60 година.
- ❖ Први знак хронолошког старења у кожи је дегенерација колагених влакана и фокално накупљање основне супстанце у дерму, а код фотостарења дегенерација колагених влакана, фокално накупљање основне супстанце и еластоза у дерму.

- ❖ Хронично и фотостарење карактерише промена ћелијско-матриксних односа у епидерму и дерму, која је значајније изражена у кожи која је хронично изложена зрачењу.
- ❖ Хроностарјење карактеришу дистрофичне, а фотостарење хипертрофичне промене у дерму.
- ❖ Хистолошка, хистохемијска, имунохистохемијска и стереолошка анализа фотоекспониране и фотонеекспониране коже, различитих животних доби је показала да је старење коже резултат интерактивног деловања интринзичког и екстринзичког старења.

На крају рада у поглављу „Литература“ налази се списак радова, поређаних по абecedном реду, а које је аутор користио при писању дисертације. Литература садржи 857 радова домаћих и страних аутора.

3. Коначна оцена докторске дисертације

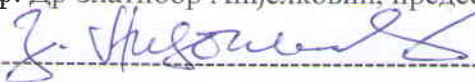
Докторска дисертација ас. др Снежане Лештаревић, представља студију која је проистекла из дуготрајног и темељног научног проучавања интринзичких и екстринзичких промена које настају у кожи у току процеса старења. Аутор је у свему поштовао научни принцип и методологију у обради занимљиве и добро одабране научне проблематике. Одговорно и прецизно је комплетирао резултате и одговоре на постављена питања и циљеве истраживања. Оцењујући докторску дисертацију ас. др Снежане Лештаревић, мишљења смо да је обрађени проблем од ширег стручног и научног значаја и области којом се кандидат бави. Резултати до којих је аутор дошао имају све карактеристике објективног, научно-критичког рада, а такође су правилно обрађени и тако представљају категорију валидну за научно закључивање. Сама проблематика старења коже и утицају хроничне инсолације на то старење је веома актуелна последњих година.

4. Предлог

Асс. др Снежана Лештаревић, асистент Медицинског факултета Универзитета у Птриштини са седиштем у Косовској Митровици из предмета Хистологија са ембриологијом је на основу утврђених научних и стручних квалитета урађене докторске дисертације, „ХИСТОЛОШКА СТУДИЈА УЗРАСНИХ ПРОМЕНА ЉУДСКЕ КОЖЕ НА ФОТОЕКСПОНИРАНИМ И ФОТОНЕЕКСПОНИРАНИМ РЕГИЈАМА“ испунила све услове да приступи одбрани докторске дисертације. Комисија једногласно прихвата ову докторску дисертацију и са задовољством предлаже Научно-наставном већу Медицинског факултета у Приштини да прихвати овај извештај и оцену дисертације и одобри јавну одбрану докторске дисертације.

Комисија у саставу:

Проф. Др Златибор Анђелковић, председник



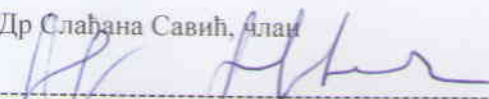
Проф. Др Горана Ранчић, ментор и члан



Проф. Др Предраг Мандић, члан



Доц. Др Слађана Савић, члан



Доц. Др Милица Мијовић



Косовска Митровица

23.06.2014.