

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног родитеља и име	Станковић (Предраг) Братислав
---------------------------------------	--------------------------------------

Датум и место рођења	03. 01. 1959.године; Ниш; Србија
----------------------	---

Основне студије

Универзитет	Универзитет у Нишу
-------------	--------------------

Факултет	Медицински факултет у Нишу
----------	----------------------------

Студијски програм	Општа Медицина
-------------------	----------------

Звање	Доктор опште медицине
-------	-----------------------

Година уписа	1977. године
--------------	--------------

Година завршетка	1982. године
------------------	--------------

Просечна оцена	8,52
----------------	------

Мастер студије, магистарске студије

Универзитет	Београд
-------------	---------

Факултет	Војномедицинска академија
----------	---------------------------

Студијски програм	Магистарске студије
-------------------	---------------------

Звање	Магистар медицинских наука из области трансфузиологија
-------	--

Година уписа	1995. године
--------------	--------------

Година завршетка	2001. године
------------------	--------------

Просечна оцена	5,00
----------------	------

Научна област	Трансфузиологија
Наслов завршног рада	"Испитивање морфологије, приноса и индукционе способности хуманих леукоцита припремљених из buffy coat-а, намењених за продукцију хуманог интерферона-алфа"
Докторске студије	
Универзитет	Универзитет у Нишу
Факултет	Медицински факултет у Нишу
Студијски програм	
Година уписа	
Остварен број ЕСПБ бодова	
Просечна оцена	
НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ	
Наслов теме докторске дисертације	"ПРЕДНОСТИ УПОТРЕБЕ БИОТЕХНОЛОШКОГ ПОСТУПКА ПРОДУКЦИЈЕ ИНТЕРФЕРОНА-ГАМА ИЗ ПРЕЧИШЋЕНЕ СУСПЕНЗИЈЕ ХУМАНИХ ЛЕУКОЦИТА"
Име и презиме ментора, звање	Проф. др Борислав Каменов
Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације	06-Д-854/14; од 27. 05. 2015. године.
ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ	
Број страна	126
Број поглавља	10
Број слика (шема, графикана)	Слика = 15, Шема = 7; Графикана = 5.
Број табела	11
Број прилога	3

ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА

који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације

Р. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице	Категорија
1	<u>B. Stanković</u> , J. Taseski, B. Balint, M. Tkuljić, Lj. Venjančić, R. Hrvačević et all. Značaj transfuzija krvi za razvoj citotoksičnih antitela kod bolesnika na hemodijalizi. Vojnosanit Pregl 2000; 57 (Suppl 5): 37-41	М-23
	<i>Кратак опис садржине (до 100 речи)</i>	
	Циљ саопштења је процена утицаја трансфузије еритроцита (Ер) на развој цитотоксичних антитела (С-Аб) код болесника на хемодијализи (ХД) планираних за трансплантацију бубрега. Испитана је група од 71 ХД болесника средње старосне диоби од 42 године, 48 мушкараца и 23 жене, планираних за трансплантацију бубрега у ВМА. Од свих испитаника само су 42 (59,19%) ХД болесника (1. група) примала субкутано рекомбинантни хумани еритропоетин – RhuEPO (Eprex – ероетин-алфа или Recormon- ероетин-бета) у дози од 4.000 IU, за време сваке ХД, тј. 1-3 пута недељно и они нису лечени трансфузијама еритроцита и нису развили цитотоксична антитела.	

НАПОМЕНА: уколико је кандидат објавио више од 3 рада, додати нове редове у овај део документа

ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.

ДА **НЕ**

образложење

ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације *(до 500 речи)*

Уколико се у припреми и обради "buffy coat"-а (БЦ-а) примене три додатна поступка (ускладиштењем јединица buffy coat-а на константној температури од 22 °C, уз стално хоризонтално трешење брзином од 80 обртаја/минут и применом раствора 10% декстрана и 6% хидроксиетилног скроба високе молекулске масе као руло-формирајућих агенаса за еритроците), постигли бисмо непромењену морфологију леукоцита у пречишћеној суспензији леукоцита, бољу вијабилност, већу индукциону способност и већи принос хуманих леукоцита, а посебно неутрофила.

Овим биотехнолошким поступком омогућићемо продукцију биолошки потпуно нетоксичног хуманог интерферона-гама (hIFN- γ) из пречишћене суспензије хуманих леукоцита под утицајем фитохемаглутинаина (индуктора синтезе биљног порекла) што до сада није забележено у доступној

медицинској литератури.

Према томе, новим биотехнолошким поступком продукције интерферона-гама уз коришћење лиофилизованог футохемаглутинаина као индуктора синтезе, из пречишчене суспензије хуманих леукоцита добићемо већи принос и бољи титар произведеног финалног препарата хуманог интерферона-гама из суспензије хуманих леукоцита, у односу на до сада коришћен модификовани "Cantell"-ов метод.

Овим испитивањима доказаћемо да је овај биотехнолошки поступак у предности у односу на до сада коришћен модификовани "Cantell"-ов метод за продукцију хуманог интерферона-гама.

Значај истраживања везан за испитивање предности употребе биотехнолошког поступка продукције hIFN- γ огледао би се и у следећем:

1. Допринос научним сазнањима о могућностима увођења нових поступака у припремању и складиштењу јединица БЦ-а, чиме би се постигла боља вијабилност и индукциона способност, као и већи принос хуманих леукоцита намењених за продукцију hIFN- γ из пречишћене суспензије хуманих леукоцита, а самим тим би се модификованим биотехнолошким поступком добиле веће количине hIFN- γ .
2. Применом раствора 10% декстрана (ЕСБЦ-**I**) и 6% хидроксиетилног скроба високе молекулске масе (ЕСБЦ-**II**), као руло-формирајућих агенаса за еритроците, омогућили би смо њихову брзу седиментацијау. Том процедуром би отклонили највећи броја еритроцита у пречишћеној суспензији леукоцита и смањили садржај адхерентних серумских протеина. Тиме би смо добили пречишћенију суспензију леукоцита за продукцију hIFN- γ , у односу на до сада коришћен **модификовани "Cantell"-ов метод за продукцију hIFN- γ , где би за пречишћавање пула БЦ-а (КБСЦ) био коришћен 0,83% NH₄Cl, а као индуктор синтезе користили бисмо "Sendai" вирус.**
3. Производили бисмо јефтиније и квалитетније финалне препарате hIFN- γ .
4. Уштедели бисмо у потрошњи крви због све мањег броја добороволних давалаца.
5. Коришћењем хуманих леукоцита из крви који се, процедуром делеукоцитирања, као "штетни" одбацују из јединица целе крви због потенцијалне опасности од посттрансфузијских реакција, постигли бисмо уштеду у крви и/или продуката од крви и искористили бисмо продукте од крви у друге терапијске сврхе.
6. Омогући бисмо увођења модификованог биотехнолошког поступка продукције hIFN- γ из пречишћене суспензије хуманих леукоцита у свакодневну производњу фармацеутске индустрије Р.Србије.

Квантитативну статистичку анализу спровели бисмо на рачунару. За уписивање, груписање, табеларно и графичко приказивање података користили бисмо **"Excel програм из Microsoft Office 2003 програмског пакета"**. Прорачуне би вршили **коришћењем "SPSS програма у верзији 15.0"**. У свим анализама узели бисмо као границу **статистичке значајности подразумеване грешке процену од 0,05 или 5%**.

Приказивали бисмо следеће статистичке параметре: **аритметичку средину (\bar{X}), стандардну девијацију (SD), као и процентуални однос (%)**.

Поређење средњих вредности нумеричких обележја између две групе испитаника вршили бисмо **"Студентовим t-testом"**, а између три групе испитаника **"анализом варијансе" ("ANOVA")** и следбеним **"Тукијевим тестом" ("Tukey post hoc test")**.

ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације (до 200 речи)

Постављени циљеви у дисертацији су у потпуности остварени. Неки од најважнијих остварених циљева у докторској дисертацији су:

1. Утврђен је оптимални период складиштења јединица БЦ-а, од узимања крви од добровољних давалаца, до њеног процесирања и издвајања пречишћене суспензије леукоцита намењене за синтезу hIFN- γ из пречишћене суспензије леукоцита.
2. Испитана је зависност приноса hIFN- γ у односу на старост пречишћене леукоцитне суспензије.
3. Анализиран је утицај константне температуре (+22 \square C) и хоризонталног трешења током складиштења препарата БЦ-а на вијабилност, принос и индукциону способност леукоцита, намењених за продукцију hIFN- γ из пречишћене суспензије леукоцита.
4. Установљено је постојање разлика у морфологији, приносу, индукционој способности леукоцита припремљених из јединица БЦ-а складиштених на константној температури (+22 \square C), уз перманентно хоризонтално трешење (брзином од 80 обраћаја/минут) намењених за продукцију hIFN- γ из пречишћене суспензије леукоцита, у односу на пречишћену леукоцитну суспензију припреману досадашњим биотехнолошким поступком којим се непосредно после припреме складишти на амбијенталној температури (18 - 22 \square C) без хоризонталног трешења.
5. Утврђене су појединачне предности и недостаци биотехнолошког поступка производње hIFN- γ из пречишћене суспензије леукоцита код које бисмо користили лиофилизоване фитохемаглутинин као индуктор синтезе, у односу на до сада коришћен модификовани "Cantell"-ов метод.
6. Испитали смо могућност увођења новог биотехнолошког поступка у свакодневну производњу.

Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације (до 200 речи)

Ова дисертација има у основи двоструки значај:

Фундаментални значај указује на вијабилности леукоцита, односно на њихову способности да под утицајем фитохемаглутинина (индуктора синтезе биљног порекла) производе hIFN- γ у новим предложеним условима. Самим тим добили бисмо повећан принос хуманих леукоцита који би послужио као јединствена сировина за производњу већих количина hIFN- γ . **Практични значај** реализације ове дисертације биће у обједињавању БЦ-а као нус-продукта из свих трансфузиолошких центара Р.Србије, који се баве прикупљањем и прерадом крви од добровољних давалаца. Тиме би се произвеле довољне количине hIFN- γ које би задовољиле потребе пацијената у Р.Србији, а вишкови hIFN- γ могли би се извозити у земље са мањим финансијским могућностима којима није доступан рекомбинантни интерферон-гама (rIFN- γ).

Најбитнији значај истраживања је:

1. Допринос научним сазнањима о могућностима увођења нових поступака у припремању и складиштењу јединица БЦ-а, чиме се постиже боља вијабилност и индукциона способност, као и већи принос хуманих леукоцита намењених за продукцију hIFN- γ из пречишћене суспензије хуманих леукоцита и модификованим биотехнолошким поступком добиле веће количине hIFN- γ .
2. Производили бисмо јефтиније и квалитетније финалне препарате hIFN- γ .
3. Уштедели бисмо у потрошњи крви због све мањег броја добровољних давалаца.
4. Омогући бисмо увођења модификованог биотехнолошког поступка продукције hIFN- γ из

пречишћене суспензије хуманих леукоцита у свакодневну производњу фармацеутске индустрије Р.Србије.

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Дисертација је у потпуности самостални научни рад. У медицинској литератури нису пронађена испитивања морфологије, индукционе способности и приноса хуманих леукоцита у пречишћеној суспензији хуманих леукоцита коришћеној за продукцију hIFN- α , уз употребу лиофилизованог фитохемаглутинина (препарата биљног порекла) као индуктора синтезе hIFN- α .

Употреба рулоформирујућих агенаса за еритроците (10% Декстрана и раствора 6% Хидрокси етилног скроба високе молекулске масе и раствора 0,83% NH₄Cl), као и коришћење "Sendai" вируса као индуктора синтезе hIFN- α усклађени су са коришћеном литературом.

Сва планирана лабораторијска испитивања, као и контроле квалитета свих испитиваних серија и финалних препарата hIFN- α , обухвататиће савремене методе и биле су усклађене са коришћеном литературом.

ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

Најважнији закључци докторске дисертације су:

1. Константна температура (+22 °C) и хоризонтално трешење при складиштењу БЦ-а, има позитиван утицај на очување морфологије, вијабилности, индукционе способности леукоцита и добијање пречишћеније суспензије леукоцита за продукцију hIFN- α .
2. Додавањем 10% раствора декстрана и 6% раствора хидроксиетилног скроба у пуловима "buffy coat"-а, у односу на коришћење 0,83% NH₄Cl, допринело је добијању квалитетније и пречишћеније суспензије хуманих леукоцита, стварању већег приноса и појачању антивирусну активност hIFN- α .
3. Доказали смо да је бољи и ефикаснији биотехнолошки поступак продукције hIFN- α коришћењем лиофилизованог фитохемаглутинина, у односу на досадашњи поступак добијања hIFN "Cantell"-овим методом уз коришћење "Sendai" вируса.

КОМИСИЈА

Број одлуке ННВ о именовану
Комисије

Датум именовања Комисије

Р. бр.	Име и презиме, звање	Потпис
1.	Проф. др Горан Марјановић	председник
	(Научна област)	(Установа у којој је запослен)

2.	Проф. др Борислав Каменов	ментор, члан	
	(Научна област)	(Установа у којој је запослен)	
3.	Проф. др Гордана Коцић	члан	
	(Научна област)	(Установа у којој је запослен)	
4.	Проф. др Добрила Станковић-Ђорђевић (члан);		
5.	Проф. др Марија Ромић (члан);		
Датум и место:			
Ниш,			