

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

28. 01. 2021			
05	1087		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-918/28, од 10.12.2020. године именована је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом:

„Колоректални карцином: утицај системских концентрација цитокина и патохистолошких карактеристика на анемију и тромбоцитозу“ кандидата др Миодрага Јоцића у следећем саставу:

- 1. Проф. др Наташа Здравковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина, председник
- 2. Проф. др Светлана Ђукић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина, члан
- 3. Проф. др Дарко Мирковић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Хирургија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Миодрага Јоцића и подноси Наставно-научном већу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Миодрага Јоцића под називом **„Колоректални карцином: утицај системских концентрација цитокина и патохистолошких карактеристика на анемију и тромбоцитозу“**, урађена под коменторством доц. др Марине Јовановић, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина и доц. др Милана Јовановића, доцента Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Хирургија, представља оригиналну научну студију, у којој је извршено испитивње клиничко-патохистолошких карактеристика болести и системских вредности туморских маркера, цитокина и имуномодулацијских протеина и утврђена је њихова корелација са присуством анемије, односно тромбоцитозе, код болесника са колоректалним карциномом (CRC).

Значај ове дисертације огледа се у чињеници да је велики здравствени проблем Наиме, колоректални карцином (CRC) је други водећи узрок смрти код оба пола од малигних болести у целом свету. Осим тога, CRC је други најчешћи тумор код жена и трећи код мушкараца. Инциденца CRC-а је у сталном порасту због старења становништва и нездравог начина живота. Мада је раширеност CRC-а у свету различита, више од две трећине свих случајева и више од половине свих смртних исхода се дешава у високоразвијеним земљама. Амерички институт за истраживање карцинома наводи да висока стопа коришћења црвеног меса и месних прерађевина у исхрани, алкохолних пића и гојазност повећавају, док са друге стране редовна физичка активност смањује ризик за настанак CRC-а. Хематолошки поремећаји код болесника са CRC-ом, попут анемије и тромбоцитозе, засебно или удружено, могу бити клинички корисни, јефтини, неинвазивни прогностички маркери, па самим тим и корисни водичи у даљем лечењу ових болесника. Са друге стране, тачна улога појединих цитокина у патогенези анемије и тромбоцитозе код болесника са колоректалним карциномом није још увек потпуно разјашњена. Боље познавање ових механизма може у будућности бити од користи за болеснике са солидним туморима, на пример, осмишљавањем циљане терапије којом би била прекинута патолошка интеракција између туморских и крвних ћелија.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline", "PubMed", и "CoBSON" помоћу следећих кључних речи: („colorectal carcinoma“, „anemia“, „thrombocytosis“, „cytokines“, „IL-33“, „Gal-1“) нису пронађене студије оваквог дизајна и методолошког приступа, чиме ова студија добија на значају и оригиналности. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Миодрага Јоцића под називом **„Колоректални карцином: утицај системских концентрација цитокина и патохистолошких карактеристика на анемију и тромбоцитозу“**, представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Миодраг Јоцић рођен је 1974. године у Нишу. Основну и средњу школу завршио је одличним успехом, након чега је дипломирао на Медицинском факултету у Нишу просечном оценом 9,26 (девет и 26/100) у току студија и оценом 10 (десет) на дипломском испиту. Школу резервних официра СвСл завршио је просечном оценом 9,52 (девет и 52/100). Од 2003. до 2005. ради као Начелник СвСл и управник Гарнизонске амбуланте у Куршумлији, где је оцењен службеним оценама „нарочито се истиче“. Крајем 2008. године положио је специјалистички испит из трансфузиологије

оценом 5,00. Ради као лекар специјалиста на месту Начелника одељења за продукте од крви са контролом квалитета у Институту за трансфузиологију и хемобиологију ВМА. Више пута награђиван за свој рад, добитник одликовања 2015. године. У чину потпуковника Војске Србије је од 2016. године. Два пута учествовао у мировним операцијама ВС у Сомалији, где је оба пута одликован и оцењен највишим оценама. До сада је објавио је укупно 36 научних публикација, од чега се четири рада се налазе на SCI листи. Добитник је стипендије Министарства одбране за наставак постдипломског школовања. На докторским академским студијама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу је положио Усмени докторски испит оценом 10 (десет). Као члан Тима за трансплантацију солидних органа на ВМА учествовао је у 23 трансплантације јетре. Носилац је увођења нове медицинске технологије под називом: „Употреба аутологних серум капи у лечењу офталмолошких болесника на ВМА“. Асистент је на предмету Трансфузиологија на Медицинском факултету ВМА Универзитета одбране. Учествовао је на више конгреса у земљи и иностранству. Активно чита, пише и говори енглески језик на нивоу трећег степена. Члан је Српског лекарског друштва, удружења АРТ и Удружења трансфузиолога Србије. Ожењен и отац двоје деце.

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

Научни радови објављени у целини у часописима:

1. **Jocić M**, Gajović N, Jurišević M, Jovanović M, Zdravković N, Arsenijević N, Vuković-Dejanović V, Marić V, Milev B, Jovanović M. Colorectal carcinoma: Evaluation of systemic values of IL-1 and IL-33 in patients with and without thrombocytosis. *Vojnosanit Pregl.* 2019 doi: 10.2298/VSP190910110J **(M23)**
2. Stojanović V, Jovanović I, Ugrenović S, Vasović Lj, Živković V, **Jocić M**, Kundalić B, Pavlović M. Morphometric Analysis of Nonsclerosed Glomeruli Size and Connective Tissue Content during the Aging Process. *Scientific World Journal.* 2012;2012:845046. **(M21)**
3. **Jocić M**, Trkuljić M, Jovičić D, Borovčanin N, Balint B. Mirasol PRT System inactivation efficacy evaluated in platelet concentrates by bacteria–contamination model. *Vojnosanit Pregl.* 2011;68(12):1041-6. **(M23)**

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

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Постављени циљеви истраживања су идентични са одобреним у пријави тезе. Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном. Докторска дисертација Др Миодрага Јоцића написана је на 82 стране и садржи сва захтевана поглавља, и то: Увод, Циљ рада, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература.

У уводном делу кандидат је јасно и прецизно изложио податке из релевантне литературе и описао резултате студија сличног тематског садржаја. Истакнут је епидемиолошки значај колоректалног карцинома, у погледу високе стопе обољевања, смртности, као и тренда значајног повећања броја оболелих и умрлих у будућем периоду. Такође, дат је преглед фактора ризика за колоректални карцином, са поделом на непромењиве факторе ризика и факторе ризика који потичу из животне средине или навика оболелих. Након тога описан је значај појединих цитокина и имуномодулацијских протеина у патогенези колоректалног карцинома, као и њихова повезаност са развојем и прогресијом болести, са процесима ангиогенезе, апоптозе и метастазирања тумора. У последњем делу увода описани су хематолошки поремећаји који прате развој колоректалног карцинома, попут анемије и тромбоцитозе, а који имају свој значај у многим аспектима болести и уско су повезани са исходом, прогресијом болести, преживљавањем и осталим прогностичким параметрима.

Јасно је изложен главни циљ, а из њега су прецизно изведени студијски задаци, који су подразумевали да се у експерименталним и контролним групама корелирају: 1) клиничко-патохистолошке карактеристике болести (нуклеарни и хистолошки градус, степен инвазије лимфних и крвних судова, TNM стадијум болести, број детектованих метастаза у плућима, јетри или перитонеуму), 2) концентрације туморских маркера (AFP, CEA, CA 19-9) и 3) системске концентрације цитокина и имуномодулацијских протеина (IL-1, IL-4, IL-10, IL-17, IL-33, галектина-1, галектина-3, TNF- α и INF- γ) са присуством или одсуством анемије и тромбоцитозе.

Материјал и методологија рада су истоветни са наведеним у пријави дисертације. Испитаници са CRC-ом, су разврстани у групу са анемијом, односно са тромбоцитозом (експерименталне групе) и групу без анемије, односно без тромбоцитозе (контролне групе). У овако детерминисаним скуповима испитаника анализирани су клиничке (комплетна крвна слика са бројем крвних ћелија, вредност хемоглобина, процена активности болести, комплетан радиолошки преглед, присуство компликација и појава болести ван гастроинтестиналног тракта) и патохистолошке карактеристике болести (тип тумора, нуклеарни и хистолошки градус, TNM класификација), као и концентрација цитокина и имуномодулацијских протеина (IL-1, IL-4, IL-10, IL-17, IL-33, галектина-1, галектина-3, TNF- α и INF- γ) и туморских маркера (AFP, CEA, CA 19-9) у серуму болесника. Методологија рада је приказана прецизно и на одговарајући начин. Детаљно су описане све технике коришћене у студији.

У наставку докторске дисертације, резултати истраживања систематично су приказани и адекватно и квалитетно документовани у 8 табела и 25 графикана. Од најзначајнијих резултата посебно је истакнуто да болесници са CRC-ом и анемијом, односно тромбоцитозом имају тежи клиничко-патохистолошки облик болести (виши нуклеарни и хистолошки градус тумора, већи степен инвазије лимфних и крвних судова, виши TNM стадијум болести, више откривених метастаза у плућима, јетри или перитонеуму), у поређењу са болесницима са CRC-ом без анемије, односно без тромбоцитозе. Такође, утврђена је позитивна корелација анемије, односно тромбоцитозе и системских вредности цитокина и туморских маркера (AFP, CEA, CA 19-9) у серуму болесника. Постоји позитивна корелација између системских вредности имуномодулацијских протеина и тежег клиничко-патохистолошког облика болести, у

односу на присуство анемије, односно тромбоцитозе код болесника са колоректалним карциномом. Осим тога, табеларно је приказан међусобни односа серумских вредности анализираних параметара и анализирана је специфичност и сензитивност цитокина од значаја код оболелих од CRC-а узимајући у обзир анемију, односно тромбоцитозу.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима из ове области. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података из доступне литературе. При томе су наведени ставови из значајних оригиналних и ревијских научних радова поменуто области. На основу података из литературе и добијених резултата аутор је израдио и оригинално шематски приказао у две слике (фигуре) потенцијално синергистичко дејство појединих цитокина у механизму настанка инфламаторне анемије, односно паранеопластичне тромбоцитозе код болесника са CRC-ом.

Литература је адекватна по обиму и садржају. Цитирано је 123 најновијих библиографских јединица из стручних публикација.

На основу предходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „**Колоректални карцином: утицај системских концентрација цитокина и патохистолошких карактеристика на анемију и тромбоцитозу**“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима и доказима:

- Оболели од CRC-а са анемијом имају тежу и узнапредовалу болест (нуклеарни градус, степен инвазије лимфних и крвних судова, TNM стадијум болести, детектоване метастазе у плућима, јетри или перитонеуму);
- Значајно веће серумске концентрације IL-33, Gal-1 и IL-1 β као и позитивна корелација између серумских вредности галектина-1, IL-33 и IL-1 β детектоване су код оболелих од CRC-а са анемијом;
- Тромбоцитоза код оболелих од CRC-а је у позитивној корелацији са анемијом, као и са серумским вредностима IL-33, Gal-1 и IL-1 β ;
- Концентрације IL-33, Gal-1 и IL-1 су у негативној корелацији са концентрацијом хемоглобина;
- IL-33, Gal-1 и IL-1 β могу бити потенцијални предиктивни маркери инфламацијске анемије код оболелих од CRC-а;
- Код оболелих од CRC-а са тромбоцитозом вредности туморских маркера (AFP, CEA и CA 19-9) у серуму, биле су значајно веће у поређењу са оболелима од CRC-а без тромбоцитозе;
- Оболели од CRC-а са тромбоцитозом имају тежи и напреднији облик болести (нуклеарни градус, степен инвазије лимфних и крвних судова, метастазе у плућима, јетри или перитонеуму) у поређењу са оболелима од CRC-а без тромбоцитозе;
- Оболелих од CRC-а са тромбоцитозом имају повећане серумске вредности IL-33 и IL-1 у поређењу са оболелима од CRC-а без тромбоцитозе;
- У серуму оболелих од CRC-а са тромбоцитозом присутна је преминација IL-1 и IL33 односу на IL-12, IFN- γ и IL-17;

- IL-1 и IL-33 могу послужити као потенцијални маркери за потврду паранеопластичне тромбозе код пацијената са CRC-ом.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати овог истраживања дају оригинални и веома важан допринос бољем разумевању развоја анемије и тромбозе код боленика са колоректалним карциномом. Ово истраживање по први пут показује да клиничко-патохистолошке карактеристике болести и системске концентрације појединих од испитиваних цитокина у серуму корелирају са појавом инфламаторне анемије, односно паранеопластичне тромбозе код болесника са колоректалним карциномом. Показано је да галектин-1, IL-1 и IL-33 могу бити потенцијални показатељи прогресије болести код CRC-а. Такође, показана је њихова потенцијална улогу у патогенези инфламаторне анемије и паранеопластичне тромбозе код оболелих од CRC-а, која захтева даља истраживања.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати овог истраживања су објављени у међународном часопису категорије M23:

1. **Jocić M**, Gajović N, Jurišević M, Jovanović M, Zdravković N, Arsenijević N, Vuković-Dejanović V, Marić V, Milev B, Jovanović M. Colorectal carcinoma: Evaluation of systemic values of IL-1 and IL-33 in patients with and without thrombocytosis. *Vojnosanit Pregl.* 2019 doi: 10.2298/VSP190910110J (M23)

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Миодрага Јоцића под називом „**Колоректални карцином: утицај системских концентрација цитокина и патохистолошких карактеристика на анемију и тромбоцитозу**“, на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру дисертације засновано на савременим научним сазнањима и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Миодрага Јоцића под називом „**Колоректални карцином: утицај системских концентрација цитокина и патохистолошких карактеристика на анемију и тромбоцитозу**“, урађена под коменторством доц. др Марине Јовановић, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина и доц. др Милана Јовановића, доцента Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Хирургија, представља оригинални научни рад и има научни значај у анализи клиничко-патохистолошких карактеристика болести и системских вредности туморских маркера, цитокина и имуномодулацијских протеина и утврђењу њихове корелација са присуством анемије, односно тромбоцитозе, код болесника са колоректалним карциномом.

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „**Колоректални карцином: утицај системских концентрација цитокина и патохистолошких карактеристика на анемију и тромбоцитозу**“ кандидата др Миодрага Јоцића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Наташа Здравковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина, председник



2. **Проф. др Светлана Ђукић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина, члан



3. **Проф. др Дарко Мирковић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Хирургија, члан



У Крагујевцу, 29.12.2020. године