



Примљено:	26. 4. 2023. 2	
Орг. јед.	Број	Прилог

*Jelena*

## ИЗВЈЕШТАЈ

*о оцјени подобности студента, теме и ментора за израду докторске дисертације*

### 1. ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовео комисију: Научно–наставно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци

Датум именовања комисије: 08.02.2023

Број одлуке: 18/3.133/2023

Чланови комисије:

1.	др Алексић Александра	доцент	Оториноларингологија
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Универзитетски клинички центар Републике Српске		предсједник
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
2.	др Ђук Мирјана	Ванредни професор	Патологија
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Универзитетска болница Фоча		члан
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
3.	др Сопта Јелена	Ванредни професор	Патологија
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Институт за патологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду		члан
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији

## 2. ПОДАЦИ О СТУДЕНТУ

Име, име једног родитеља, презиме: Вања (Мирослав) Кукић

Датум рођења: 21.08.1984.

Мјесто и држава рођења: Бања Лука; Босна и Херцеговина

### 2.1. Студије првог циклуса или основне студије или интегрисане студије

Година уписа:	2003	Година завршетка:	2014	Просјечна оцјена током студија:	8,46
---------------	------	-------------------	------	---------------------------------	------

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Медицина

Стечено звање: Доктор медицине

### 2.2. Студије другог циклуса или магистарске студије

Година уписа:		Година завршетка:		Просјечна оцјена током студија:	
---------------	--	-------------------	--	---------------------------------	--

Универзитет:

Факултет/и:

Студијски програм:

Назив завршног рада другог циклуса или магистарске тезе, датум одбране:

Ужа научна област завршног рада другог циклуса или магистарске тезе:

Стечено звање:

### 2.3. Студије трећег циклуса

Година уписа:	2017	Број ECTS остварених до сада:	360	Просјечна оцјена током студија:	9,31
---------------	------	-------------------------------	-----	---------------------------------	------

Факултет/и: Медицински факултет Бања Лука

Студијски програм: Биомедицинске науке

### 2.4. Приказ научних и стручних радова кандидата

РБ	Подаци о референци	Категорија <sup>1</sup>
1.	Љ. Шормаз. Ж. Пећанац, В. Кукић, Ж. Цвијетић. Преваленца болести штитне жлијезде на подручју општине Лакташи – јавноздравствени проблем данашњице, да или не? Књига сажетак и одабраних радова у цјелости. Бања Лука, 09-12.03.2017	

<sup>1</sup> Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикавању научних публикација („Службени гласник РС”, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС”, бр. 102/14) односно припадност рада часописима индексираним у свјетским цитатним базама.

*Кратак опис садржаја (до 150 ријечи):*

РБ

Подаци о референци: Истраживање је ретроспективна анализа рађена у периоду од јануара 2007. године до децембра 2016. године гдје је кориштен дескриптивни метод а истраживањем су обухваћени сви становници општине Лакташи са медицинским картоном у Дому здравља Лакташи. Циљ овог рада било је видјети учесталост болести штитне жлијезде на подручју општине на узорку од 32 551 пацијента, која болест штитне жлијезде је најучесталија, те полну и добну дистрибуцију као и број прописаних рецепата и цијену коштања лијечења ових пацијената те сходно томе утврдити да ли болести штитне жлијезде представљају јавноздравствени проблем и евентуално изналажење мјера превенције. Истраживањем је утврђено да 4336 пацијената, односно 13,32% становништва општине Лакташи болује од неке болести штитне жлијезде при чему су се на првом мјесту нашле болести које доводе до смањене функције жлијезде које чине 28%, затим нетоксична гушавост са процентом јављања од 22% а на трећем мјесту са учесталošћу од 6% су се нашле болести које узрокују хиперфункцију и упалне болести штитне жлијезде. Малигне болести су чиниле свега 1%. Поклапајући се са већином осталих истраживања и у овом истраживању већину пацијената, односно 89% су чиниле жене у генеративној доби а 11 % мушкарци. На основу добијених епидемиолошких података и доступне литературе закључено је да су како код нас тако и у региону подаци о болестима штитне жлијезде оскудни те да би било корисно увести националне регистре за болести штитне жлијезде као и скрининг програме.

Категорија

2.

*Кратак опис садржаја (до 150 ријечи):*

РБ

Подаци о референци

Категорија

3.

*Кратак опис садржаја (до 150 ријечи):*

РБ

Подаци о референци

Категорија

4.

*Кратак опис садржаја (до 150 ријечи):*

РБ

Подаци о референци

Категорија

5.

*Кратак опис садржаја (до 150 ријечи):*

*Оцјена релевантности научне и стручне активности кандидата за предложену тему дисертације:*

Увидом у досадашње активности утврђено је да кандидат задовољава услове за

приступање изради предложене теме дисертације.

Да ли студент испуњава прописане услове?

ДА

НЕ

### 3. ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

Име и презиме: Радослав Гајанин

Академско звање: Редовни професор

Научно поље и ужа научна област: Патологија

Матична институција стицања избора у звање: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци

Биографија (до 300 ријечи):

Рођен сам 1971. године у Котор Варошу. Основну школу завршио сам у родном граду. Средњу школу завршио сам у Бањој Луци 1990. године. Исте године сам уписао се на Медицински факултет у Бањој Луци, а завршио 1996. године. Од новембра 1996. године запослен сам у Клиничком центру, Завод за патологију. Новембра 1997. године изабран сам у звање асистента на предмету патолошка анатомија. Специјализацију из патолошке анатомије завршио сам у јануару 2001. године на Медицинском факултету у Новом Саду. Магистрирао сам у октобру 2001. године на Медицинском факултету у Бањој Луци, на тему "Морфолошке промјене епитела бронха у мјесту претходне биопсије". Почетком 2002. године изабран сам у звање вишег асистента на предмету патолошка анатомија, на Медицинском факултету у Бањалуци. У октобру 2003. године одбранио сам Докторску дисертацију на тему "Морфолошке промјене бронхијалних жлијезда у мјесту претходне биопсије" на Медицинском факултету у Новом Саду. У априлу 2004. године изабран сам у звање доцента на предмету патолошка анатомија Медицинског факултета у Бањалуци. У мају 2009. године сам изабран у звање ванредног професора на катедри за патологију Медицински факултет Бања Лука. од 2007. године сам ангажован у настави на Медицинском факултету у Фочи. До сада сам објавио више стручних и научних радова из области патологије и анатомије. Запослен сам у Заводу за патологију Клиничког центра Бања Лука. Био сам начелник Завода за патологију у периоду од 2002. године до 2013. године. На Медицинском факултету у Бањој Луци сам на Катедри за патологију у звању ванредног професора, шеф катедре. Од новембра 2011. године са продекан за научно-истраживачки рад Медицинског факултета. На Медицинском факултету у Фочи сам на Катедри за патологију у звању ванредног професора. Члан сам Европског удружења патолога (European Society of Pathology), Европског удружења гинеколошких онколога, Удружења патолога Србије, Удружења доктора Републике Српске.

Радови из области којој припада приједлог теме докторске дисертације:

РБ	Навести појединачно радове, књиге, поглавља. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци.	Категорија
1.	Gajanin V, Sladojević I, Šarović Vukajlović M, Gajanin R, Ninković Baroš Đ, Krivokuća B. Morphological characteristics of lateral branches of human basilar artery. <i>Vojnosanit Pregl</i> 2018; 75(6): 598 – 603.	

2.	Gajanin R, Guzijan A, Gajanin V, Sladojević I, Erić Ž. Jejunal tumor made of primyry gastrointestinal stromal tumor and metastatic breast carcinoma – an extremely rare case. <i>Srp Arh Celok Lek</i> 2017; 145(9-10): 516 – 521	
3.	Gajanin V, Sladojević I, Šarocić Vukajlović M, Gajanin R, Krivokuća S, Ninković Baroš Đ. Morphological characteristics of anterior inferior cerebellar artery. 5. Kongres doktora medicine Republike Srpske sa međunarodnim učešćem – Zbornik sažetaka i izabranih radova 2017; 39-43.	
4.	Gajanin R, Savjak D, Gajanin V, Nikolić B, Krajnc-Nikolić T. Tumor granularnih ćelija ( Abrokossoff ) – prikaz slučaja. Zbornik radova III kongresa ratne medicine, Banja Luka 2001; 369-6.	
5.	Gajanin R, Klem I, Štajer L, Lalošević D, Vujković Z, Vujković V, Gajanin V. The finding of demodex in skin biopsy samples. <i>Archive of oncology</i> 2001; 9(Suppl1 1): 131–2.	
<b>Да ли ментор испуњава прописане услове?</b>		<b><u>ДА</u></b> <b>НЕ</b>

#### **4. ПОДАЦИ О КОМЕНТОРУ**

Име и презиме: Славиша Ђуричић

Академско звање: Ванредни професор

Научно поље и ужа научна област: Патологија

Матична институција стицања избора у звање: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):

Рођен је у Сарајеву 1959. године, гдје је завршио основну школу, гимназију, а на Медицинском факултету Универзитета у Сарајеву дипломирао је 1984. године, а специјалистички испит из патолошке анатомије положио је 1993. године.

Установе у којима је био запослен: - 1985-1988 лекар у Институт за патолошку анатомију, Универзитетски клинички центар Сарајево; - 1989-1992: асистент на Катедри за патолошку анатомију, Медицински факултет Универзитета у Сарајеву (научна област патологија); - 1994-1995: специјалиста патолог у Одјељењу за патохистологију, Клинички центар Србије, Београд; 1995-до данас: Начелник Службе за клиничку патологију, Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „др Вукан Чупић“, Београд; 1999-до данас: специјалиста патолог, Служба за патологију и цитологију, ЈЗУ Болница Источно Сарајево, Источно Сарајево; 2007-2010: професор струковних студија, Висока медицинска школа „Милутин Миланковић“, Београд (научна област Патологија).

Постидоломске студије завршио је у Медицинском факултету, Универзитета у Сарајеву 1990. године; магистарски рад одбранио је у Медицинском факултету Универзитета у Београду 1993. године, а докторску дисертацију на истом факултету 2003. године.

Проф. др С. Ђуричић имао је слиједеће изборе у научна и наставна звања:

- Медицински факултет, Универзитет у Сарајеву - асистент, 1989-1992. година

- Институт за медицинска истраживања, Универзитет у Београду – Истраживач сарадник;

2000. године; на пет године; – Научни сарадник; 2006. године; на пет година; – Виши научни сарадник; 2011. године; на пет година

- Висока медицинска школа „Милутин Миланковић“, Београд – професор струковних студија; 2007-2010. године

- Универзитет у Бањој Луци, Медицински факултет – доцент, 2012.–2017; – ванредни професор од 2018. године.

Чланство у научним и стручним организацијама или удружењима: члан Европског удружења патолога (European Society of Pathology), Европског удружења педијатријских патолога (Paediatric Pathology Society), члан извршног одбора, Секција патолога Српског лекарског друштва, члан предсједништва у 3 мандата; Удружења патолога Србије, члан предсједништва у 2 мандата, Удружења педијатријских хематолога и онколога Србије, Удружења доктора Републике Српске, Удружења патолога Републике Српске.

Радови из области којој припада приједлог теме докторске дисертације:

РБ	Навести појединачно радове, књиге, поглавља. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци.	Категорија
1.	Ђурић С, Симић Р. Perinatalni (fetalni i neonatalni) tumori. <i>Materia Medica</i> 2007, 23:26-31,	
2.	Djuričić S, Zlatković M, Babić DD, Gligoriјевић D, Plamenac P. Sputum cytopathological findings in pig farmers. <i>Pathol Res Pract</i> 2001; 197: 145-155	
3.	Djuricic MS, Grebeldinger S, Kafka ID, Djan I, Vukadin M, Vasiljevic VZ. Cystic echinococcosis in children - the seventeen-year experience of two large medical centers in Serbia. <i>Parasitol Int</i> 2010; 59: 257-261	
4.	Ђурић С, Пламенац Р. Утицај пола на цитолошке промене у спутуму код младих одраслих људи изложених градском аерозагађењу. <i>Srp Arh Celok Lek</i> 1999; 1-2: 16-20	
5.	Ђурић С, Златковић М, Станковић С, Пламенац Р. Heterotopiјско tkivo jetre u fundusu жућне кесце. <i>Srp Arh Celok Lek</i> 1999; 127: 412-415	
Да ли коментор испуњава прописане услове?		<u>ДА</u> НЕ

## 5. ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

### 5.1. Формулација назива дисертације (наслова)

Улога периостина и хемокина CCL5/RANTES као биомаркера ткивне еозинофилије у склопу хроничног риносинуситиса са носносинусном полипозом

Да ли је наслов тезе подобан?

ДА

НЕ

### 5.2. Научно поље и ужа научна област

Патологија

Да ли су научно поље и ужа научна област исти као код ментора/коментора?

ДА

НЕ

### 5.3. Предмет истраживања

Предмет истраживања је улога еозинофилних леукоцита у настанку и одржавању носносинусних полипа индукованих хемокином CCL5/RANTES, као и улога матрицелуларног протеина периостина у ремоделовању и одржавању носносинусних полипа.

Да ли је предмет истраживања релевантан и у складу са предложеним насловом?

ДА

НЕ

#### 5.4. Релевантност и савременост коришћених референци и литературе са списком литературе

Хронични риносинуситис са носном полипозом (ХРСсНП) представља болест средње животне доби са учесталошћу 1-4% код опште популације док се носни полипи јављају код 25-30% пацијената са хроничним риносинуситисом. ХРСсНП се најчешће дијагностикује у доби од 40.- 60. године живота, а просјечна животна старост пацијената са овим обољењем износи 42 године [1]. ХРСсНП се нешто чешће јавља код мушкараца него код жена [2], мада неке студије указују да се ово обољење код жена јавља у тежој форми у односу на мушкарце, у смислу да је већина њих увелико користила системске кортикостероиде у моменту када им је урађен хируршки третман, те да су пацијенти женског пола чешће захтијевали хируршку ревизију [3]. Најчешће, назални полипи представљају билатералну инфламаторну лезију која води поријекло од слузнице етмоидалног синуса и која се пројектује у дисајне путеве испод средње носне шкољке. Назални полипи представљају пролабирајуће педункуларне дијелове едематозне слузнице носа или слузнице параназалних шупљина у чијој се основи налази инфламаторни процес. Према томе, иако клинички и макроскопски изгледају као туморски израштаји, природа носносинусних полипа је ненеопластична [4]. Према ЕПОС (енгл. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps) смјерницама из 2020. године, хронични риносинуситис (ХРС) са или без назалних полипа се дефинише као перзистирајућа инфламација слузнице носа, односно параназалних синуса, у трајању дуже од 12 недјеља која укључује присуство два или више симптома међу које спадају: назална опструкција, назална секреција (предња или задња), бол или притисак на лицу у пројекцији синуса, редукција или губитак мириса.

Претпостављено је постојање више патогенетских механизма одговорних за развој ХРСсНП, али на путу његовог настанка још увијек постоје бројне непознанице [5]. Оно што до сада знамо је да су у етиопатогенезу ХРСсНП укључени фактори спољашње средине, односно егзогени фактори и ендогени фактори повезани са поремећајима активности имунског система, укључујући и генетску предиспозицију [5]. Убједљиво најчешћи тип носних полипа, алергијски полипи, последица су прекомјерне активације имунских ћелија што је повезано са накупљањем богатог инфламаторног инфилтрату у њиховој строми. У том инфилтрату доминирају еозинофилни гранулоцити, а лимфоцити и гранулоцити су рјеђи. Ослобађањем садржаја цитоплазме након дегранулације еозинофили доводе до оштећења ћелија, некрозе, десквамације епитела, повећане пропустљивости крвних судова, бронхоконстрикције, секреције слузи, а дјелују и проинфламаторно тако што изазивају хемотаксију и активацију нових еозинофила и других инфламаторних ћелија. Еозинофили на својој површини експримирају „МНС“ класе II и учествује у презентацији антигена [6]. Према томе, разумијевање основних елемената патофизиологије носносинусне полипозе повезано је са разумијевањем хемотаксије, као и активације еозинофила и регулације тих процеса, што још увијек није довољно истражено [7]. Посебно је важно да еозинофили продукују и факторе којима омогућавају сопствено преживљавање, па након активације каскадног процеса, иницијални фактор који је изазвао инфламацију није више неопходан за њено одржавање. Хемотаксија еозинофила је сасвим сигурно један од кључних момената за настанак инфламаторног процеса у слузници носа. Предмет бројних истраживања последњих година били су управо хемотаксијски фактори који утичу на прикупљање еозинофила у ткиво носне слузнице, али механизми селективне хемотаксије ових ћелија још увијек нису у потпуности познати.

Интересовање за улогу „RANTES-a“ у настанку носних полипа датира још из деведесетих

година прошлог вијека. Међу првим истраживањима издвојили су се *Beck* и сарадници који су 1996. године на малом узорку од 17 пацијената са носносинусним полипима и 8 пацијената контролне групе који су били подвргнути хируршком третману због синуситиса, истраживали корелацију између степена еозинофилне инфилтрације у ткиву носних полипа експерименталне групе, односно носној слузници контролне групе, и експресије „RANTES-a“ у жлезданом и покровном епителу полипа. Резултати истраживања су недвосмислено указали на позитивну корелацију степена еозинофилне инфилтрације и експресије „RANTES-a“. Наиме, позитивна експресија „RANTES-a“ нађена је у свим узорцима, с тим да је најинтензивније бојење, градуса 3, нађено једино код пацијената из експерименталне групе [8]. *Young-Jin Choi* и сарадници су 2018. године, на узорку од 43 пацијента, испитивали разлику у нивоу цитокина у серуму и ткивном хомогенизату назалних полипа адолесцената са локалним алергијским и адолесцената са алергијским и неалергијским ринитисом, при чему су нашли значајно вишу експресију „RANTES-a“ код пацијената са локално алергијским ринитисом у односу на преостале двије контролне групе као и значајну корелацију између серумских вриједности и нивоа експресије „RANTES-a“ у ткиву полипа. Резултати ове студије указују на могући допринос „RANTES-a“ у патогенези локалног, алергијског ринитиса [9].

*Wang* и сарадници су 2022. године упоређивали ниво 30 различитих серумских цитокина, укључујући „RANTES“, код 36 пацијената са примарним полипима и 36 пацијената са рецидивом. Валидност резултата за већину ових цитокина потврђена је затим у независној кохортној студији са 60 пацијената са примарним и 60 са рекурентни ХРСсНП, при чему су потврђене значајно више вриједности цитокина у серуму пацијената са рекурентном болести, а што би могло упућивати на потенцијалну улогу „RANTES-a“ као предиктивног фактора рекуренције носних полипа.

У носним полипима се захваљујући различитим медијаторима одвија и процес ремоделовања, односно динамичан процес синтезе и разградње екстрацелуларног матрикса. Поред „ТГФ-β“ који је до сада најбоље истражен цитокин, улогу у ремоделовању носних полипа имају и ткивне металопроотеиназе, као и њихови инхибитори, а у посљедње вријеме постоји и интерес за истраживање улоге матрицелуларног протеина периостина у процесу ремоделовања носносинусних полипа [10].

*Ming Xu* и сарадници су 2017. године истраживали улогу у настанку и прогресији еозинофилног ХРСсНП. Корелирајући експресију периостина у ткиву полипа 66 пацијената, те у ткиву слузнице носа 12 пацијената контролне групе без носних полипа, они су утврдили повишену експресију периостина у експерименталној групи, при чему није било статистички значајне разлике између експресије периостина код еозинофилних и неоеозинофилних полипа. Надаље, доказано је да периостин индукује експресију „ВЕГФ-a“ као и „еотаксина-2“ што би могло допринијети разумијевању патофизиологије носносинусне полипозе [11].

*Sato* и сарадници су 2023. године истраживали улогу периостина као предиктивног фактора еозинофилног хроничног риносинуситиса на узорку од 59 пацијената од којих су 33 имала дијагностиковану еозинофилну носносинусну полипозу, а 26 неоеозинофилну. У студији су компарирани серумски ниво еозинофила и периостина, као и њихова корелација са ЦТ скором. Ниво серумских еозинофила значајно је корелирао са ЦТ радиографским скором. Такође ниво серумских еозинофила као и серумског периостина био је статистички значајно виши код пацијената са еозинофилним хроничним риносинуситисом него код пацијената са неоеозинофилним хроничним риносинуситисом. Нађена је и позитивна корелација између броја серумских еозинофила и вриједности серумског периостина, као и то да су вриједности серумског периостина биле много више код пацијената са билатералним полипима у односу на унилатералне полипе. У поређењу

рекурентних полипа са примарним полипима нађене су значајно више вриједности серумских еозинофила и периостина у првој групи. На основу горенаведеног дошло се до закључка да је периостин користан предиктивни фактор за настанак рецидива носносинусних полипа [12].

*Yilmaz* и сарадници су 2022. године на узорку од 56 пацијената поредили вриједности серумских еозинофила и периостина са њиховом експресијом у ткиву носних полипа експерименталне групе коју су чинили 26 полипектомисаних пацијената као и ткиву 30 пацијената којима је урађена септопластика. Добијени резултати говоре у прилог позитивне корелације између серумских и ткивних вриједности наведених параметара као и позитивне корелације између броја еозинофила и периостина [13].

#### Списак коришћене литературе:

1. Chen S, Zhou A, Emmanuel B, Thomas K, Guiang H. Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Current medical research and opinion* 2020;36(11):1897-1911.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;23(3):1–298.
3. Stevens WW, Peters AT, Suh L, Norton JE, Kern RC, Conley DB, et al. A retrospective, cross-sectional study reveals that women with CRSwNP have more severe disease than men. *Immun Inflamm Dis.* 2015;3(1):14–22.
4. Bhargava KB. A short book of E.N.T. diseases. 9th edn. Usha Publication 2011. Section III, chapter 27:170.
5. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings P.W., Kern R., Reltsma S. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020 *Rhinology* 2020;58(29):1-464.
6. Nussbaum JC, Van Dyken SJ, von Moltke J, Cheng LE, Mohapatra A, Molofsky AB, Thornton EE, Krummel MF, Chawla A, Liang HE, Locksley RM. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis. *Nature* 2013;502(7470):245–8.
7. Payne SC, Early SB, Huyett P, Han JK, Borish L, Steinkell JW. Evidence for distinct histologic profile of nasal polyps with and without eosinophilia. *Laryngoscope* 2011;121(10):2262-7.
8. L A Beck , C Stellato, L D Beall, T J Schall, D Leopold, C A Bickel, F Baroody, B S Bochner, R P Schleimer. Detection of the chemokine RANTES and endothelial adhesion molecules in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(4):766-80.
9. Young-Jin Choi, Ha-Na Kang, Joo-Hwa Kim, Jae-Won Oh, Jin Hyeok Jeong. Differences in cytokine levels between the nasal polyps of adolescents with local allergic and adolescents with allergic or nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(4):e30-e37.
10. Wang G, Zheng H, Chen X, Zheng J, Zhan J, Li R, Qi Y, Ye Y, Zeng M, Wei X. Exploration of predictive biomarkers for postoperative recurrence in chronic rhinosinusitis with nasal polyps based on serum multiple-cytokine profiling. *Mediators Inflamm.* 2022;2022:1061658.
11. Xu M, Chen D, Zhou H, Zhang W, Xu J, Lei C. The Role of Periostin in the Occurrence

and Progression of Eosinophilic Chronic Sinusitis with Nasal Polyps. Scientific Reports 2017;7: 9479.

12. Sato T, Ikeda H, Murakami K, Murakami K, Shirane S, Ohta N. Periostin is an aggravating factor and predictive biomarker of eosinophilic chronic rhinosinusitis. Allergol Int. 2023;72(1):161-168.

13. Yilmaz G, Cetinkaya E, Eyigor H, Ellidag H, Balaban K, Selcuk O, Yilmaz G, Gur O. The diagnostic importance of periostin as a biomarker in chronic rhinosinusitis with nasal polyp. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022;279(12):5707-5714.

Да ли су коришћена литература и референце релевантне у погледу обима, садржаја и савремености.

ДА

НЕ

### 5.5. Циљеви истраживања

#### Циљ:

Утврдити ниво имунохистохемијске експресије периостина и CCL5/RANTES у ткиву полипа пацијената са хроничним риносинуситисом.

#### Подциљеви:

- Утврдити повезаност нивоа имунохистохемијске експресије периостина и ЦЦЛ5/RANTES са степеном еозинофилне инфилтрације у ткиву полипа пацијената са хроничним риносинуситисом са носносинусном полипозом.
- Утврдити повезаност нивоа имунохистохемијске експресије периостина и ЦЦЛ5/RANTES са постојањем астме процењене уз кориштење ендоскопског и радиолошког скорa код пацијената са хроничним риносинуситисом са носносинусном полипозом.

Да ли су циљеви истраживања јасно дефинисани и усклађени са предметом истраживања?

ДА

НЕ

### 5.6. Хипотеза истраживања: главна и помоћне хипотезе

- У ткиву полипа пацијената са хроничним риносинуситисом са носносинусном полипозом постоји значајна имунохистохемијска експресија периостина и хемокина CCL5/RANTES.
- Имунохистохемијска експресија периостина и хемокина CCL5/RANTES значајно корелира са густином еозинофилне инфилтрације у ткиву полипа код пацијената са хроничним риносинуситисом.
- Имунохистохемијска експресија периостина и хемокина CCL5/RANTES значајно корелира са постојањем астме процењене уз помоћ ендоскопског и радиолошког скорa.

Да ли је хипотеза истраживања јасно дефинисана?

ДА

НЕ

### 5.7. Очекивани резултати

Очекивани резултати истраживања су повишене вриједности хемокина CCL5/RANTES и матрицелуларног протеин периостина у ткиву носносинусних полипа као и њихова међусобна позитивна корелација, те позитивна корелација са степеном еозинофилне инфилтрације, као и постојањем астме процењене помоћу ендоскопског и радиолошког скорa.

Да ли је образложен научни значај и/или потенцијална примјена очекиваних резултата?

ДА

НЕ

### 5.8. План рада и временска динамика

Ова проспективно-ретроспективна студија би требала бити спроведена у Заводу за клиничку патологију Универзитетско клиничког центра Републике Српске у периоду од децембра 2018. до децембра 2022. године, а одвијала би се у четири фазе:  
Фаза I

У првој фази истраживања вршиће се прикупљање узорака ткива носних полипа те слузнице носа достављених у Завод за клиничку патологију УКЦ РС из Клинике за оториноларингологију УКЦ РС након учињеног оперативног захвата. Узорци експерименталне групе подразумијевају ткиво носних полипа након урађене полипектомије код пацијената са ХРСсНП, док су узорци контролне групе ткиво слузнице носа које ће се узимати са предњег дијела доње носне шкољке током процеса септопластике код пацијената са девијацијом носног септума. Узорке ћемо фиксирати у 10% формалину након чега ће бити импрегнирани парафином, а потом ће се сијећи на резове дебљине 4 микрона након чега ће се бојити хематоксилин-еозином (ХЕ) на предметним стакалцима премазаним љепилом. Стакалца ћемо прегледати помоћу свјетлосног микроскопа и одредићемо патохистолошку дијагнозу при чему ћемо одредити хистолошки тип носних полипа, степен инфламације ткива, врсту преобладајућих леукоцита у ткиву полипа, као и густину запаљеног инфилтратата. Прије укључивања у истраживање сви пацијенти ће бити упознати са протоколом истраживања, те ће испунити информативни пристанак претходно одобрен од стране Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Републике Српске.

#### Фаза II

У другој фази истраживања, након постављања патохистолошке дијагнозе, на репрезентативним парафинским блоковима урадићемо имунохистохемијску анализу на CCL5/RANTES и периостин. За RANTES бојење користићемо поликлонско антитјело, а за периостин моноклонско антитјело према упутству произвођача. Након тога узорке ћемо анализирати помоћу свјетлосног микроскопа и одредити интензитет бојења односно степен експресије RANTES и периостина у покровном епителу носне слузнице.

Узорке за ретроспективну анализу ћемо обрадити на исти начин користећи архивирани парафинске блокове у архиви Завода за клиничку патологију и податке из болесничких картона у Клиничком информационом систему УКЦ РС.

#### Фаза III

Ова фаза обухвата прикупљање клиничких података из Клиничког информационог система УКЦ РС. Из картона сваког пацијента биће прикупљени анамнестички подаци, затим подаци о постојању, односно непостојању астме, те ендоскопског и радиолошког скопа.

#### Фаза IV

Последња фаза подразумијева статистичку обраду података.

Да ли су предложени одговарајући план рада и временска динамика израде дисертације?	ДА	НЕ
---	----	----

### 5.9. Материјал и методологија рада

Истраживање је осмишљено као проспективно-ретроспективна студија која би била спроведена у Заводу за клиничку патологију Универзитетског клиничког центра Републике Српске у периоду од децембра 2018. до децембра 2022. године.

Испитаници:

Истраживањем би било обухваћено 150 пацијената оба пола старијих од осамнаест година, од којих је код 100 испитаника дијагностикован хронични риносинуситис и носносинусна полипоза и код којих је након неуспјешне конзервативне терапије индикуван хируршки третман. Преосталих 50 испитаника би чинили пацијенти којима је урађена хируршка интервенција, односно септопластика, без хроничног риносинуситиса и носносинусне полипозе.

Дијагноза ХРСсНП биће постављена у Клиници за болести уха, грла и носа Универзитетског клиничког центра Републике Српске, на основу ЕПОС смјерница према којима се ХРС са или без назалних полипа дефинише као перзистирајућа инфламација слузнице носа, односно параназалних синуса у трајању дуже од 12 недјеља која укључује

присуство два или више симптома међу које спадају:

- назална опструкција, назална секреција (предња или задња),
- бол или притисак на лицу у пројекцији синуса,
- редукција или губитак мириса.

Испитаници ће бити подијељени у двије групе.

1. Експерименталну групу ће чинити 100 пацијената старијих од 18 година којима је према претходно утврђеним критеријима дијагностикован хронични риносинуситис са носносинусном полипозом.
2. Контролну групу ће чинити 50 испитаника којима је урађена хируршка интервенција, односно септопластика, без хроничног риносинуситиса и носносинусне полипозе.

Истраживање обухвата неколико различитих врста података, односно клиничке и патохистолошке као и имунохистохемијске.

- Клинички подаци обухватају тежину симптома пацијента за чију ће се процјену користити ВАС аналогна скала, за ендоскопску процјену тежине болести користиће се *Lund-Kennedy* скор, радиолошки подаци биће скоровани уз помоћ *Lund-Mackay* скоринг система, а подаци о астми биће прикупљени из картона пацијената.
- Патохистолошка обрада података подразумијева стандардно бојење хематоксилин-еозином у сврху постављања дијагнозе, те имунохистохемијску анализу за одређивање нивоа експресије RANTES -а и периостина у ткиву носносинусних полипа.
- Статистичка обрада података укључује параметријске и непараметријске тестове:  $\chi^2$  тест, Студентов тест, ANOVA, ANCOVA, *Mann-Whitney* тест, *Fisher-ov* тест као и статистичке тестове у СПСС софтверу (верзија 22). За испитивање корелације параметара користићемо тест Пирсонове линеарне корелације, а по потреби и тест Спирманове корелације ранга. Избор одговарајућег теста зависиће од услова за његову примјену, а статистички значајни резултати тестова биће они код којих је  $p < 0,05$ .

Да ли су предвиђени материјал и методологија рада одговарајући?	<u>ДА</u>	НЕ
<b>5.10. Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад</b>		
Завод за клиничку патологију Универзитетско клиничког центра Републике Српске		
Да ли су предвиђени одговарајуће мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад?	<u>ДА</u>	НЕ
Да ли је планирана сарадња са другим институцијама у земљи и иностранству?	ДА	<u>НЕ</u>
Да ли је тема подобна?	<u>ДА</u>	НЕ

<b>6. ЗАКЉУЧАК</b>		
Да ли студент испуњава прописане услове?	<u>ДА</u>	НЕ
Да ли је тема подобна?	<u>ДА</u>	НЕ
Да ли ментор испуњава прописане услове?	<u>ДА</u>	НЕ
Да ли коментор испуњава прописане услове?	<u>ДА</u>	НЕ

Образложење (до 300 ријечи):

На основу увида у приложену документацију закључује се да др Вања Кукић испуњава све Законом о Универзитету прописане услове, потребне за одобрење теме за израду докторске дисертације. Предложена тема је актуелна и занимљива, како са научног тако и са превентивног и клиничког аспекта. Циљеви студије су јасно дефинисани, а наведена методологија истраживања представља адекватну и ефикасну технику којом је могуће добити поуздане резултате.

Комисија је утврдила да предложени ментор Проф. др Радослав Гајанин, специјалиста патолошке анатомије, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, као и предложени коментор Проф. др Славиша Ђуричић, специјалиста патолошке анатомије, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, испуњавају све услове за менторство и коменторство.

На основу свега изложеног Комисија за оцјену подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације упућује позитивну оцјену и са великим задовољством предлаже Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци да се прихвати позитивна оцјена подобности кандидата и теме под називом „Улога периостина и хемокина CCL5/RANTES као биомаркера ткивне еозинофилије у склопу хроничног риносинуситиса са носносинусном полипозом“, те покрене даљи поступак израде докторске дисертације.

Мјесто и датум:

Бањалука 26.4.2023.

Доц. др Александра Алексић, Доцент  
Медицински факултет Универзитет у Бањој  
Луци

Предсједник комисије Doc/dr sc. med.

Aleksandra Aleksic  
OTORINOLARINGOLOG ALERGOLOG

Проф. др Мирјана Ђук, Ванредни професор  
Медицински факултет Универзитет у Фочи  
Члан

Проф. др Јелена Сопта, Ванредни професор  
Медицински факултет Универзитет у Београду  
Члан

ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије дужан је да у извјештај унесе образложење, односно разлоге због којих не жели да потпише извјештај.

---

---

У прилогу Извјештаја доставити:

1. Одлуку о прихватању пријаве теме докторске дисертације;
2. Одлуку о именовању Комисије за оцјену подобности студента, теме и ментора за израду докторске дисертације;
3. Доказе о подобности чланова комисије (радови и пратећи докази из члана 12. Правила студирања на III циклусу студија за студије започете закључно са академском годином 2021/2022, односно докази из члана 31. Правила студирања на трећем циклусу студија за студије започете од академске 2022/2023. године); и
4. Доказе о подобности ментора/коментора (радови и пратећи докази из члана 11. Правила студирања на III циклусу студија за студије започете закључно са академском годином 2021/2022, односно докази из члана 30. Правила студирања на трећем циклусу студија за студије започете од академске 2022/2023. године).