

ОБРАЗАЦ 3

ПРИМЛ.	24. 04. 2025		
Орг. јед.		Вредност	
05	2766		

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 22.1.2025. године (број одлуке: IV-03-8/16) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Испитивање генске експресије HMGB1, IL-17 и NF-kB у предикцији клиничке форме болести код оболелих од акутног панкреатитиса”, и испуњености услова кандидата **Милана Пантелића, специјалисте радиологије, субспецијалисте интервентне радиологије** и предложеног ментора **Александра Цветковића, ванредног професора Факултета Медицинских наука у Крагујевцу, специјалисте опште хирургије** за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА
КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА
ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1. Наслов докторске дисертације:
Испитивање генске експресије HMGB1, IL-17 и NF-kB у предикцији клиничке форме болести код оболелих од акутног панкреатитиса
1.2. Научна област докторске дисертације:
Медицинске науке
1.3. Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера):
1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања
Акутни панкреатитис (АП) је једна од најчешћих гастроинтестиналних болести веома варијабилног клиничког тока и степена тежине болести, у распону од благе форме болести са минималним или пролазним системским манифестацијама код око 80-90% пацијената до клинички тешког облика са компликацијама и високим морталитетом и морбидитетом код 10-20%. Рано предвиђање степена тежине и исхода акутног панкреатитиса је важно за благовремени почетак адекватне терапије, због чега се последњих година истраживала

ефикасност мултифакторијалних скорова (Ranson skor, енг. Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis-BISAP, и други) и биомаркера предикције. 1988. године је први пут постављена хипотеза да цитокини имају важну улогу у АП и сугерисано на то да неодогавајућа активација имуног система може повећати озбиљност локалне инфламације и појаву системских компликација. Током почетне фазе АП кључну улогу има прерана активација панкреасних ензима чиме се покреће процес који узрокује апоптозу, аутофагију и некрозу ацинусних ћелија. Оштећене ћелије потом ослобађају DAMP (молекуларни обрасци повезани са оштећењем ткива, енг. Damage associated molecular pattern, DAMP) које препознају ћелије имуног система помоћу рецептора за препознавање образаца чиме се генерише инфламаторни одговор у ткиву уз миграцију неутрофила, макрофага и лимфоцита. Као резултат препознавања DAMP, имуне ћелије ослобађају инфламаторне медијаторе као што су цитокини - IL-6 (енг. Interleukin-6, IL-6), IL-10, IL-1 β , TNF- α (енг. Tumor necrosis factor α , TNF- α) и хемокини - IL-8, протеин хемотаксије моноцита, који имају улогу у мобилизацији моноцита, дендритских ћелија, тромбоцита и неутрофила у панкреас. HMGB1 (енг. High Mobility Group Protein Box 1, HMGB1), нуклеозоми, ДНК и аденозин трифосфат су идентификовани као DAMP. HMGB1 је протеин који је експримиран на различитим типовима ћелија, и у нуклеусу је неопходан за регулацију транскрипције и генске експресије. Паралелно с овим догађајима на нивоу ацинусних ћелија активира се независни инфламаторни пут фактора транскрипције NF- κ B (енг. Nuclear factor Kappa B, NF- κ B) са повећаном експресијом цитокина и хемокина, као и мобилизацијом инфламаторних ћелија попут макрофага и неутрофила. Овај пут има важну улогу у стварању хемокина и цитокина који су значајни за касније системске ефекте АП с обзиром да се инфламаторни медијатори излучују у циркулацију са даљим развојем бактеријемје, АРДС-а (акутни респираторни дистрес синдром, АРДС), плеуралних излива, бубрежне инсуфицијенције, гастроинтестиналног крварења. IL-17 је цитокин карактеристичан за помоћничке Th17 (енг. T helper 17, Th17) ћелије, али га могу производити и друге ћелије као што су CD8⁺ Т ћелије, $\gamma\delta$ Т ћелије и дендритске ћелије. Свој ефекат IL-17 остварује везивањем за IL-17 рецепторе који су експримирани у различитим ткивима и ћелијама имуног система. IL-17 може појачати инфламаторну каскаду током АП доприносећи озбиљности АП јер повећава регрутацију неутрофила на место упале повећањем транскрипције проинфламаторних цитокина (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) и цитокина/хемокина који мобилишу неутрофиле. Такође, нека истраживања су потврдила корелацију између IL-17 и АП сугеришући да IL-17 може бити предиктивни маркер за АП јер корелира са тежином болести.

Имајући у виду све ове податке добијене различитим истраживањима, у овој студији ће се израчунати нивои генске експресије HMGB1, NF- κ B и IL-17 у серуму пацијената са АП и анализирати корелација поменутих маркера са клиничком формом болести, присуством локалних компликација (асцитес, апсцес панкреаса, некроза панкреаса и псеудоциста панкреаса), системских компликација (бубрежна инсуфицијенција, акутни респираторни дистрес синдром-АРДС и плеурални изливи), хоспитализацијом у јединици интензивне неге-ЈИН и смртним исходом. Ово је једна од ретких студија која ће испитивати корелацију између нивоа генске експресије поменутих маркера (HMGB1, NF- κ B и IL-17) и клиничке форме АП у људској популацији, с обзиром да су досадашње студије углавном спроведене на животињским моделима (мишевима и пацовима). Такође, ова комбинација молекуларних маркера HMGB1, NF- κ B и IL-17 у предикцији степена тежине АП до сада није испитивана у људској популацији, иако су као појединачни параметри испитивани.

1.3.2. Полазне хипотезе

- постоји позитивна корелација између нивоа генске експресије испитиваних молекуларних маркера у серуму пацијената са акутним панкреатитисом и клиничком формом болести (према ревидираној Атланта класификацији из 2012. године)

- постоји позитивна корелација између нивоа генске експресије испитиваних молекуларних маркера у серуму пацијената са акутним панкреатитисом и присуством локалних компликација (асцитес, апсцес панкреаса, некроза панкреаса и псеудоциста панкреаса)
- постоји позитивна корелација између нивоа генске експресије испитиваних молекуларних маркера у серуму пацијената са акутним панкреатитисом и присуством системских компликација (бубрежна инсуфицијенција, АРДС и плеурални изливи)
- постоји позитивна корелација између нивоа генске експресије испитиваних молекуларних маркера у серуму пацијената са акутним панкреатитисом и хоспитализацијом у ЈИИ
- постоји позитивна корелација између нивоа генске експресије испитиваних молекуларних маркера у серуму пацијената са акутним панкреатитисом и смртним исходом
- постоји позитивна корелација између нивоа генске експресије молекуларних маркера у серуму пацијената са акутним панкреатитисом и предиктивних скорова – Ranson, BISAP, mCTSI

1.3.3. План рада

Планирано је да се у студију укључи 50 пацијента збринутих у КБЦ Звездара са дијагностикованим акутним панкреатитисом према ревидираним Атланта критеријумима из 2012. године.

Студија је одобрена од стране етичке комисије Клиничко болничког центра Звездара и сваки пацијент ће потписати информисани пристанак за учешће у студији.

Искључујући критеријуми за учешће у студији биће:

- пацијенти са дијагностикованим карциномом панкреаса
- пацијенти са некомплетном медицинском документацијом
- пацијенти који су одбили да дају сагласност

Медицинска документација (демографски подаци, клинички и лабораторијски параметри) потребна за истраживање користила би се из базе у здравственом информационом систему Heliant верзија 7.2 произведен од Heliant d.o.o, а снимци начињених радиолошких прегледа из базе система за архивирање слике и комуникацију (енг. PACS) Imrax верзија 6.6.1.1508 произведен од AGFA HealthCare N.V.

Пацијентима ће се при пријему у болницу венепункцијом из кубиталне вене (или друге приступачне вене) узети 5мл венске крви. Узорци крви ће се након центрифугирања узорци чувати на -20°C до транспорта у Лабораторију за ћелијску и молекуларну биологију Природно математичког факултета Универзитета у Крагујевцу где ће се одредити нивои генске експресије испитиваних молекуларних маркера из серума коришћењем qRT-PCR технологије. Статистичка анализа добијених резултата ће се извршити на Катедри за Медицинску статистику и информатику, Медицинског факултета у Београду.

1.3.4. Методе истраживања

Студија ће бити спороведена по типу опсервационе, проспективне клиничке студије.

Демографске карактеристике пацијената, клинички и лабораторијски параметри

Демографске карактеристике (пол, старост, присуство коморбидитета, пушење) пацијената биће евидентирани приликом пријема у болницу, као и клинички (крвни притисак, број респирација, срчана фреквенца, ментални статус) и лабораторијски параметри (крвна слика са леукоцитарном формулом, азотне материје - уреа и креатинин, електролити – калијум, натријум, бикарбонати и калцијум, лактат дехидрогеназа, гликемија, укупан и директан билирубин, аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, γ -глутамил трансфераза, алкална фосфатаза, панкреасна амилаза и липаза, гасне анализе из артеријске крви). Лабораторијски параметри ће се осим при пријему у болницу, одредити и 48 сати након пријема.

Подела пацијената у односу на форму болести

Пацијенти ће бити подељени у три групе у односу на форму болести (група пацијената са благом формом АП, група са средње тешком формом АП и група пацијената са тешком формом АП) према ревидираној Атланта класификацији. У зависности од коначног броја пацијената са тешком формом болести који ће бити укључени у студију, пацијенти ће се делити, по потреби, и у две групе – групу пацијената са благом формом болести и групу пацијената са средње тешком и тешком формом болести.

Одређивање предиктивних скорова и генске експресије испитиваних молекуларних маркера

Поред стандардних предиктора исхода болести (Ranson, BISAP и mCTSI), испитаницима ће се одредити нивои генске експресије молекуларних маркера (IL-17, HMGB1 и NF- κ B) из серума коришћењем qRT-PCR технологије.

qRT-PCR технологија

Пацијентима ће се при пријему у болницу венепункцијом из кубиталне вене (или друге приступачне вене) узети 5мл венске крви у енг. BD Vacutainer® серумске епрувете, произвођача Becton Dickinson (епрувета са црвеним врхом). Након тога, узорак ће се оставити на собној температури око 15-30 минута да коагулише, а потом ће се центрифугирањем на 2.000 обртаја/мин током 10 минута у расхлађеној центрифуги уклонити коагулум. Након центрифугирања узорци ће се чувати на -20°C до транспорта у Лабораторију за ћелијску и молекуларну биологију Природно математичког факултета Универзитета у Крагујевцу где ће се одредити нивои генске експресије испитиваних молекуларних маркера из серума коришћењем qRT-PCR технологије. Изолација РНК из серума пацијената ће се урадити помоћу Trizol Reagent-a. Потом, за потребе реакције реверзне транскрипције превешће се изолована једноланчана РНК у комплементарну ДНК употребом NG dART RT EURx kit-a и реакциона смеша ће се за сваки узорак припремати према упутству произвођача. За анализу експресије гена користиће се овако добијена комплементарна ДНК тако што ће се употребити SG/ROX qPCR Master Mix (2x) EURx kit који у себи садржи све неопходне компоненте за реакцију осим пара прајмера и узорка комплементарне ДНК. Релативна квантификација експресије испитиваних гена ће се добити у односу на β -actin у истом узорку. β -actin ће се користити као housekeeping ген у овом експерименту.

Предиктивни скорови (BISAP, Ranson, mCTSI)

BISAP скор ће се проценити при пријему на основу најлошијих доступних параметара у првих 24 сата. Такође, и SIRS скор ће бити процењен при пријему, док ће се Ranson скор израчунати 48 сати након пријема у болницу. mCTSI ће се израчунати код пацијената којима ће се КТ са контрастом урадити у року од 48 сати од пријема у болницу.

Статистичке методе

У овој студији биће коришћене дескриптивне и аналитичке статистичке методе.

Од дескриптивних биће коришћени апсолутни и релативни бројеви, мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана) и мере дисперзије (стандардна девијација, стандардна грешка, перцентили). Од аналитичких статистичких метода биће коришћени тестови разлике и анализа повезаности. Тестови разлике који ће се користити су параметарски (енг. T-test, ANOVA) и непараметарски (енг. Hi-kvadrat test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test). Дијагностичка вредност теста ће бити испитивана помоћу енг. Receiver Operating Characteristics (ROC) криве. Cut off вредност ће бити одређивана помоћу енг. Youden indexа који представља тачку у којој је најбољи однос сензитивности и специфичности. За испитивани дијагностички тест биће одређена cut off вредност, сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност. На крају, биће урађени мултиваријантни логистички модели, уколико је потребно урадити прилагођавање за енг. confounding факторе. Предиктивна моћ логистичког модела биће, такође, евалуирана ROC анализом. Резултати ће бити приказани табеларно и графички. Изабрани ниво значајности, односно вероватноћа грешке првог типа износиће 0.05. Сви подаци биће обрађени у енг. SPSS 20.0 (енг. IBM corporation) софтверском пакету.

Параметри који су коришћени за израчунавање величине узорка су: ниво грешке $\alpha=0.05$, $1-\beta=0.8$ (снага студије 80%) и $AUC \geq 0.65$. Величина узорка од 50 субјеката је довољна да се достигне 80% снаге студије да се пронађе бар један молекуларни маркер који има $AUC \geq 0.65$, за ниво грешке $\alpha=0.05$. Величина узорка урађена је у PASS POWER and Sample Size v15.0 статистичком пакету. Као што је већ поменуто, мали број студија је до сада истраживао генску експресију поменутих молекуларних маркера и углавном на животињским моделима са величином узорка <50 .

1. Yu C, Yu X, Zhu HW, Li X, Huang LH и сарадници. Expression pattern of HMGB1 and its association with autophagy in acute necrotizing pancreatitis. Mol Med Rep. 2016 Dec;14(6):5507-5513. doi: 10.3892/mmr.2016.5945.
2. Li G, Wu X, Yang L, He Y, Liu Y, и сарадници. TLR4-mediated NF- κ B signaling pathway mediates HMGB1-induced pancreatic injury in mice with severe acute pancreatitis. Int J Mol Med. 2016 Jan;37(1):99-107. doi: 10.3892/ijmm.2015.2410.
3. Ni J, Hu G, Xiong J, Shen J, Shen J, и сарадници. Involvement of interleukin-17A in pancreatic damage in rat experimental acute necrotizing pancreatitis. Inflammation. 2013 Feb;36(1):53-65. doi: 10.1007/s10753-012-9519-5.

1.3.5. Циљ истраживања

Циљ истраживања је да се испита генска експресија молекуларних маркера IL-17, HMGB1 и NF- κ B код пацијената са акутним панкреатитисом и утврди корелација са клиничком формом болести што би омогућило рану идентификацију пацијената са повећаним ризиком од развоја тешке форме болести са потенцијалном мултиорганском дисфункцијом и смртним исходом.

У складу са циљем истраживања дефинисани су следећи експериментални задаци:

- 1) Испитати корелацију нивоа генске експресије молекуларних маркера IL-17, HMGB1 и NF- κ B са клиничком формом болести (лаком, средње тешком и тешком формом према ревидираној Атланта класификацији)
- 2) Испитати корелацију нивоа генске експресије поменутих молекуларних маркера са појавом локалних компликација акутног панкреатитиса – асцитесом, апсцесом панкреаса, некрозом панкреаса и псеудоцистом панкреаса

- 3) Испитати корелацију нивоа генске експресије молекуларних маркера са појавом системских компликација акутног панкреатитиса –бубрежна инсуфицијенција, АРДС и плеурални изливи
- 4) Испитати корелацију нивоа генске експресије молекуларних маркера са потребом за хоспитализацију у ЈИН ради интензивираних терапије и мониторинга пацијента
- 5) Испитати корелацију нивоа генске експресије молекуларних маркера са смртним исходом
- 6) Испитати корелацију нивоа генске експресије молекуларних маркера IL-17, HMGB1 и NF-kB са предиктивним скоровима које се употребљавају у свакодневној клиничкој пракси – Ranson, BISAP и mCTSI

1.3.6. Резултати који се очекују

Очекује се да резултати добијени овим истраживањем потврде позитивну корелацију ране детекције повишене генске експресије биомаркера HMGB1, NF-kB и IL-17 и степена тежине и исхода акутног панкреатитиса што би омогућило рану идентификацију пацијената који су у повећаном ризику од развоја тешке и потенцијално смртоносне форме болести, тако да би се они благовремено хоспитализовали у ЈИН ради спровођења интензивнијег лечења у циљу спречавања мултиорганске дисфункције.

1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

У Уводу ће бити детаљно описана дефиниција, етиологија и патогенеза акутног панкреатитиса, као и улога молекуларних маркера HMGB1, NF-kB и IL-17 у патогенези акутног панкреатитиса и значај њихове експресије. Такође, описаће се клиничка слика, компликације, класификација акутног панкреатитиса, дијагностика и терапијски приступ, као и значај радиолошких метода у дијагностици и терапији акутног панкреатитиса. У уводу ће се навести и предиктивни скорови који се користе у процени клиничке форме болести и њихов значај у предикцији степена тежине и исхода акутног панкреатитиса. Након дефинисања Циљева и постављања хипотеза студије, биће детаљно објашњени Материјал и методе истраживања. Потом ће се представити Резултати истраживања, који ће се продискутовати у контексту релевантних истраживања из ове области, након чега ће се донети Закључак студије.

Најважнији извори литературе:

1. Silva-Vaz P, Abrantes AM, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhão JG. Multifactorial Scores and Biomarkers of Prognosis of Acute Pancreatitis: Applications to Research and Practice. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 4;21(1):338.
2. Gao N, Yan C, Zhang G. Changes of Serum Procalcitonin (PCT), C-Reactive Protein (CRP), Interleukin-17 (IL-17), Interleukin-6 (IL-6), High Mobility Group Protein-B1 (HMGB1) and D-Dimer in Patients with Severe Acute Pancreatitis Treated with Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) and Its Clinical Significance. *Med Sci Monit*. 2018 Aug 23;24:5881-5886.
3. Mikó A, Vigh É, Mátrai P, Soós A, Garami A, и сарадници. Computed Tomography Severity Index vs. Other Indices in the Prediction of Severity and Mortality in Acute Pancreatitis: A Predictive Accuracy Meta-analysis. *Front Physiol*. 2019 Aug 27;10:1002.
4. Liengswangwong W, Preechakul P, Yuksen C, Jenpanitpong C, Tienpratarn W, Watcharakitpaisan S. Clinical Prediction Score for Early Diagnosis of Acute Pancreatitis in Emergency Departments. *Open Access Emerg Med*. 2022 Jul 26;14:355-366.
5. Kylänpää L, Rakonczay Z Jr, O'Reilly DA. The clinical course of acute pancreatitis and the inflammatory mediators that drive it. *Int J Inflamm*. 2012;2012:360685.
6. Yao J, Zhang S, Zhou F, Zhuang M, Fei S. The relationship between inflammatory cytokines and in-hospital complications of acute pancreatitis. *Immun Inflamm Dis*. 2024 Feb;12(2):e1203.

7. Türkvatan A, Erden A, Türkoğlu MA, Seçil M, Yener Ö. Imaging of acute pancreatitis and its complications. Part 1: acute pancreatitis. *Diagn Interv Imaging*. 2015 Feb;96(2):151-60.
8. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, и сарадници. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62(1): 102–111.
9. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, и сарадници. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference. *Pancreas* 2012;41(8):1176–1194.
10. Zerem E, Kurtcehajic A, Kunosić S, Zerem Malkočević D, Zerem O. Current trends in acute pancreatitis: Diagnostic and therapeutic challenges. *World J Gastroenterol*. 2023 May 14;29(18):2747-2763.

1.4. Веза са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Од 1997. године, многи аутори су објављивали да су концентрације TNF- α , IL-6 и IL-8 у серуму повишене код пацијената са акутним панкреатитисом, те су предложени као предиктивни маркери. Такође, студије су показале да су високе серумске вредности HMGB1, Д-димера, IL-1 и IL-17 повезане са тешком формом АП. Различите експерименталне студије су показале да HMGB1 има способност да индукује цитокине као што су IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α и IFN- γ (енг. Interferon- γ , IFN- γ) и тако активира инфламаторне ћелије, што имплицира да је HMGB1 проинфламаторни медијатор. HMGB1 активно луче активирани моноцити/макрофаги, а пасивно га ослобађају некротичне/оштећене ћелије. Претходно спроведене експерименталне студије на мишевима су показале да активација транскрипционог фактора NF- κ B игра важну улогу као рани и централни догађај у патогенези АП, што би могло да представља потенцијалну мету за терапијско деловање. Активација NF- κ B током АП покреће каскадну активацију бројних цитокина као што су TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-18; различитих хемокина као што су IL-8, макрофагни инфламаторни протеин 1, моноцитни хемоатрактантни протеин 1 и адхезивне молекуле. IL-17 може појачати инфламаторну каскаду током АП доприносећи озбиљности АП јер појачава регрутовање неутрофила на место инфламације повећањем транскрипције проинфламаторних цитокина (као што су IL-1, IL-6, TNF- α). Такође, неке студије су потврдиле корелацију између IL-17 и АП сугеришући да IL-17 може бити предиктивни маркер за АП јер је у корелацији са степеном тежине болести.

Референце:

1. Jiang W, Li X, Zhang Y, Zhou W. Natural Compounds for the Treatment of Acute Pancreatitis: Novel Anti-Inflammatory Therapies. *Biomolecules*. 2024 Sep 2;14(9):1101.
2. Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, и сарадници. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Apr;107(4):612-9.
3. Li G, Wu X, Yang L, He Y, Liu Y, и сарадници. TLR4-mediated NF- κ B signaling pathway mediates HMGB1-induced pancreatic injury in mice with severe acute pancreatitis. *Int J Mol Med*. 2016 Jan;37(1):99-107.
4. Zhou X, Jin S, Pan J, Lin Q, Yang S, и сарадници. Damage associated molecular patterns and neutrophil extracellular traps in acute pancreatitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Aug 12;12:927193.
5. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature*. 2002 Jul;418(6894):191-5.
6. Li G, Chen H, Liu L, Xiao P, Xie Y, и сарадници. Role of Interleukin-17 in Acute Pancreatitis. *Front Immunol*. 2021 Sep 14;12:674803.
7. Yao J, Zhang S, Zhou F, Zhuang M, Fei S. The relationship between inflammatory cytokines and in-hospital complications of acute pancreatitis. *Immun Inflamm Dis*. 2024 Feb;12(2):e1203.

8. Van den Berg F.F, de Bruijin A.C, van Santvoort H.C, Issa Y, Boermeeste M.A. Early laboratory biomarkers for severity in acute pancreatitis; A systematic review and meta-analysis. <i>Pancreatology</i> 2020, 20, 1302–1311.
1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације: Предложена тема докторске дисертације је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Очекивани резултати истраживања могли би наћи примену у лечењу акутног панкреатитиса. Комисија констатује да се ради о оригиналном научном делу које може имати научни и практични значај, као и публикабилни потенцијал.
2. Подаци о кандидату
2.1. Име и презиме кандидата: Милан Пантелић
2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа: Докторске академске студије – медицинске науке; 2007 год.
2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера): Др Милан Пантелић рођен је у Београду 1979. године где након завршене Четврте Београдске гимназије уписује Медицински факултет, Универзитета у Београду који завршава 2005.год. Након обављеног приправничког стажа и положеног државног испита започиње да ради у статусу волонтера у КБЦ Звездара у Служби за радиолошку дијагностику, а од 2008 год. у статусу запосленог. Специјализацију из радиологије на Медицинском факултету у Београду завршава 2014 године, а субспецијализацију из интервененте радиологије 2018.године, у звању примаријуса је од 2021.год. Од 2019.год. ради као предавач на Високој медицинској школи структурних студија Милутин Миланковић у Београду. Едукације: 2024 Ендоваскуларно лечење критичне исхемије ноге. Енг. Poliklinika Abano terme. Abano terme, Italija. Dr Mako Mancì. 2024 Перкутане микроталасне аблације. Клиника за туморе. КБЦ Сестре милосрднице. Загреб. Др Лука Новосел. 2023 Периферне емболизације крвних судова. Енг. Basaksehir Cam and Sakura City Hospital, Istanbul, Turkey. Prof dr Ozgur Kilickesmez 2023 Експертске технике у периферној емболизацији којловањем. Енг. ORSI, Melle, Belgium. Prof Jos C van den Berg 2023 Емболизације чврстим материјалима. Енг. ESIR course, Strasbourg, France 2019 Перкутане билијарне интервенције. Енг. Academic medical centre Amsterdam, Netherland. Prof. O.M. van Delden 2018 Перкутана транслуминална ангиопластика васкуларних приступа – АВ шантова. Ита. Cricolo Hospital. Università degli studi. Dell'Insubria, Varese, Italy. Prof. Matteo Tozzi. 2017 Школа неинвазивног испитивања периферних крвних судова. Клиника за васкуларну хирургију, КЦС. 2016 Школа компјутеризоване томографије. Центар за континуирану едукацију. Универзитет у Новом Саду – Медицински факултет. 2014 Гостујући лекар на одсеку интервентне радиологије. Енг. Columbia St. Marys Hospital, Milwaukee, USA. Radiology department. Hiremath Satchidanand MD. 2014 Гостујући лекар на одсеку дијагностичке радиологије. Енг. Aurora St. Luke's Medical Center, Inc. Milwaukee, USA. Radiology department. Vladimir Ivanovic MD.
2.4. Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера): У досадашњем научно-истраживачком раду др Милан Пантелић је објавио више радова, а као први аутор објавио је један рад у часопису категорије M23. Коаутор је поглавља Интервентно

радиолошке процедуре у хирургији јетре у уџбенику Хирургија јетре са оперативним техникама – уредник проф.др Александар Кармарковић Медицинског факултета Универзитета у Београду. Учесник је на пројекту Развој дигиталне платформе еКонсултације за дијабетесно стопало - Хелиант д.о.о. Активно учествује на међународним и домаћим стручним скуповима где је награђиван.
2.5.Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):
1. Milan Pantelić, Maša Pantelić, Petar Đurić, Katarina Marković, Tamara Vučinić, Jovan Juloski. Kasabach-merritt syndrome in an adult. Turk J Haematol 2020; 37:53-54 doi: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0068 M23 2. Petar Djurić, Nada Dimković, Georg Schlieper, Zivka Djurić, Milan Pantelić, Milica Mitrović, Aleksandar Janković, Marko Milanov, Jovana Kuzmanović Pficer, Juergen Floege. Sodium thiosulphate and progression of vascular calcification in end-stage renal disease patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Nephrol. Dial. Transplant. 2020 35:162-169 doi.org/10.1093/ndt/gfz204 M21 3. Petar Djuric, Aleksandar Jankovic, Zoran Milojevic, Katarina Markovic , Slavisa Sekulic, Milan Pantelic, Jelena Tosic Dragovic, Ana Bulatovic, Nada Dimkovic. Subcutaneous myeloma deposit in the region of arteriovenous fistula. Turk J Hematol 2017;34:268-269 doi: 10.4274/tjh.2016.0335 M23
2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
Увидом у научно-истраживачки рад кандидата комисија закључује да кандидат Милан Пантелић испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације. Кандидат испуњава све услове за пријаву теме докторске дисертације у складу са студијским програмом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, општим актом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и општим актом Универзитета у Крагујевцу.
3. Подаци о предложеном ментору
3.1. Име и презиме предложеног ментора:
Александар Цветковић
3.2. Звање и датум избора:
Ванредни професор 20.12.2022.
3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
Медицинске науке, хирургија
3.4. НИО у којој је запослен:
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
1. Stojanovic B, Jovanovic IP, Stojanovic MD, Jovanovic M, Vekic B, Milosevic B, Cvetkovic A, Spasic M, Stojanovic BS. The Emerging Roles of the Adaptive Immune Response in Acute Pancreatitis. Cells. 2023;12(11):1495. doi: 10.3390/cells12111495 M21

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

2. Milosevic B, Stojanovic B, Cvetkovic A, Jovanovic I, Spasic M, Stojanovic MD, Stankovic V, Sekulic M, Stojanovic BS, Zdravkovic N, Mitrovic M, Stojanovic J, Laketic D, Vulovic M, Cvetkovic D. The Enigma of Mammaglobin: Redefining the Biomarker Paradigm in Breast Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13407. doi: 10.3390/ijms241713407 M21
3. Andjelkovic B, Stojanovic B, Stojanovic MD, Milosevic B, Cvetkovic A, Spasic M, Jakovljevic S, Cvetkovic D, Stojanovic BS, Milosev D, Mitrovic M, Stankovic V. Appendiceal Signet Ring Cell Carcinoma: An Atypical Cause of Acute Appendicitis-A Case Study and Review of Current Knowledge. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(14):2359. doi: 10.3390/diagnostics13142359 M22
4. Lazovic A, Stojanovic MD, Milosavljevic M, Stankovic V, Milosevic B, Stojanovic BS, Spasic M, Cvetkovic A, Stojanovic B. Incidental finding of synchronous neuroendocrine tumor of appendix and rectal adenocarcinoma. A case report and literature review. *Oncologie.* 2023;25(4):435-41. doi: 10.1515/oncologie-2023-0034 M23
5. Cvetković DM, Živanović MN, Milutinović MG, Djukić TR, Radović MD, Cvetković AM, Filipović ND, Zdravković ND. Real-time monitoring of cytotoxic effects of electroporation on breast and colon cancer cell lines. *Bioelectrochemistry.* 2017;113:85–94. doi: 10.1016/j.bioelechem.2016.10.005 M21
6. Cvetković D, Milosevic B, Cvetkovic A, Ninkovic S, Jovankić J, Jovanovic D, Marković S. The concentration of matrix metalloproteinase 9 in the tumor and peritumoral tissue as prognostic marker in breast cancer patients. *Vojnosanitetski Pregled.* 2019; 76(5) 476-484. doi:10.2298/VSP170313118C M23
7. Jovana Jovankić; Danijela D. Nikodijević; Milena Ćurčić Milutinović; Aleksandra G. Nikezić; Vesna V. Kojić; Aleksandar M. Cvetković; Danijela M. Cvetković. Potential of Orlistat to induce apoptotic and antiangiogenic effects as well as inhibition of fatty acid synthesis in breast cancer cells. *European Journal of Pharmacology.* doi:10.1016/j.ejphar.2022.175456 M21
8. Cvetkovic A, Cvetkovic D, Stojic V, Zdravkovic N. Length of Hospital Stay and Bed Occupancy Rates in Former Yugoslav Republics 1989–2015. *Front Pharmacol.* 2016;7:417. doi:10.3389/fphar.2016.00417 M21

3.6. Spisak referenci kojima se dokazuje kompetentnost mentora u vezi sa predloženom temom doktorske disertacije (autori, naslov rada, naziv časopisa, volumen, godina objavljivanja, stranice od-do, DOI broj, kategorija):

1. Stojanovic B, Jovanovic IP, Stojanovic MD, Jovanovic M, Vekic B, Milosevic B, Cvetkovic A, Spasic M, Stojanovic BS. The Emerging Roles of the Adaptive Immune Response in Acute Pancreatitis. *Cells.* 2023;12(11):1495. doi: 10.3390/cells12111495 M21
2. Milosevic B, Stojanovic B, Cvetkovic A, Jovanovic I, Spasic M, Stojanovic MD, Stankovic V, Sekulic M, Stojanovic BS, Zdravkovic N, Mitrovic M, Stojanovic J, Laketic D, Vulovic M, Cvetkovic D. The Enigma of Mammaglobin: Redefining the Biomarker Paradigm in Breast Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13407. doi: 10.3390/ijms241713407 M21
3. Jovana Jovankić; Danijela D. Nikodijević; Milena Ćurčić Milutinović; Aleksandra G. Nikezić; Vesna V. Kojić; Aleksandar M. Cvetković; Danijela M. Cvetković. Potential of Orlistat to induce apoptotic and antiangiogenic effects as well as inhibition of fatty acid synthesis in breast cancer cells. *European Journal of Pharmacology.* doi:10.1016/j.ejphar.2022.175456 M21
4. Cvetković D, Milosevic B, Cvetkovic A, Ninkovic S, Jovankić J, Jovanovic D, Marković S. The concentration of matrix metalloproteinase 9 in the tumor and peritumoral tissue as prognostic marker in breast cancer patients. *Vojnosanitetski Pregled.* 2019; 76(5) 476-484. doi:10.2298/VSP170313118C M23
5. Cvetkovic A, Cvetkovic D, Stojic V, Zdravkovic N. Length of Hospital Stay and Bed Occupancy Rates in Former Yugoslav Republics 1989–2015. *Front Pharmacol.* 2016;7:417. doi:10.3389/fphar.2016.00417 M21

3.7. Да ли се предложени ментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?
ДА
3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
Комисија констатује да предложени ментор проф. др Александар Цветковић испуњава све услове за ментора докторске дисертације у складу са Стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама. Ментор испуњава све услове у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета.
4. Подаци о предложеном коментору
4.1. Име и презиме предложеног коментора:
[унос]
4.2. Звање и датум избора:
[унос]
4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
[унос]
4.4. НИО у којој је запослен:
[унос]
4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број*, категорија):
[унос]
4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
[унос]
4.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?
[изаберите]
4.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
[унос]
5. ЗАКЉУЧАК
На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Милану Пантелићи одобри израда докторске дисертације под насловом „Испитивање генске експресије HMGB1, IL-17 и NF-kB у предикцији клиничке форме болести код оболелих од акутног панкреатитиса” и да се за ментора/коментора именује Александар Цветковић, ванредни

професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија. / [име и презиме коментатора], [звање].

Чланови комисије:

Бојан Милошевић, ванредни професор
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Ужа научна област Хирургија

Председник комисије

Александар Карамарковић, редовни професор
Медицински факултет Универзитета у Београду

Ужа научна област Хирургија

Члан комисије

Младен Павловић, доцент

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Ужа научна област Хирургија

Члан комисије