

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО:		30. 10. 2023	
Орг. јед.	Број	Прези	Вредност
05	11830		

## 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу о формирању Комисије за оцену завршене докторске дисертације

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној дана 13.04.2023. године, одлуком број, Одлука број IV-03-226/12 формирана је Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Фенотипске карактеристике глатких мишићних ћелија у артеријама особа са узнатредовалим формама атеросклерозе“, кандидата **Весне Росић**, у следећем саставу:

1. др **Маја Саздановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, председник;
2. др **Јелена Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан;
3. др **Милица Лабудовић Боровић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата **Весне Росић** и подноси Наставно-научном већу следећи:

## 2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

### 2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата **Весне Росић** под називом „Фенотипске карактеристике глатких мишићних ћелија у артеријама особа са узнатредовалим формама атеросклерозе“, урађена је под менторством проф. др **Ирена Танасковић**, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу

научну област Хистологија и ембриологија и проф. др Весна Станковић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија.

Наслов докторске дисертације и спроведено истраживање су идентични и усклађени са пријавом теме докторске дисертације. У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин цитирајући релевантну литературу изложио информације које се односе на патогенезу атеросклерозе као и улогу васкуларних глатких мишићних ћелија и промене којима оне подлежу током овог процеса, како у раним, тако и у узрапредовалим стадијумима. Описани су различити фенотипски статуси глатких мишићних ћелија (контракtilни и синтетски) и на основу литературних података кандидат је приказао кратак преглед интермедијарних филамената и интегрина карактеристичан за сваки фенотип, као и фактора раста под чијим се утицајем одвија фенотипска модулација. Такође, кандидат је темељно изложио актуелна сазнања о експресији маркера глатких мишићних ћелија  $\alpha$ -глаткомишићног актина, S-100 протеина, дезмина и виментина у различитим стадијумима атеросклерозе, уз посебан осврт на фенотипске карактеристике глатких мишићних ћелија у узрапредовалим лезијама атеросклерозе. Посебна пажња је посвећена досадашњим сазнањима о маркерима глатких мишићних ћелија специфичних у раним и узрапредовалим лезијама атеросклерозе.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним, приликом пријаве докторске дисертације. Кандидат се у својој докторској дисертацији бавио утврђивањем фенотипских карактеристика глатких мишићних ћелија у коронарним артеријама са узрапредовалим стадијумима атеросклерозе, као и утврђивањем клиничких и лабораторијских карактеристика које су чешће удружене са узрапредовалим стадијумима атеросклерозе, него са раним лезијама.

У поглављу Материјал и методе прецизно је наведена методологија која је коришћена током истраживања, а која се подудара са предложеном у пријави докторске дисертације. Студија је обухватала узорке коронарних артерија кадавера оба пола добијене током аутопсија рађених у Служби за патолошко-анатомску дијагностику Клиничког центра Крагујевац, у периоду од 2007-2010. године. За сваки анализирани случај коришћене су једна - две контроле истих година. За контроле су коришћени попречни пресеци десних коронарних артерија у раним стадијумима лезије. Уколико је постојао већи број адекватних контрола за један случај, контроле су биле изабране методом случајног узорка (биле су нумерисане, а затим су случајним поступком изабране две контроле за дати случај).

У студији су анализирани цитохистолошке карактеристике стадијума атеросклерозе према класификацији *American Heart Association Committee on Vascular Lesions of the Council of Atherosclerosis*, а за имунохистохемијске карактеристике коришћена су четири имунохистохемијска маркера:  $\alpha$ -глаткомишићни актин, S-100 протеин, дезмин и виментин, као и већи број варијабли добијених из историја болести (Hb, Er, Le, Ht, Tr, CRP, SE, LDH, D-dimer, Na, Mg, Ca, Fe, K, креатинин, уреа, старост пацијента, наслеђе (породична анамнеза телесна маса, претходни инфаркт миокарда, ангина пекторис, коронарографија, подаци о ЕКГ-у).

Степен експресије имунохистохемијских маркера одређиван је семиквантитативно, методом двоструке контроле, под великим увећањем, на десет видних поља дуж артеријске циркумференције, узимајући у обзир само популацију глатких мишићних ћелија.

Описане су све методе које су коришћене у студији: стандардни протоколи за припрему ткива за рутинска и имунохистохемијска бојења ткивних пресека намењена за анализу на светлосном микроскопу, евалуација стадијума атеросклерозе на ХЕ обојеним препаратима семиквантитативно одређивање степена експресије маркера глатких мишићних ћелија у различитим стадијумима атеросклерозе. На крају поглавља Материјал и методе наведено је које су статистички тестови коришћени.

Резултати истраживања су систематично приказани у табелама (укупно 17), графицима (укупно 7) и сликама (укупно 128). Резултати ове студије показали су да полна дистрибуција није повезана са стадијумом атеросклерозе.

Испитивањем имунохистохемијских маркера утврђена је статистичка повезаност експресије виментина и стадијума лезија, односно да је повећана експресија виментина искључиво карактеристика унапредовалих фаза атеросклерозе.

Резултати показују да се током развоја атеросклерозе повећава број виментин-имунореактивних ћелија у субендотелу интима.

С друге стране, дезмин није статистички значајна варијабла и не би имао потенцијални клинички значај, с обзиром да се његова експресија губи већ у раним фазама атеросклерозе.

Статистички значајна варијабла како у раним, тако и у унапредовалим фазама атеросклерозе је S-100 протеин. Иако је у унапредовалим формама утврђен процентуално већи број S-100 имунореактивних глатких мишићних ћелија, S-100 протеин није високо специфичан маркер за одређивање стадијума атеросклерозе. Упркос томе, одређивање

серумских вредности подтипова овог протеина карактеристичних за атеросклерозу могао би у перспективи да има клинички значај.

Приказани резултати су показали да од свих анализираних биохемијских параметара, вредности урее и креатинина су значајно повишене код пацијената са узнапредовалом атеросклерозом, с тим што је вредност креатинина значајно сензитивнија. Показана је статистички значајна повезаност између гликемије и стадијума атеросклерозе. Резултати су показали статистички значајно више средње вредности гликемије у раним фазама, што указује да нерегулисани дијабетес може имати улогу у иницијалним фазама атеросклерозе.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања уз осврт на претходно спроведена истраживања других аутора из ове области. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података из доступне литературе. У последњем поглављу изнети су закључци изведени на основу резултата истраживања којима је кандидат одговорио на постављене циљеве и хипотезе.

## **2.2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области**

Васкуларне глатке мишићне ћелије су главни тип ћелија присутан у свим фазама развоја и прогресије атеросклеротичног плака. Контрактилне васкуларне глатке мишићне ћелије регрутоване из медије пролазе кроз фенотипску конверзију у пролиферативне дедиференциране, синтетске ћелије које стварају екстрацелуларни матрикс, формирају фиброзу капку и стабилизују плак. Перцепција о њиховом пореклу, улози и трансформацији у настанку и ремоделирању атеросклеротичног плака се значајно променила последњих деценија. Постигнут је велики напредак у њиховој идентификацији, објашњењу моноклонске и олигоклонске експанзије, фенотипске алтерације и улоге у индукцији развоја и стабилизацији плака. Протеклих деценија студије које мапирају ове ћелије кроз технике праћења лоза откриле су њихову морфолошку, структурну и функционалну хетерогеност и отвориле могућност циљне селекције и комбинације ћелијских типова у спречавању прогресије процеса одговорних за атеросклерозу.

Резултати испитивања фенотипског статуса глатких мишићних ћелија у атеросклеротичним лезијама показали су да од стадијума масне траке глатке мишићне ћелије синтетског фенотипа чине највећи део ћелијске популације у лезији. Развој

синтетског фенотипа праћен је редукцијом миофиламената. Глатке мишићне ћелије синтетског фенотипа експримирају  $\alpha$ -глаткомишићни актин и виментин, уз изостанак експресије дезмина. Губитак експресије дезмина који је маркер високо диференцираног контрактилног фенотипа представља показатељ фенотипске модулације из контрактилног у синтетски фенотип. Према подацима из литературе, виментин је интермедијарни филамент који се налази и у цитоплазми глатких мишићних ћелија контрактилног фенотипа, али се коекспримира са дезмином. Губитком контрактилног фенотипа и за овај фенотип карактеристичне дезминске експресије (фенотипском модификацијом ћелије из контрактилног у синтетски фенотип), запажа се експресија виментинских филамената. Фенотипска модулација глатких мишићних ћелија из контрактилног у синтетски фенотип представља главну карактеристику васкуларног ремоделовања током развоја атеросклерозе.

S100 протеини имају улогу у прогресији атеросклерозе. Везивањем S100 протеина за RAGE рецепторе на циљаним ћелијама ова фамилија протеина испољава своје регулаторне ефекте посредством јона  $Ca^{++}$ . Подтип S100A4 има утицаја на миграцију, пролиферацију и диференцијацију васкуларних глатких мишићних ћелија. Подтип S100A4 синтетишу ћелије моноцитно-макрофагне лозе. Овај протеин има утицај на прогресију атеросклерозе, а свој ефекат испољава везивањем за RAGE рецепторе циљних ћелија.

Комплекс протеина S100A8/A9 откривен је код узнаповалих форми атеросклерозе као и код дијабетичара. Експримирају га макрофаги и пенасте ћелије у субендотелу интима Повећано ослобађање S100A8/A9 протеина из неутрофила и моноцита доводи до прогресије и калцификације атеросклеротског плака. Комплекс S100A8/S100A9 синтетисан у макрофагима има утицај на прогресију коронарне атеросклерозе, узрокујући оштећење ендотела и пролиферацију глатких мишићних ћелија.

Према сазнањима аутора докторске дисертације мали је број студија у доступној литератури које испитују повезаност експресије анализираних фенотипски специфичних маркера глатких мишићних ћелија и стадијума атеросклерозе, као и повезаност експресије ових маркера, стадијума атеросклерозе и биохемијских параметара испитиваних у овој студији.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података “Medline”, “KoBSON”, “PubMed” и “Google Scholar”, уз

коришћење одговарајућих кључних речи: „*Coronary Atherosclerosis*”, „*Vascular smooth cells*”, „*Desmin, vimentin, S 100 protein*” нису пронађене студије сличног дизајна. Сходно томе, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Весне Росић под називом „**Фенотипске карактеристике глатких мишићних ћелија у артеријама особа са узнапредовалим формама атеросклерозе**“ представља резултат оригиналног научног рада.

#### **2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

##### **А. Лични подаци**

Др Весна Росић рођена је 02.05.1983. године у Крагујевцу. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2002/2003. године, а дипломирала 31.10.2008. године са просечном оценом 9,62.

Докторске академске студије Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за изборно подручје Клиничка и експериментална интерна медицина, Кардиологија, уписала је школске 2008/2009. године. Усмени докторски испит положила је 2011. године. Од 06.03.2009. године запослена је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, као сарадник у настави, а затим и асистент за ужу научну област Хистологија и ембриологија.

Кандидат др Весна Росић објавила је рад у целини у часопису категорије M21 који се публикује на једном од водећих светских језика, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву теме докторске дисертације.

##### **Б. Списак објављених радова**

###### **M23. Рад у међународном часопису (M20)**

1. Silconi BZ, **Rosic V**, Benazic S, Radosavljevic G, Mijajlovic M, Pantic J, Ratkovic RZ, Radic G, Arsenijevic A, Milovanovic M, Arsenijevic N and Milovanovic J. The Pt(S-pr-thiosal)<sub>2</sub> and BCL1 Leukemia Lymphoma: Antitumor Activity In Vitro and In Vivo. Int J Mol Sci 2022;23(15):8161. **M21**
2. **Rosic V**, Tanaskovic I, Milosavljevic Z, Sazdanovic M, Rosic M, Jakovljevic V, Nikolic Turnic T, Zornic N, Nesic J, Aleksic A, Stankovic V. Function of S100 protein in coronary atherosclerosis. Int J Morph 2022; 40(3):760-767. **M23**
3. Petkovic AM, Jakovljevic VL, Bradic JV, Jeremic JN, Jeremic NS, Nikolic Turnic TR, Jovicic NU, **Rosic VZ**, Srejevic IM, Zivkovic VI. The Effects of Potassium Cyanide on the Functional

Recovery of Isolated Rat Hearts after Ischemia and Reperfusion: The Role of Oxidative Stress. Oxid Med Cell Longev. 2018;2018:5979721. M23

4. Zornić N, Milovanović DR, Stojadinović M, Radovanović D, Davidović G, Simović S, Bukumirić Z, Janjić V, Marić N, Jevdjić J, Rosić V, Nešić J. Quality of life of the mechanically ventilated patients with community acquired pneumonia. Vojnosanit Pregl 2018;75(9):864-874. M23

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

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата **Весне Росић** садржи следећа поглавља: Увод, Циљ рада, Материјал и метод, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 132 стране и има 128 слика, 7 графика и 17 табела. Поглавље „Литература“ садржи 171 цитирану библиографску јединицу из иностраних и домаћих стручних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Весне Росић под називом **“Фенотипске карактеристике глатких мишићних ћелија у артеријама особа са узнатредовалим формама атеросклерозе”** по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## 2.6. Научни резултати докторске дисертације

1. У узнатредовалим лезијама коронарне атеросклерозе интималне глатке мишићне ћелије експримирају синтетски фенотип.
2. Синтетски фенотип карактерише експресија виментина уз одсуство дезминске имунореактивности
3. Интималне глатке мишићне ћелије узнатредовалих лезија могу да експримирају и S-100 протеин.
4. Експресија S100 протеина би могла да укаже на неуроектодермално порекло и/или чињеницу да се интималне глатке мишићне ћелије узнатредовалих лезија налазе у процесима посредованим калцијумом попут пролиферације, диференцијације, миграције, инфламације или апоптозе.
5. И виментин- и S100 протеин-имунореактивне глатке мишићне ћелије акумулирају липиде и подлежу фенотипској модулацији у пенасте ћелије.

6. У узнапредовалим лезијама атеросклерозе у интими коронарних артерија присутне су глатке мишићне ћелије које испољавају виментин и S-100 протеин у већој мери, него глатке мишићне ћелије у раним стадијумима атеросклерозе.

7. У узнапредовалим лезијама атеросклерозе у интими коронарних артерија присутне су глатке мишићне ћелије које испољавају дезмин у мањој мери, него глатке мишићне ћелије у раним формама атеросклерозе.

8. Узнапредовали стадијуми атеросклерозе имају различите клиничке и лабораторијске манифестације у односу на исте карактеристике у раним формама атеросклерозе.

9. Вредности урее и креатинина, као мере бубрежне функције, значајно су повишене код пацијената са узнапредовалом атеросклерозом, с тим што је вредност креатинина као мере бубрежне функције значајно сензитивнија

10. Количник ризика година старости за појаву узнапредовале атеросклерозе је 1,260 што значи да свака година старости, повећава ризик од настанка узнапредовале атеросклерозе за 26%.

11. Количник ризика гликемије за појаву узнапредовале атеросклерозе је 1,586, што значи да гликемија већа за 1 повећава ризик од настанка узнапредовале атеросклерозе за 58,6%.

## **2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Добијени резултати овог истраживања дају оригинални и важан допринос разумевању повезаности експресије виментина и стадијума лезија атеросклерозе, односно да је повећана експресија виментина искључиво карактеристика узнапредовалих фаза.

Статистички значајна варијабла како у раним, тако и у узнапредовалим фазама атеросклерозе је S-100 протеин. Иако је у узнапредовалим формама утврђен процентуално већи број S-100 имунореактивних глатких мишићних ћелија, S-100 протеин није високо специфичан маркер за одређивање стадијума атеросклерозе. Упркос томе, одређивање серумских вредности подтипова овог протеина карактеристичних за атеросклерозу могао би у перспективи да има клинички значај.

Приказани резултати су показали да од свих анализираних биохемијских параметара, вредности урее и креатинина су значајно повишене код пацијената са узнапредовалом атеросклерозом, с тим што је вредност креатинина значајно сензитивнија. Показана је статистички значајна повезаност између гликемије и стадијума атеросклерозе. Резултати су показали статистички значајно више средње вредности гликемије у раним фазама, што указује да нерегулисани дијабетес може имати улогу у иницијалним фазама атеросклерозе.

## **2.8. Начин презентовања резултата научној јавности**

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на *SCI* листи (категорија M20).

**Rosic V, Tanaskovic I, Milosavljevic Z, Sazdanovic M, Rosic M, Jakovljevic V, Nikolic Turnic T, Zornic N, Nestic J, Aleksic A, Stankovic V.** Function of S100 protein in coronary atherosclerosis. *Int J Morph* 2022; 40(3): 760-767. **M23**

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Весне Росић под називом **“Фенотипске карактеристике глатких мишићних ћелија у артеријама особа са узнатредовалим формама атеросклерозе”**, сматра да је истраживање базирано на актуелним сазнањима и одговарајућој методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено. Добијени резултати су јасни, прегледни и добро продискутовани.

Комисија сматра да докторска дисертације кандидата Весне Росић, под менторством проф. др Ирене Танасковић и проф. др Весне Станковић, представља оригинални научни допринос и има научни и практични значај са аспекта разумевања повезаности клиничке слике коронарне болести и њених цитохистолошких карактеристика, односно, стадијума атеросклерозе.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„Фенотипске карактеристике глатких мишићних ћелија у артеријама особа са узнатредовалим формама атеросклерозе“** кандидата Весне Росић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др **Маја Саздановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, председник;

Маја Саздановић

др **Јелена Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан;

Јелена Миловановић

др **Милица Лабудовић Боровић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан.

Милица Лабудовић Боровић

У Крагујевцу, 10.10.2023. године