

Извештај комисије за оцену научне заснованости
теме докторске дисертације и кандидата,
доставља.-

Наставно-научно веће Медицински факултет
ВМА, Универзитет одбране у Београду

На седници Наставно-научног већа одржаној 29.04.2026. године донета је одлука (број 2023-10 од 29.04.2026.) којом се формира комисија у саставу:

1. Проф. Др Снежана Ђорђевић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду – председник комисије
2. Проф. Др Небојша Марић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду – члан
3. Др Александар Стојсављевић, виши научни сарадник Иновационог центра Хемијског факултета Универзитета у Београду – члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу МФ ВМА Универзитета одбране у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат др Љубинко Ђенић, специјалиста грудне хирургије у Клиници за грудну и кардиохирургију Војномедицинске академије, испуњава све услове предвиђене законом о високом образовању и статутом МФ ВМА за израду докторске дисертације под насловом:

„Концентрације клинички-значајних микроелемената у адено- и сквамoцелуларним карциномима плућа: Потенцијал за развој биомаркера диферентовања здравог плућног ткива од малигног“

Малигна обољења плућа представљају један од водећих узрока смртности на глобалном нивоу и одговорна су за приближно сваки осми новодијагностиковани случај малигнитета. Према подацима из литературе, малигна обољења плућа чешћа су у развијеним регионима и код мушкараца у односу на жене. На стопу смртности од малигну обољења плућа значајно утичу фактори као што су животна доб, пол, конзумирање дувана, клинички стадијум болести (према ТНМ класификацији) и пратећа обољења (кардиоваскуларне болести, хипертензија, дијабетес мелитус и др.).

Најзаступљенија подела тумора плућа је на две главне категорије: ситноћелијски карцином и неситноћелијски карцином. Од ове две форме, неситноћелијски карцином значајно је учесталији и чини приближно 85% свих случајева малигнитета плућа, а такође показује повољнију петогодишњу стопу преживљавања код пацијената са метастазама. Аденокарцином и сквамoцелуларни карцином представљају најчешће подтипове неситноћелијског карцинома и спадају међу најзаступљеније облике малигнитета плућа у свету. Аденокарцином се најчешће развија у периферним деловима плућа, али може настати и на местима хроничне упале. Насупрот томе, сквамoцелуларни карцином се обично јавља

у централном делу плућа, на главним дисајним путевима — десној или левој главној бронхији.

Плућа су директно изложена утицајима загађивача из животне средине, с обзиром на то да су у непрекидном контакту са супстанцама из ваздуха. Изложеност штетним агенсима из окружења, укључујући дувански дим, изазива оксидативни стрес који оштећује плућни паренхим, убрзава старење плућа и нарушава физиолошке процесе опоравка, што временом доводи до структурних промена у ткиву и појаве обољења.

Есенцијални елементи у трагу/микроелементи (манган, кобалт, селен, цинк, бакар и хром) су од кључног значаја за бројне физиолошке процесе. Имају утицај на активност ензима, реакцију имунског система и правилно функционисање ћелија. Недостатак или поремећај у равнотежи ових елемената доводи до озбиљних здравствених проблема, укључујући и развој малигнутих обољења, што додатно истиче њихову улогу у одржавању хомеостазе и општег здравља. Супротно, токсични елементи у трагу/микроелементи (арсен, кадмијум, олово, никл и други) познати су по свом штетном утицају на здравље, јер могу нарушити функционисање имунског система и ослабити антиоксидативну заштиту организма. Одређени елементи из ове групе препознати су и као канцерогени по људе. С обзиром на високу осетљивост плућа на загађујуће супстанце из животне средине, укључујући и микроелементе, од кључне је важности истражити њихову улогу у патогенези плућних обољења, нарочито онкопатологији.

За разлику од наведених елемената, потенцијални ефекти елемената ретких земаља и племенитих метала на патогенезу плућних обољења још увек нису у потпуности разјашњени.

Према доступним подацима, свеобухватан елементални статус малигну измењеног плућног ткива и даље није довољно познат. Имајући у виду изузетно високу глобалну учесталост ових обољења, неопходно је истражити потенцијалну повезаност елемената са настанком плућних малигнитета, како би се допринело ефикаснијој превенцији овог високо смртоносног обољења.

На основу свега изложеног постављене су следеће радне

ХИПОТЕЗЕ:

1. Одређени микроелементи или група микроелемената могу диференцирати здраво плућно ткиво од аденокарцинома и сквамозелуларног карцинома плућа и могу представљати потенцијалне биомаркере за њихово разликовање
2. Постоји статистички значајна разлика у концентрацијама микроелемената између туморског и здравог плућног ткива код пацијената са карциномом плућа
3. Концентрације појединих микроелемената варирају у зависности од демографских (пол, узраст) и клиничко-патолошких карактеристика пацијената

За проверу наведених хипотеза постављени су следећи

ЦИЉЕВИ:

1. Примарни циљ обухвата идентификацију микроелемената или групе микроелемената који имају потенцијал за диференцијацију туморског и здравог

плућног ткива, односно за развој потенцијалних биомаркера малигнух обољења плућа

2. Сагледавање статуса микроелемената у контролним/здравим узорцима ткива плућа
3. Сагледавање статуса микроелемената у плућним ткивима пацијената са патохистолошки дијагностикованим малигнух обољењима (аденокарциноми, сквамозелуларни карцином)
4. Проширивање информација о елементалном статусу на основу пола, узраста и других релевантних демографских и клиничко-патолошких параметара (нпр. величине тумора, његове локализације, ТНМ класификације)

ВРСТА СТУДИЈЕ

Истраживање ће бити спроведено по типу студије пресека, где ће се добијене концентрације елемената у здравом плућном ткиву поредити са малигну-измењеним плућним ткивом (енгл. self-control study), демографским и клиничко-патолошким подацима.

ЕТИЧКИ АСПЕКТ СТУДИЈЕ

Студија ће бити спроведена као академско и непрофитно истраживање према принципима Добре клиничке праксе и Хелсиншке декларације. У оквиру израде докторске дисертације анализираће се елементи применом индуковано спрегнуте плазме са масеном детекцијом (енгл. inductively coupled plasma mass spectrometry ICP-MS) у здравим (контролним, патолошки неизмењеним) узорцима плућног ткива и патолошки-измењеним узорцима плућног ткива. Добијени резултати били би сагледани у зависности од демографских и клиничко-патолошких параметрима добијеним из упитника. За предложену студију Етички одбор ВМА дао је сагласност (09.02.2023. бр. 13/2023). За потребе израде докторске дисертације добијено је одобрење Етичког одбора Војномедицинске академије број 73/2025 од 11.06.2025. године и Етичког одбора МФ ВМА број 1866-3 од 15.04.2026. године.

СЕЛЕКЦИЈА ИСПИТАНИКА

Како би се осигурао довољан број испитаника и обезбедила адекватна снага студије, у овом истраживању су учествовала 92 испитаника са дијагностикованим малигнух туморима плућа (аденокарцином и сквамозелуларни карцином). Узорци здравог (контролног) ткива били су узорковани од истих особа (енгл. self-control study).

За сваког учесника, одговорни истраживач (лекар) је попунио опсежан Упитник који је обухватао податке о полу, старости, конзумирању дувана, медицинској историји, месту становања и потенцијалној изложености елементима у трагу. Критеријуми за искључење из студије су обухватили присуство кардиоваскуларних обољења, гастроинтестиналних обољења, хроничних поремећаја (укључујући обољења бубрега и јетре), дијабетес, као и професионалну изложеност тешким металима.

Сви пацијенти су добровољно учествовали у истраживању и потписали су писану сагласност за учешће. Сви протоколи студије у потпуности су били у складу са Хелсиншком декларацијом и њеним каснијим ревизијама.

ПАТОХИСТОЛОШКА АНАЛИЗА КЛИНИЧКИХ УЗОРАКА

Узорци плућног ткива били би узорковани током хируршког захвата, путем отворене хирургије (торакотомија) или видео-асистирани торакоскопије (енгл. video-assisted thoracoscopic surgery - VATS). Том приликом би се узео део ткива директно из туморске масе као и из удаљеног, макроскопски неизмењеног, дела ресекованог паренхима плућа (дела режња или режња плућа) а преостали препарат био би послат на дефинитивну патохистолошку обраду у Институт за патологију и судску медицину ВМА где би се поставила дијагноза аденокарцинома и сквамозелуларног карцинома плућа и утврдио патолошки ТНМ статус.

Сви узорци ткива намењени анализи елемената били би чувани у стерилним пластичним посудама на температури од -80°C до анализе.

АНАЛИЗА ЕЛЕМЕНАТА У ТРАГУ

У циљу израде докторске дисертације била би примењена микроталасна дигестија за припрему узорака плућног ткива (потпуно разарање органске материје концентровано азотном киселином и концентрованим водоник-перексидом). Након припреме узорака за анализу, 44 елемента, (Берилијум (Be), алуминијум (Al), хром (Cr), манган (Mn), кобалт (Co), никл (Ni), бакар (Cu), цинк (Zn), галијум (Ga), арсен (As), селен (Se), рубидијум (Rb), стронцијум (Sr), итријум (Y), рутенијум (Ru), родијум (Rh), паладијум (Pd), сребро (Ag), кадмијум (Cd), антимон (Sb), баријум (Ba), лантанијум (La), празеодијум (Pr), церијум (Ce), неодијум (Nd), самаријум (Sm), еуропијум (Eu), гадолинијум (Gd), тербијум (Tb), диспрозијум (Dy), холмијум (Ho), ербијум (Er), итербијум (Yb), лутецијум (Lu), ренијум (Re), осмијум (Os), иридијум (Ir), платина (Pt), злато (Au), талијум (Tl), олово (Pb), бизмут (Bi), торијум (Th) и уранијум (U)), била би квантификована применом ICP-MS. Планирана истраживања спроводила би се на Универзитету у Београду – Хемијском факултету у оквиру Иновационог центра Хемијског факултета у Београду. Тачност технике била би проверавана анализирањем стандардних референтних материјала и применом методе стандардног додатка.

ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ ЋЕ СЕ ПРАТИТИ У СТУДИЈИ

-Независне варијабле или узрок: концентрације испитиваних микроелемената

-Зависне варијабле: плућни паренхим, здрава неизмењена плућна ткива и малигно измењена плућна ткива

-„Збуњујуће варијабле“: присуство/одсуство метастаза, локација малигног тумора, величина малигног тумора, број лечених пацијената, клинички стадијум болести, пол, старост, индекс пакло година, животно окружење, унос суплемената, хередитет).

СТАТИСТИЧКА ОБРАДА

За статистичку обраду података ће се користити софтвер *IBM SPSS statistics 25 (IBM, USA, 2019)*.

Континуалне варијабле биће представљене графички помоћу бокс дијаграма, као и табеларно кроз средњу вредност, медијану, стандардну девијацију, квартиле, коефицијент

варијације. Категоријске варијабле ће бити приказане табеларно помоћу апсолутних и релативних фреквенци (проценти).

За поређење континуалних варијабли између група, користиће се Т тест за зависне узорке уколико је испуњена претпоставка о нормалности разлике континуалних варијабли између два ткива, иначе ће се користити *Wilcoxon* тест као непараметарска алтернатива. Провера нормалности разлике биће спроведена Колмогоров-Смирновим тестом. Разлике у концентрацијама микроелемената између типова плућног ткива биће анализирани и применом линеарних мешовитих модела, при чему ће тип ткива бити третиран као фиксни ефекат, пацијент као случајни ефекат, док ће се одабраним моделом контролисати и релевантни клинички и демографски фактори. Повезаност категоријских варијабли ће се испитати коришћењем Хи-квадрат теста.

Анализа главних компоненти (Principal component analysis, PCA) биће примењена ради редуције димензионалности података и визуализације структуре корелисаности између микроелемената, пројекцијом података у простор дефинисан првим двама или трима главним компонентама, што ће омогућити и процену степена дискриминације између испитиваних типова ткива у погледу заступљености испитиваних микроелемената.

У свим тестовима ће бити коришћен 5 %-тни ниво значајности.

СНАГА СТУДИЈЕ

Прорачун неопходне величине узорка за утврђивање статистички значајних разлика између узорака здравог плућног ткива и узорака патолошки измењеног (малигног) плућног ткива, спроведена је у статистичком програму *G*Power 3.1.9.4*. У свим прорачунима коришћен је ниво значајности од 5% (вероватноћа грешке прве врсте) и снага студије од 80%, тј. вероватноће грешке друге врсте од 20%. У случајевима у којима ће бити коришћен Т тест за зависне узорке за утврђивање статистички значајних разлика између наведених група, добијена је неопходна величина узорка од 71 пацијента. Прорачун неопходне величине узорка за испитивање повезаности категоријских варијабли помоћу табела контингенције (χ^2 тест), показала је, уз исте вредности статистичких параметара (вероватноћа грешке прве врсте од 5% и снага студије од 80%), вредност од 88 пацијената (12, 13, 14, 15, 16, 17).

ОЧЕКИВАНИ НАУЧНИ РЕЗУЛТАТИ И МОГУЋНОСТИ ЊИХОВЕ ПРИМЕНЕ:

Добијени резултати ће пружити први увид у металомски профил тј. елементални састав великог броја микроелемената како у здравом тако и у оболелом ткиву плућа, њихову компарацију и истицање значаја сагледавања елементалног профила. С обзиром на то да се етиологија хуманих обољења може расветлити једино на нивоу солидног ткива, компаративна анализа оболелих и здравих ткива плућа би истакла елемент или групу елемената од значаја за патогенезу испитиваног малигног обољења плућа. Такође, елементални однос могао би да послужи као погодан биомаркер за испитивано обољење плућа, пружајући увид у допринос појединих елемената у патогенези испитиваних обољења.

ОЦЕНА ИДЕЈНОГ ПРОЈЕКТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изабрани проблем истраживања може се сврстати у научни проблем. Кандидат је кроз научни приступ и методологију јасно дефинисао проблем са научно – медицинског аспекта, а резултати истраживања би могли имати научни значај – идентификација биомаркера за разликовање здравог од туморског ткива, свеобухватан металомски профил ткива плућа, нови увид у повезаност појединих елемената са карциномима плућа као и могући практични значај у дијагностици (развој нових дијагностичких тестова заснованих на елементалном профили ткива), превенцији (у превентивној стратегији, нарочито код популација изложених ризику). Постављене хипотезе су релевантне, а одабрана обележја посматрања, методе и дизајн истраживања у потпуности омогућавају проверу хипотеза. Кандидат је кроз цитирану литературу показао да су обухваћени сви релевантни до сада објављени подаци који се могу довести у везу са овим истраживањем. Наслов теме је адекватан и одговара предмету истраживања. Истраживање се може сврстати у ужу научну област клиничка медицина, хирургија, грудна хирургија. Наставно-научном већу Медицинског факултета Универзитета одбране предлажемо да се прихвати идејни пројекат кандидата Љубинка Ђенић који испуњава све услове за настанак квалитетне докторске дисертације.

ОЦЕНА КАНДИДАТА

Др Љубинко Ђенић, специјалиста грудне хирургије је у досадашњем раду показао велики напредак активно учествујући у научноистраживачком раду. Кандидат је кроз досадашњи рад и публиковане радове као аутор и коаутор стекао знања и искуства у бављењу научноистраживачким радом што га у потпуности квалификује за спровођење предложеног истраживања и израду докторске дисертације.

ПРЕДЛОГ МЕНТОРА СА ОБРАЗЛОЖЕЊЕМ

За ментора се предлаже пк проф. др Небојша Марић, специјалиста грудне хирургије, начелник групе хируршких клиника Војномедицинске академије у Београду, који је аутор и коаутор многобројних научних радова и стручне литературе из области грудне хирургије.

УЖЕ НАУЧНЕ ОБЛАСТИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

1. проф. др Снежана Ђорђевић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије УО у Београду, председник комисије, ужа научна област медицинска хемија
2. проф. др Небојша Марић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије УО у Београду, члан комисије, ужа научна област грудна хирургија
3. др Александар Стојсављевић, виши научни сарадник Иновационог центра Хемијског факултета Универзитета у Београду, члан комисије, ужа научна област клиничка хемија

Чланови комисије:

Проф. др Снежана Ђорђевић - председник комисије

Снежана Ђорђевић

Проф. др Небојша Марић - члан

Небојша Марић

Др Александар Стојсављевић - члан

Александар Стојсављевић



Београд, 18.05.2026.