

# **ОДБОРУ ЗА НАУЧНОИСТРАЖИВАЧКУ ДЕЛАТНОСТ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА ВОЈНОМЕДИЦИНСКЕ АКАДЕМИЈЕ УНИВЕРЗИТЕТА ОДБРАНЕ У БЕОГРАДУ**

На 94. седници Наставно-научног већа одржаној 27.01.2022. године, покренут је поступак за избор др сц. мед. Миодрага Јоцића, из Института за трансфузиологију и хемобиологију Војномедицинске академије, у звање **научни сарадник**. На овој седници, Наставно-научно веће је именовало Комисију за оцену испуњености услова за избор у звање.

На основу приложене документације о научно-истраживачком раду, као и увида у целокупни рад кандидата, а у складу са Законом о науци и истраживањима („Службени гласник РС”, број 49/2019-3) и Правилником о стицању истраживачких и научних звања (159/2020-82), Одбору за научноистраживачку делатност Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду подносимо следећи

## **ИЗВЕШТАЈ**

### **1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ**

Потпуковник асистент др сц. мед. Миодраг Јоцић рођен је 1974. године у Нишу. Основну и средњу школу завршио је одличним успехом. На Медицинском факултету у Нишу дипломирао је са просечном оценом 9,26 у току студија и оценом 10 на дипломском испиту. Школу резервних официра Санитетске службе (СнСл) завршио је 2003. године са просечном оценом 9,52. Од 2003. до 2005. радио је као лекар, уједно управник Гарнизонске амбуланте и Начелник СнСл у Куршумлији, где је оцењен службеном оценом „нарочито се истиче“. Положио је специјалистички испит из трансфузиологије 2008. године оценом 5,00. Од 2009. године ради као лекар специјалиста, а затим и начелник Одељења за продукте од крви са контролом квалитета у Институту за трансфузиологију и хемобиологију Војномедицинске академије. Више пута награђиван за свој рад, добитник одликовања 2015. године. Од 2016. у чину потпуковника Војске Србије. Два пута учествовао у мировним операцијама Војске Србије у Сомалији, где је одликован и оцењен највишим оценама.

Др сц. мед. Миодраг Јоцић показује изразити смисао за научноистраживачки рад и рад у настави. Добитник је стипендије Министарства одбране за наставак постдипломског школовања типа академских докторских студија, које је завршио на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу просечном оценом 10 и одбранио докторску дисертацију са оценом 10 под називом „Колоректални карцином: утицај системских концентрација цитокина и патохистолошких карактеристика на анемију и тромбоцитозу“. До сада је објавио укупно 42 научне публикације (први аутор је у 12 публикација), од којих је 10 радова из категорије M20 (кумулативни фактор утицаја 12,922, као први аутор 3,749). Учесник је у три научна пројекта.

Две и по године је асистент на предмету Трансфузиологија и држи практичну наставу студентима Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета Одбране у Београду (МФВМА УО). Оцењен је оценом 5,00 за школску 2019/2020. и оценом 4,96 за школску 2020/2021. годину. Активно је учествовао у процесу реакредитације МФВМА УО. Као члан Тима за трансплантирању солидних органа на ВМА до сада је учествовао у 23 трансплантирању јетре. Аутор је монографске студије (M43): „Balint B, Todorović M, Jocić M, Stamatović D. *Transplantacija ćelija i organa – hemoterapijski aspekti i pristupi*. Beograd: Udrženje ART Srbije, 2011“. Носилац је увођења нове технологије под називом „*Употреба аутологних серум кати у лечењу офтальмологских болесника на ВМА*“. Одговоран је за организацију континуиране медицинске едукације (КМЕ) у Институту за трансфузиологију и хемобиологију и сваке године организује и држи предавања на стручним састанцима. Учествовао је на више домаћих и међународних конгреса као предавач. Рецензент је у међународном часопису „*Transfusion and Apheresis Science – TRASCI*“ од 2013. године. Активно чита, пише и говори енглески језик на нивоу трећег степена. Члан је Српског лекарског друштва, Удружења

трансфузиолога Србије и Српског друштва за имунологију, молекулску онкологију и регенеративну медицину. Ожењен и отац двоје деце

## 2. БИБЛИОГРАФСКИ ПОДАЦИ

### 2.1 Радови објављени од почетка каријере

Поред сваког рада унешена је његова позиција на листи часописа из одговарајуће дисциплине и његов импакт фактор са годином у којој је био најповољнији (за период од две године пре публиковања и година публиковања, и то за ону годину у којој је часопис најбоље рангиран, односно ону у којој је имао највећи импакт фактор). Након тога означен је укупан број бодова (ББ) и на крају нормиран број бодова (НББ) и формула која је коришћена за израчунавање, ако је било потребно да се број бодова смањи због броја коаутора.

#### Рад у врхунском међународном часопису (М21)

1. Stojanović VR, Jovanović ID, Ugrenović SZ, Vasović LP, Živković VS, Jocić MV, Kundalić BK, Pavlović MN. Morphometric analysis of nonsclerosed Glomeruli size and connective tissue content during the aging process. *Scientific World Journal*. 2012;2012:845046. doi: 10.1100/2012/845046.  
**Multidisciplinary Sciences (13/56)- M21; IF 2012: 1,730; ББ: 8, НББ: 8/(1+0,2\*(8-7)) = 6,667**
2. Markovic SS, Jovanovic M, Gajovic N, Jurisevic M, Arsenijevic N, Jovanovic M, Jovanovic M, Mijailovic Z, Lukic S, Zornic N, Vukicevic V, Stojanovic J, Maric V, Jocic M, Jovanovic I. IL 33 Correlates With COVID-19 Severity, Radiographic and Clinical Finding. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:749569. doi: 10.3389/fmed.2021.749569.  
**Medicine, General & Internal (28/169)- M21; IF 2020: 5,093; ББ: 8, НББ: 8/(1+0,2\*(15-7)) = 3,077**

#### Рад у међународном часопису (М23)

3. Jocić M, Trkuljić M, Jovicić D, Borovcanin N, Todorović M, Balint B. Mirasol PRT system inactivation efficacy evaluated in platelet concentrates by bacteria-contamination model. *Vojnosanit Pregl*. 2011;68(12):1041-1046.  
**Medicine, General & Internal (140/155)- M23; IF 2011: 0,179; ББ: 3**
4. Jocić M, Gajović N, Jurišević M, Jovanović M, Zdravković N, Arsenijević N, Vuković-Dejanović V, Marić V, Milev B, Jovanović M. Colorectal carcinoma: Evaluation of systemic values of IL-1 and IL-33 in patients with and without thrombocytosis. *Vojnosanit Pregl*. 2021;78(6):627-634. doi: 10.2298/VSP190910110J.  
**Medicine, General & Internal (165/169)- M23; IF 2020: 0,168; ББ: 3, НББ: 3/(1+0,2\*(10-7)) = 1,875**
5. Radenković G, Petrović V, Nedin-Ranković G, Denčić T, Živković V, Jocić M. CD11c immunopositive cells in the human fetal veriform appendix. *Vojnosanit Pregl*. 2021;78(8):882-886. doi: 10.2298/VSP191126148R.  
**Medicine, General & Internal (165/169)- M23; IF 2020: 0,168; ББ: 3**

6. Petrović V, Nikolić I, Jović M, Živković V, **Jocić M**, Radenković G. Expression of collagen type IV in human kidney during prenatal development. Vojnosanitetski Pregl. 2020. doi: 10.2298/VSP20092711P.

**Medicine, General & Internal (165/169)- M23; IF 2020: 0,168; ББ: 3**

7. Jovanović M, Gajović N, Jurišević M, Sekulić S, Arsenijević N, **Jocić M**, Jovanović M, Lukić R, Jovanović I, Radovanović D. Anti PD1 therapy activates tumoricidic properties of NKT cells and contributes to overall deceleration of tumor progression in a model of murine mammary carcinoma. Vojnosani Pregl. 2021. doi: 10.2298/VSP210126039J.

**Medicine, General & Internal (165/169)- M23; IF 2020: 0,168; ББ: 3, НББ: 3/(1+0,2\*(10-7)) = 1,875**

8. Jovanovic MM, Jurisevic MM, Gajovic NM, Arsenijevic NN, **Jocic MV**, Jovanovic IP, Zdravkovic ND, Djukic AL, Maric VJ, Jovanovic MM. Increased Severity of Ulcerative Colitis in the Terminal Phase of the Metabolic Syndrome. Tohoku J Exp Med. 2021;254(3):171-182. doi: 10.1620/tjem.254.171.

**Medicine, General & Internal (102/169); Medicine, Research & Experimental (116/140)- M23; IF 2020: 1,848; ББ: 3, НББ: 3/(1+0,2\*(10-7)) = 1,875**

9. **Jocić M**, Arsenijević N, Gajović N, Jurisević M, Jovanović I, Jovanović M, Zdravković N, Marić V, Jovanović M. Anemia of inflammation in patients with colorectal cancer: correlation with Interleukin-1, Interleukin-33 and Galectin-1. J Med Biochem. 2022;41(1):79-90. doi: 10.5937/jomb0-30135.

**Biochemistry & Molecular Biology (181/296)- M23; IF 2020: 3,402; ББ: 3, НББ: 3/(1+0,2\*(9-7)) = 2,143**

#### Рад у часопису међународног значаја верификованог посебном одлуком (М24)

10. Balint B, Ljubenov M, Stamatović D, Todorović M, Pavlović M, Ostojić G, **Jocić M**, Trkuljić M. Stem cell harvesting protocol research in autologous transplantation setting: large volume vs. conventional cytapheresis. Vojnosani Pregl. 2008;65(7):545-551.

**Medicine, General & Internal. ББ: 2, НББ: 2/(1+0,2\*(8-7)) = 1,667**

#### Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (М34)

11. Mirković D, Jevtić M, Stanković N, Trifunović B, Mitrović M, Jovanović M, Boško M, Kovačević I, Micković S, **Jocić M**. Pseudoaneurysm of the arteria lienalis as a complication of acute pancreatitis. Abstract book 5th Romanian-Serbian Surgical Conference; 25-26 Nov 2010, Timisoara, p. 20-21.

**ББ: 0,5, НББ: 0,5/(1+0,2\*(10-7)) = 0,313**

12. Balint B, Todorovic M, Vucetic D, Jovicic D, **Jocic M**, Subota V, Mijuskopovic Z. Comparative effectiveness of prestorage vs. poststorage riboflavin and ultraviolet-light treatment on the quantity and functionality of fresh frozen plasma constituents. Vox Sang. 2011;101(Suppl. 2):77.

**ББ: 0,5**

13. **Jocić M**, Resan M, Vukomanović A, Jovičić B, Vučetić D. Autologous blood products use in regenerative medicine – experiences from Military Medical Academy. Bilt Transfuziol. 2018;63(1-2):78-81.

**ББ: 0,5**

14. **Jocić M**, Vukosavljević M, Vučetić D. Treatment of ophthalmological patients previously resistant to standard therapy, by using autologous blood products – single center experience. Vox Sang. 2019;114 (Suppl. 1):136.

**ББ: 0,5**

#### Монографска библиографска публикација или монографска студија (М43)

15. Balint B, Todorović M, **Jocić M**, Stamatović D. Transplantacija ćelija i organa – hemoterapijski aspekti i pristupi. Beograd: Udruženje ART Srbije, 2011. ISSN: 0352-194X.

**ББ: 3, НББ: 3/(1+0,2\*(4-3)) = 2,500**

#### Рад у водећем часопису националног значаја (М51)

16. Balint B, Stamatović D, Todorović M, Jeftić M, Ostojić G, Pavlović M, Lojpur Z, **Jocić M**. Stem cells in the arrangement of bone marrow repopulation and regenerative medicine. Vojnosanit Pregl. 2007;64(7):481-484.

**Medicine, General & Internal. ББ: 2, НББ: 2/(1+0,2\*(8-7)) = 1,667**

#### Рад у часопису националног значаја (М52)

17. Jovičić D, Vučetić D, Borovčanin N, **Jocić M**, Balint B. Iznalaženje optimalne sile centrifugiranja u procesu pripreme koncentrovanih trombocita iz buffy coat-a. Bilt Transfuziol. 2011;57:56-63.

**ББ: 1,5**

18. Borovčanin N, Vučetić D, Stamenković G, **Jocić M**, Jovičić D, Balint B. Principi NAT tehnologije sa osvrtom na rezultate Instituta za transfuziologiju VMA u periodu od 2007. do 2011. godine. Bilt Transfuziol. 2011;57:99-107.

**ББ: 1,5, НББ: 1,5/(1+0,2\*(6-3)) = 0,938**

19. **Jocić M**, Balint B, Jovanović M. Peritransplantacijski monitoring hemostaze i hemoterapija kod transplantacije jetre – pristupi i naša iskustva Bilt Transfuziol. 2011;56:108-115.

**ББ: 1,5**

#### Рад у научном часопису (М53)

20. Balint B, Jevtić M, Todorović M, Ostojić G, Trkuljić M, Ignjatović Lj, Rafajlovska S, **Jocić M**. Afereze – opšti principi i upotreba za selektivno otklanjanje plazmatskih konstituenata. Anest Reanim Transfuziol. 2007;35:1-22.

**ББ: 1, НББ: 1/(1+0,2\*(8-3)) = 0,500**

21. Jevtić M, Balint B, **Jocić M**. Transplantacije tkiva i organa – uticaj inkompatibilnosti u tkivno-krvnogrupnom sistemu ABO/H. Anest Reanim Transfuziol. 2007;35:23-29.

**ББ: 1**

22. Balint B, Ostojić G, Todorović M, Ljubenov M, Ignjatović Lj, Rafajlovska S, Mišović S, **Jocić M**, Trkuljić M. Imunoadsorpcijom posredovana selektivna izmena plazme – principi i terapijski efekti. Anest Reanim Transfuziol. 2008;36(1-2):61-68.

**ББ: 1, НББ: 1/(1+0,2\*(9-3)) = 0,455**

23. Trkuljić M, Borovčanin N, Jovičić D, **Jocić M**, Balint B. Značaj testiranja svih davalaca krvi nucleid acid testing (NAT) – “PCR” u Institutu za transfuziologiju VMA. Anest Reanim Transfuziol. 2008;36(1-2):69-73.  
**ББ: 1, НББ: 1/(1+0,2\*(5-3)) = 0,714**
24. Toroman S, Ostojić G, Jelačić Lj, **Jocić M**, Balint B. Hemomodulacijski terapijski pristupi: primena selektivne i multi–manevarske afereze. MD Medical Data. 2009;1:19-23.  
**ББ: 1, НББ: 1/(1+0,2\*(5-3)) = 0,714**
25. Gojkov D, Todorović-Balint M, Ljubenov M, **Jocić M**, Pejović J, Balint B. Ispitivanje konstituenata u plazmi inaktivisanoj pomoću riboflavina i UV-zračenja. Anest Reanim Transfuziol. 2014;41(1-2):27-31.  
**ББ: 1**
26. Balint B, **Jocić M**, Todorović-Balint M, Vučetić D, Ostojić G, Pavlović M. Hemobiologija i terapijska primena krvne plazme i njenih komponenti/derivata. Anest Reanim Transfuziol. 2015;42(1-2):9-20.  
**ББ: 1, НББ: 1/(1+0,2\*(6-3)) = 0,625**

#### Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (М64)

27. Krstić M, Stanković B, Trkuljić M, Balint B, Ljubenov M, Borovčanin N, **Jocić M**, Cvijović V. Prednost upotrebe »OrthoBioVue« kartica u određivanju spornih rezultata krvnogrupne pripadnosti u sistemima ABO i Rhesus. Zbornik rezimea XXI seminara ART Srbije sa međunarodnim učešćem; 7-11. maja 2008, Vrnjačka Banja, p. 24.  
**ББ: 0,2, НББ: 0,2/(1+0,2\*(8-3)) = 0,100**
28. Trkuljić M, Borovčanin N, Vučetić D, Jovičić D, Ljubenov M, **Jocić M**, Balint B. Značaj testiranja svih davalaca krvi NAT – PCR u Institutu za transfuziologiju VMA. Zbornik rezimea XXII simpozijuma Anestezista, Reanimatora i Transfuzista Srbije sa međunarodnim učešćem; 13-17. maja 2009, Vrnjačka Banja, p. 70.  
**ББ: 0,2, НББ: 0,2/(1+0,2\*(7-3)) = 0,111**
29. Balint B, Ostojić G, Todorović M, Ljubenov M, Ignjatović Lj, Rafajlovska S, Mišović S, **Jocić M**, Trkuljić M. Imunoadsorpcijom posredovana selektivna izmena plazme – principi i terapijski efekat. Zbornik rezimea XXII simpozijuma Anestezista, Reanimatora i Transfuzista Srbije sa međunarodnim učešćem; 13-17. maja 2009, Vrnjačka Banja, p. 83.  
**ББ: 0,2, НББ: 0,2/(1+0,2\*(9-3)) = 0,091**
30. Krstić M, Nedimović S, Jovičić D, **Jocić M**, Trkuljić M. Prednost upotrebe deleukocitiranih hemoprodukata kod hematoloških pacijenata i transplantacija. Zbornik rezimea XXII seminara Anestezista, Reanimatora i Transfuzista Srbije sa međunarodnim učešćem; 13-17. maja 2009, Vrnjačka Banja, p. 116.  
**ББ: 0,2, НББ: 0,2/(1+0,2\*(5-3)) = 0,143**
31. Krstić M, **Jocić M**, Stojković N. Primena autologne krvi. Zbornik rezimea XXIII seminara Anestezista, Reanimatora i Transfuzista Srbije sa međunarodnim učešćem; april 2010, Vrnjačka Banja, p. 157.  
**ББ: 0,2**
32. **Jocić M**, Jovičić D, Trkuljić M, Balint B. Upotreba Mirasol PRT sistema u inaktivaciji bakterija u koncentrovanim trombocitima. Bilt Transfuz. 2010;56:127.  
**ББ: 0,2**
33. **Jocić M**, Balint B, Mirković D, Popadić A, Ostojić G, Stanković N. Fibrinski lepak – prekliničko ispitivanje hemijskih i biofizičkih osobina i primena kod transplantacije jetre. Bilt Transfuz. 2010;56:132.  
**ББ: 0,2**

34. Jovičić D, Balint B, Trkuljić M, Vučetić D, Jocić M. Rezultati kontrole kvaliteta preparata koncentrovanih trombocita. Bilt Transfuz. 2010;56:184.  
**ББ: 0,2**
35. Graovac R, Vučetić D, Borovčanin N, Jovičić D, Jocić M, Ljubenov M, Ostojić G, Balint B. Presek i analiza petogodišnjeg rada na prikupljanju i obradi krvi u institutu za transfuziologiju VMA. Bilt Transfuz. 2010;56:192a.  
**ББ: 0,2, НББ: 0,2/(1+0,2\*(8-3)) = 0,100**
36. Jovičić D, Vučetić D, Jocić M, Balint B. Korekcija podešenja centrifuga u cilju poboljšanja kvaliteta jedinica koncentrovanih trombocita dobijenih iz buffy coat-a. Zbornik rezimea 8. kongresa Anestezista, Reanimatora i Transfuzista Srbije; 13-17. april 2011, Vrnjačka Banja, p. 32-33.  
**ББ: 0,2**
37. Jovičić D, Vučetić D, Jocić M, Balint B. Može li to efikasnije i brže? Bilt Transfuz. 2012;58:109.  
**ББ: 0,2**
38. Jocić M, Balint B. Primena autolognih serum kapi u tretmanu keratokonjuktivitisa sicca kod Sjegrenovog sidroma – prikaz slučaja. Bilt Transfuz. 2012;58:122.  
**ББ: 0,2**
39. Jocić M, Elez M, Jovičić D, Jovanović M, Balint B. Inaktivacija patogena u hemoproductima upotrebori Mirasol PRT sistema na Vojnomedicinskoj akademiji. Zbornik rezimea; 24-28. april 2013, Vrnjačka Banja, p. 93-4.  
**ББ: 0,2**
40. Jocić M, Balint B, Gojkov D, Ostojić G, Vučetić D. The present vs. a predictable universal leukoreduction/leucodepletion of blood components – a single center study. Bilt Transfuziol. 2014;60(1-2):128A.  
**ББ: 0,2, НББ: 0,2/(1+0,2\*(5-3)) = 0,143**
41. Graovac R, Ostojić G, Gojkov D, Jocić M, Živković M, Dmitrović-Popović J, Vučetić D. Otežavajuće okolnosti funkcionisanja Odeljenja za konzervaciju krvi ITH tokom pandemije CoVid 19. Zbornik rezimea XVII kongresa Anestezista, Reanimatora i Transfuzista Srbije; 6-10. oktobar 2021, Vrnjačka Banja, p. 43-44.  
**ББ: 0,2, НББ: 0,2/(1+0,2\*(8-3)) = 0,100**

#### Одбранења докторска дисертација (М71)

42. Jocić M. Kolorektalni karcinom: uticaj sistemskih koncentracija citokina i patohistoloških karakteristika na anemiju i trombocitozu. Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu; 2021.  
**ББ: 6**

**Табела 1.** Преглед публикација др сц. мед. Миодрага Јоцића од почетка каријере по категоријама, вредности резултата (укупно и нормирано) и импакт фактору.

КАТЕГОРИЈА НАУЧНЕ ПУБЛИКАЦИЈЕ	М	БРОЈ РАДОВА	УКУПАН БРОЈ ПОЕНА	НОРМИРАН БРОЈ ПОЕНА	ИМПАКТ ФАКТОР
Рад у међународном часопису	M21	2	16	9,744	6,821
	M23	7	21	16,768	6,101
	M24	1	2	1,667	/
Саопштење са међународног скупа штампано у изводу	M34	4	2	1,813	/
Монографска библиографска публикација или монографска студија	M43	1	3	2,500	/
Рад у водећем часопису националног значаја	M51	1	2	1,667	/
Рад у часопису националног значаја	M52	3	4,5	3,938	/
Рад у научном часопису	M53	7	7	5,008	/
Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу	M64	15	3	2,388	/
Одбрањена докторска дисертација	M71	1	6	6,000	/
<b>УКУПНО</b>		<b>42</b>	<b>66,5</b>	<b>51,491</b>	<b>12,922</b>

### 3. АНАЛИЗА РАДОВА

(радови штампани у целини, публиковани од почетка каријере)

Објављени радови др сц. мед. Миодрага Јоцића обухватају клиничка истраживања из области медицине, односно уже области трансфузиологије (безбедност примене крви, употреба крвних продуката код трансплантирања и у регенеративној медицини, тромбоцитоза и анемији код малигнитета).

Још у току специјализације из трансфузиологије, током 2007. године др сц. мед. Миодраг Јоцић бавио се теоретским истраживањем утицаја инкомпатибилности у ткивном крвногрупном систему ABO/H на трансплантирању ткива и органа (референција 21). Наиме, приликом трансплантирање органа и ткива, најважнију улогу имају ткивно-крвногрупни системи ABO и HLA. Тако, код трансплантирање солидних органа систем ABO има већи значај од система HLA, док код трансплантирање коштане сржи, односно матичних ћелија хематопоезе супротно, систем ABO има мању у односу на систем HLA. Велики значај ткивно-крвногрупног система ABO код трансплантирање солидних органа произилази из две чињенице: 1) антигени ABO су испољени на скоро свим ћелијама у организму и 2) имунокомпетентне особе производе анти-А/Б натитела против антигена ABO које не поседују (према правилу које је формулисао Landsteiner), што обично узрокује хиперакутно одбацивање калема са инкомпатибилним антигенима. Први покушаји трансплантирање ABO-инкомпатибилних органа, пре свега бубрега, били су веома разочарајући, те је компатибилност у ткивно-крвногрупном систему ABO, деценцијама уназад, била предуслов за успешну трансплантирању бубрега. Откривена је повезаност између висине претранспланационог титра крвногрупних антититела класе анти-IgM и дужине преживљавања калема. Неподударност у систему ABO (као што су мајор и мајор/минор инкомпатибиљија) и/или позитивни „cross match“ су најзначајније имунске

препреке приликом трансплантије бубрега због могућег одбацивања калема антителима посредованим механизmom. Из тог разлога било је неопходно радити на изналажењу и непрестраном усавршавању претранспланационих протокола за припрему примаоца (отклањање алоантитела ABO и инхибиције њихове синтезе) применом селективне плазмаферезе, уз спровођење адекватне медикаментозне имуносупресивне терапије.

Истраживања спроведена у Институту за трансфузиологију и хемобиологију Војномедицинске академије, под руководством професора др Беле Балинга (референце 20 и 22), потврдила су да извођење оригиналног поступка екстракорпоралне имуноадсорције (ECIA) није доводило до статистички значајних разлика у плазматском садржају нормалних (осим алоантитела из крвногрупног система ABO) плазматских конституената. Такође, уочено је да применом оригиналног ECIA постигнутоа статистички високо значајна *ex vivo* и *in vivo* редукција плазматског садржаја антитела анти-A/B класе IgG и IgM у односу на њихове вредности пре адсорције, односно прекондиционог третмана. Сумирајући, може се истаћи да су болесници подвргнути трансплантији бубрега кроз имунску баријеру крвно-групног система ABO без компликација су прошли непосредни периоперацијски период, уз прихватање ABO-инкомпабилног бубрега и нормализацију серумске концентрације креатинина у непосредном постоперацијском периоду праћења, уз значајну ушдеду материјалних средстава.

Примена аферезног лечења у терапијске сврхе или терапијске аферезе (референца 24), представљују скуп поступака чији је крајњи циљ мењање састава и/или функција крви ради постизања хемобиолошке хомеостазе и доприноса општем опоравку болесника. Основни циљ аферезе је да се уради права ствар (примена најцелисходније интервенције) на најпогоднији начин (правовремени избор протокола оптималне технологије). Аферезном лечењу болесника треба приступити што је могуће пре. Изводити праве ствари на најпогоднији начин истовремено значи и неопходност употребе свих расположивих терапијских приступа и техника, али и уважавање медицинске културе која је аферезном третману омогућила данашњи степен комплексности и ефикасности. У овом раду су описаны основни хемобиолошки аспекти афереза, принципи њихове терапијске примене у болесника са различитим имунским посредованим и неким другим бенигним или малигним поремећајима – уз кратак приказ сопствених резултата постигнутих извођењем овог модалитета хемо(имуно)модулације.

У даљем току свог рада др сц. мед. Миодраг Јоцић се као члан тима за трансплантију солидних органа бавио трансфузиолошким аспектима и хемотерапијом код трансплантије јетре. Хемотерапија болесника је неопходна и саставни је део трансплантије органа, при томе трансфузиолошка служба није само испоручилац довољних количина крви и хемопродуката, већ је саставни део тима, који учествује у дијагнози поремећаја хомеостазе крви, обезбеђује што сигурнију хемотерапију, укључујући не само превенцију трансмисивних болести, већ и сарађује на минимизацији учесталости потенцијалних имуномодулаторних ефеката примене алогене, али и аутологне крви. Кандидат је аутор монографске студије (референца 15) у којој су описаны хемотерапијски аспекти и приступи код трансплантија ћелија и органа.

Др Јоцић је до сада је учествовао у 23 трансплантије јетре. Из овог учешћа проистекао је један научни рад (референца 19). С обзиром да трансплантија јетре представља успешан начин лечења болесника у терминалном стадијуму различитих оболења јетре (End Stage Liver Disease – ESLD), као и да је оперативни захват веома сложен, а јетра добро прокрвљена, лако може доћи до масивног крварења са нарушувањем или погоршањем хемостазе, нарочито код оних болесника који су предходно имали поремећаје хемостазе или портну хипертензију и развијене колатералне крвне судове као компликацију основног оболења јетре. Раније су обилна крварења у току трансплантије лечена трансфузијама великог броја јединица крви и хемопродуката, као и применом лекова за корекцију пратећих метаболичких и коагулационих поремећаја. Међутим с обзиром на повезаност примене алогене крви са лошијим исходом оперативног лечења, као и чешћом појавом сепсе, дужим боравком у јединицама интензивне неге, вишом стопом инфекција цитомегало вирусом (CMV), вишом стопом одбацивања калема и вишом морталитетом болесника, нарочито при примени већих волумена, развијају се поступци за смањење крвног губитка и алтернативе примене алогене крви. У раду су изнета сазнања везана за праћење основних хемобиолошких параметара – показатеље хемостазе у перитрансплантијском периоду. Такође, приказани су резултати

примене крвних продуката у интраоперативном (фильтровани еритроцити:  $15,87 \pm 6,11$ ; замрзнута свежа плазма:  $16,26 \pm 8,04$ ; криопреципитат:  $14,65 \pm 9,11$ ; концентровани тромбоцити:  $21,09 \pm 9,49$  и фибрински лепак:  $7,50 \pm 0,71$ ) и постоперативном периоду (фильтровани еритроцити:  $6,68 \pm 7,40$ ; замрзнута свежа плазма:  $18,73 \pm 13,93$ ; криопреципитат:  $5,00 \pm 7,09$ ; концентровани тромбоцити:  $22,68 \pm 20,12$  и фибрински лепак:  $7 \pm 1,41$ ), као и искуства стечена пресађивањем 24 јетре (кадаверичне и парцијална трансплантирања) у Војномедицинској академији.

Даља интересовања др сц. мед. Миодраг Јоцић била су усмерена на научноистраживачки рад везан за повећање безбедности примене крвних продуката (референца 3). Оштеће гледано, бактеријска контаминација хемопродуката једна је од најчешћих инфективних компликација у трансфузијској пракси. Она је око 1000 пута чешћа од ризика трансмисије ХИВ-а, вируса хепатитиса типа Ц или Б путем трансфузије крви или продуката од крви. Преваленца бактеријске контаминације односи се првенствено на контаминацију концентрованих тромбоцита (КТ), због њиховог складиштења на собној температури ( $20 \pm 2^\circ\text{C}$ ). С обзиром да КТ представљају велики ризик од умножавања бактерија, они су и најчешће повезани са бактеријама узрокованим морбидитетом и морталитетом удруженим са трансфузијом. Међутим, последице бактеријске контаминације могу бити ефикасно спречене или смањене употребом система за инактивацију патогена у различитим хемопродуктима. У свом истраживању др Јоцић је извршио процену ефикасности инактивације бактерија помоћу Мирасол система за редукцију патогена (ПРТ) у концентрованим тромбоцитима применом модела артефицијалне бактеријске контаминације. У ту сврху и у складу са крвним групама АБО, јединице КТ ( $n = 216$ ) спојене су у 54 пула КТ који су били подељени у три једнаке групе, у свакој по 18 јединица пулова, намењених за артефицијалну бактеријску контаминацију. Јединице пулова КТ биле су контаминиране бактеријама *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* у концентрацијама од  $10^2$  до  $10^7$  CFU по јединици. Потом су пулови КТ били подвргнути инактивацији системом Мирасол ПРТ, коришћењем рибофлавина активираног УВ зрачима ( $\lambda = 265 - 370 \text{ nm}$ ). Сви пулови КТ су тестирали системом BacT/Alert Microbial Detection на присуство CFU пре и после поступка инактивације системом Мирасол. Узорци из неинактивисаних јединица пулова КТ тестирали су после припремања и непосредно после контаминације бактеријама. Узорци из јединица третираних Мирасолом испитивани су на присуство CFU један сат, односно 3 и 5 дана након инактивације. Добијени резултати су показали да је, током периода чувања/истраживања постигнута комплетна инактивација бактерија свих врста у концентрацијама од  $10^2$  и  $10^3$  CFU по пулу КТ. Најефикаснија инактивација ( $10^5$  CFU по пулу КТ) постигнута је при испитивању бактерије *Escherichia coli*. Насупрот томе, инактивација код све три врсте бактерија није била ефикасна у концентрацијама бактерија  $\geq 10^6$  CFU по пулу КТ. На основу резултата истраживања у закључку је истакнуто да је постигнута ефикасна инактивација испитиваних бактерија са битним смањењем CFU у пуловима КТ од 3 Log за све три врсте бактерија и од 5 Log за бактерију *Escherichia coli*, као и да безбедност терапије крвним компонентама, првенствено клиничка примена КТ, може бити унапређена коришћењем Мирасол ПРТ система за инактивацију.

Систем за инактивацију патогена Мирасол ПРТ користи се за третирање појединачних јединица концентрованих тромбоцита и замрзнуте свеже плазме. Третирањем замрзнуте свеже плазме рибофлавином и ултравиолетним зрачењем доводи до инхибиције репликације нуклеинских киселина патогена и леукоцита (Референца 25). Циљ овог рада је упоређивање ефеката система Мирасол-ПРТ на садржај протеина у ЗСП ако се она третира непосредно после издвајања из јединице целе крви, а пре складиштења и уколико је третирана након складиштења у замрзнутом стању, тј. после одмрзавања, а непосредно пре давања болеснику. У студији су дизајниране две групе: контролна група или претходна инактивација и експериментална група или накнадна инактивација. Инактивација је урађена системом Мирасол-ПРТ. Коришћењем одговарајућих лабораторијских техника и адекватне опреме испитивани су биохемијски параметри (протеини, имунски и хемостазни чиниоци). У закључку, ова студија је потврдила да нису утврђене клинички релевантне међугрупне (претходна вс. накнадна инактивација) разлике у нивоима конституираната плазме. Накнадно

третирана плазма садржи адекватне количине и активност протеина; самим тим замрзнута или карантинска плазма може да буде безбедно и ефикасно инактивисана непосредно пре клиничке примене.

Након донирања, крв се даље процесира у стерилним условима, а центрифугирање је примарни корак у одвајању и припреми крвних компонената из јединице целе крви (референца 17). Критичне променљиве у процесу центрифугирања су: величина ротора, брзина и дужина центрифугирања. Постизање стандардизованих квантитативних вредности у оквиру контроле и одржавања квалитета концентрованих тромбоцита постиже се и оптимизацијом параметара подешавања центрифуге. У раду су предходне вредности параметара подешавања центрифуге ( $rcf = 3317g$ ,  $t = 15 \text{ min.}$ ,  $V = 3250 \text{ rpm}$ ,  $R = 281\text{mm}$ , убрзање = 6, кочница = 4,  $T = 22^\circ\text{C}$ ; II центрифугирање:  $rcf = 263g$ ,  $t = 7 \text{ min.}$ ,  $V = 322 \text{ rpm}$ ,  $R = 276 \text{ mm}$ , убрзање = 2, кочница = 0,  $T = 22^\circ\text{C}$ ) су промењена до по протоколу 1 и протоколу 2. Приликом контроле квалитета КТ при првобитном подешавању, уочено је да је број тромбоцита мањи од траженог у више од 25% испитиваних узорака. После промене подешавања (протокол 1) број тромбоцита у више од 75% испитиваних узорака је био задовољавајући, кретао се од  $5,4$  до  $9,7 \times 10^{10}$ , просечно  $7,4 \pm 8 \times 10^{10}$ , али је број леукоцита био изнад горње границе у свим узорцима ( $6,0$ – $16,0 \times 10^7$ , просечно  $9,0 \pm 3,6 \times 10^7$ ). После поновне корекције параметара центрифуге (протокол 2), променом величине радијуса са последичном променом брзине центрифугирања, добијене су вредности броја тромбоцита од  $6,1$  до  $9,2 \times 10^{10}$ , просечно  $6,5 \pm 1,7 \times 10^{10}$ , а броја леукоцита од  $2,8$  до  $6,0 \times 10^7$ , просечно  $4,7 \pm 1,0 \times 10^7$ , што у потпуности задовољава захтеве квалитета. Минимална промена величине радијуса са променом брзине центрифугирања омогућила је добијање квалитетних КТ који задовољавају захтеве контроле квалитета.

Следећи рад говорио је о терапијској примени крвне плазме и њених компоненти и/или деривата и њиховој хемобиологији (референца 26). Циљ овог рада је сажето приказивање сазнања везаних за хемотерапију поремећаја хемостазе. Наиме, суштина хемотерапије јесте реконституција и одржавање хомеостазе у крвотоку применом крви и/или специфичних хемопродуката. Њеним извођењем, утиче се на волумен циркулишуће крви и капацитет за везивање и транспорт кисеоника, хемостазне функције крви и активност медијатора имунског одговора. Хемотерапија у ширем смислу речи – поред надокнаде трансфузијама – подразумева примену аферез-них процедура којима се постиже отклањање и/или замена екстремних количина и/или патолошки изменењених крвних састојака. Ови терапијски поступци – трансфузије и аферезе – омогућавају измене структуре циркулишуће крви. Примена хемобиолошки активних материја (нпр. фактори раста хематопоезе, пречишћени или рекомбинантни чиниоци коагулације) и пасивно уношење медијатора/модулатора (нпр. цитокини) у крвоток примаоца доводе до промена функција крви. Правовремено извођење хемотерапије омогућује значајно смањење морбидитета и морталитета болесника. Међутим, треба нагласити да ови терапијски поступци не представљају етиолошки, већ супорттивни метод лечења.

Своје научно интересовање др сц. мед. Миодраг Јоцић даље усмерава ка клиничкој трансфузиологији, истраживањем поремећаја крвних ћелија, односно истраживањем повећања броја аутологних тромбоцита (тромбоцитоза) код оболелих од малитних болести (Референца 4). Добро је познато да се алогени тромбоцити, (припремљени као концентровани или као аферезни) успешно примењују за лечење животно угрожених крварећих тромбоцитопеничних болесника или превентивно у циљу профилаксе настанка ових крварења. Најчешће се тромбоцитопенија виђа код болесника са хематолошким малигнитетима, као и пре, у току или после оперативног лечења код болесника са солидним туморима или операцијама друге етиологије. Са друге стране, код малигних болести долази до промена у броју аутологних тромбоцита, као и до њихове активације. Реактивни пораст броја тромбоцита, односно паранеопластична тромбоцитоза, често се среће код оболелих од карцинома. Различити хуморални фактори и цитокини повезани са тумором доприносе повећањем стварању тромбоцита. Доказано је постојање интерреакција између аутологних тромбоцита домаћина и туморских ћелија. Међутим, тачна улога ових цитокина у патогенези тромбоцитозе није потпуно јасна. Циљ студије је био да се анализирају системске вредности цитокина и клиничко-патолошке карактеристике код оболелих од колоректалног карцинома (CRC) са и без тромбоцитозе. Истраживање је спроведено на 59 болесника са CRC, подељених у две групе у

зависности од броја тромбоцита. Анализирани су подаци о: старости, полу, величини тумора, локализацији, метастазама, инвазији крвних или лимфних судова, нуклеарном градусу, степену хистолошке диференцијације, тумор, нодус, метастаза (TNM) стадијуму и серумским концентрацијама цитокина (IL-1, IL-33, IL-12, IL-17 и IFN- $\gamma$ ) код обе групе испитаника. Студија је показала да група оболелих од CRC са тромбоцитозом им значајно већи нуклеарни градус карцинома ( $p = 0,002$ ); већи проценат детектабилних метастатских лезија у јетри ( $p = 0,002$ ), плућима ( $p = 0,001$ ), карциноматозе перитонеума ( $p = 0,001$ ), детектибилних инвазија крвних ( $p = 0,012$ ) и лимфних судова ( $p = 0,010$ ). Такође, код групе оболелих од CRC са тромбоцитозом забележено је већа концентрација туморских маркера (AFP, CEA и CA 19-9) и серумских вредности IL-1 и IL-33. Поред тога, односи цитокина: IL-1/IL-12 ( $p = 0,016$ ), IL-1/IFN- $\gamma$  ( $p = 0,007$ ), IL-1/IL-17 ( $p = 0,006$ ), IL-33/IL-12 ( $p = 0,001$ ), IL-33/IFN- $\gamma$  ( $p = 0,001$ ), IL-33/IL-17 ( $p = 0,002$ ), и IL-33/IL-1 ( $p = 0,006$ ) били су значајно већи код групе оболелих од CRC са тромбоцитозом у односу на контролну групу оболелих CRC без тромбоцитозе. Анализа Receiver Operating Characteristic (ROC) кривуље показује да се IL-1 (AUC = 0,718; 95% CI: 0,567–0,868); осетљивост 69,2%, специфичност 62,9% и IL-33 (AUC = 0,763; 95% CI: 0,614–0,911); осетљивост 84,6%, специфичност 65,7%, могу користити као потенцијални маркери паранеопластичне тромбоцитозе код оболелих од CRC. У студији се у закључку истиче да се IL-1 и IL-33 значајно корелирају са бројем тромбоцита код болесника са агресивнијом формом колоректалног карцинома.

Студија је проширена, у склопу израде докторске дисертације др сц. мед. Миодрага Јоцића, и на истраживање смањеног броја еритроцита, односно секундарне инфламацијске анемија код оболелих од малигних болести (Референца 9). Инфламацијска анемија најчешће је последица системског инфламацијског одговора са повећањем концентрација инфламацијских цитокина (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-8 и IL-10), који подстичу развој анемије. Ови медијатори инфламације узрокују настанак анемије различитим патофизиолошким механизмима: 1. стимулацијом продукције хепатидина у јетри, који инхибира апсорпцију гвожђа у дванаестопалачном преву; 2. стимулацијом складиштења и задржавања гвожђа у макрофагима (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10) са последичном ограниченој доступношћу гвожђа за ћелије црвене крвне лозе и неефективне еритроцитопоезе; 3. активацијом макрофага и интензивнијом фагоцитозом еритроцита у јетри и слезини; 4. директном инхибицијом пролиферације и диференцијације прогениторских ћелија еритроцитне лозе (IFN- $\gamma$ , IL-1, TNF- $\alpha$ , α-1-антитрипсин) и 5. недовољном синтезом еритропоетина у бубрезима. Анемија је код оболелих од колоректалног карцинома (CRC) најчешће је присутна као последица хроничног крварења из тумора. Међутим, искључивањем оболелих са видљивим и оклуптним крварењем и при нормалним вредностима феритина, патогенеза анемија је много комплекснија и најчешће настаје као последица хроничних инфламацијских процеса због малигна болести. Главни циљ студије је била анализа системских вредности Gal-1, IL-1 и IL-33 код оболелих од CRC-а са анемијом (експериментална група) и без анемије (контролна група). Концентрације IL-33, Gal-1 и IL-1 испитивање су у узорцима крви 55 пацијената са CRC (27 без анемије и 28 са анемијом). Резултати: CRC пацијенти са анемијом имали су тежу и локално узнат предовану болест у поређењу са CRC неанемичним пациентима. Постоји позитивна корелација анемија са већим степеном метастатских лезија у плућима, јетри и перитонеалној карциноматози, инвазијом лимфних и крвних судова, као и са вишом TNM стадијумом. Значајно већа концентрације IL-33, Gal-1 и IL-1 пронађене су код експерименталне групе. Поред тога, постоји позитивна међусобна корелација серумских вредности Gal-1, IL-1 и IL-33 код експерименталне групе оболелих. Анализом ROC криве серумских вредности Gal-1, IL-1 и IL-33, показано је да се ови цитокини могу користити као додатни маркери за потврду инфламацијске анемије код оболелих са CRC. У закључку студије истакнуто је да предоминација Gal-1, IL-1 и IL-33 код експерименталне групе (оболели од CRC са анемијом) указује на њихову потенцијалну улогу у настанку и даљем развоју инфламацијске анемије.

Свој допринос др сц. мед. Миодраг Јоцић дао је као коаутор радова који су објављени у еминентним часописима од међународног значаја. Терапијска примена матичних ћелија (МЋ) прикупљених из периферне крви је у сталном порасту и у великој мери замењује употребу ћелија костне сржи. (референца 10). У овој студији анализирани су чиниоци који утичу на

ефикасност аферезе приликом употребе два протокола прикуљања МЋ – извођење велико-волуменске леукаферезе наспрот конвенционалној понављању аферези. Основни циљ рада био је процена примењеног аферезног протокола, кроз одабир најпогоднијег термина прикупљања, волумена процесирање крви и приноса ћелија, на клинички исход трансплантације. Анализирани су резултати добијени извођењем велико-волуменске леукаферезе код 76 болесника и понављаних конвенционалних афереза МЋ код 20 болесника (контролна група). Волумен процесирање крви био је око 3,5 већи у поређењу са волуменом болесникова циркулишуће крви (кретао се од 12,7L до 37,8 L). Интензивни аферезни третман болесници су поднели добро, без појаве споредних или неповољних ефеката. Резултати студије приказују да су извођењем велико-волуменске леукаферезе, постигнути су високи приноси MNС и CD34+ ћелија ( $7,6 \pm 4,6 \times 10^8$ /кг телесне масе, односно  $11,8 \pm 6,5 \times 10^6$ /кг телесне масе). Изводењем понављаних конвенционалних афереза (2–3 роцедуре), укупни број MNС био је већи ( $8,2 \pm 7,0 \times 10^8$ /кг телесне масе), али апсолутни принос CD34+ ћелија био је нижи ( $10,8 \pm 9,9 \times 10^6$ /кг телесне масе), сходно мањој процентној заступљености CD34+ у односу на MNС. У закључку студије истиче се да правовремено извођење велико-волуменске леукаферезе резултује већим приносом МЋ у аферезном продукту, бржом репопулацијом костне сржи и реконституцијом хематопоезе, као и повољнијим клиничким исходом трансплантације.

Хематопоеза је перманентан и веома сложен процес у коме велики број различитих зрелих крвних ћелија настаје из малог броја тоти-, плури- и мултипotentних матичних ћелија процесима пролиферације и диференцијације (референца 16). Матичне ћелије хематопоезе карактеришу се особином самообнављања, великим пролиферативним потенцијалом и способношћу да се диференцирају у све ћелије крвне лозе. Захваљујући наведеним особинама (самообнављање, диференцијација и пролиферација), могућа је и клиничка примена матичних ћелија. Матичне ћелије су у стању да обезбеде потпуну и дуготрајну реконституцију хематопоезе код хематолошких поремећаја, као и измењеног или поремећеног имунитета, што је и била основа за клиничка употреба алогених или аутологних трансплантација матичних ћелија. Поред тога, матичне ћелије имају и особину пластичности, односно способност да се у одређеним условима и под дејством одређених цитокина и медијатора диференцирају у зреле ћелије ван крвног система. У раду је описано лечење 24 болесника са акутним или хроничним инфарктом и инсуфицијацијом миокарда, као и са бајпасом коронарних артерија применом је ћелијска терапије уз употребу аутологних матичних ћелија добијених из коштане сржи. Сакупљене ћелије су предходно филтриране, затим процесирање и ресуспендоване у медијуму. Том приликом извршена је квантификација броја MNK, CD45 + / CD34 + i CD34 + / CD133 +. Укупан број примењених MNK био је  $8,4 \pm 6,1 \times 10^8$  уз вијабилност од 98,2%. Просечан број CD45 + / CD34 + i CD34 + / CD133 + ћелија био је такође висок. Ћелијске суспензије су даване као интермитентна инфузија у инфарктну артерију преко коронарног катетера након претходно обављене примарне перкутане коронарне интервенције или директно у миокард. Добијени резултати су показали да матичне ћелије могу да регенеришу срчано ткиво након инфаркта миокарда индукујући неоваскуларизацију и стварање миоцита. Последично, ова претклиничка студија показује да ћелијска терапија матичним ћелијама резултира значајним побољашем систолне функције и перфузије миокарда код свих болесника, без икаквих нежељених ефеката.

Током процеса старења долази до промена на ћелијама и ткивима. Сходно томе, број склеротичних гломерула се повећава док већина преосталих несклерозираних гломерула постаје хипертрофична, уз одређени степен склерозирања (референца 1). Циљ овог рада био је да се квантификује величина и садржај везивног ткива несклерозираних гломерула и да се одреди проценат хипертрофичних гломерума у испитиваним случајевима код људи током старења. Материјал је било ткиво десног бубрега 30 лешева добијених током рутинских обдукција. Лешеви су били без претходно дијагностиковане болести бубрега, дијабетеса, хипертензије или било које друге системске болести. Узорци ткива су рутински припремани за хистолошку и морфометријску анализу. Слике хистолошких резова су анализиране и снимљене под увећањем од 400x дигиталном камером. Вишеструка и линеарна регресија добијених морфометријских параметара показала је значајно повећање површине и процента гломеруларног везивног ткива. Кластер анализа је показала присуство две врсте гломерула. Други тип се одликовао значајно већом величином, садржајем везивног ткива и значајно мањом

целуларношћу у односу на први тип. Такви гломерули се могу сматрати хипертрофичним. Први тип гломерула је био доминантан код млађих случајева, док је други тип гломерула био доминантан у случајевима старијим од 55 година.

Крвне ћелије играју пресудну улогу у имунолошким процесима и развитку лимфног ткива. Црвуљак је орган, који има улогу у нормалном развију лимфног ткива, као и значајну имунолошку улогу јер представља резервоар интестиналне микробијалне флоре (референца 5). Циљ рада је био да се испита дистрибуција дендритског ћелијског маркера CD11c у хуманом феталном црвуљку од 13. до 23. недеље развића. Као материјал су коришћена 28 хумана фетална црвуљка од 13. до 28. недеље гестацијске старости. Ткивни узорци су рутински обрађени, а затим су бојени моноклонским антителом на CD11c. Резултати студије показују да се прве CD11c-имунопозитивне ћелије се појављују у 14. недељи развића. Први агрегати лимфног ткива се уочавају у 16. недељи развића, а лимфоцити су организовани око мреже коју праве CD11c-имунопозитивне ћелије. У закључку се истиче улога CD11c-имунопозитивних ћелије у процесу формирања примарног лимфног и мреже, која ће служити као основа за миграцију лимфоцита.

Ткива су грађена од ћелија и структурних молекула ткивне строме, међу којима је колаген један од најзначајнијих. Колаген типа IV припада групи нефибриларних колагена и представља значајну компоненту базалних мембрана (референца 6). Циљ рада био је да се опише експресија и дистрибуција колагена типа IV у ембрионалном и фетусном бубреку и да се одреди волуменска густина колагена типа IV и свим триместрима развића. Као материјал је коришћено 19 хуманих ембриона/фетуса, гестационе старости од 8. до 37. недеље. Узорци ткива бубрека су рутински обрађени и бојени употребом поликлоналног анти-колаген IV антитела. Након бојења, узорци су анализирани на светлосном микроскопу и употребом дигиталне камере. У раду је приказана јака имунопозитивност колагена типа IV на свим испитиваним узорцима, при чему није пронађена статистички значајна разлика у волуменској густини колагена типа IV између различитих триместара развића, што омогућава да се закључу да се синтеза и секреција колагена типа IV дешавају истовремено са развићем структура нефрона, сабирног система и крвних судова.

Имунотерапија је данас добро познат терапеутски приступ лечењу малигних болести који се темељи на стимулисању стеченог имунског одговора (референца 7). Међутим, ћелије урођеног имуског одговора, као NKT ћелије, могу бити такође битне за успешну анти-PD1 терапију јер су кључне за започињање анти-туморског имунског одговора. За индукцију тумора коришћене су 4T1 ћелије, сингене за BALB/c мишеве, након чега су мишеви третирани анти-PD1 антителом. Након жртвовања мишева, имунске ћелије су анализиране проточном цитометријом. Анти-PD1 терапија је значајно успорила раст тумора и повећала експресију активирајућих молекула у NKT ћелијама слезине и тумора и подстакла анти-туморске промене фенотипа дендритских ћелија и макрофага. У раду се закључује да активирање NKT ћелије након анти-PD1 терапије задобијају туморицидна својства директно, преко повећаног стварања перфорина, и индиректно, уз помоћ поларизације макрофага према M1 фенотипу, те је ефикасност синергистичког анти-туморског одговора је већа.

Један од хроничних имунолошких посредованих поремећаја који погађа првенствено слузокожу дебelog црева је улцерозни колитис. Метаболички синдром има све већу глобалну преваленцију са значајним утицајем на биологију хроничних болести, као што је улцерозни колитис (референца 8). Циљ ове студије био је да се одреди како прогресија метаболичког синдрома утиче на биологију улцерозног колитиса и тежину клиничке презентације. Седамдесет два пацијента (41 мушкарац и 31 жена, старости између 22-81 година) били су укључена у ову опсервациону студију пресека. Мерене су концентрације про и антиинфламаторних цитокина у узорцима серума и феце и анализиран је фенотип

инфилтрираних ћелија дебелог црева. Болесници у терминалној фази метаболичког синдрома имају клинички и патохистолошки тежи облик улцерозног колитиса, који је праћен смањеном концентрацијом системског галектина-1, повишеним вредностима системских проинфламаторних медијатора и појачаним приливом лимфоцита у захваћено ткиво дебелог црева, што заједно указују на важну улогу галектина-1 у имунолошком одговору код пацијената са улцерозним колитисом са метаболичким синдромом.

Др сц. мед. Миодраг Јоцић је у току пандемије COVID-19, провео 7 месеци у црвеној зони војне болнице „ВМЦ Карабурма“. COVID-19 има велики епидемиолошки и здравствени утицај, те је свако научноистраживачко истраживање у овој области од пресудног значаја за његово боље разумевање (референца 2). С обзиром да се повећани ниво интерлеукина -33 сматра се предиктором тешке инфекције корона вирусом 2019, али и да је његова улога у различитим стадијумима болести још увек нејасна, циљ рада је да се анализира корелација IL-33 и других цитокина урођеног имунитета са тежином болести. У студију је укључено 220 пацијената са COVID-19 подељених у две групе: благе/умерене и тешке/критичне. Резултати студије истичу постојање статистички значајних разлика ( $p < 0,05$ ) између испитиваних група у погледу клиничких, лабораторијски и радиолошких ( $p = 0,000$ ) карактеристика. Поред тога, утврђена је значајно већа серумска концентрација ( $p < 0,05$ ) TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-12, IL-23 и IL-33 код пацијената са тежим обликом болести. Уочена је слаба негативна корелација ( $p < 0,05$ ) између рО2 и серумских вредности IL-1b, IL-12 и IL-33. Доказана је позитивна корелација ( $p < 0,05$ ) између серумских вредности IL-33 и IL-12, IL-33 и IL-6 и IL-6 и IL-12. У закључку студије истиче се да повећане концентрације IL-33 у напреднијој фази COVID-19, олакшавају инфламацију плућног ткива индукујући производњу различитих урођених проинфламаторних цитокина (IL-1b, IL-6, TNF-a, IL-12 и IL-23) у неколико циљних ћелија, што на крају доводи до најтежих облика болести. IL-33 у корелацији са клиничким параметрима COVID-19 и може представљати потенцијални маркер тежине болести, или се користити у циљаној терапији COVID-19.

## 4. НАУЧНО-ИСТРАЖИВАЧКИ РАД

### 4.1. Учешће у реализацији научних пројеката и ангажовање у руковођењу научним радом

Др сц. мед. Миодраг Јоцић учествује као сарадник у реализацији 3 научноистраживачка пројекта:

1. Пројекат ЈП 02/20 „Синтеза, карактеризација и потенцијални биолошки ефекти мононуклеарних и динуклеарних комплекса платине (II) и паладијума (II)“ чији је руководилац доц. др Марија Живковић и који финансира Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
2. Пројекат МФВМА 02/22-24 „Анализа експресије PDL, PD1, IL-33, IL-33R у ткиву карцинома дојке и колоректалног карцинома: корелација са тежином болести“, чији је руководилац пк доц. др Милан Јовановић и који финансира Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду
3. Пројекат МФВМА 05/22-24 „Анализа испољавања IL-32, IL-33 и IL-36 у туморском и перитуморском ткиву карцинома панкреаса: повезаност са прогресијом и неоваскуларизацијом тумора“, чији је руководилац пп доц. др Иван Станојевић и који финансира Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду.

## **5. КВАЛИТАТИВНИ ПОКАЗАТЕЉИ НАУЧНОГ УСПЕХА**

### **5.1. Организација научног рада**

До сада др Миодраг Јоцић није руководио пројектима нити пројектним задацима.

### **5.2. Ангажованост у образовању и формирању научних кадрова**

Др сц. мед. Миодраг Јоцић води практичну наставу као асистент на предмету Трансфузиологија, на МФ ВМА, УО. Од студената је оцењен оценом 5,00 за школску 2019/20. и оценом 4,96 за школску 2020/21. годину. Активно је учествовао у процесу реакредитације Медицинског факултета Војномедицинске академије, Универзитета одбране у Београду.

### **5.3. Рецензија радова публикованих у научним часописима и предлога за пројекте**

Др сц. мед. Миодраг Јоцић је рецензент у међународном часопису „Transfusion and Apheresis Science - TRASCI“ од 2013. год.

### **5.4. Међународна сарадња**

Др сц. мед. Миодраг Јоцић је више пута учествовао на међународним конгресима као аутор радова.

### **5.5. Чланства и активност у научним друштвима**

Др сц. мед. Миодраг Јоцић је члан следећих научних друштава:

- Српско лекарско друштво, Трансфузиолошка секција
- Удружење трансфузиолога Србије
- Српско друштво за имунологију, молекулску онкологију и регенеративну медицину.

### **5.6. Оригиналност научног рада, степен самосталности у научноистраживачком раду и улога у реализацији радова**

Као самостални истраживач др сц. мед. Миодраг Јоцић је од почетка каријере објавио 21 рад штампан у целини, при чему је био први аутор у три рада категорије M<sub>20</sub> и један рад категорије M<sub>50</sub>. Др Јоцић се појављује као други аутор на једном раду категорије M<sub>20</sub>, а аутор за кореспонденцију је у 4 рада. Просечан број коаутора у радовима др сц. мед. Миодрага Јоцића публикованим у целости износи седам. Др Јоцић је у сарадњи са коауторима дао суштински допринос дефинисању проблема истраживања, реализацији клиничког рада, прикупљању резултата, писању радова и критичкој ревизији коначних верзија радова.

## **6. ПЕТ НАЈЗНАЧАЈНИХ НАУЧНИХ ОСТВАРЕЊА**

Према мишљењу Комисије међу најважнијим научним остварењима др сц. мед. Миодрага Јоцића истичу се следећи радови:

- Jocić M.** Trkuljić M, Jovicić D, Borovcanin N, Todorović M, Balint B. Mirasol PRT system inactivation efficacy evaluated in platelet concentrates by bacteria-contamination model. Vojnosanit Pregl. 2011;68(12):1041-1046.
- Jocić M.** Gajović N, Jurišević M, Jovanović M, Zdravković N, Arsenijević N, Vuković-Dejanović V, Marić V, Milev B, Jovanović M. Colorectal carcinoma: Evaluation of systemic values of IL-1 and IL-33 in patients with and without thrombocytosis. Vojnosanit Pregl. 2021;78(6):627-634.
- Jocić M.** Arsenijević N, Gajović N, Jurisević M, Jovanović I, Jovanović M, Zdravković N, Marić V, Jovanović M. Anemia of inflammation in patients with colorectal cancer: correlation with Interleukin-1, Interleukin-33 and Galectin-1. J Med Biochem. 2022;41(1):79-90. doi: 10.5937/jomb0-30135.
- Markovic SS, Jovanovic M, Gajovic N, Jurisevic M, Arsenijevic N, Jovanovic M, Jovanovic M, Mijailovic Z, Lukic S, Zornic N, Vukicevic V, Stojanovic J, Maric V, **Jocić M.** Jovanovic I. IL 33 Correlates With COVID-19 Severity, Radiographic and Clinical Finding. Front Med (Lausanne). 2021;8:749569. doi: 10.3389/fmed.2021.749569.
- Jocić M.** Balint B, Jovanović M. Peritransplantacijski monitoring hemostaze i hemoterapija kod transplantacije jetre – pristupi i naša iskustva. Bilt Transfusiol. 2011;56:108-115.

## 6.1. Утицајност

Др сц. мед. Миодрага Јоцић је до сада цитиран укупно 23 пута (само хетероцитати) у бази Scopus.

Радови др Јоцић су цитирани у следећим публикацијама (приказ без аутоцитата свих аутора):

- Stojanović VR, Jovanović ID, Ugrenović SZ, Vasović LP, Živković VS, **Jocić MV**, Kundalić BK, Pavlović MN. Morphometric analysis of nonsclerosed Glomeruli size and connective tissue content during the aging process. Scientific World Journal. 2012;2012:845046. doi: 10.1100/2012/845046.
  - Kanetsuna Y, Tanabe K, Hattori M, Nitta K, Moriyama T, Horita S, Yamaguchi Y. Central fibrous areas: changes in glomerular vascular pole lesions associated with age and disease. Int Urol Nephrol. 2022. doi: 10.1007/s11255-022-03126-3.
  - Dare A, Channa ML, Nadar A. L-ergothioneine and its combination with metformin attenuates renal dysfunction in type-2 diabetic rat model by activating Nrf2 antioxidant pathway. Biomed Pharmacother. 2021;141:111921. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111921.
  - Raval N, Jogi H, Gondaliya P, Kalia K, Tekade RK. Cyclo-RGD Truncated Polymeric Nanoconstruct with Dendrimeric Templates for Targeted HDAC4 Gene Silencing in a Diabetic Nephropathy Mouse Model. Mol Pharm. 2021;18(2):641-666. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00094.
  - Nakuluri K, Mukhi D, Nishad R, Saleem MA, Mungamuri SK, Menon RK, Pasupulati AK. Hypoxia induces ZEB2 in podocytes: Implications in the pathogenesis of proteinuria. J Cell Physiol. 2019;234(5):6503-6518. doi: 10.1002/jcp.27387.
  - Hale LJ, Howden SE, Phipson B, Lonsdale A, Er PX, Ghobrial I, Hosawi S, Wilson S, Lawlor KT, Khan S, Oshlack A, Quinlan C, Lennon R, Little MH. 3D organoid-derived human glomeruli for personalised podocyte disease modelling and drug screening. Nat Commun. 2018;9(1):5167. doi: 10.1038/s41467-018-07594-z.
  - Franczyk S, Skrabaka D, Jędrusik E, Ziaja J, Kolonko A, Świderek R, Sekta S, Czerwiński J, Owczarek AJ, Durlak M, Więcek A, Cierpka L, Król R. Results of Transplantation of Kidneys Procured From Donors After Brain Death Aged 60 Years and Older. Transplant

- Proc. 2018;50(6):1674-1679. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.02.102.
- Muthukrishnan SD, Ryzhov S, Karolak M, Oxburgh L. Nephron progenitor cell death elicits a limited compensatory response associated with interstitial expansion in the neonatal kidney. *Dis Model Mech.* 2018;11(1):dmm030544. doi: 10.1242/dmm.030544.
  - Sekta S, Ziaja J, Kolonko A, Lekstan A, Świderek R, Klimunt J, Wilk J, Król R, Durlik M, Więcek A, Cierpka L. Donation and Transplantation of Kidneys Harvested From Deceased Donors Over the Age of 60 Years in the Upper Silesia Region. *Transplant Proc.* 2016;48(5):1466-1471. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.11.038.
  - Roeder SS, Stefanska A, Eng DG, Kaverina N, Sunseri MW, McNicholas BA, Rabinovitch P, Engel FB, Daniel C, Amann K, Lichtnekert J, Pippin JW, Shankland SJ. Changes in glomerular parietal epithelial cells in mouse kidneys with advanced age. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;309(2):F164- F178. doi: 10.1152/ajprenal.00144.2015.
  - Kita Y, Takamura T, Misu H, Ota T, Kurita S, Takeshita Y, Uno M, Matsuzawa-Nagata N, Kato K, Ando H, Fujimura A, Hayashi K, Kimura T, Ni Y, Otoda T, Miyamoto K, Zen Y, Nakanuma Y, Kaneko S. Metformin prevents and reverses inflammation in a non-diabetic mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *PLoS One.* 2012;7(9):e43056. doi: 10.1371/journal.pone.0043056.
2. **Jocić M**, Trkuljić M, Jovović D, Borovcanin N, Todorović M, Balint B. Mirasol PRT system inactivation efficacy evaluated in platelet concentrates by bacteria-contamination model. *Vojnosanit Pregl.* 2011;68(12):1041-1046.
- Xu F, Feyissa Q, Ibrahim Z, Li Y, Xu KL, Guo Z, Ahmad J, Vostal JG. Inactivation of bacteria in plasma by photosensitizers benzophenone and vitamins K3, B1 and B6 with UV A light irradiation. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020;30:101713. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101713.
  - Bello-López JM, Delgado-Balbuena L, Rojas-Huidobro D, Rojo-Medina J. Treatment of platelet concentrates and plasma with riboflavin and UV light: Impact in bacterial reduction. *Transfus Clin Biol.* 2018;25(3):197-203. doi: 10.1016/j.tracli.2018.03.004.
  - Chatterjee K, Zaman S, Chaurasia R, Singh S, Keil SD, Tewari S, Bisht A, Agarwal N, Rout D, Chand S, Saha K. Evaluation of Mirasol pathogen reduction system by artificially contaminating platelet concentrates with *Staphylococcus epidermidis*: A pilot study from India. *Asian J Transfus Sci.* 2016;10(2):127-131. doi: 10.4103/0973-6247.187946.
  - Schmidt M, Hourfar MK, Sireis W, Pfeiffer U, Göttig S, Kempf VA, McDonald CP, Seifried E. Evaluation of the effectiveness of a pathogen inactivation technology against clinically relevant transfusion-transmitted bacterial strains. *Transfusion.* 2015;55(9):2104-2112. doi: 10.1111/trf.13171.
  - Chen Z, Schubert P, Culibrk B, Devine DV. p38MAPK is involved in apoptosis development in apheresis platelet concentrates after riboflavin and ultraviolet light treatment. *Transfusion.* 2015;55(4):848-857. doi: 10.1111/trf.12905.
  - Okoye OT, Reddy H, Wong MD, Doane S, Resnick S, Karamanos E, Skiada D, Goodrich R, Inaba K. Large animal evaluation of riboflavin and ultraviolet light-treated whole blood transfusion in a diffuse, nonsurgical bleeding porcine model. *Transfusion.* 2015;55(3):532-543. doi: 10.1111/trf.12894.
3. Balint B, Ljubenov M, Stamatović D, Todorović M, Pavlović M, Ostojić G, **Jocić M**, Trkuljić M. Stem cell harvesting protocol research in autologous transplantation setting: large volume vs. conventional cytapheresis. *Vojnosani Pregl.* 2008;65(7):545-551.
- Ray GK, Jena RK, Panda T, Sethy S. Prospective identification of potential factors

- influencing stem cell mobilization and the necessity for plerixafor use in newly diagnosed multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation. Hematol Transfus Cell Ther. 2021;43(4):402-409. doi: 10.1016/j.htct.2020.04.011.
- Smith MH. Stem cell protocol literatures. Stem Cell. 2012;3(4):180-216.
  - Bujdosó L, Budán F, Varjas T, Szabó L, Csejtei A, Iványi J, Huszár A, Arany I, Kiss I, Ember I. Herbal compounds increased the level of CD34 positive cells in peripheral blood-An experimental work. Acta Alimentaria. 2012;41(1):19-251.
  - Rameshwar P, Qiu H, Vatner SF. Stem cells in cardiac repair in an inflammatory microenvironment. Minerva Cardioangiolog. 2010;58(1):127-146.
  - Li WM, You Y, Xia LH, Zou P. Prophylaxis and treatment of hypocalcemia during peripheral blood hematopoietic stem cell harvesting. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research. 2008;12(47):9327-9330.
4. Balint B, Stamatović D, Todorović M, Jeftić M, Ostojić G, Pavlović M, Lojpur Z, **Jocić M.** Stem cells in the arrangement of bone marrow repopulation and regenerative medicine. Vojnosanit Pregl. 2007;64(7):481-484.
- Rahman RA, Radzi MAA, Sukri NM, Nazir NM, Sha'ban M. Tissue engineering of articular cartilage: From bench to bed-side. Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2014;12(1):1-11.
  - Antonucci I, Pantalone A, Tete S, Salini V, Borlongan CV, Hess D, Stuppia L. Amniotic fluid stem cells: a promising therapeutic resource for cell-based regenerative therapy. Curr Pharm Des. 2012;18(13):1846-1863. doi: 10.2174/138161212799859602.

## 7. КВАЛИТЕТ НАУЧНИХ РЕЗУЛТАТА

Др сц. мед. Миодраг Јоцић публиковао је значајне радове на пољу трансфузиологије (безбедност примене крви, употреба крвних продуката код трансплантирања и у регенеративној медицини, тромбоцитоза и анемији код малигнитета). Значајан број радова је публикован у међународним часописима. Током научноистраживачког рада кандидат је исказао познавање научноистраживачке методологије. Учествовао је у свим фазама научноистраживачког процеса, од дизајнирања истраживања па све до публиковања рада. У неколико радова заузима прво или друго место у списку коаутора, а такође је у неколико радова и аутор за преписку.

Од почетка каријере, др сц. мед. Миодраг Јоцић је објавио 42 публицистичке јединице, од тога 10 радова штампаних у целини у међународним часописима ( $2 \times M21 + 7 \times M23 + 1 \times M24$ ). Збирни импакт фактор радова које је др сц. мед. Миодраг Јоцић до сада публиковао је 12,922 (као први аутор збирни импакт фактор је 3,749). Просечан број коаутора у радовима др Јоцића публикованим у целости износи седам. На неколико радова број аутора је већи од седам, што је условљено чињеницом да се ради о мултидисциплинарним истраживањима.

Др сц. мед. Миодраг Јоцић је од почетка каријере укупно објавио 21 рад *in extenso*, при чему је на 4 био први аутор, а на једном раду се појављује као други аутор. Аутор је монографске студије (M43). На основу захтева Правилника о избору у звање збир од потребних 10 у категоријама M10+M20+M31+M32+M33+M41+M42 износи 39 (нормирано 28,179), односно, од потребних 6 у категоријама M11+M12+M21+M22+M23, збир износи 37 (нормирано 26,511) (Табела 3).

**Табела 3.** Укупне вредности М коефицијента кандидата од почетка каријере према категоријама прописаним у Правилнику за област природно-математичких и медицинских наука.

КРИТЕРИЈУМИ МИНИСТАРСТВА		РЕЗУЛТАТИ КАНДИДАТА		
			Укупно	НББ
УКУПНО	16	УКУПНО	66,5	51,491
M10+M20+M31+M32+M33+M41+M42	10	M10+M20+M31+M32+M33+M41+M42	39	28,179
M11+M12+M21+M22+M23	6	M11+M12+M21+M22+M23	37	26,511

## 8. ЗАВРШНО МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Истраживачки рад др сц. мед. Миодрага Јоцића је везан за област трансфузиологије. Од почетка каријере, кандидат је објавио укупно 42 публицистичке јединице, од тога је 21 рад штампан у целини, са укупним фактором утицаја од 12,922 и са 23 хетероцитата (*Scopus*).

Приказани резултати научног рада указују на то да је др сц. мед. Миодраг Јоцић својим истраживањима допринео развоју научне области којом се бави, а неки од резултата његових истраживања су нашли примену у клиничкој пракси (посебно у области безбедности примене крви, употреба крвних продуката код трансплантације и у регенеративној медицини). Радови др сц. мед. Миодрага Јоцића су објављени и у значајним домаћим и међународним часописима. Током свог истраживачког рада, др сц. мед. Миодраг Јоцић је био самосталан истраживач, способан да осмисли и реализује истраживање.

Узимајући у обзир квантитет и квалитет публикованих резултата као и остале квалитативне показатеље успеха у научном раду, Комисија сматра да кандидат испуњава све законом прописане критеријуме за стицање научног звања научни сарадник, донетих од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, те са великим задовољством предлаже Наставно-научном већу Војномедицинске академије да усвоји извештај и предлог Комисије да се др сц. мед. Миодраг Јоцић, специјалиста трансфузиологије, изабере у звање научни сарадник.

ЧЛНОВИ КОМИСИЈЕ:

Доц. др Немања Ранчић, специјалиста, виши научни сарадник, доцент, Медицински факултет ВМА, Универзитет одбране,

Проф. др Бела Балинт, научни саветник, редовни члан САНУ, специјалиста трансфузиолог-хематолог,

Виши научни сарадник, др сц. мед. Мирјана Ковач, шеф катедре за трансфузиологију Медицински факултет у Београду, специјалиста трансфузиолог.

У Београду, 18.02.2022.



.....Бр...602-1  
17.02...2022. год.  
БЕОГРАД