

**Наставно-научном већу
Хемијског факултета
Универзитета у Београду**

ПРЕДМЕТ: Извештај комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације Александра Б. Стојсављевића, мастер хемичара, истраживача-сарадника Иновационог центра Хемијског факултета, Универзитета у Београду

На редовној седници Наставно-научног већа Хемијског факултета одржаној 11.07.2019. године изабрани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације Александра Б. Стојсављевића, мастер хемичара, истраживача-сарадника Иновационог центра Хемијског факултета у Београду, под називом:

„Металомика бенигних и малигних обољења тироидне жлезде“

С обзиром на то да смо поднету дисертацију прегледали, подносимо Већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација Александра Б. Стојсављевића написана је на 107 страна А4 формата (проред 1,5) и садржи 40 слика, 17 табела и 192 литературна навода. Дисертација се састоји из 6 поглавља: 1. Увод (2 стране), 2. Општи део (25 страна), 3. Експериментални део (6 страна), 4. Резултати и дискусија (51 страна), 5. Закључак (2 стране), 6. Референце (21 страна). Поред тога, дисертација садржи: захвалницу, изводе на српском и енглеском језику, садржај, биографију кандидата са списком радова и саопштења који су део дисертације, Изјаву о ауторству, Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјаву о коришћењу.

У *Уводу* је истакнута предност анализе метала у узорцима ткива у односу на анализу метала у телесним течностима, значај анализе метала у узорцима тироидних ткива

и расветљавање молекулске основе металомских промена испитиване тироидне болести на ткивном нивоу. У овом делу дисертације су такође постављени циљеви истраживања, који су подразумевали одређивање садржаја токсичних и есенцијалних метала у здравим тироидним ткивима и даљу компаративну анализу садржаја метала у ткивима са дијагностификованим бенигним и малигним обољењима тироидне жлезде. Додатни циљ студије био је сагледавање металомике у зависности од различитих биолошких и клиничко-патолошких параметара, као и проналажење најзначајнијег метала (или односа са другим металом) који би могао да раздвоји испитиване групе и пружи информације о молекулској основи патофизиолошких промена испитиване болести тироидне жлезде на ткивном нивоу.

У *Општем делу* дисертације описана је анатомска и хистолошка грађа тироидне жлезде, њена улога у организму, метаболизам тироидних хормона и значај јода (заједно са јодном профилаксом у Србији). Кандидат је такође истакао кључне појмове који се односе на тироидне патологије (дисфункцију тироидне жлезде и учесталост нодуларних болести, бенигне туморе, колоидне струме и малигне туморе тироидне жлезде), а које су биле предмет задатих циљева у оквиру дисертације. Такође, у овом делу дисертације описан је клинички значај металомике, припрема клиничких узорака, као и принцип аналитичких метода које се заснивају на индуктивно спрегнутој плазми (ICP).

У *Експерименталном делу* дисертације је јасно, детаљно и прегледно описан начин сакупљања узорака ткива у складу са Етичким дозволама издатим за потребе ове студије, коришћене хемикалије, инструментацију, микроталасну припрему узорака, оптимизацију и валидацију ICP-MS методе, ICP-OES методу, као и примену уни- и мултиваријантних статистичких тестова са обраду добијених података.

Поглавље *Резултати и дискусија* садржи детаљан преглед и анализу резултата истраживачког рада кандидата. У овом поглављу су приказане вредности садржаја метала у здравим тироидним ткивима, Хашимотовом тироидитису, бенигним туморима (аденомима), колоидној струми и тироидним карциномима (папиларном, фоликуларном и медуларном) у зависности од пола, година, конзумирања дувана и величине тироидног нодуса. Компаративна анализа начињена је поређењем садржаја метала добијеним за контролну групу са патолошким ентитетима у интра-, интер- и/или мултиваријабилитету.

Закључак сумира добијене резултате у овом истраживању.

Б. КРАТАК ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

У оквиру ове дисертације утврђено је да се методе засноване на индуктивно спрегнутој плазми могу применити за тачно и прецизно одређивање есенцијалних и токсичних метала у узорцима ткива тироидне жлезде. Металомика бенигних и малигних болести тироидне жлезде сагледана је на репрезентативном броју узорака ткива и на тај начин је омогућена статистичка анализа. Забележено је да здрава тироидна ткива имају и до 15 пута смањен садржај селена у поређењу са другим популационим групама широм света, на основу чега би могао да се истакне дефицит селена у испитиваној групи српске популације. Такође је забележено да патолошка тироидна ткива имају значајно измењен садржај великог броја метала у односу на контролну групу, као и да свака тироидна патологија има свој (јединствен) статус метала. Најпроменљивији садржај метала забележен је у ткивима пацијената са Хашимотовим тироидитисом, док је највећа сличност у садржају метала са контролном групом забележена у бенигним тироидним ткивима. Дефицит селена био је карактеристичан за сваку тироидну патологију, са најмањим вредностима забележеним у малигним туморима. Арсен се показао најзначајнијим елементом у раздвајању ткива пацијената са Хашимотовим тироидитисом од контроле, олово у раздвајању ткива са колоидном струмом од контроле и кадмијум у раздвајању папиларног карцинома од контроле. Утврђено је да нодуси мањег пречника садрже повећан садржај никла, што би могао да буде значајан податак за разматрање никла као потенцијалног иницијатора патогенезе колоидне струме. Утврђена негативна корелација између селена и олова у ткивима са колоидном струмом и између селена и кадмијума у папиларним тироидним ткивима могла би да објасни истискивање селена из ткива са колоидном струмом под утицајем повећаног садржаја олова (струмогени ефекат), односно антагонистички ефекат истискивања селена из папиларног тироидног ткива под утицајем повећаног садржаја кадмијума. Pb/Se однос се показао погодним маркером за раздвајање ткива колоидне струме од контроле, док се Cd/Se показао погодним маркером за раздвајање папиларних тироидних ткива од контроле. Највећа вредност садржаја кадмијума забележена је у T1 стадијуму болести папиларног карцинома, што би могло да укаже на значај кадмијума у иницијацији канцерогенезе. Једино је повећан садржај Cd и Cd/Se имао утицај на ретростерналност, док је смањен садржај два есенцијална метала

(Mn и Zn) имао утицај на раздвајање папиларног ткива са присутном инвазијом од ткива без инвазије тироидне капсуле.

Добијени резултати у овој дисертацији могли би да, по први пут, пруже информације о молекулској основи металомских промена испитиваних болести тироидне жлезде и расветле недовољно проучену етиологију ових болести на ткивном нивоу. Такође, ова студија пружа поуздане информације о садржају два радиоактивна метала у ткиву тироидне жлезде након бомбардовања Србије 1999. године.

В. УПОРЕДНА АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА КАНДИДАТА СА РЕЗУЛТАТИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Велики број научно-истраживачких студија у последњих неколико деценија указао је да концентрација есенцијалних и токсичних метала може да буде значајно измењена у великом броју патолошких стања, а због примарне или секундарне улоге метала у етиопатогенези болести, металомика данас све више добија на значају како у медицини тако и у биохемији.

Металомика тироидних обољења је слабо испитана, док је улога метала у етиопатогенези болести тироидне жлезде на ткивом нивоу непозната. Један од главних разлога је тај што су тироидна ткива доступна једино након операције или аутопсије, што представља и главни разлог за веома мали број студија у којима је металомика сагледана на репрезентативном броју узорака. С тим у вези, утрошен је велики труд (у трајању од пуне четири године) да се обезбеде постоперативна ткива за потребе ове дисертације.

У литератури су метали првенствено одређивани у узорцима серума и/или урина. С обзиром да се статус метала у организму мења са начином исхране и квалитетом животног окружења, интерпретацију резултата о садржају метала у течним клиничким узорцима треба увек узети с резервом. Како се анализа метала у меким или чврстим, некератинским ткивима сматра најпоузданијим начином за расветљавање патогенезе испитиване болести, у оквиру ове студије анализирани су узорци ткива пацијената са дијагностификованим тироидним болестима и резултати су упоређени са контролним ткивима. На тај начин је јасно сагледан металомски профил и истакнут метал (или однос између метала) који може да буде потенцијални кандидат за молекулску основу патофизиолошке промене бенигног

аденома, Хашимотовог тироидитиса, колоидне струме и малигнух тумора тироидне жлезде.

Г. ОБЈАВЉЕНИ РАДОВИ И САОПШЕЊА КОЈА ЧИНЕ ДЕО ДИСЕРТАЦИЈЕ

М21а – међународни часописи од изузетних вредности

A. Stojšavljević, B. Rovčanin, Đ. Krstić, S. Borković-Mitić, I. Paunović, A. Diklić, M. Gavrović-Jankulović, D. Manojlović, Risk assessment of toxic and essential trace metals on the thyroid health at the tissue level: the significance of lead and selenium for colloid goiter disease, *Exposure and Health*, <https://doi.org/10.1007/s12403-019-00309-9> (IF₂₀₁₇ = 4,850).

М21 – врхунски међународни часописи

A. Stojšavljević, B. Rovčanin, Đ. Krstić, S. Borković-Mitić, I. Paunović, I. Kodranov, M. Gavrović-Jankulović, D. Manojlović, Evaluation of trace metals in thyroid tissues: Comparative analysis with benign and malignant thyroid diseases, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109479> (IF₂₀₁₈ = 4,527).

М22 – истакнути међународни часописи

A. Stojšavljević, B. Rovčanin, Đ. Krstić, S. Borković-Mitić, I. Paunović, V. Živaljević, B. Mitić, M. Gavrović-Jankulović, D. Manojlović, Cadmium as main endocrine disruptor in papillary thyroid carcinoma and the significance of Cd/Se ratio for thyroid tissue pathophysiology, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.06.009> (IF₂₀₁₇ = 3,755).

М64 – Саопштења на скуповима од националног значаја штампана у изводу

A. Stojšavljević, J. Mutić, *Disregulation of essential and toxic trace elements in hypothyroidism*, Peta konferencija Mladih hemičara Srbije, Beograd, Srbija, 2017.

A. Stojsavljević, I. Asanović, S. Borković-Mitić, B. Rovčanin, V. Živaljević, I. Paunović, B. Mitić, M. Gavrović-Jankulović, D. Manojlović, *Cadmium as the main endocrine disrupter in papillary thyroid carcinoma*, Osmo konferencija Biohemijskog društva Srbije, Univerzitet u Novom Sadu, 2018.

Д. ПРОВЕРА ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Оригиналност ове докторске дисертације проверена је на начин прописан Правилником о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду (Гласник Универзитета у Београду, бр. 204/22.06.2018.). Помоћу програма *iThenticate*, утврђено је да количина подударача текста износи 5%. Овај степен подударности последица је цитата, личних имена, библиографских података коришћених у литератури, тзв. општих места и података у вези са темом дисертације, као и претходно публикованих резултата истраживања проистеклих из дисертације, што је у складу са чланом 9. овог Правилника.

Стога сматрамо да је докторска дисертација Александра Б. Стојсављевића у потпуности оригинална, као и да су у потпуности поштована академска правила цитирања.

Е. ЗАКЉУЧАК

Комисија је мишљења да резултати докторске дисертације представљају значајан и оригиналан научни допринос у области аналитичке хемије. Комисије је такође мишљења да је кандидат успешно одговорио на све постављене задатке које се односе на ову тему, а што је додатно верификовао са једним научним радом објављеним у међународном научном часопису од изузетних вредности (M21a), једним радом у врхунском међународном часопису (M21) и једним радом у истакнутом међународном часопису (M22), као и са два саопштења на скуповима од националног значаја (M64).

На основу свега изложеног, Комисија предлаже Наставно-научном већу Хемијског факултета, Универзитета у Београду да поднету докторску дисертацију **Александра Б. Стојсављевића**, мастер хемичара, истраживача-сарадника Иновационог центра Хемијског

факултета, Универзитета у Београду под насловом „**Металомика бенигних и малигних обољења тироидне жлезде**“ прихвати и одобри њену одбрану за стицање академског звања доктора хемијских наука.

КОМИСИЈА

др Драган Манојловић, редовни професор (ментор)
Хемијски факултет, Универзитет у Београду

др Марија Гавровић-Јанкуловић, редовни професор (ментор)
Хемијски факултет, Универзитет у Београду

др Славица Борковић-Митић, виши научни сарадник
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду

др Иван Пауновић, редовни професор
Медицински факултет, Универзитет у Београду

др Бранислав Ровчанин, научни сарадник
Центар за ендокрину хирургију, Клинички Центар Србије у Београду

У Београду,
02.08.2019.