

Na osnovu Odluke Vijeća Medicinskog fakulteta o formiranju Komisije za doktorske studije, broj: 392/7 od 21.02.2019. godine a u skladu sa tačkom 3.5 Vodiča za doktorske studije UCG-Centar za doktorske studije, nakon razmatranja ispunjavanja uslova za prijavu teme doktorske disertacije i poštujući princip kopetentnosti, Komisija za doktorske studije dostavlja Vijeću Medicinskog fakulteta

INICIJALNI PRIJEDLOG

sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije

1. Kandidat: **Dr med Tijana Vukadinović**

2. Tema istraživanja: **«Imunohistohemijske karakteristike vaskularizacije i inflamatorne infiltracije nosne sluznice kod pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom»**

3. Komisija za ocjenu prijave doktorske disertacije:

- **Prof. dr Miroslav Radunović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - predsjednik
- **Prof. dr Aleksandra Vuksanović Božarić**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, (mentor)
- **Prof. dr Biserka Vukomanović Đurđević**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu – komentor – član
- **Doc. dr Elvir Zvrko**, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore – član
- **Prof. dr Aleksandar Perić**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu – član

MEDICINSKI FAKULTET
Komisija za doktorske studije

Prof. dr Filip Vukmirović





UNIVERZITET CRNE GORE MEDICINSKI FAKULTET			
Primijeno:	10.05.2022		
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
meo	657		

UNIVERZITET CRNE GORE
Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Tijana Vukadinović
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	20/09
Ime i prezime roditelja	Vidoje Vukadinović
Datum i mjesto rođenja	26.12.1980. Kragujevac, Republika Srbija
Adresa prebivališta	Miljana Vukova 23, Podgorica
Telefon	068558755
E-mail	tijana2612@gmail.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	04.2016.- 10.2018. Vojnomedicinska akademija, Beograd. Specijalizacija iz otorinolaringologije 03.10.2018. godine Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu, Specijalista otorinolaringologije: položila specijalistički ispit sa ocjenom odličan. Završila prvu godinu doktorskih studija i položila sve ispite predviđene nastavnim planom. trenutno Postdiplomske doktorske studije 2004. – 2009. Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet u Podgorici . Osnovne studije 09.03.2009. godine diplomirala na Medicinskom fakultetu u Podgorici, sa ostvarenom ukupnom prosječnom ocjenom 9,58 (devetpedesetosam). U toku studiranja više puta nagrađivana za ostvareni uspjeh Školske 2005/06. godine bila stipendista : -Crnogorske Akademije Nauka i Umjetnosti, školske 2006/07. godine - nagrada stipendijom Univerziteta Crne Gore, za postignute rezultate u toku studiranja, na osnovu člana 26. Statuta Univerziteta Crne Gore. U toku studiranja učestvovala na više međunarodnih studentskih i stručnih kongresa, sa autorskim radovima iz oblasti neurohirurgije i sudske medicine: -45. Kongres studenata medicine i stomatologije Crne Gore, 2004. godine, Budva (rad u cjelosti objavljen u Medicinskom časopisu Srpskog lječarskog društva za 2005. godinu). - „Student's International Congress of medical Sciences“ , 2005. godine, Beograd, Republika Srbija. -Peti naučno- stručni skup "Expertus forensis",2006. Godine, Budva, Crna Gora. -International Medical Student' s Congress", 2006. Godine, Novi

Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije

	Sad, Republika Srbija. -VI naučno –stručni skup "Vještačenja u Crnoj Gori — iskustva zemalja u regionu", 2007, Bar, Crna Gora. -VII Zagreb International Medical Summit", 2007. godine Zagreb, Republika Hrvatska. -„I Arkhangels International Medical Student' s Conference“,2008. godine , Arhangelsku, Rusija. -Svi pomenuti radovi su u vidu apstrakta objavljeni u odgovarajućim Zbornicima. -Prvo mjesto autorskog rada iz oblasti neurohirurgije osvojeno na "I Arkhangelsk International Medical Student Conference“, 2008. godine Rusija. -Nosilac diplome „Vuk Karadžić“ nakon završenog srednjoškolskog obrazovanja- Prva Kragujevačka gimnazija- prirodno- matematički smjer.
Radno iskustvo	02.04.2014. – 29.11.2019. JZU Klinički Centar Crne Gore, Podgorica Klinika za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, specijalista otorinolaringologije. 05.09.2010. – 01.04.2014. JZU Zavod za hitnu medicinsku pomoć Crne Gore , ambulanti i ljekar na terenu. 09.2009. – 06.2016. / 09.2019. – trenutno Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore u Podgorici, saradnik na predmetu Anatomija.
Popis radova	- Vukadinović T., Labus M., Spasić S., Vukomanović Đurđević B., Perić A. Maxillary Sinus Lobular Capillary Hemangioma in a 15 Year-Old Boy. Ear, Nose and Throat Journal 1-4. Article reuse guidelines: sagepub.com/journals-permission DOI:10.1177/0145561321993597 - Vukadinović T., Sotirović J., Pavićević Lj. Neuroendokrini mikrocelularni karcinom gkljana-prikaz slučaja 57th Otorhinolaryngology week. 30 oktobar 2017, Beograd - Perić A., Vukadinović T., Kujundžić T., Labus M., Stoiljkov M., Vukomanović Đurđević B. Choanal polyps in children and adults: 10-year experience from a tertiary care hospital European Archives of Oto-Rhino-Laryngology (2019) 276:107-113 https://doi.org/10.1007/s00405018-5208-9 Published online: 14 November 2018 - Radunović, M, Vuksanović Božarić, A, Radojević, N. & Vukadinović, T. A new anatomical variation of the musculocutaneous and the median nerve anastomosis. June 2013 Folia Morphologica 10.5603/FM.2013.0030
NASLOV PREDLOŽENE TEME	

Na službenom jeziku	Imunohistohemijske karakteristike vaskularizacije i inflamatorne infiltracije nosne sluznice kod pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom
Na engleskom jeziku	Immunohistochemical characteristics of vascularization and inflammatory infiltration of the nasal mucosa in patients with chronic rhinosinuitis
Obrazloženje teme	
Rezultati brojnih studija ukazuju na proces remodelovanja koji obuhvata sluznicu nosne šupljine i paranazalnih sinusa kod pacijenata oboljelih od hroničnog rinosinuitisa. Većina studija ukazuje na hiperplaziju pseudoslojevitog respiratornog epitela, kao i na prisustvo inflamatornog infiltrata u epitelu i subepitelu. Najveći deo inflamatornog infiltrata čine eozinofili, iz kojih se procesom degranulacije oslobađaju enzimi koji lokalno oštećuju epitel, bazalnu membranu, sekundarno dovodeći do njenog zadebljanja, kao i strukture subepitela. Dakle, aktivirani eozinofili oslobađaju citotoksične proteine koji dovode do lezija epitela, zadebljanja bazalne membrane, hiperplazije žlijezda, angiogeneze. Značajna je korelacija između eozinofilne infiltracije epitela i nastalih oštećenja. U subepitelu dolazi do nastanka edema, nakupljanja gustog inflamatornog infiltrata i proliferacije fibroblasta. Upravo, promjene koje u ovoj regiji nastaju na subepitelijalnom nivou sluznice i krvnim sudovima su vrlo rijetko istraživane, iako je poznato da ovakve promjene redovno prate patogenezu hroničnog rinosinuitisa. Prospektivna studija bi obuhvatila četiri grupe ispitanika u obimu od po trideset ispitanika: grupu ispitanika koji boluju od nosne polipoze (hroničnog rinosinuitisa sa nosnim polipima) udružene sa preosetljivošću na nesteroidne anti-inflamatorne lijekove (NSAIL) (tzv. Samterov trijas), grupu oboljelih od nosne polipoze koja nije udružena sa preosetljivošću na NSAIL, grupu oboljelih od hroničnog rinosinuitisa bez nosne polipoze, kao i grupu ispitanika bez anamnestičkih i kliničkih znakova zapaljenja nosne sluznice (kontrolna grupa – zdravi ispitanici). Zdravim ispitanicima će uzorak sluznice srednje nosne školjke biti uziman tokom hirurškog liječenja, lateralne resekcije zida pneumatizovane srednje nosne školjke, učinjen u cilju poboljšanja kvaliteta disanja kroz nos, kao i liječenja rinogene „contact-point“ glavobolje. Sav materijal uzoraka nosne sluznice/nosnih polipa, potreban za patohistološku i imunohistohemijsku analizu će biti dobijen tokom endoskopskog hirurškog liječenja. Svaki od ispitanika će biti procijenjen na osnovu intenziteta nosnih simptoma, a pacijenti oboleli od različitih formi hroničnog rinosinuitisa će biti evaluirani u skladu sa lokalnim (endoskopskim) nalazom i snimcima kompjuterizovane tomografije (KT) paranazalnih sinusa.	
Pregled istraživanja	
Hronični rinosinuitis se definiše kao zapaljenje sluzokože nosa i paranazalnih sinusa, karakterisano sa dva ili više simptoma, među kojima su osjećaj zagušenosti nosa i sekrecija iz nosa, osjećaj bola ili pritiska u predelu lica, smanjenje ili gubitak osjećaja mirisa, i / ili endoskopski nalaz polipa u nosu sa ili bez prisustva sluzavo-gnojnog sekreta u srednjem nosnom hodniku i / ili promjene na nalazu kompjuterizovane tomografije, koje pokazuju otok sluzokože ostiomeatalnog kompleksa i / ili zasjenčenja šupljina paranazalnih sinusa, u periodu dužem od dvanaest nedelja (1-3). U okviru hroničnog rinosinuitisa, pod pojmom „polip“ podrazumijeva se benigni, negranulomski, inflamatorni izrastaj, obložen respiratornom sluznicom, prisutan u šupljini nosa, odnosno paranazalnih sinusa. Ovakve benigne promjene najčešće porijeklo vode od hronično inflamirane sluznice prednjeg etmoida (1). Nosno-sinusna polipoza je prisutna kod oko 20% oboljelih od hroničnog rinosinuitisa. Bolesti koje su često udružene sa nosnom polipozom su alergijski rinitis, astma udružena sa preosetljivošću na NSAIL, cistična fibroza, primarna cilijarna diskinezija. Nosna polipoza je	

rijetka u pedijatrijskoj populaciji. Ukoliko je prisutna uglavnom je udružena sa drugim komorbiditetima kao što je slučaj kod Kartadženerovog sindroma. Inflamatorne nosne polipe karakterišu strukturne promjene epitela i lamine proprije, podsluznice, a ponekad i koštanog tkiva na koje naliježe sluznica, kao i prisustvo zapaljenskog ćelijskog infiltrata. Na osnovu histoloških karakteristika, nosni polipi se mogu klasifikovati kao eozinofilni ili polipi alergijskog tipa, hronični inflamatorni polipi i sero- mukozni, žljezdani polipi (1, 4-7).

Standardna histopatološka verifikacija Hematoksin-Eozin obojenih preseka biopsija (H&E), predstavlja osnovni metod za dijagnostiku nosne polipoze i hroničnog rinosinuzitisa nakon operativnog tretmana. Promjene na sluznici se verifikuju kako na epitelu, tako i u stromi. Laminu propriju inflamatornih nosnih polipa karakteriše edem, izraženo prisustvo eozinofila, ekstenzivna limfocitoza, prisustvo cistično izmijenjenih žlijezda ispunjenih mukusom. U oko 10% nosnih inflamatornih polipa, hronično zapaljenje nije dominantno uzrokovano eozinofilima, već limfocitima i neutrofilima.

Imunohistohemijske analize predstavljaju značajnu kategoriju analiza inflamatornog odgovora u nosnoj polipozi i hroničnom rinosinuzitisu. Primjena specifičnih imunohistohemijskih markera, čija je ekspresija vezana za specifične tkivne i ćelijske promjene u okviru nosne polipoze markira stepen i fazu patofiziološkog događaja. Standardizacija histopatoloških procedura i analiza svjetlosnim mikroskopom čine ove metode korisnim za interpretaciju mehanizma i faze bolesti. Dostupnost rezultata daje mogućnost interdisciplinarnog planiranja tretmana bolesti (1, 6-8).

CD 31 je član superfamilije imunoglobulina. Ima važnu ulogu u transendotelnoj migraciji leukocita. Uključen je u endotelne ćelijsko-ćelijske i ćelijsko-matriksne interakcije. Značajan je u inflamaciji, ektravazaciji leukocita, kao i u angiogenezi. Imunohistohemijski marker CD31 je pan-endotelni marker (20).

CD 34 je međućelijski adhezivni protein i glikoprotein na površini ćelije. Ekspirira se na endotelu, hematopoetskim progenitornim ćelijama, na fibroblastima. Smatra se da CD34+ ćelije imaju ulogu u tkivnim imunološkim procesima, uključujući i u patofiziološke procese u nosnim polipima (1).

Grada eozinofila podrazumijeva prethodno formirane enzimске i neenzimske katjonske proteine, koji se nalaze i selektivno izlučuju iz njihovih velikih sekundarnih (specifičnih) granula. Ovi proteini doprinose funkcijama eozinofila kod upale disajnih puteva, oštećenja tkiva i remodelovanja sluznice disajnih puteva uključujući hiperplaziju glatkih mišića i subepitelnu fibrozu (21). Glavni osnovni protein granula eozinofila (MBP/BMK-13) je protein bogat argininom (23). Studije MBP mRNA su pokazale da se MBP sintetiše iz pre-proforme. Glavni osnovni protein granula eozinofila (MBP1) čini jezgro sekundarnih granula eozinofila. Nedavno je otkriven manje katjonski homolog MBP, nazvan MBPH ili jednostavno, MBP2. Imunofluorescijom je dokazano da je MBP1 prisutan u eozinofilima, bazofilima, i liniji humanih mastocita (HMC1), dok se MBP2 detektuje samo u eozinofilima (25). Ni MBP1 ni MBP2 se ne mogu otkriti ni u jednoj drugoj ćeliji bijele krvne loze periferne krvi. Nivoi MBP2 izmereni u plazmi i serumu su u suštini identični. Ovi rezultati ukazuju da je MBP2 prisutan samo u eozinofilima i da može biti koristan biomarker za bolesti povezane sa eozinofilima (22, 24).

Poznato je da major basic protein, specifičan za eozinofilne, kao i eozinofilni katjonski protein uzrokuju promjene epitela disajnih puteva. Major basic protein uzrokuje nakupljanje jona natrijuma i hlora, što za posljedicu ima akumulaciju molekula vode u epitelnim ćelijama kao i u međućelijskom prostoru i nastanak edema. Koncentracija eozinofilnog katjonskog proteina korelira sa intenzitetom simptoma oboljelih zbog hiperreaktivnosti disajnih puteva (1, 9-11). Prisustvo aktiviranih eozinofila za posljedicu ima oštećenje epitela disajnih puteva, međutim nije dovoljno ispitan njihov uticaj na subepitelijalne strukture, prvenstveno na krvne sudove.

Funkcionalna endoskopska hirurgija sinusa omogućava liječenje oboljelih, uzrokujući minimalnu traumu tkiva i očuvanje zdrave sluzokože, sa ciljem maksimalne drenaže i ventilacije paranazalnih šupljina. Predstavlja optimalnu tehniku hirurškog liječenja nosno-sinusne polipoze (1,13-17).

Cilj i hipoteze

Ciljevi istraživanja:

1. Na osnovu rezultata patohistološke i imunohistohemijske analize uporediti i proceniti stepen povezanosti intenziteta inflamatorne infiltracije epitela i subepitela (lamine proprije) i vaskularizacije subepitela kod pacijenata sa različitim formama hroničnog rinosinuzitisa u odnosu na zdrave ispitanike.
2. Proceniti nivo korelacije imunohistohemijskih i kliničkih parametara koji ukazuju na stepen proširenosti hroničnog zapaljenja.

Hipoteze istraživanja:

1. Pacijenti sa Samterovim trijasom imaju viši stepen vaskularizacije lamine proprije i intenzivniju inflamatornu infiltraciju epitela i subepitela u odnosu na ostale grupe ispitanika.
2. Postoji pozitivna korelacija između stepena vaskularizacije i inflamatorne infiltracije u lamini propriji sa jedne i kliničkih pokazatelja težine hroničnog rinosinuzitisa sa druge strane.

Materijali, metode i plan istraživanja

Istraživanje bi predstavljalo prospektivnu studiju, kojom je planirano da bude obuhvaćeno sto dvadeset ispitanika.

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

Osim kontrole grupe koju bi činili ispitanici kojima je indikovano hirurško liječenje u cilju korekcije anatomskih struktura nosne šupljine, svi ostali bi predstavljali pacijente oboljele od hroničnog rinosinuzitisa. Dvije grupe će biti sačinjene od pacijenata kod kojih je prisutna nosno-sinusna polipoza, od kojih će kod jedne nosna polipoza biti udružena sa Samterovim trijasom, dok će treću činiti oboljeli od hroničnog rinosinuzitisa bez sinonazalne polipoze. Dijagnoza hroničnog rinosinuzitisa će biti postavljena u skladu sa kriterijumima objavljenim u dokumentu EPOS 2012 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) 2012.

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

Osobe mlađe od 18 i starije od 65 godina, trudnice, dojilje, pacijenti sa sistemskim bolestima koje zahvataju nosnu šupljinu i paranazalne sinuse (Wegenerova granulomatoza sa poliangiitisom, Churg-Strauss-ov sindrom i dr.), pacijenti sa hoanalnim polipima i hamartomima nosne šupljine, sa hroničnim gljivičnim rinosinuzitisom, sa urođenim poremećajem mukocilijarnog transporta (cistična fibroza, primarna cilijarna diskinezija), pušači, pacijenti sa prethodnim operacijama paranazalnih sinusa, ispitanici koji su uzimali topikalne i/ili sistemske kortikosteroide, antihistaminike i antibiotike unutar mesec dana pre početka istraživanja.

Varijable koje se mere u studiji:

Nezavisne varijable: dijagnoza hroničnog rinosinuzitisa, prisustvo/odsustvo nosnih polipa, udruženost hroničnog rinosinuzitisa sa preosetljivošću na NSAIL.

Zavisne varijable: stepen imunoekspresije molekula CD31, CD34 i BMK-13 u uzorcima tkiva pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom i zdravih ispitanika, intenzitet nosnih simptoma (skor nosnih simptoma), veličina nosnih polipa procenjena na osnovu endoskopskog pregleda nosne šupljine (endoskopski skor), stepen proširenosti zapaljenja, procenjen na osnovu analize KT snimaka paranazalnih šupljina.

Opis procedura:

Svim ispitanicima će biti preoperativno procenjen intenzitet nosnih simptoma na osnovu upitnika SNOT-22 (Sino-nasal outcome test-22) i VAS (Visual Analog Score-a). Na osnovu preoperativno učinjene KT paranazalnih šupljina u sve tri ravni, kod pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom će biti izračunat Lund-Mackay skor, kojim će objektivno biti procenjen stepen proširenosti bolesti u nosnoj šupljini i paranazalnim sinusima. Preoperativnim endoskopskim

pregledom nosne šupljine će kod pacijenata sa nosnim polipima biti procenjena njihova veličina. Svi pacijenti će biti lečeni endoskopskim pristupom, pri čemu će biti uzeti uzorci sluznice srednjih nosnih školjki, kao i sluznice paranazalnih šupljina/nosnih polipa za patohistološku obradu i imunohistohemijsko bojenje na CD 31, CD 34 i BMK-13. Očekuje se značajno prisustvo degranulisanih eozinofila i značajnija vaskularizacija strome lamine proprie kod pacijenata oboljelih od hroničnog rinosinuzitisa sa sinonazalnom polipozom udruženom sa preosetljivošću na nesteroidne antiinflamatorne lekove.

Upitnik SNOT-22 obuhvata subjektivnu procenu sinonazalnih i nekih opštih simptoma u odnosu na kvalitet života oboljelih. Upitnik obuhvata dvadeset i dva pitanja. Pacijent rangira intenzitet navedenog simptoma od 0 do 5, pri čemu vrijednost 5 predstavlja maksimalno izraženu tegobu. Maksimalni zbir je 110, mada je srednja vrijednost skora za većinu populacije 30.

VAS test je skala rangirana od 0 do 10, u smislu gradacije nazalnih simptoma. Prema EPOS smjernicama iz 2012. godine (8), na osnovu vrijednosti dodijeljene određenom simptomu, rinosinuzitis se klasifikuje kao blag (VAS : 0-3), umjeren (VAS : >3-7), izražen (VAS: > 7-10)

Lund-Mackay score vrednuje nalaz kompjuterizovane tomografije svih paranazalnih šupljina. Vrijednost 0 znači da nema radiološki vidljivih promjena paranazalnih šupljina, vrijednost 1 ukazuje na djelimičnu zasjenčenost paranazalne šupljine, dok vrijednost 2 ukazuje potpunu zasjenčenost. ostiomeatalni kompleks se ocjenjuje vrijednostima 0 ili 2. Konačni skor predstavlja zbir pojedinačnih vrijednosti za maksilarni, sfenoidalni, frontalni sinusa, ostiomeatalni kompleks, kao i prednji i zadnji etmoid zasebno sa desne i lijeve strane.

Opreativni materijal će biti analiziran na Hematoksilin-Eozin obojenim presecim tkiva (H&E) iz parafinskih kalupa, na rezovima debljine 4 mikrometra.

Imunohistohemijska bojenja koja će biti analizirana su CD31, CD34 i BMK-13 u zonama najintenzivnije inflamacije.

Pozitivna imunoreaktivnost na CD 31 će se evidentirati kao membransko bojenje endotelних ćelija u kontinuitetu lumena vaskularnog prostora.

Pozitivna imunoreaktivnost na CD 34 će se evidentirati kao membransko bojenje endotelних ćelija u kontinuitetu lumena vaskularnog prostora.

Odsustvo imunoreaktivnosti će se evidentirati u skladu sa navedenim za ova dva antitela.

Imunoreaktivnost BMK -13 će se evidentirati kao bojenje degranulisanih eozinofila i to: 0 - nema pozitivnih ćelija, stepen 1 - nekoliko pozitivnih ćelija (manje od 5 ćelija), stepen 2 - umeren broj pozitivnih ćelija (5-10 ćelija), stepen 3 - umeren broj pojedinačnih i grupisanih ćelija (5-10 pojedinačnih i grupisanih ćelija), stepen 4 - veliki broj pozitivnih ćelija, uključujući grupisane ćelije (više od 10 ćelija).

Analiza imunohistohemijskih nalaza će se vršiti digitalnim svetlosnim mikroskopom.

Dobijena ocena imunoreaktivnosti će se porediti u odnosu na grupe ispitanika i u odnosu na kontrolnu grupu.

Statistička analiza:

Od parametara deskriptivne statistike biće korišćeni srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija (SD), kao i medijana (i interkvartilni raspon). Provera normalnosti distribucije podataka izvršiće se primenom Kolmogorov – Smirnov testa. U zavisnosti od rezultata ovog testa, statistička značajnost između grupa proveravaće se primenom analiza varijanse za nezavisne grupe (*post hoc* Takijev test) ili primenom Kruskal-Wallis testa (*post hoc* Mann-Whitney test). Pojedine varijable su predstavljene u vidu frekvencija pojedinih obeležija (kategorija) a statistička značajnost rizika biće utvrđena primenom Hi-kvadrat (χ^2) testa. Pirsonova ili Spirmanova korelacija analiza biće upotrebljena za utvrđivanje jačine povezanosti pojedinih parametara. Statistička značajnost razlika procenjivaće se na minimalnom nivou od $p < 0,05$. Kompletan statistička analiza podataka izvršiće se pomoću komercijalnog statističkog

softvera SPSS Statistics 18 (Statistical Package for the Social Sciences, version 18.0, SPSS Inc., Chicago, USA).

Očekivani naučni doprinos

Mali je broj istraživanja koja su u fokusu imala analizu značaja epitelno-stromalnog odnosa u patogenezi hroničnog rinosinuzitisa. Vrlo je mali broj studija koje su se bavile analizom vaskularizacije strome sluznice obolelih od hroničnog rinosinuzitisa, a naročito onih koje su uzele u obzir međusobnu korelaciju gustine eozinofilnog inflamatornog infiltrata i intenziteta vaskularizacije

Do sada je poznato da su medijatori rasta, poput VEGF (vascular endothelial growth factor), angiopoetin-1, angiopoetin-2 značajno povećani u tkivu nosnih polipa. Inflamacija koja je posredovana eozinofilima podrazumijeva prisustvo i oslobađanje katjonskih granula iz citoplazme eozinofila. Kao posljedica dejstva specifičnih proteina prisutno je oštećenje i deskvacija epitela disajnih puteva, uz posljedični edem tkiva. Aktivirani eozinofili oslobađaju jake medijatore zapaljenske reakcije, što uzrokuje dalje napredovanje inflamatornog procesa. Suština istraživanja je dokazati da u okviru remodelovanja sluznice tokom hroničnog zapaljenja posredovanog eozinofilima, dolazi i do promjene na nivou vaskularizacije strome, u smislu izražene angiogeneze. Za razliku od prethodnih studija, koje su bile uglavnom bile fokusirane na intenzitet inflamatorne infiltracije epitela i lamine proprije, ovde će akcenat biti stavljen na procenu stepena vaskularizacije u subepitelu, kao i na moguće korelacije stepena vaskularizacije i kliničkih pokazatelja proširenosti hroničnog rinosinuzitisa. U skladu s tim, procena stepena vaskularizacije i gustine eozinofilne infiltracije strome sluznice obolelih od hroničnog rinosinuzitisa bi mogli poslužiti kao pouzdani pokazatelji težine bolesti i mogli dati smernice za nove modelite konzervativnog i/ili hirurškog lečenja. Sa druge strane, rezultati bi mogli da ukažu na činjenicu da je Samterov trijas ne samo u patofiziološkom i kliničkom, već i u morfološkom smislu sasvim poseban entitet među obolelima od hroničnog rinosinuzitisa. Na taj način će ova studija predstavljati značajan doprinos rezultatima dosadašnjih studija koje su bile usmerene na ispitivanje morfoloških promena nosne sluznice tokom hroničnog zapaljenja.

Spisak objavljenih radova kandidata

- Vukadinović T., Labus M., Spasić S., Vukomanović Đurđević B., Perić A. Maxillary Sinus Lobular Capillary Hemangioma in a 15 Year-Old Boy. Ear, Nose and Throat Journal 1-4. Article reuse guidelines: sagepub.com/journals-permission DOI:10.1177/0145561321993597
- Perić A., Vukadinović T., Kujundžić T., Labus M., Stoiljkov M., Vukomanović Đurđević B. Choanal polyps in children and adults: 10-year experience from a tertiary care hospital European Archives of Oto-Rhino-Laryngology (2019) 276:107-113 <https://doi.org/10.1007/s00405018-5208-9> Published online: 14 November 2018
- Radunović, M, Vuksanović Božarić, A, Radojević, N., Vukadinović, T. A new anatomical variation of the musculocutaneous and the median nerve anastomosis. June 2013 Folia Morphologica 10.5603/FM.2013.0030

Spisak literature

1. Laidlaw TM, Buchheit KM. Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Apr; 124(4): 326–332.
2. Perić A, Vojvodić D, Vukomanović-Đurđević B. Influence of allergy on clinical, immunological and histological characteristics of nasal polyposis. B-ENT 2012;8:25-32.

3. Perić A, Vojvodić D, Baletić N, Radulović V. Chemoattractant levels in nasal secretions as indicators of clinical severity in chronic polypous rhinosinusitis. *Clin Transl Allergy* 2013;3(Suppl 2):O19.
4. Zurak K, Bukovec Ž, Anžić SA, Baudoin T, Kalogjera L. Impact of inflammatory cell activation on nasal hyperreactive response to distilled water nasal provocation. *Acta Clin Croat* 2007;46:151-6.
5. Sun DI, Joo YH, Auo HJ, Kang JM. Clinical significance of eosinophilic cationic protein levels in nasal secretions of patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:981-6.
6. Tieu DD, Kern RC, Schleimer RP. Alterations in epithelial barrier function and host defence responses in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:37-42.
7. Tomassen P, Van Zele T, Zhang N, Perez-Novo C, Van Bruaene N, Gevaert P, Bachert C. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(1):115120. doi: 10.1513/pats.201005-036RN.
8. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology Suppl*. 2012;23:1-229.
9. Nanayakkara JP, Igwe C, Roberts D, Hopkins C. The impact of mental health on chronic rhinosinusitis symptom scores. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(4):13611364. doi: 10.1007/s00405-012-2230-1.
10. Tomljenović D, Pinter D, Kalogjera L. Perceived stress and severity of chronic rhinosinusitis in allergic and nonallergic patients. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(5):398403. doi: 10.2500/aap.2014.35.3774.
11. Shejbal D, Vagić D, Stevanović S, Koić E, Kalogjera L. Impact of posttraumatic stress disorder on sinonasal symptoms and quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:847-852. doi: 10.2147/PPA.S37816.
12. Hoshino M, Nakamura Y and Hamid QA: Gene expression of vascular endothelial factor and its receptors and angiogenesis in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 107: 1034-1038, 2001.
13. Ikeda M, Hosoda Y, Hirose S, Okada Y and Ikeda E: Expression of vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors Flt-1, KDR, and neuropilin-1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis. *J Pathol* 191: 426-433, 2000.
14. Makinde T, Murphy RF and Agrawal DK: Immunomodulatory role of vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 in airway remodeling. *Curr Mol Med* 6: 831-841, 2006.
15. Wittekindt C, Hess A, Bloch W, Sultanie S and Michel O: Immunohistochemical expression of VEGF and VEGF receptors in nasal polyps as compared to normal turbinate mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 259: 294-298, 2002.
16. Benamara A, Nguyen DT, Boulanger N, Arous F, Baumann C, Jankowski R. The role of origin of nasal polyposis in the ethmoidsubcompartments assessed from clinical observation of ninety-four nasal cavities. *Clin Otolaryngol*. 2013;38(5):402-406.2.
17. Saitoh T, Kusunoki T, Yao T, Kawano K, Kojima Y, Miyahara K, Onoda J, Yokoi H, Ikeda K. Relationship between epithelial damage or basement membrane thickness and eosinophilic infiltration in nasal polyps with chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2009;47:275-9.
18. Cheng W, Zheng C, Tian J, Shi G. T helper cell population and eosinophilia in nasal polyps. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:297-301.
19. Tiñana A, Borish L, Steinke J. Eosinophil. In: Önerci TM, Ferguson BJ, editors. *Nasal polyposis: pathogenesis, medical and surgical treatment*. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. p. 35-44.

20. Wimmer R, Leopoldi A, Aichinger M, Wick N, Hantusch B et al. Human blood vessel organoids as a model of diabetic vasculopathy. *Nature*. 2019; 565(7740): 505–510.
21. Squillace DL, et al. Development and application of novel immunoassays for eosinophil granule major basic proteins to evaluate eosinophilia and myeloproliferative disorders. *J Immunol Methods*. 2021. [PubMed PMID: 33689807]
22. Acharya KR and Ackerman SJ (2014) Eosinophil granule proteins: form and function. *The Journal of Biological Chemistry* 289, 17406–17415. – PMC – PubMed
23. Thomas LL, Kubo H, Loegering DJ, Spillard K, Weaver AJ, McCormick DJ, Weiler C, Gleich GJ, Peptide-based analysis of amino acid sequences important to the biological activity of eosinophil granule major basic protein. *Immunology letters*. 2001 Oct 1; [PubMed PMID: 11578692]
24. Plager DA, et al. Major basic protein homolog (MBP2): a specific human eosinophil marker. *J Immunol* 2006 ; [PubMed PMID: 17082653]
25. Lijun Du, Jinhua Shen, John J. Kim, Yunxian Yu, Liqin Ma, Ning Daia. Increased Duodenal Eosinophil Degranulation in Patients with Functional Dyspepsia: A Prospective Study. *Sci Rep*. 2016; 6: 34305.

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	Prof. dr Aleksandra Vuksanović-Božarić	(Potpis) <i>A. Vuksanović-Božarić</i>
Drugi mentor	Prof dr. Biserka Vukomanović Đurđević	(Potpis) <i>B. Vukomanović Đurđević</i>
Doktorand	Tijana Vukadinović	(Potpis) <i>Tijana Vukadinović</i>

IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.

U Podgorici,
15.12.2021

Ime i prezime doktoranda
Tijana Vukadinović — *Tijana Vukadinović*