

**УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
ФАКУЛТЕТ:**

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊА ЛУЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА

Примљено:	2. 9. 2022.	
Орг. јед.	Број	Прилог
		Образац - 2

ferdg



ИЗВЈЕШТАЈ

о ојени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовао комисију: Научно-наставно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, на 9-ој редовној сједници, те Сенат Универзитета на 81.сједници.

Датум именовања комисије: 09.06.2022 године (Научно-наставно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци) ; 07.07.2022 године (Сенат Универзитета у Бањој Луци на 81.сједници).

Број одлуке: 18/3.475/2022 (Научно-наставно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци ; 02/04-3.1395-60/22 (Сенат Универзитета у Бањој Луци).

Састав комисије:

1.	Проф.др Ранко Шкрбић	Редовни професор	Фармакологија, токсикологија и клиничка фармакологија
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци		Предсједник
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
2.	Проф.др Милан Симатовић	Редовни професор	Општа и абдоминална хирургија
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, и у Универзитетској клиничкој центру Републике Српске		Члан
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
3.	Проф.др Никица Грубор	Ванредни професор	Општа и абдоминална хирургија са анестезиологијом
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Медицински факултет Универзитета у Београду, и Прва хируршка клиника за дигестивну хирургију Клинички центар Србије		Члан

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Име, име једног родитеља, презиме: Велимир, Војислав, Шкрбић

1. Датум рођења: 27.11.1973. год. Мјесто и држава рођења: Бања Лука / Босна и Херцеговина

II.1 Основне студије

Година уписа: 1993 гол. Година завршетка: 2001 гол. Просјечна оцјена током студија: 9.1

Универзитет: У Бањој Луци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Медицина

Звање: доктор медицине

II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа: 2006/07 Година завршетка: 2014 гол. Просјечна оцјена током студија: 10

Универзитет: у Бањој Луци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Медицина

Звање: Магистар медицинских наука

Научна област: Хирургија

Наслов завршног рада: Хируршко лијечење метастаза колоректалног карцинома на јетри

II.3 Докторске студије

Година уписа: 2018/19 гол.

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Биомедицинске науке

Број ЕЦТС до сада остварених:

120

Просјечна оцјена током студија:

9.3

II.4 Приказ научних и стручних радова кандидата

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија ¹
1.	<p>Велимир Шкрбић, Милан Симатовић, Југослав Ђери, Горан Јањић, Славиша Михајловић, Хируршко лијечње метастаза колоректалног карцинома у јетри. Часопис друштва доктора медицине Републике Српске, година: 47, Број 1, Април 2016 године, стр. 7-10.</p> <p>Škrbić Velimir, Milan Simatović, Jugoslav Đeri, Goran Janjić, Slaviša Mihajlović , Surgical Treatment of Colorectal Cancer Metastasis, Scr Med 2020 Jun; 51 (2): 100-9.</p>	Научни часопис националног значаја
<i>Кратак опис садржине:</i>		
<p>Циљ рада био је доказати да анатомска ресекција јетре представља методу избора при хируршком третману колоректалних јетрених метастаза у односу на метастазектомијске операције. Испитивање је спроведено на 70 пацијената. Код пацијената у првој групи радила се метастазектомија која се састојала од одстрањења метастаза и околног јетреног паренхима на више од 1 центиметар техником Kelly-crysis или Ligasure апаратом. Код болесника у другој групи рађена је анатомска ресекција јетре приликом које се одстранила метастаза и припадајући анатомски сегмент или секција, односно половица јетре у зависности од броја и локализације метастаза. Резултати су били, средња вриједност за прву групу свеукупног преживљавања била је 36 мјесеци са стандардном девијацијом од 4-8 мјесеци. Средња вриједност свеукупног преживљавања код пацијнета друге групе била је 36 мјесеци са стандардном девијацијом од 2,6 мјесеци. Средња вриједност преживљавања без болести у првој групи била је 18 мјесеци са стандардном девијацијом од 2,22 мјесеца. У другој групи средња вриједност преживљавања без болести била је 22 мјесеца са стандардном девијацијом од 0,74 мјесеца. Закључак је да је свеукупно преживљавање код обе врсте операција било идентично и износило 36 мјесеци. Интервал без болести код анатомских ресекција износило је 22 мјесеца, док је код метастазектомијских операција било 18 мјесеци. Из свга наведеног може се закључити да хирургија представља основну и незамјењиву методу лијечења јетрених метастаза карцином дебelog цријева.</p>		
<i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i>		
ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	<p>Здравко Марић, Озрен Кордић, Шкрбић Велимир, Стакић Игор, Марић Нина. Синхрона ресекција јетрених метастаза и карцинома ректума ALPPS техником, Scr med 2016 Apr; 47 (1): 73-1.</p>	Научни часопис националног значаја

Кратак опис садржине:

ALPPS (Associating liver and portal vein partition ligation for staged hepatectomy) је двостепена

¹ Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публиковању научних публикација („Службени гласник РС“, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС“, бр. 102/14).

куративна хепатектомија која има индикацију када је будући остатак јетре , тзв. Futur liver remnant неадекватан (FLR). Код ALPPS операције потребно је урадити потпуно раздавање болесног од здравог паренхима јетре са потпуним искључењем венске уз презервацију артериске циркулације. У раду је приказан 63-годишњак са верификованим карциномом ректума и великим метастазом у јетри код којег је ALPPS техником урађена симултана ресекција карцином ректума и јетрене метастазе са клинички добрым резултатом. Комплетно је раздвојена БЈ (болесна јетреа) и FLR уз подвезивање порталне вене на страни тумора са надом да ће се десити хипертрофија FLR и да ће колоректална анастомоза бити суфицијентна. Послије холецистектомије и ресекирања свих хепатичних аксесорних вена приступило се дисекцији порталних структура. Десне јетрене артерије и десни жучни канал су презервирани а десна портална вена је лигирана. Паренхим јетре је на граници здравог и болсног раздвојен техником Kelly-crash. Трансверзалне средње јетрене вене и њихове гране су клипсане и ресекиране а главна хепатична вена презервирана (ALPPS 1). Исти хируршки тим је извршио десну хепатектомију 11 постоперативног дана (ALPPS 2). FLR је био знатно увећан и нормалне боје. Урађена је десна хепатектомија. Пацијент је отпуштен 21 постоперативног дана. Имао је адјувантну цититерапију . Приликом контроле након 14 мјесеци болесник је био без знакова локално рецидива и/или метастаза. Аутори су урадили синхрону ресекцију јерене метастазе и карцином ректума ALPPS техником само четири дана након објаве о извођењу такве операције у свијету . Ово је први објављени случај у свијету да је исти хируршки тим урадио и ресекцију карцином ректума и ресекцију јетрене метастазе ALPPS техником.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	Југослав Ђери, Симатовић Милан, Велимир Шкрбић, Михајловић Славиша: <i>Компликације протективне илеостоме након креираних ниских колоректалних анастомоза</i> , Scr Med 2016 ,Apr; 47 (1): 11-5	Научни часопис национал ног значаја

Кратак опис садржине:

Протективна илеостома је процедура која се све више користи креира након креирања ниске колоректалне анастомозе, након операције ниског карцинома ректума. Протективна илеостома је процедура која у мањој мјери утиче на спречавању дехисценце колоректалне анастомозе , али она има много већи значај у смањењу тежине компликација које настају након дехисценце колоректалне анастомозе. Међутим само креирање као и затварање протективне илеостоме праћени су одређеним компликацијама. Циљ ове студије је био да се унутар испитиваног узорка од 42 пацијента утврди учесталост и тежина компликација илеостоме те оправданост њеног креирања. У истраживање је било укључено 42 пацијента код којих је након ниске колоректалне анастомозе креирана протективна илеостома. Просјечна старост пацијента бил а је 64,38 године са стандардном девијацијом од 9,63 године. Најмлађи пациент је имао 36 година а најстарији 77 година. Заступљеност пацијената по полу била је 29 (69%) пацијентат мушких пола и 13 (31%) пацијената женског пола. Током студије код пацијената је праћена функција креiranе илеостоме те компликације повезане са креираном илеостомом, а затим и потреба за хируршким третманом као и период до потапања илеостоме. Од укупног броја посматраних пацијената код њих 8 (19 %) јавиле се компликације илеостоме, а код 34 (81 %) пацијената није било компликације. Од укупног броја насталих компликација само је код 2 (4,8%), пацијента била потреба за поновљеним хируршким третманом. Код 1 (2,4 %) пацијента илеостома је остала трајно. Ова студија је показала да су протективне илеостоме након креирања ниских колоректалних анастомоза праћене низим бројем компликација. Настале компликација се успјешно збрињавају конзервативним третманом , а само ријетко захтјевају поновљене хируршке третмане.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	Јаничић Д, Гулић Б, Рольић З, Шкрбић В. Хируршки третман трауматског покретног капка (Surgical treatment of traumatic flail chest); Medical Journal (2014), Vol.20, No2, 134-135.	Научни часопис национал ног значаја

Кратак опис садржине:

Трауматски покретни капак је сегмент грудног зида, који настаје вишеструким преломима или сепарацијом коштаник структура (најмање три ребра серијски преломљена ил одовојена у двије фрактурне линије). Овакве повреде су најчешће у склопу политрауме. Циљ рада је приказати терапијске предности хируршког третмана (оперативна стабилизација), покретног капка.Петроспективном анализом обрађени су пацијенти опеерисани на Клиници за торакалну хирургију КЦ Бања Лука у периоду од 01.12.1997-31.12.2012 године.Резултати: у петнаестогодишњем периоду у Клиници за торакалну хирургију КЦ Бања Лука оперативно су третирана 35 пацијента са трауматским покретним капком средње животне доби од 47.42 године.Просјечно трајање хоспиализације је 15 дана.Преживљавање у групи опеерисаних је 91.43%.Закључак: уколико конзервативне мјере као што су унутрашња стабилизација , примјена аналгетика, антибиотика, оксигенотерапије и тоалете дисајних путева не доведу до стабилизације дисајне функције оперативна стабилизација зида грудног коша је неопходна.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Да ли кандидат испуњава услове?

ДА

НЕ

III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРА

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):

Доц. др Зоран Г. Алексић

Лични подаци:

Зоран /Гостимир/ Алексић рођен у Јошавци, Општина Челинац 20.09.1962. године. Основну школу завршио у Јошавци, Гимназију у Бањалуци. Дипломирао на Медицинском факултету Универзитет у Бањалуци 1988 године. У Дому Здравља Челинац био запослен до 1992. године. Од 1992 године запослен у Универзитетском клиничким центру Републике Српске.

Образовање и квалификације:

Специјалистички испит из опште хирургије положио 1996. године на Војномедицинској Академији у Београду. Постдипломске студије уписао на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци 2003. године и положио све испите. Одбранио магистарски рад на тему „Истраживање хируршког лијечења колоректалног карцинома у хитном и редовном оперативном програму“ на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци 2008. године. Од полагања специјалистичког испита ангажован као стручни сарадник на предмету Хирургија на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци, након тога изабран за вишег асистента на истом предмету.

Докторску дисертацију под називом „Утицај индивидуалног хируршког исусства на учсталост дехисцијенције коло-ректалне анастомозе послије предње ресекције ректума код обольелих од ректалног карцинома“ одбранио 2018. године на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу. Запослен у Клиници за општу и абдоминалну хирургију УКЦ РС од 1992. године, тренутно ради као начелник клинике. Одлуком Сената Универзитета у Бањалуци од 31.01.2019. године изабран у звање доцента за ужу научну област Хирургија.

Учествује у извођењу наставе студената медицине, здравствене његе и стоматологије на предмету Хирургија на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци.

Учествовао на више конгреса у земљама у окружењу, као и на усавршавањима из области абдоминалне хирургије, лапароскопије и ендоскопије.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Алексић З.:Превенција колоректалног карцинома као научни изазов. Зборник радова ,Међународни научни скуп:Улога и значај науке Савременом друштву,Бања Лука децембар 2007.,252-267
2.	М.Станишић, З. Марић, О. Кордић, З. Алексић, Д. Костић, Б. Кривокућа: Колоректални карцином; Scriptamedica 2007; 1 (1 Suppl), Први конгрес Доктора медицине Републике Српске * The First Congress of Medical Doctors of the Republic of Srpska, Теслић, 2007.
3.	Аћимовац П., Алексић З., Кривокућа Б.:Ресектабилност тумора панкреаса Преживљавање и квалитет живота,XX Конгрес хирурга Југославије са Међународним учешћем, Златибор 17-21 мај 1998.

4.	Станишић М., Жигић Б., Марић З., Костић Д., Симатовић М., Кордић О., Алексић З., Иванишевић В.; Ратне повреде ректума-неодложни поступак и Репарација. <i>ActaChirurgica</i> . 1:79, 1994.
5.	Д.Костић,О.Кордић,З.Марић,Ј.Ћулум,З.Алексић,Д.Томић,Г.Јањић;Total embolectomy as life saving procedure in treatment toxic megacolon case report,Међународна хируршка недеља CPC 2009,Аделаиде,Аустралија,6-10 септембар,2009
6.	Марић З,Кордић О,Алексић З,Кецман Г,Симатовић М,Стакић И,Марић Н,:Днаестогодишњи резултати лијечења гастроинтестиналног стромалног тумора (ГИСТ) регије Бањалука,10 конгрес друштва дигестивних хирурга Хрватске,јун,12-15,2013,Опатија/Ријека,Хрватска
7.	Марић З,Кривокућа Б,Костић Д,Симатовић М,Брстило С,Марић Н,Алексић З,Марошљевић Г,:Почетни резултати хируршког лијечења карцинома ректума примјеном Шведског протокола,3.конгрес доктора медицине Републике Српске, 7-10.новембар 2013 Спа Врућица,Теслић
8.	Алексић З,Костић Д,Марић З,Симатовић М,Стакић И,:Учесталост и резултати лијечења колоректалног карцинома у два временска периода-оригинални научни рад,Седми међународни конгрес „Екологија,здравље,спорт“,Бањалука,21-23.05.2015 год.
9.	Костић Д,Алексић З,Марић З,Симатовић М,Стакић И,:Истраживање хируршког лијечења карцинома гуштераче у ЈЗУКлинички центар Бањалука,-научни рад, Седми међународни конгрес „Екологија,здравље,спорт“,Бањалука,21-23.05.2015 год.
10.	Ћулум Ј.,Марић З.,Симатовић М.,Кордић О.,Кривокућа Б.,Алексић З.:Хируршке методе хемостазе у терапији крваљења из горњих сегмената гастринтестиналног система.Спр Мед 31 (2):71-75,2000
11.	Тркуља Н.,Станишић М.,Марић З.,Аћимовац П.,Ћулум Ј.,Кордић О.,Симатовић М.,Алексић З.,Кривокућа Б.,Регода М.,Гузијан С.,Кековић В.:Избор оперативне методе у лијечењу препонских кила одраслих.Први конгрес хернилога Србијеи Црне Горе,Нишка Бања,Септ.2005
12.	Предраг М.Грубор:Хирургија и њега хируршког болесника,;ЦИБИД,Медицински факултет Универзитета у Бањалуци,2008 Мр.сц.др Зоран Алексић,специјалиста опште хирургије аутор следећих поглавља: -Хирургија билијарног система

	<ul style="list-style-type: none"> -Хирургија танког цријева и црвулька -Хирургија дебелог цријева и ректума -Проктологија -Хирургија тумора -Постоперативне компликације
13.	<p>13. Алексић З, Вуловић М, Милошевић Б, Цветковић А, Томић Д, Тркуља Н et al. Утицај индивидуалног хируршког волумена на ране постоперативне исходе после ресекције ректума због карцинома. Војносанитетски преглед 2017; DOI: 10.2298/VSP171020187A M23</p>
14.	<p>Алексић З, Стојадиновић И, Живановић-Маужић И, Јеремић Д, Радуновић А, Миленковић З, Стојковић А, Станковић и , Вуловић М. Treatment of subacute osteoporotic vertebral compression fractures with percutaneous vertebroplasty—a case report. Vojnosanit preg 2017 OnLine-First Issue 00, Pages: 37-37; DOI: 10.2298/VSP170130037A</p>
15.	<p>Вуловић М, Живановић-Маужић И, Јеремић Д, Ђоновић Н, Радуновић А, Јовановић М, Вилошевић Б, Алексић З, Станковић И, Војиновић Р. MDCT estimation of prevalence and anatomic characteristics of sternal body foramen in population of central Serbia. Vojnosanit Preg DOI: 10.2298/VSP170321084V</p>

КОМЕНТОР ДИСЕРТАЦИЈЕ



Проф. др Милош П. Стојиљковић

Биографија и библиографија

I – Лични подаци

Име и презиме: Милош П. Стојиљковић

Позиција: Редовни професор фармакологије, токсикологије и клиничке фармакологије и руководилац II и III циклуса, **Медицински факултет, Универзитет у Бања Луци, Бања Лука, Република Српска**

Адреса: Ул. Ранка Шипке 78б, 78000 Бања Лука, Република Српска

Телефон: +387-66-917993

Email адреса: milos.stojiljkovic@med.unibl.org

Држављанство:	Србије Републике Српске (БиХ)
Пол:	Мушки
Брачно стање:	ожењен, двоје деце

II – Обрзовање

- **Executive MBA, University of Sheffield.** Диплома из маркнинга додељена 2014.
- **Postdoctoral Fellow, Division of Clinical Pharmacology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA** (1 October 1999 – 15 November 2000, mentor Dr Brent M. Egan, Professor of Pharmacology & Medicine, MUSC)
- **Доктор наука** из клиничке фармакологије, Војномедицинска академија, Београд, Србија. Додељена: децембра 1996.
- **Специјализација** из клиничке фармакологије, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Србија. Специјалистичка диплома додељена: јан.1992.
- **Магистар наука** из експерименталне фармакологије, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Србија. Додељено: јуна 1991.
- **Обавезни лекарски стаж** окт. 1984-јан. 1986, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Србија
- **Доктор медицине** – Медицински факултет, Универзитет у Београду, Србија. Додељена: септ. 1984.

III – Професионалне вештине и квалификације

Поља експертизе:

- Токсикологија
- Експериментална и клиничка фармакологија
- Фармакоекономија

Докази професионалне експертизе:

- Специјалистичка диплома из клиничке фармакологије
- Постдокторско усавршавање из клиничке фармакологије
- Тренинг курс из фармакоекономског моделовања, MEDRAT – Медицинско друштво за рационалну фармакотерапију, Крагујевац, Србија, 7-12. мај 2013.
- ICH E6 GCP Training for Investigators and Site Personnel, Version 1.0 фебруар 2015, завршен 5. фебруара 2016.

Компјутерске вештине:

- Добро радно знање програма из пакета MS Office (MS Word, MS Excel, MS PowerPoint, MS Access)

IV – Преглед релевантног радног искуства

Садашње позиције

Од јан. 2022.	Fellow, International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS)
Од јан. 2022.	Member, Executive Council, European Section of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS-ES)
Од окт. 2020.	Продекан за научноистраживачки рад и последипломску наставу, Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, Бања Лука, Република Српска
Од мар. 2019.	Associate Editor, <i>Drug and Chemical Toxicology</i>
Од avg. 2018.	Главни уредник, <i>Scripta Medica</i>, Бања Лука, Република Српска
Од нов. 2017.	Редовни професор фармакологије, токсикологије и клиничке фармакологије, Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, Бања Лука, Република Српска
Од окт. 2016.	Руководилац Докторских студија, Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, Бања Лука, Република Српска

Професионално искуство

Март 2009.-Сеп. 2018.	Редовни професор фармакологије, токсикологије и клиничке фармакологије, Медицински факултет у Фочи, Универзитет у Источном Сарајеву, Фоча, Република Српска
Дец. 2004-мај 2006.	Клинички фармаколог, Odense University Hospital, Оденсе, Данска
Окт.2001-феб. 2005.	Ванредни професор клиничке фармакологије, Медицински факултет, Војномедицинска академија, Београд, Србија
Септ. 1999-нов. 2004.	Начелник, Одељење за експерименталну токсикологију и фармакологију, Медицински факултет, Војномедицинска академија, Београд, Србија
Окт. 1997-март 2009.	Хонорарни професор фармакологије, токсикологије и

	клиничке фармакологије, Медицински факултет у Фочи, Универзитет у Источном Сарајеву, Фоча, Република Српска
Окт. 1997-Окт. 2001.	Доцент клиничке фармакологије, Медицински факултет, Војномедицинска академија, Београд, Србија
Јан. 1986-септ. 1999.	Разне истраживачке позиције у Одељење за експерименталну токсикологију и фармакологију, Медицински факултет, Војномедицинска академија, Београд, Србија
<u>Друго искуство</u>	
Јан. 2007-дец. 2011.	Члан Извршног комитета, European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT)
Од авг. 2009.	Члан, British Pharmacological Society
Март 2005-мај 2006.	Експерт за фармакологију и токсикологију, АЛИМС, Београд, Србија
Феб. 2003-мај 2005.	Члан савета, European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT)
Јун 2002-феб. 2005.	Члан Етичког одбора, Војномедицинска академија, Београд, Србија
Јан. 1999-феб. 2005.	Члан Експертске групе, Национални центар за праћење нежељених ефеката лекова, Београд, Србија
Од апр. 2004.	Члан, Немачко фармаколошко друштво
Јан. 2002-јан. 2003.	Председник, Комисија за лекове, Војномедицинска академија, Београд, Србија
Апр. 1998-Јун 2002.	Секретар Етичког одбора, Ethics Committee, Војномедицинска академија, Београд, Србија

V – Публикације

Одабране публикација (од укупно 250):

1. Bajic Z, Sobot T, Skrbic R, **Stojiljkovic MP**, Ponorac N, Matavulj A, Djuric DM. Homocysteine, Vitamins B6 and Folic Acid in Experimental Models of Myocardial Infarction and Heart Failure-How Strong Is That Link? *Biomolecules*. 2022 Apr 1;12(4):536. doi: 10.3390/biom12040536.
2. Knežević D, Petković M, Božić L, Miljuš N, Mijović B, Aćimović J, Djaković-Dević J, Puhalo-Sladoje D, Mašić S, Spaić D, Todorović N, Pilipović-Broćeta N, Petrović V, Bokonjić D, **Stojiljković MP**, Škrbić R. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies

- among primary healthcare workers in the Republic of Srpska, Bosnia & Herzegovina: A cross-sectional study. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2022 Feb 14. doi: 10.1556/030.2022.01706.
3. Grabež M, Škrbić R, **Stojiljković MP**, Vučić V, Rudić Grujić V, Jakovljević V, Djuric DM, Suručić R, Šavikin K, Bigović D, Vasiljević N. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyphenols on the outcomes of inflammatory factors and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Feb 11;23(2):57. doi: 10.31083/j.rcm2302057.
 4. Prtina A, Rašeta Simović N, Milivojac T, Vujnić M, Grabež M, Djuric D, **Stojiljković MP**, Soldat Stanković V, Čolić MJ, Škrbić R. The Effect of Three-Month Vitamin D Supplementation on the Levels of Homocysteine Metabolism Markers and Inflammatory Cytokines in Sera of Psoriatic Patients. *Biomolecules*. 2021 Dec 11;11(12):1865. doi: 10.3390/biom11121865.
 5. Maksimović ŽM, Jović-Stošić J, Vučinić S, Perković-Vukčević N, Vuković-Ercegović G, Škrbić R, **Stojiljković MP**. Acute organophosphate and carbamate pesticide poisonings - a five-year survey from the National Poison Control Center Of Serbia. *Drug Chem Toxicol*. 2021 Dec 7:1-9. doi: 10.1080/01480545.2021.2012481.
 6. Suručić R, Travar M, Petković M, Tubić B, **Stojiljković MP**, Grabež M, Šavikin K, Zdunić G, Škrbić R. Pomegranate peel extract polyphenols attenuate the SARS-CoV-2 S-glycoprotein binding ability to ACE2 Receptor: In silico and in vitro studies. *Bioorg Chem*. 2021 Sep;114:105145. doi: 10.1016/j.bioorg.2021.105145.
 7. Vidović S, Škrbić R, **Stojiljković MP**, Vidović V, Bećarević J, Stojsavljević-Šatara S, Maksimović N. Prevalence of five pharmacologically most important *CYP2C9* and *CYP2C19* allelic variants in the population from the Republic of Srpska in Bosnia and Herzegovina. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2021 Jun 28;72(3):129-134.
 8. **Stojiljković MP**, Škrbić R, Jokanović M, Kilibarda V, Bokonjić DR, Maksimović M. Effects of memantine and its metabolite Mrz 2/373 on soman-induced inhibition of acetylcholinesterase in vitro. *Chem Biol Interact*. 2021 Jun 1;342:109463. doi: 10.1016/j.cbi.2021.109463.
 9. Suručić R, Tubić B, **Stojiljković MP**, Djuric DM, Travar M, Grabež M, Šavikin K, Škrbić R. Computational study of pomegranate peel extract polyphenols as potential inhibitors of SARS-CoV-2 virus internalization. *Mol Cell Biochem*. 2021 Feb;476(2):1179-1193.
 10. Grabež M, Škrbić R, **Stojiljković MP**, Rudić-Grujića V, Paunović M, Arsić A, Petrović S, Vučić V, Mirjanić-Azarić B, Šavikin K, Menković N, Janković T, Vasiljević N. Beneficial effects of pomegranate peel extract on plasma lipid profile, fatty acids levels and blood pressure in patients with diabetes mellitus type-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Funct Foods* 2020;46:103692. DOI:[10.1016/j.jff.2019.103692](https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103692).
 11. Ljubojević G, Mastikosa M, Dostanić Došenović T, Novaković Bursać S, Tomić N, Talić G, Škrbić R, **Stojiljković MP**. Drug utilisation trends in a physical rehabilitation hospital. *Vojnosanit Pregl* 2019;76(12):1261–7.
 12. Jokanović M, Šegrt Z, **Stojiljković MP**, Ristić D, Kovač B. Organophosphate-induced delayed polyneuropathy in man: clinical presentation, mechanisms and treatment. *Am J Rare Disord Diagn Ther* 2019;2(1):008-011.
 13. Simonović Babić J, Bojović K, Fabri M, Cvejić T, Svorcan P, Nožić D, Jovanović M, Škrbić R, **Stojiljković MP**, Mijailović Ž. Real-life data on the efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + dasabuvir + ribavirin in the patients with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection in Serbia. *Vojnosanit Pregl* 2019;76(5):531–6.

14. Škrbić R, Vujković Z, **Stojiljković MP**, Gajanin R, Bokonjić D, Komić J. Efficacy and safety of low-dose versus standard-dose alteplase regimens in patients with acute ischaemic stroke. Psychiatr Danub 2019 Mar;31(Suppl 1):32-8.
15. **Stojiljković MP**, Škrbić R, Jokanović M, Bokonjić D, Kilibarda V, Vulović M. Prophylactic potential against soman poisoning in rats. Toxicology 2019 Mar 15;416:62-74.
16. **Stojiljković MP**, Škrbić R, Jokanović M, Kilibarda V, Bokonjić D, Vulović M. Efficacy of antidotes and their combinations in the treatment of acute carbamate poisoning in rats. Toxicology 2018;408:113-24.
17. Škrbić R, **Stojiljković MP**, Ćetković SS, Dobrić S, Jeremić D, Vulović M. Naloxone antagonizes soman-induced central respiratory depression in rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2017 Jun;120(6):615-20.
18. Jokanovic M, **Stojiljkovic MP**. Current understanding of the application of pyridinium oximes as cholinesterase reactivators in treatment of organophosphate poisoning. Eur J Pharmacol 2006;553:10-7.
19. Antonijević B, **Stojiljković MP**, Bokonjić D, Vucinić S. Antidotal effect of combinations obidoxime/HI-6 and memantine in mice poisoned with soman, dichlorvos or heptenophos. Vojnosanit Pregl 2011 Dec;68(12):1033-40. Serbian.
20. Antonijevic B, **Stojiljkovic MP**. Unequal efficacy of pyridinium oximes in acute organophosphate poisoning. Clin Med Res. 2007 Mar;5(1):71-82. Review.
21. **Stojiljkovic MP**, Zhang D, Lopes HF, Lee CG, Goodfriend TL, Egan BM. Homodynamic effects of lipids in humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001 Jun;280(6):R1674-9.
22. **Stojiljkovic MP**, Lopes HF, Zhang D, Morrow JD, Goodfriend TL, Egan BM. Increasing plasma fatty acids increases F2-isoprostanes in humans: implications for the cardiovascular risk factor cluster. J Hypertens 2002 Jun; 20(6):1215-21.
23. Lopes HF, **Stojiljkovic MP**, Zhang D, Goodfriend TL, Egan BM. The pressor response to acute hyperlipidemia is enhanced in lean normotensive offspring of hypertensive parents. Am J Hypertens 2001 Oct;14(10):1032-7.
24. Lopes HF, **Stojiljkovic MP**, Zhang D, Goodfriend TL, Egan BM. Moderate sodium restriction enhances the pressor response to hyperlipidemia in obese, hypertensive patients. J Clin Hypertens 2002 May-Jun;4(3):173-80.
25. Lopes HF, Morrow JD, **Stojiljkovic MP**, Goodfriend TL, Egan BM. Acute hyperlipidemia increases oxidative stress more in African Americans than in white Americans. Am J Hypertens 2003 May;16(5b Pt 1):331-6.
26. Ljubunčić P, **Stojiljković MP**, Winterhalter-Jadrić M, Mujić F, Vidović Z. The effect of calcium antagonists on the cardiotoxic effects of isoprenaline in rats. Vojnosanit Pregl. 1992 Jul-Aug;49(4):305-11. Serbian.

Да ли ментор испуњава услове?

ДА

НЕ

IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

Утицај ендогеног водоник-сулфида на факторе инфламације, оксидативног стреса и дисфункције ендотела у експерименталном моделу сепсе

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

IV.2 Предмет истраживања

Сепса, тешка сепса и септични шок су упална стања која настају због системске бактеријске инфекције. Велика инциденца и број смрт од сепсе представља основу за многа истраживања. Предмет овог истраживања је утицај водоник-сулфида на факторе инфламације, оксидативног стреса и дисфункције ендотела у експерименталном моделу сепсе (модел стент перитонитиса усходног дијела дебelog цријева енгл. *colon ascendens stent peritonitis*, CASP), где ће се као експерименталне животиње користити мужјаци пацова соја *Wistar albino*.

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

IV.3 Најновија истраживања познавања предмета дисертације на основу изабране литературе са списком литературе

Сепса, тешка сепса и септични шок су упална стања која настају због системске бактеријске инфекције. Најчешћи узрочници су грам–негативни организми, стафилококи и менингококи (1).

Сепса означава системску инфекцију праћену реакцијом тзв. синдрома системског упалног одговора (енгл. *systemic inflammatory response syndrome* = SIRS). SIRS представља акутну упалну реакцију са системским манифестијама узровану ослобађањем у крвоток бројних ендогених посредника упале. Тешка сепса је сепса праћена знацима затајивања барем једног органа.

Септички шок представља тешку сепсу уз хипоперфузију органа и хипотензију која слабо реагује на почетну надокнаду течности.

Етиологија

Највећи број случајева септичног шока узрокују болнички стечени грам–негативни бацили или грам–позитивни коки а чест је код имунокомпромитованих и хроничних болесника. Предиспонирајући фактори су дијабетес, цироза, леукопенија, посебно у склопу малигне болести или (поли)хемиотерапије, инвазивне направе укључујући ендотрахеалне тубусе, васкуларне или уринарне катетере, дренове и друге стране материјале, те раније лијечење антибиотицима или кортикостероидима. Честа улазна врата инфекције су плућа, мокраћни, билијарни или дигестивни тракт.

Патофизиологија

Патогенеза септичног шока није у потпуности разјашњена. Упални подражај (нпр. бактеријски токсин) потиче производњу противупалних медијатора, укључујући фактор туморске некрозе алфа (TNF-α) и IL-1. Ти цитокини узрокују атхезију неутрофила за ендотел, активирају систем коагулације крви што доводи до стварања микротромба. Они такође доводе до ослобађања бројних

других медијатора, укључујући леукотриене, липооксигеназу, хистамин, брадикинин, серотонин и IL-2. Њима се супротстављају анти-инфламаторни фактори као што су IL-4 и IL-10, што резултује механизmom негативне повратне спреге (10). У почетку, артерије и артериоле се шире, смањујући укупни периферни отпор крвних судова и минутни волумен срца се повећава. Тада стадијум се назива "топли шок". Касније минутни волумен може да се смањи, крвни притисак опада (са или без повећања периферног отпора) и јављају се типични знакови шока.

Чак и у стању повећаног минутног волумена вазоактивни фактори узрокују да крв заобилази капиларну мрежу (дистрибутивни учинак). Слаб проток кроз капиларе због овог шанта и зачепљење капилара микротромбима смањују допрему кисеоника и ремети одстрањивање угљен-диоксида и штетних материја. Смањена перфузија узрокује дисфункцију и понекад инсуфицијенцију једног или више органа, укључујући бубреже, плућа, јетру, мозак и срце (11). Може се развити и коагулопатија због интраваскуларне коагулације и потрошње главних фактора коагулације, те обилне посљедичне фибринолизе, а најчешће због комбинације једног и другог. За уклањање инфекције потребни су проинфламаторни цитокини и активација микробицидних одговора, међутим прекомјерна сигнализација путем *toll-like receptor* 4 (TLR4) може да изазове синдром системског инфламаторног одговора (SIRS) (12). Основу патофизиологије SIRS-а чини цитокинска олуја, јер у неком тренутку борбе против штетног агенса долази до стварања позитивне повратне спреге између цитокина и имуних ћелија које их продукују. Системски проинфламаторни одговор укључује активацију више путева, укључујући цитокине, систем коагулације крви, систем комплемента и ослобађање протеина акутне фазе; док су најважније ћелијске компоненте леукоцити и ендотелне ћелије (8). Као посљедица покретања неконтролисаног SIRS-а настаје прогресивни поремећај функције два или више органских система, тзв. синдром мултиорганске дисфункције (*multiple organ dysfunction syndrome*, MODS), који представља најтежу форму неповољног тока сепсе и који је у основи својих патофизиолошких дешавања обиљежен промјенама које се дешавају на нивоу капилара, прије свега у ендотелу (13).

Roger Bone је предложио петостепену каскаду сепсе која почиње са SIRS-ом и напредује до MODS-а, ако се организам на одговарајући начин не супротстави компензаторним антиинфламаторним одговором (*compensatory antiinflammatory response syndrome*, CARS) (10). Фаза 1 је локална реакција на мјесту повреде са циљем да ограничи повреду и спријечи ширење. Имуне ефекторске ћелије ослобађају цитокине који заузврат стимулишу ретикулоендотелни систем промовишући механизам локалне упале. Фаза 2 је рани CARS у покушају да се одржи имунолошка равнотежа. Она укључује стимулацију фактора раста и регрутовање макрофага и тромбоцита како би се смањио ниво проинфламаторних медијатора. Фаза 3 је фаза у којој се равнотежа окреће

према проинфламаторном SIRS-у, што доводи до прогресивне ендотелне дисфункције, коагулопатије и активације коагулационог пута. То доводи до настанка микротромбоза у органима и прогресивног повећања пропусности капилара, што може на крају резултирати губитком циркулаторног интегритета. Фазу 4 карактерише преузимање CARS-а над SIRS-ом, што резултира стањем релативне имуносупресије. Фаза 5 се манифестије настанком MODS-а са перзистентном дисрегулацијом одговора и SIRS-а и CARS-а.

На ћелијском нивоу неинфекцивни и инфективни агенси, ендо- или егзотоксин инфективних агенса, активирају велики број ћелија укључујући неутрофиле, макрофаге, мастоците, тромбоците и ендотелне ћелије. Рани инфламаторни одговор модулиран овим инфламаторним ћелијама укључује три главна пута: активацију IL-1 и TNF- α ; активацију пута простагландина и леукотриена и активацију C3a-C5a комплементног пута. Улога IL-1 и TNF- α је од највеће важности у нагињању равнотеже ка проинфламаторном преоптерећењу. Њихово дјеловање се може подијелити у три категорије:

1. Пропагирање цитокинског пута. Ослобађањем IL-1 и TNF- α долази до раздавања нуклеарног фактора kB (NF-kB) од његовог инхибитора што доводи до ослобађања других проинфламаторних цитокина, укључујући IL-6, IL-8 и Интерферон гама. IL-6 индукује особађање протеина акутне фазе, укључујући С реактивни протеин (CRP) и прокалцитонин. Инфективни покретачи имају тенденцију да производе већи пораст TNF- α , а тиме и IL-6 и IL-8 (11).

2. Промјена коагулације која изазива абнормалности микроциркулације. Као и већина раних одговора у SIRS-у, промјену коагулационог пута такође покрећу TNF-alfa и IL-1. Фибринолиза постаје поремећена активацијом инхибитора активатора плазминогена-1. Постоји директна повреда ендотела која резултира ослобађањем ткивних фактора, што покреће каскаду коагулације. Такође, антиинфламаторни медијатори CRP и антитромбин бивају инхибисани. Као резултат тога, постоји широко распрострањена микроваскуларна тромбоза, повећање пропустљивости капилара, као и оштећење перфузије ткива које доприноси прогресивној дисфункцији органа.

3. Особађање хормона стреса. Прије свега катехоламини, вазопресин и активација осовине ренин-ангиотензин-алдостерон доводе до повећаног лучења ендогених стероида. Катехоламини су одговорни за тахикардију и тахипнеју, док глукокортикоиди доприносе повећању броја леукоцита, као и њиховој маргинацији у периферној циркулацији.

CARS је посредован IL-4 и IL-10, који имају тенденцију да инхибишу производњу TNF-alfa, IL-1, IL-6 и IL-8. Равнотежа између SIRS-а и CARS-а одлучује где је завршна тачка у континууму SIRS-а према MODS-у (14,15).

Ендотелна дисфункција

Најзначајније функције ендотела су: контрола васкуларног тонуса, инхибиција агрегације

тромбоцита, модулација миграције леукоцита, регулација пролиферације глатких мишићних ћелија и модулирање пропустљивости зида крвног суда (16,17). Својим аутокриним, паракриним и ендокриним лучењем ендотелне ћелије дјелују на низ ћелијских линија: тромбоците, леукоците и глатке мишићне ћелије, али и на друга, различито удаљена ткива (18,19). Израз “ендотелна функција” се користи како би се описала способност ендотела да отпушта вазоактивне материје и на тај начин регулише крвни проток. До сада су откривени бројни ендотелни фактори релаксације (*endothelium-derived relaxing factors*, EDRF), који се већином отпуштају у одговору на повећану концентрацију унутарћелијског калцијума. Најважнији EDRF су азотни оксид (NO), простациклин I2 (PGI2) и ендотелни хиперполаризирајући фактори (*endothelial-derived hyperpolarizing factors*, EDHF) (20). Надаље, ендотелне ћелије су мјесто производње и важних ендотелних фактора контракције (*endothelial-derived contracting factors*, EDCF), од којих су најмоћнији ендотелин-1 (ET-1) и тромбоксан A2 (TXA2).

Ендотелна дисфункција (ЕД) је термин који описује стање оштећеног ендотела, односно његове поремећене функције (21,22). Док је фенотип неактивиране, “мирне” ендотелне ћелије антикоагулантни, антиинфламаторни и вазодилатацијски, ЕД је промјена коју карактерише инфламаторни, пртромботски и вазоконстрикцијски фенотип (23,24). Неадекватна расположивост NO једна је од главних обиљежја ЕД. Несразмјер расположивости NO и активности вазоконстрикцијских фактора је темељ склоности вазоконстрикцији у ЕД (25). Осим оштећења ендотел-зависне вазодилатације крвних судова, патофизиолошке последице развоја ЕД су: абнормална васкуларна реактивност и спазам крвних судова, повећана пропусност ендотела за макромолекуле, повећана експресија хемотактичких и атхезионих молекула: интрацелуларни атхезиони молекул (*intracellular adhesion molecule-1*, ICAM-1), васкуларни адхезиони молекул, (*vascular cell adhesion molecule 1*; VCAM-1), Е-селектин (*endothelial-leukocyte adhesion molecule 1*, ELAM-1), регрутовање и акумулација моноцита/макрофага у интими крвних судова, смањена регенерација ендотелних ћелија, повећана пролиферација и миграција глатких мишићних ћелија и експресија прокоагулацијских молекула (стварањем тромбина, агрегацијом и атхезијом тромбоцита и одлагања фибрина) (26,27). Фактори који доводе до настанка ЕД су активација цитокина у упалним процесима, реактивне врсте кисеоника (*reactive oxygen species*, ROS), повишена концентрација плазматских оксидираних липопротеина мале густине, инфекције бактеријама, вирусима или другим патогенима, хиперхомоцистеинемија итд. (28,29).

Оксидативни стрес

Ако се степен оштећења ћелије повећа преко неке одређене границе, било због неадекватне антиоксидативне заштите или због повећане продукције слободних радикала, долази до настанка

оксидативног стреса. Током оксидативног стреса повећано је присуство ROS и смањен је ниво антиоксидативних механизама (30,31). Важне особине слободних радикала су велика хемијска реактивности и ниска специфичности за рејкантанте (32,33). У биолошким системима настају спонтано, а концентрација им се драстично повећава усљед неадекватне антиоксидативне заштите. По настанку, долази до брзе реакције слободних радикала са примарним биомолекулима, као што су протеини, нуклеинске киселине, липиди и угљени хидрати, а ефекти могу бити повољни или неповољни по организму (34). Оштећење изазвано слободним радикалима, зависно од интензитета и обима, може водити ка адаптацији (индукција антиоксидативних механизама одбране) или озбиљном поремећају метаболизма ћелије (прекид ДНК ланца, повећање интрацелуларног слободног Ca^{2+} , оштећења мембраних јонских транспортера и/или других специфичних протеина и липидне пероксидације) и посљедичне активације сигналних путева који воде до ћелијске смрти, било механизмом апоптозе или некрозе (26). ROS се ствара у ћелији непотпуном редукцијом кисеоника у респираторном ланцу митохондрија и одбрамбеним системима организма домаћина. Значајна улога као извора ROS-а приписује се и ендоплазматском ретикулуму и пероксизомима, поготово у јетри (35,36).

Маркери инфламације

TNF- α је кључни регулатор у инфламаторним реакцијама. Главни извор су макрофаги и Т-ћелије, али је описано да га производе и друге ћелије као што су Б-ћелије, неутрофили и ендотелне ћелије (37). Функционални значај TNF- α је широк, а једна истакнута особина је посредовање преживљавања ћелија и проинфламаторног одговора путем TNF рецептора I (TNFR-I) преко NF-кВ и активаторског протеина-1 (AP-1) (38). Поред тога, TNF- α подстиче сигналне путеве ћелијске смрти (39). Осим покретања ослобађања протеина акутне фазе, TNF- α може иницирати згрушавање крви (40), што може довести до дисеминоване интраваскуларне коагулације у случају тешке упале као што је сепса (41). Вазодилататори NO и PG (попут PGI2 или PGE2) могу бити индуковани од стране TNF- α преко регулације индуцибилне синтазе азотног оксида (*inducible nitric oxide synthase*, iNOS) и циклооксигеназе 2 (COX-2) (42). Поред тога, експресија атхезионих молекула, као што су Е-селектин или ICAM-1, се појачава помоћу TNF- α који помаже екстравазацију моноцита и неутрофила у моделу култивисаних ендотелних ћелија (43). Есенцијални протеин за производњу ROS је никотинамидаденин-динуклеотид фосфат (NADPH)-оксидаза. У моделу ендотелних ћелија показало се да је TNF- α потентни индуктор протеина NADPH оксидазе, који су потребни за активацију NADPH оксидазе (44).

Интерлеукин-1 (IL-1) Биолошке активности чланова фамилије IL-1 (IL-1 α , IL-1 β) су врло сличне. Једна јединствена особина у породици IL-1 је да се про-IL-1 у случају упале имплементира

у ћелијску мембрани и може да ћелује као потпуно активан цитокин везан за мембрани. Примарни извори IL-1 β су моноцити и макрофаги након активације са PRR помоћу PAMP или DAMP (45). Недавна испитивања су указала на допринос епитела и ендотелног IL-1 β у кардиоваскуларним оболењима (46). Анимални модели на мишевима са недостатком IL-1 нису показали никакву разлику у односу на контролну групу мишева у погледу раста, хомеостазе или плодности, али су били склонији инфекцијама (83). Способност IL-1 да стимулише синтезу индуцибилне синтазе NO (iNOS), циклооксигеназе-2 (COX-2) и фосфолипазе A2 (PLA2) резултира појачаном производњом NO, фактора агрегације тромбоцита, као и простагландина E2 у *in vivo* и *in vitro* анализама хондроцита пацијената са остеоартритисом (47). Да би се повећала системска дисеминација и инфильтрација имуних ћелија, повећана је продукција хемокина као и експресија ICAM-1 и VCAM-1 у моделима култура мазенхимских матичних ћелија *in vitro* (48). Повећана пермеабилност цијевне и крвно-мождане баријере је примјећена у *in vitro* моделима са Caco2-монослојевима . На анималном моделу са мишевима третираних са LPS откривен је ангиогени потенцијал IL-1 да допринесе формирању крвних судова у условима хипоксије (49). Модулација лимфоцитног одговора попут пролиферације Б-ћелија се стриктно посматра као ефекат IL-6 који је индукован IL-1. У клиничким студијама, рад турске групе о неонаталној сепси је открио значајно повећан ниво IL-1 код септичких пацијената. Друга студија је показала значајне нивое IL-1 у серуму пацијената са маларијом у поређењу са контролном групом. Занимљиво је да IL-1 β био и предиктор морталитета (50).

Интерлеукин-6 (IL-6) луче Т-ћелије, моноцити, ендотелне ћелије и фибробласти. Има про- и антиинфламаторна својства. У моделу мишева са повишеном температуром показано је да овај интерлеукин појачано регулише VCAM-1, ICAM-1 и Е-селектин . У моделима на мишевима показана је способност IL-6 да појача експресију рецептора фактора стимулације макрофага (M-CSF), чиме се убрзава диференцијација моноцита до макрофага . У анималном моделу на мишевима са перитонеалном инфламацијом изазваном *Staphylococcus epidermidis*-ом, IL-6 је био одговоран за регрутовање Т-ћелија . Занимљиво је да је класична сигнализација IL-6 потребна за регенеративне и заштитне процесе у тијелу, што је показано у анималним моделима на мишевима са инфламаторним болестима, где је IL-6 био од суштинског значаја за регенерацију јетре и супресију упале у бубрезима и панкреасу . Посебно се истиче употреба IL-6 као биомаркера код сепсе. Студије из деведесетих су показале 1000 пута повећане нивое IL-6 код септичних пацијената и њихову корелацију са тежином отказивања органа (51). Неколико студија потврдило је предиктивну вриједност IL-6 на морталитет и дисфункцију органа у сепси .

Хомоцистеин настаје интрацелуларном трансметилијацијом у којој се метил-група преноси са метил-донора С-аденозилметионина (SAM) на метил-акцептор, при чему настаје С-

аденозилхомоцистеин (SAH) који се у реверзибилој реакцији хидролизује у аденоzin и хомоцистеин. У циркулацији, хомоцистеин пролази кроз реакције дисулфидне размјене, при чему настају мјешовити дисулфиди, који заједно представљају укупни хомоцистеин. Утврђено је да мононуклеарне ћелије периферне крви ослобађају повећане количине хомоцистеина након излагања проинфламаторним подражајима *in vitro*. Међу његовим учинцима на оксидативне процесе *in vitro*, утврђено је да је хомоцистеин потенцијално проинфламаторно једињење који појачава производњу специфичних цитокина и тиме доприноси патогенези кардиоваскуларних болести (52).

Маркери ендотелне дисфункције

Азот-оксид (NO) се ствара и отпушта из ендотелних ћелија у одговору на васкуларни стрес и дјеловање различитих једињења (ацетилхолин, брадикинин итд). Отпуштање NO води до релаксације васкуларних глатких мишићних ћелија. Осим вазодилаторних својстава, NO спречава атхезију и агрегацију тромбоцита, као и атхезију и миграцију леукоцита у зид артеријског крвног суда те инхибише пролиферацију васкуларних глатких мишићних ћелија.

Фон Вилебрандов фактор (vWF) је кофактор хемостазе и продукују га ендотелне ћелије и мегакариоцити. Овај фактор има способност формирања великих мултимера који циркулишу у крви. vWF има двије важне функције у организму: везује за себе коагулацијски дио FVIII и тако спречава његов брз катаболизам и помаже у атхезији и агрегацији тромбоцита. Литературни подаци показују да овај молекул има значај у процјени тежине и исхода болесника са сепсом.

Специфични молекул ендотелних ћелија 1 - Ендокан је протеогликан чију експресију врше ендотелне ћелије и ћелије бубрега и плућа. Истраживања показују да ендокан има потенцијалну улогу у настанку васкуларних оболења, као и у процесима инфламације и другим патолошким дешавањима које су у вези са промјенама на ендотелу. Синтезу и ослобађање ендокана промовишу проинфламаторни цитокини, као што су TNF- α и IL-1 β . С обзиром на то да се овај молекул ослобађа усљед стимулације проинфламаторним цитокинима истраживања која су се бавила одређивањем концентрације ендокана код болесника са сепсом су показала да је повишена концентрација овог молекула повезана са тежином болести код оболелих од сепсе, као и да су вриједности овог молекула значајно повишене код болесника који су имали сепсу у односу на испитанике који су имали SIRS неинфекцијиве етиологије. Истраживања показују да се ендокан може сматрати биомаркером који је у могућности да рано детектује искључиво оштећење ендотела (као посебног органа), те би мјерење концентрације ендокана код оболелих од сепсе имало значај у детекцији ендотелне дисфункције.

Интерцелуларни и васкуларни адхезиони молекули (ICAM-1 и VCAM-1)- за вријеме

инфламације ендотелне ћелије долазе у контакт са различитим проинфламаторним медијаторима што значајно мијења њихову физиолошку функцију, у смислу фаворизовања прокоагулантног стања. Оне тада врше експресију специфичних атхезионих молекула (ICAM-1, VCAM-1) који имају централну улогу у њиховој интеракцији са леукоцитима. Ови молекули, поред тога што утичу на инфламацију посредством регулације кретања леукоцита између циркулишуће крви и околног ткива, доводе до настанка повећане капиларне пропустљивости у ткивима, што доводи до настанка системске хипотензије, периферних едема, акутног респираторног дистрес синдрома (ARDS) и MODS-а.

Маркери оксидативног стреса

Катализ (CAT) има главну улогу у првој линији ензимске антиоксидативне одбране. Антиоксидативна активност катализе заснована је на уклањању токсичног водоник пероксида (H_2O_2). Катализ је присутна претежно у пероксизомима и митохондријама, у свим ткивима сисара. Катализ разграђује водоник-пероксид до воде и молекуларног кисеоника (53).

Супероксид-дисмутаза (superoxide dismutase, SOD) - катализује уклањање слободних кисеоничних радикала и има важну улогу у заштити организма од ROS (104).

Глутатион (glutathione, GSH) - је хидросолубилни трипептид и најзначајнији је неензимски механизам антиоксидативне заштите. Овај трипептид је одлично редукционо средство и самим тим штити организам од слободних радикала тако што их неутралише а представља и супстрат неопходан за активност глутатион пероксидазе (*glutathione peroxidase*, GPx), ензима који има значајну улогу у спречавању штетних ефеката H_2O_2 . GSH-Px разлаже водоник пероксид који може у присуству метала да иницира процес липидне пероксидације, па има значајну улогу у инхибицији иницијалног стадијума пероксидације липида ћелијских мембрана, покренутог дифузијилним H_2O_2 .

Супероксид анјон радикал ($O_2^{•-}$) – настаје највећим дијелом у митохондријама, редукцијом молекуларног кисеоника. У ћелијама је врло токсичан за мембрански систем, јер оштећује естарске везе између масних киселина и глицерола, водећи оштећењу фосфолипида мемране. Супероксид анјон радикал подлијеже реакцији дисмутације у којој се стварају кисеоник и водоник пероксид, док у реакцији са водоник пероксидом уз присуство гвожђа, индиректно продукује хидроксирадикал (Фентонова реакција). У *in vivo* системима се углавном уклања ензимски помоћу ензима SOD.

Водоник-пероксид (H_2O_2) - је најмање реактиван интермедијер редукције кисеоника. Има способност да директно оксидише интраћелијске компоненте, а има и могућност интеракције са

супероксид ањон радикалом, уз стварање високо реактивног хидрокси радикала. Инкубација ћелија са H_2O_2 изазива оштећење DNK, ћелијске мемране и мобилисање калцијума, а представља и главни оксиданс који може да пенетрира у једро узрокујући оштећење DNK. Активност водоник-пероксида се у пероксизомима и у цитосолу неутралише ензимским антиоксидативним механизмима (катализе, пероксидазе).

Хидрокси радикал ($HO\cdot$)—је најреактивнији облик ROS-а. Вршећи оксидацију полинезасићених масних киселина у биолошким мемранама иницира ланчани процес липидне пероксидације, који даље води настанку великог броја слободних радикала. Један хидрокси радикал може изазвати конверзију више стотина молекула масних киселина у липидне хидропероксиде, који даље воде ка настанку реактивнијих продуката са посљедичном деструкцијом биолошких мембрана, мембранных протеина, рецептора и ензима. Липидна пероксидација представља завршни стадијум оштећења ћелијске мемране и доводи до нарушавања структуре ћелије. Један од показатеља липидне пероксидације је малондиалдехид (MDA) који је један од продуката пероксидације липида и његова детекција се веома често користи у експерименталне сврхе зе одређивања нивоа липидне пероксидације. У физиолошким условима интерреагује са протеинима, интеракцијом са DNA доводи до мутагених оштећења, а његов метаболит малонатна киселина је компетитивни инхибитор митохондријалне сукцинат дехидрогеназе.

Перитонитис

Перитонитис је упада обично узрокована инфекцијом опне трбушне шупљине (потрбушница). Потрбушница је танка, прозирна опна која нормално прекрива све трбушне органе и унутрашњи дио зида трбуха. Перитонитис је обично узрокован инфекцијом која се шири из инфицираног органа у трбух. Обични узроци су пробоји желуца, цијева, жучног мјехура или црвулька. Потрбушница је изразито отпорна на инфекцију. Уколико се загађење не наставља, перитонитис се не развија, и потрбушница ће лијечењем зацијелити (54). У полно активних жена упална болест карлице је чести узрок перитонитиса. Инфекција материце и Фалопијевих туба (јајовода), коју може узроковати неколико врста бактерија, укључујући оне које узрокују гонореју и хламидијске инфекције, шири се у трбушну шупљину. Код затајења јетре или срца у трбуху се може накупљати течност (асцитес) и инфицирати се. Перитонитис се може развити након хируршког захвата због неколико разлога. Озљеда жучног мјехура, уретера, мокраћног мјехура или цијева за вријеме операције може у трбух излити бактерије. До пропуштања може доћи и за вријеме операција у којима се спајају цијевни одсјечци (55). Перитонеална дијализа (лијечење при затајењу бубрега)

често има за посљедицу перитонитис. Уобичајени узрок је инфекција која улази кроз дренове смјештене у трбуху. Перитонитис може настати и надражајем без икакве инфекције. На примјер, перитонитис може узроковати упада гуштераче (акутни панкреатитис). Перитонитис без инфекције могу узроковати и талк или скроб на хируршким рукавицама (56).

Инфективни перитонитис

Најчешћи узрок перитонитиса је перфорација дијела гастроинтестиналног тракта. Примјери су дистална перфорација једњака (Boerhaave-ов синдром), желуца (пептички улцус, рак желуца), дуоденума (пептички улкус) и осталих цијева (упала црвљка, дивертикулитис, Meckel-ов дивертикулум, упална болест цијева, инфаркт цијева, странгулација цијева, колоректални рак, меконијум перитонитис) или жучног мјехура (холециститис). Други могући разлог је траума, ингестија страног тијела (кост рибе, чачкалица, стакло), перфорација ендоскопом или катетером, цурење анастомозе цијева након хируршког захвата. У задњем случају бол у абдомену и паралитички илеус се сматрају се нормалним посљедицама оперативног захвата у домени abdominalне хирургије. Код већине случајева перфорације шупљег органа мјешовите бактерије су изолиране, најчешће грам-негативни бацили као што је *Escherichia coli* и анаеробне бактерије (нпр. *Bacteroides fragilis*). Фекални перитонитис подразумијева присутност фецеса у перитонеалној шупљини. Догађа се након трауме и хируршких интервенција на дебелом цијеву. Сепса и посљедични синдром мултиорганске дисфункције (MODS) представљају један од водећих узрока смртности. За превенцију MODS од посебног значаја је одрзање микроциркулације гастроинтестиналног тракта. Недовољно снабдијевање крвљу гастроинтестиналног тракта може довести до затајивања гастинтестиналне баријере са транслокацијом бактерија и токсина у крв и лимфни систем, који посљедично води до хипоксичног хепатитиса и дисфункционалним имунолошким одговором, чиме сеповећава смртност пацијента. У том контексту сумпорводоник (H_2S) гасни посредник добија све већу улогу у терапију микроциркулацијске дисфункције органа. На примјер егзогени H_2S је повећао цијевни проток крви, смањио мезентеријалну исхемију и смањио смртност код експерименталног животиња која је узрокована сепсом насталом на бази перитонитиса изазваног са стент-перфорацијом колон-асценденса. Међутим, клиничко давање H_2S у клиничким условима је и даље тешко. Практична техника за подизање нивоа H_2S је примјена натријум-тиосулфата (*sodium thiosulphate*, STS). STS повећава ендогену концентрацију H_2S путем ензима, посебно у исхемијским условима. Стога се STS може примјенити интравенски, а у експерименталном моделу и интраперитонеално. STS се иначе користи код људи у лијечењу тровања цијанидима као и за превензију ототоксичности током лијечења цисплатином (57). Ипак

подаци о гастроинтестиналном учинку СТС у септичним условима недостају, те је предмет назе студије доказати тај учинак кроз праћење Le, CRP, TNF- α , прокалцитонина.

Експериментални модел ауктног перитонитиса

Сепса усљед интестиналне инсуфицијенције анастомозе је ријетка компликација послије велике абдоминалне операције, али је повезана са високим ризиком од постоперативног затајења органа и смрти код хируршких пациентата. Иако интензивно истраживање сепсе траје већ дуги низ година, уз велики напредак који је постигнут у терапији, инциденција сепсе и смртних случајева повезаних са сепсом и даље је у порасту. Значајна сазнања о патофизиологији сепсе добијено је из експерименталних студија на животињама. Међутим, већина обећавајућих терапијских стратегија развијених на животињским моделима није показала корисне ефекте у клиничким испитивањима.

Модел стент перитонитиса усходног дијела дебelog цријева (енгл. *colon ascendens stent peritonitis*, CASP), који су први пут објавили Зантл и сарадници 1997. године, дизајниран је као модел ендогене фекалне контаминације. Стент дефинисаног пречника се имплантира у колон асценденс да би се створила отворена веза између лумена цријева и трбушне дупље. Овај септички фокус доводи до континуираног ширења бактерија. Претходни експерименти на мишевима су показали да CASP представља високо стандардизован модел који прво доводи до дифузног перитонитиса праћеног раном и стално растућом системском инфекцијом, као и упалом (58). Мишеви су драгоценјени алати за експерименталне студије примјеном нокаут технологије. Међутим, током протеклих деценија, физиологија и фармакологија свих главних система органа су истраживани много детаљније код пацова него код мишева. Поред тога, функционалне студије о функцији интегрисаних органа лакше се изводе и мање су склоне грешкама код пацова него код мишева из анатомских разлога. Стога је циљ ове студије био да окарактерише системску хемодинамику, микроциркулацијске промјене и инфламаторне параметре у моделу CASP код пацова као основу за будућа истраживања о патофизиологији и лечењу сепсе. Сличном тематиком су се бавиле следеће студије те ћемо навести њихове резултате. Судије Cunha-ине групе (59) и Ферлито и сарадници (60) су закључили да у мишјим моделима сепсе изазване моделом подвезивања и бушења цекума (енгл. *coecal ligation and perforation*, CLP), примјена натријум-хидроген сулфида (NaHS) има благотворне ефекте. У студији Cunha-ине истраживачке групе откривено је да се CSE активност циркулишућих леукоцита повећава након CLP (59). Поред тога, третман мишева који су били подвргнути тешком CLP различитим дозама NaHS (30, односно 100 $\mu\text{mol/kg}$, субкутано, што одговара дозама од 1,68 односно 5,6 mg/kg) побољшао је стопу преживљавања животиња, док је нижа доза (0,56 mg/mg) није имала ефекта (59). У Ферлитовој студији коришћена је само доза од 100 $\mu\text{mol/kg}$ (тј. 5,6 mg/kg), што је продужило преживљавање, и као предтретман и као 2-часовни

пост-третман (60). Ефикасне дозе коришћене у горе наведеним студијама су упоредиве са дозом од 3 mg/mg која ће се користи у тренутно предложеној студији. Стога су резултати наших студија (корист од примене H₂S у глодарском CLP моделу), у складу са налазима и Cunha и Ferlito. Ферлитова студија је такође мјерила нивое цитокина након CLP-а и открила да је NaHS смањио нивое TNF-α и IL-10 у плазми (60). Штавише – и слично налазима Ксуа и његових колега (61), откривено је да NaHS смањује нивое HMGB1 у плазми након CLP-а. С обзиром на чињеницу да је HMGB1 касно дјелујући медијатор критичне болести – његова неутрализација, чак и у каснијим стадијумима болести, пружа значајну терапијску корист (62) – могуће је да је дио режима одложеног благотворног деловања NaHS повезан са његовом способношћу да смањи нивое ХМГБ1. Такође се мора истаћи да H₂S (независно од његовог утицаја на нето циркулишуће нивое HMGB1) такође може директно да реагује са HMGB1, утичући на редокс стање његових остатака цистеина и, последично, модификујући његову биолошку активност (63, 64). Ово може бити додатни начин благотворног деловања H₂S у CLP, што, међутим, остаје да се истражи у даљим студијама.

Водоник-сулфид, његови донори и инхибитори синтезе

Водоник-сулфид (H₂S)

Показано је да у сепси H₂S, баш као и друга два гасотрансмитера NO и CO, имитирају стање хибернације организма, тиме што усходно регулишу антиоксидативне механизме, укључујући и оне који штите функцију митохондрија (65). Додавање H₂S у удахнутом ваздуху мишевима који су добили LPS побољшавало је преживљавање и довело до смањене продукције прооксидативних и повећане продукције антиоксидативних цитокина (66).

Натријум-хидрогенсулфид (NaHS)

На моделу подвезивања и пункције цекума (engl. *coecal ligation and puncture*, CLP) код пацова показано је да ова процедура после 24 h доводи до пораста: фреквенције рада срца, морталитета, срчаних и инфламаторних биомаркера - изоензима MB креатин киназе (CK-MB), срчаног тропонина I (cTnI), С-реактивног протеина (CRP), лактат дехидрогеназе - и оксидативног биомаркера малондиалдехида (MDA), уз смањење супероксид-дисмутазе (SOD). Примјена натријум-хидрогенсулфида (NaHS) као донора H₂S, али не и DL-порпаргилглицина као инхибитора синтезе H₂S, довела је до знатног ублажавања промјена у фреквенцији рада срца, морталитету, срчаних и инфламаторних биомаркера, оскидативном стресу и хистолопатолошким промјенама до

којих доводи CLP (67). У експерименталном моделу CLP на пацовима показано је да NaHS, донор H₂S смањује активност срчаних ензима у плазми, као и концентрацију проинфламаторних цитокина TNF-α и IL-6 и истовремено повећава концентрацију антиинфламаторног цитокина IL-10. Такође је нађено да повећане концентрације H₂S доводе до активације антиапоптотског механизма PI3K/Akt, уз смањење експресије Bax и каспазе-3 и проинфламаторног NF-κB. Примена PI3K инхибитора LY294002 поништила је све заштитне ефекте H₂S. Закључено је да егзогени H₂S у моделу сепсе код пацова активира PI3K/Akt сигнални пут којим ублажава оштећење миокарда (68). У моделу експериментално изазване мезентеријалне исхемије на свињама, NaHS као донор H₂S обновио је мезентеријалну циркулацију, без утицаја на системску хемодинамику (69). Примјена NaHS у дози od 3 mg/kg (али не и у дозама од 1 или 6 mg/kg), 24 h послије изазвивања перитонитиса моделом CLP, понављана на сваких 6 h, побољшала је прокрвљеност срца, јетре и бубрега и смањивала концентрације проинфламаторних цитокина TNF-α, IL-1β, IL-5, IL-6 и HMGB1 у органима и плазми (70).

Натријум-тиосулфат (Na₂S₂O₃)

Натријум-тиосулфат (Na₂S₂O₃) у биолошким експериментима служи као донор H₂S, и то посебно у условима хипоксије, служећи, поред тога, и за рециркулацију сумпора и очување биолошки активних тиола (71). На Лангендорфовом препарату срца пацова показано је да прекондиционирање срца натријум-тиосулфатом побољшава контрактилност миокарда чија је депресија иззвана исхемијом и реперфузијом. Истовремено је демонстрирано да прекондиционирање натријум-тиосулфатом инхибише каспазу-3, доводи до хелирања јона калцијума и уклањања слободних кисеоничких радикала. Ови налази били су праћени очуваном функцијом митохондрија у миокарду (72).

GYY4137

И поред добрих резултата добијеним у разним анималним моделима са неорганским донорима H₂S, као што су H₂S и натријум-тиосулфат, показало се да је физиолошкије давати органске доноре који постепено ослобађају H₂S, међу којима је највише испитиван фосфинодитиоатски дериват GYY4137 (73). Примјена NaHS и натријум-тиосулфата нагло повећава концентрације H₂S, док је активност ензима који ендогено производе H₂S знатно спорија. Стога су тако добијене ткивне концентрације H₂S знатно изнад физиолошких нивоа, што доводи у питање практичну примјену

тих средстава у клиничкој медицини. Стога је развијена молекула GYY4137 која постепено повећава концентрацију H_2S у ткивима (74). У посебној студији проучавани су ефекти предтретмана GYY4137, донора H_2S , на моделу сепсе пацовима *in vivo*, где је септично стање имитирано интраперитонеалним убрзавањем липополисахарида (LPS) *E. coli*. У одвојеном експерименту на култури хепатоцита упална реакција изазивана је додавањем у медијум LPS, TNF- α или IL-1 β , са или без GYY4137. Установљено је да овај донор H_2S смањује оштећење јетре изазвано LPS, као и појачану секрецију пероксиредоксина-4 (Prx4) (75).

Инхибитори синтезе водоник-сулфида – DL-пропаргилглицин

Постоје три ензима који у организму производе H_2S : цистатион- γ -лиаза (CBS, EC 4.2.1.22), цистатион- β -синтаза (CSE, EC 4.4.1.1) и 3-меркаптопурин-сулфотрасфераза (3-MST, EC 2.8.1.2). CSE је најважнији ендогени извор H_2S у периферним ткивима, тако да се његов инхибитор DL-пропаргилглицин (PAG) користи за смањивање концентрације H_2S у различитим експерименталним моделима (73).

Дилеме у схватању улоге водоник-сулфида у сепси

H_2S је трећи по реду познати гасотрансмитер (послије NO и CO). И он, као и NO, има ефекте који зависе од примијењене дозе – у малим дјелује антиоксидативно и антиинфламаторно, а у великим потпуно супротно (76).

У неким експериментима на моделима LPS шока или CLP сепсе добијени резултати су двојаки – док неки аутори извјештавају о благотворним ефектима донора H_2S , други карактеришу оваква стања као она у којима постоји ендогена хиперпродукција H_2S , па су стога заштитни ефекти добијани примјеном инхибитора продукције H_2S као што је DL-пропаргилглицина (77).

Експериментални модели као што су LPS ендотоксемија и CLP сепса повезани су са хиперпродукцијом H_2S и стога давање инхибитора синтезе H_2S може да дјелује протективно. Истовремено, неки аутори извјештавају и о антиинфламаторним ефектима донора H_2S (78).

Још увијек није јасно да ли манипулисање гасотрансмитерима азотним оксидом (NO), угљен-

моноксидом (CO) и H₂S, било преко екстерне примјене ових гасова или давањем њихових донора или инхибитора њихове ендогене синтезе, делује повољно или неповољно на организам. Овај ефекат изгледа зависи од примијењених доза (79).

Литература

- Thompson K, Venkatesh B, Finfer S. Sepsis and septic shock: current approaches to management. *Internal Med J* 2019;49(2):160–70.
- Otani S, Coopersmith CM. Gut integrity in critical illness. *J Intensive Care* 2019;7:17. doi: 10.1186/s40560-019-0372-6
- De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent J-L. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence* 2014;5:73–9.
- Sun J, Zhang J, Wang X, Ji F, Ronco C, Tian J, et al. Gut-liver crosstalk in sepsis-induced liver injury. *Crit Care* 2020;24(1):614. doi: 10.1186/s13054-020-03327-1
- Wenzel RP. Treating sepsis. *N Engl J Med* 2002;347(13): 966–7
- Reitsema VA, Star BS, de Jager VD, van Meurs M, Henning RH, Bouma HR. Metabolic resuscitation strategies to prevent organ dysfunction in sepsis. *Antioxidants Redox Signaling* 2019;31(2):134–52.
- Pavoni V, Nicoletti P, Benemei S, Materazzi S, Perna F, Romagnoli S, et al. Effects of hydrogen sulfide (H₂S) on mesenteric perfusion in experimental induced intestinal ischemia in a porcine model. *Heart Lung Vessels* 2015;7(3):231–7.
- Tokuda K, Kida K, Marutani E, Crimi E, Bougaki M, Khatri A, et al. Inhaled hydrogen sulfide prevents endotoxin-induced systemic inflammation and improves survival by altering sulfide metabolism in mice. *Antioxidants Redox Signaling* 2012;17(1):11–21.
- Baumgart K, Radermacher P, Wagner F. Applying gases for microcirculatory and cellular oxygenation in sepsis: effects of nitric oxide, carbon monoxide, and hydrogen sulfide. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22(2):168–76.
- Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997 Jul;112(1):235–43.
- Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H₂S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. *EMBO J* 2001;20(21):6008–16.
- Johansen D, Ytrehus K, Baxter GF. Exogenous hydrogen sulfide (H₂S) protects against regional myocardial ischemia-reperfusion injury—evidence for a role of K ATP channels. *Basic Res Cardiol* 2006;101(1):53–60.
- Spiller F, Orrico MI, Nascimento DC, Czaikoski PG, Souto FO, Alves-Filho JC, et al. Hydrogen sulfide improves neutrophil migration and survival in sepsis via K+ATP channel activation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(3):360–8.
- Olson KR, Deleon ER, Gao Y, Hurley K, Sadauskas V, Batz C, et al. Thiosulfate: a readily accessible source of hydrogen sulfide in oxygen sensing. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013;305(6):R592–603.
- Szabo C, Papapetropoulos A. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CII: Pharmacological modulation of H₂S levels: H₂S donors and H₂S biosynthesis inhibitors. *Pharmacol Rev* 2017;69(4):497–564.
- Peng T, Zhuo L, Wang Y, Jun M, Li G, Wang L, et al. A Systematic review of sodium thiosulfate in treating calciphylaxis in chronic kidney disease patients. *Nephrol (Carlton Vic)* 2018;23(7):669–75.
- Petrikovics I, Budai M, Kovacs K, Thompson DE. Past, present and future of cyanide antagonism research: from the early remedies to the current therapies. *World J Method* 2015;5(2):88–100.

18. Brock PR, Maibach R, Childs M, Rajput K, Roebuck D, Sullivan MJ, et al. Sodium thiosulfate for protection from cisplatin-induced hearing loss. *N Engl J Med* 2018; 378(25):2376–85.
19. Ravindran S, Kurian GA. Preconditioning the rat heart with sodium thiosulfate preserved the mitochondria in response to ischemia-reperfusion injury. *J Bioenergetics Biomembranes* 2019;51(3):189–201.
20. Stübs CCM, Picker O, Schulz J, Obermiller K, Barthel F, Hahn A-M, et al. Acute, short-term hypercapnia improves microvascular oxygenation of the colon in an animal model of sepsis. *Microvascular Res* 2013;90:180–6.
21. Schulz J, Schoneborn S, Vollmer C, Truse R, Herminghaus A, Bauer I, et al. Hypercapnia-induced amelioration of the intestinal microvascular oxygenation in sepsis is independent of the endogenous sympathetic nervous system. *Shock* 2018;49(3):326–33.
22. Herminghaus A, Barthel F, Heinen A, Beck C, Vollmer C, Bauer I, et al. Severity of polymicrobial sepsis modulates mitochondrial function in rat liver. *Mitochondrion* 2015; 24:122–8.
23. Herminghaus A, Papenbrock H, Eberhardt R, Vollmer C, Truse R, Schulz J, et al. Time-related changes in hepatic and colonic mitochondrial oxygen consumption after abdominal infection in rats. *Intensive Care Med Exp* 2019;7(1):4. doi: 10.1186/s40635-018-0219-9
24. Siegemund M, van Bommel J, Ince C. Assessment of regional tissue oxygenation. *Intensive Care Med* 1999;25(10):1044–60.
25. Herminghaus A, Buitenhuis AJ, Schulz J, Vollmer C, Scheeren TWL, Bauer I, et al. Propofol improves colonic but impairs hepatic mitochondrial function in tissue homogenates from healthy rats. *Eur J Pharmacol* 2019;853:364–70.
26. Herminghaus A, Laser E, Schulz J, Truse R, Vollmer C, Bauer I, et al. Pravastatin and gemfibrozil modulate differently hepatic and colonic mitochondrial respiration in tissue homogenates from healthy rats. *Cells* 2019;8(9):983. doi: 10.3390/cells8090983
27. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951;193(1):265–75.
28. Lustig MK, Bac VH, Pavlovic D, Maier S, Gründling M, Grisk O, et al. Colon ascendens stent peritonitis—a model of sepsis adopted to the rat: physiological, microcirculatory and laboratory changes. *Shock (Augusta Ga)* 2007;28:59–64.
29. Bludau M, Vallbohmer D, Gutschow C, Holscher AH, Schroder W. Quantitative measurement of gastric mucosal microcirculation using a combined laser doppler flowmeter and spectrophotometer. *Dis Esophagus* 2008;21(7):668–72.
30. Sturm T, Leiblein J, Schneider-Lindner V, Kirschning T, Thiel M. Association of microcirculation, macrocirculation, and severity of illness in septic shock: a prospective observational study to identify microcirculatory targets potentially suitable for guidance of hemodynamic therapy. *J Intensive Care Med* 2018;33(4):256–66.
31. Klein KU, Schramm P, Glaser M, Reisch R, Tresch A, Werner C, et al. Intraoperative monitoring of cerebral microcirculation and oxygenation—a feasibility study using a novel photo-spectrometric laser-doppler flowmetry. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010; 22(1):38–45.
32. Forst T, Hohberg C, Tarakci E, Forst S, Kann P, Pfutzner A. Reliability of lightguide spectrophotometry (O2C) for the investigation of skin tissue microvascular blood flow and tissue oxygen supply in diabetic and nondiabetic subjects. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2(6):1151–6.
33. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med* 2013;41:791–9.
34. Mayer K, Trzeciak S, Puri NK. Assessment of the adequacy of oxygen delivery. *Curr Opin Crit Care* 2016;22(5):437–43.
35. Yeh YC, Wu CY, Cheng YJ, Liu CM, Hsiao JK, Chan WS, et al. Effects of dexmedetomidine on intestinal microcirculation and intestinal epithelial barrier in endotoxemic rats. *Anesthesiology* 2016;125(2):355–67.
36. Pecinová A, Drahota Z, Nůsková H, Pecina P, Houštěk J. Evaluation of basic mitochondrial

- functions using rat tissue homogenates. *Mitochondrion* 2011;11(5):722–8.
- 37. Kozlov AV, Duvigneau JC, Hyatt TC, Raju R, Behling T, Hartl RT, et al. Effect of estrogen on mitochondrial function and intracellular stress markers in rat liver and kidney following trauma-hemorrhagic shock and prolonged hypotension. *Mol Med (Cambridge Mass)* 2010;16(7-8):254–61.
 - 38. Beck C, Barthel F, Hahn A-M, Vollmer C, Herminghaus A, Schäfer S, et al. The beneficial effects of acute hypercapnia on microcirculatory oxygenation in an animal model of sepsis are independent of K(+)ATP channels. *Microvascular Res* 2015;99:78–85.
 - 39. Hajhashemi V, Amin B. Effect of glibenclamide on antinociceptive effects of antidepressants of different classes. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66(2):321–5.
 - 40. Iskit AB, Erkent U, Ertunc M, Guc MO, Ilhan M, Onur R. Glibenclamide attenuates the antiarrhythmic effect of endotoxin with a mechanism not involving K(ATP) channels. *Vasc Pharmacol* 2007;46(2):129–36.
 - 41. Pihan G, Majzoubi D, Haudenschild C, Trier JS, Szabo S. Early microcirculatory stasis in acute gastric mucosal injury in the rat and prevention by 16,16-dimethyl prostaglandin E2 or sodium thiosulfate. *Gastroenterology* 1986;91(6):1415–26.
 - 42. Ahmad A, Druzhyna N, Szabo C. Delayed treatment with sodium hydrosulfide improves regional blood flow and alleviates cecal ligation and puncture (Clp)-induced septic shock. *Shock* 2016;46(2):183–93.
 - 43. Volpato GP, Searles R, Yu B, Scherrer-Crosbie M, Bloch KD, Ichinose F, et al. Inhaled hydrogen sulfide: a rapidly reversible inhibitor of cardiac and metabolic function in the mouse. *Anesthesiology* 2008;108(4):659–68.
 - 44. Guettler C, Kubis P. Hydrogen sulfide, another simple gas with complex biology. *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol* 2013;304(12):G1066–9.
 - 45. Fiorucci S, Antonelli E, Mencarelli A, Orlandi S, Renga B, Rizzo G, et al. The third gas: H₂S regulates perfusion pressure in both the isolated and perfused normal rat liver and in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore Md)* 2005;42(3):539–48.
 - 46. Distrutti E, Mencarelli A, Santucci L, Renga B, Orlandi S, Donini A, et al. The methionine connection: homocysteine and hydrogen sulfide exert opposite effects on hepatic microcirculation in rats. *Hepatology (Baltimore Md)* 2008;47(2):659–67.
 - 47. Norris EJ, Larion S, Culberson CR, Clemens MG. Hydrogen sulfide differentially affects the hepatic vasculature in response to phenylephrine and endothelin 1 during endotoxemia. *Shock* 2013;39(2):168–75.
 - 48. Denoix N, McCook O, Ecker S, Wang R, Waller C, Radermacher P, et al. The interaction of the endogenous hydrogen sulfide and oxytocin systems in fluid regulation and the cardiovascular system. *Antioxidants (Basel Switzerland)* 2020;9(8):748. doi: 10.3390/antiox9080748
 - 49. Szabo C. Hydrogen sulfide, an enhancer of vascular nitric oxide signaling: mechanisms and implications. *Am J Physiol Cell Physiol* 2017;312(1):C3–C15.
 - 50. Módis K, Coletta C, Erdélyi K, Papapetropoulos A, Szabo C. Intramitochondrial hydrogen sulfide production by 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase maintains mitochondrial electron flow and supports cellular bioenergetics. *FASEB J* 2013;27(2):601–11.
 - 51. Nicholls P, Kim JK. Sulphide as an inhibitor and electron donor for the cytochrome c oxidase system. *Can J Biochem* 1982;60(6):613–23.
 - 52. Macfarlane GT, Gibson GR, Cummings JH. Comparison of fermentation reactions in different regions of the human colon. *J Appl Bacteriol* 1992;72(1):57–64.
 - 53. Libiad M, Vitvitsky V, Bostelaar T, Bak DW, Lee HJ, Sakamoto N, et al. Hydrogen sulfide perturbs mitochondrial bioenergetics and triggers metabolic reprogramming in colon cells. *J Biol Chem* 2019;294(32):12077–90.
 - 54. Datzmann T, Hoffmann A, McCook O, Merz T, Wachter U, Preuss J, et al. Effects of sodium thiosulfate (Na(2)s(2)O(3)) during resuscitation from hemorrhagic shock in swine with preexisting atherosclerosis. *Pharmacol Res* 2020;151:104536. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104536
 - 55. Ogasawara Y, Isoda S, Tanabe S. Tissue and subcellular distribution of bound and acid-labile

- sulfur, and the enzymic capacity for sulfide production in the rat. *Biol Pharm Bull* 1994;17(12):1535–42.
56. Furne J, Saeed A, Levitt MD. Whole tissue hydrogen sulfide concentrations are orders of magnitude lower than presently accepted values. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;295(5):R1479–85.
 57. Mitchell TW, Savage JC, Gould DH. High-performance liquid chromatography detection of sulfide in tissues from sulfide-treated mice. *J Appl Toxicol* 1993;13(6):389–94.
 58. Truse R, Hinterberg J, Schulz J, Herminghaus A, Weber A, Mettler-Altmann T, et al. Effect of topical iloprost and nitroglycerin on gastric microcirculation and barrier function during hemorrhagic shock in dogs. *J Vasc Res* 2017;54(2):109–21.
 59. Spiller F, Orrico MI, Nascimento DC, Czaikoski PG, Souto FO, Alves-Filho JC, Freitas A, Carlos D, Montenegro MF, Neto AF, Ferreira SH, Rossi MA, Hothersall JS, Assreuy J, Cunha FQ. Hydrogen sulfide improves neutrophil migration and survival in sepsis via KATP channel activation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:360–8.
 60. Ferlito M, Wang Q, Fulton WB, Colombani PM, Marchionni L, Fox-Talbot K, Paolocci N, Steenbergen C. Hydrogen sulfide increases survival during sepsis: protective effect of CHOP inhibition. *J Immunol* 2014;192:1806–14.
 61. Xu DQ, Gao C, Niu W, Li Y, Wang YX, Gao CJ, Ding Q, Yao LN, Chai W, Li ZC. Sodium hydrosulfide alleviates lung inflammation and cell apoptosis following resuscitated hemorrhagic shock in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2013; 34:1515–25.
 62. Yang H, Ochani M, Li J, Qiang X, Tanovic M, Harris HE, Susarla SM, Ulloa L, Wang H, DiRaimo R, Czura CJ, Wang H, Roth J, Warren HS, Fink MP, Fenton MJ, Andersson U, Tracey KJ. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;10:296–301.
 63. Janko C, Filipović M, Munoz LE, Schorn C, Schett G, Ivanović-Burmazović I, Herrmann M. Redox modulation of HMGB1-related signaling. *Antioxid Redox Signal* 2014; 20:1075–85.
 64. Yang H, Wang H, Ju Z, Ragab AA, Lundbäck P, Long W, Valdes-Ferrer SI, He M, Pribis JP, Li J, Lu B, Gero D, Szabo C, Antoine DJ, Harris HE, Golenbock DT, Meng J, Roth J, Chavan SS, Andersson U, Billiar TR, Tracey KJ, Al-Abed Y. MD-2 is required for disulfide HMGB1-dependent TLR4 signaling. *J Exp Med* 2015; 212:5–14.
 65. Reitsema VA, Star BS, de Jager VD, van Meurs M, Henning RH, Bouma HR. Metabolic Resuscitation Strategies to Prevent Organ Dysfunction in Sepsis. *Antioxid Redox Signal* 2019 Jul 10;31(2):134–52.
 66. Tokuda K, Kida K, Marutani E, Crimi E, Bougaki M, Khatri A, Kimura H, Ichinose F. Inhaled hydrogen sulfide prevents endotoxin-induced systemic inflammation and improves survival by altering sulfide metabolism in mice. *Antioxid Redox Signal* 2012 Jul 1;17(1):11–21.
 67. Abdelrahman RS, El-Awady MS, Nader MA, Ammar EM. Hydrogen sulfide ameliorates cardiovascular dysfunction induced by cecal ligation and puncture in rats. *Hum Exp Toxicol* 2015 Oct;34(10):953–64.
 68. Liu J, Li J, Tian P, Guli B, Weng G, Li L, Cheng Q. H₂S attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction via a PI3K/Akt-dependent mechanism. *Exp Ther Med* 2019 May;17(5):4064–72.
 69. Pavoni V, Nicoletti P, Benemei S, Materazzi S, Perna F, Romagnoli S, Chelazzi C, Zagli G, Coratti A. Effects of hydrogen sulfide (H₂S) on mesenteric perfusion in experimental induced intestinal ischemia in a porcine model. *Heart Lung Vessel* 2015;7(3):231–7.
 70. Ahmad A, Druzhyna N, Szabo C. Delayed Treatment with Sodium Hydrosulfide Improves Regional Blood Flow and Alleviates Cecal Ligation and Puncture (CLP)-Induced Septic Shock. *Shock* 2016 Aug;46(2):183–93.
 71. Olson KR, Deleon ER, Gao Y, Hurley K, Sadauskas V, Batz C, Stoy GF. Thiosulfate: a readily accessible source of hydrogen sulfide in oxygen sensing. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013 Sep 15;305(6):R592–603.
 72. Ravindran S, Kurian GA. Preconditioning the rat heart with sodium thiosulfate preserved the

- mitochondria in response to ischemia-reperfusion injury. *J Bioenerg Biomembr.* 2019 Jun;51(3):189-201.
73. Szabo C, Papapetropoulos A. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CII: Pharmacological Modulation of H₂S Levels: H₂S Donors and H₂S Biosynthesis Inhibitors. *Pharmacol Rev* 2017 Oct;69(4):497-564.
 74. Whiteman M, Perry A, Zhou Z, Bucci M, Papapetropoulos A, Cirino G, Wood ME. Phosphinodithioate and Phosphoramidodithioate Hydrogen Sulfide Donors. *Handb Exp Pharmacol* 2015;230:337-63.
 75. Unuma K, Yoshikawa A, Aki T, Uemura K. Increased circulating peroxiredoxin-4 in sepsis model rats involves secretion from hepatocytes and is mitigated by GYY4137. *J Toxicol Pathol.* 2019 Oct;32(4):305-10.
 76. Wagner F, Asfar P, Calzia E, Radermacher P, Szabó C. Bench-to-bedside review: Hydrogen sulfide--the third gaseous transmitter: applications for critical care. *Crit Care* 2009;13(3):213. doi: 10.1186/cc7700.
 77. Módis K, Bos EM, Calzia E, van Goor H, Coletta C, Papapetropoulos A, Hellmich MR, Radermacher P, Bouillaud F, Szabo C. Regulation of mitochondrial bioenergetic function by hydrogen sulfide. Part II. Pathophysiological and therapeutic aspects. *Br J Pharmacol* 2014 Apr;171(8):2123-46.
 78. Zhang H, Bhatia M. Hydrogen sulfide: a novel mediator of leukocyte activation. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2008;30(4):631-45.
 79. Baumgart K, Radermacher P, Wagner F. Applying gases for microcirculatory and cellular oxygenation in sepsis: effects of nitric oxide, carbon monoxide, and hydrogen sulfide. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009 Apr;22(2):168-76.

Избор литературе је одговарајући?

ДА

НЕ

IV.4 Циљеви истраживања

1. Испитати како експериментално иззвани перитонитис и посљедична ендотоксемија утичу на вриједности фактора инфламације и ендотелне дисфункције и оксидативног стреса у пацова.
2. Испитати ефекте примјене донора H₂S супстанце GYY4137 и инхибитора продукције H₂S DL-пропарглицина (DL-PAG) на ток перитонитиса и посљедичне ендотоксемије у пацова.

Циљеви истраживања су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

Предтетман донором H₂S супстанцом GYY4137 или инхибитором продукције H₂S DL-пропарглицина (DL-PAG) утиче на ток експерименталног перитонитиса и ендотоксемије у пацова, а што ће бити доказано мјерењем вриједности фактора инфламације и ендотелне дисфункције као и оксидативног стреса.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?

ДА

НЕ

IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Резултати ове студије би могли помоћи бољем разумевању сепсе индуковане јатрогеном перфорацијом цекоасцедентног колона у експерименталном моделу на експерименталној животињи, пацову, као и разумевању корисних ефеката који се могу постићи примјеном донора и инхибитора H₂S - a, у овом експерименталном моделу.

Праћење динамике маркера инфламације, ендотелне дисфункције и оксидативног стреса омогућило би разјашњење добијених промјена у условима сепсе индуковане CAPS-ом , (модел стент перитонитиса усходног дијела дебelog цријева, енгл. *colon ascendens stent peritonitis, CAPS*).

Сазнања која проистекну из ове студије могу да буду од клиничког значаја за осмишљавање евентуалних нових терапијских смјерница у лијечењу сепсе.

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос? **ДА** **НЕ**

IV.7 План рада и временска динамика

ФАЗА 1

-трајање ове фазе је 3 мјесеци. Због великог броја животиња неће бити могуће изводити експеримент истовремено на свим експерименталним животињама.

Формирање група пацова који ће бити жртвовани 24 сата од експеримента

Формирати седам експерименталних група пацова (8 животиња у свакој групи; укупно 56 експерименталних животиња).

ФАЗА 2

Искрварење претходно анестезираних животиња и узимање узорка за биохемијске анализе и лизата еритроцита при жртвовању, 24 сата након операције.

Предвиђено трајање ове фазе је 3 мјесеци.

ФАЗА 3

Статистичка обрада података. Временско трајање ове фазе је 30 дана.

План рада и временска динамика су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.8 Метод и узорак истраживања

Експерименталне животиње

Као експерименталне животиње користиће се мужјаци пацова соја *Wistar albino*, почетне тјелесне масе око 200-250 g на почетку експеримента. Пацови ће бити чувани у плексиглас-транспарентним кавезима (двије животиње по кавезу) са дном обложеним шушком, са храном и водом доступном *ad libitum* и константним амбијенталним условима (температура 21 ± 2 °C; влажност ваздуха 55 ± 5 %; циклусом свјетло-тама на 12 сати са почетком свијетлог периода у 07:30 h). Истраживање ће се спроводити у складу са дозволом Етичког одбора за заштиту добробити експерименталних животиња Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци.

Експерименталне групе

У експерименталној студији има укупно 7 група:

- 1) чиста контрола (животиње се не оперишу и само примају физиолошки раствор i.p.),
- 2) лажна операција плус физиолошки раствор (животиње које се анестетишу, изврши им се отварање трбушне дупље и онда се зашију, плус приме физиолошки раствор),
- 3) лажна операција плус донор H₂S LYY4137 (животиње које се анестетишу, изврши им се отварање трбушне дупље и онда се зашију, плус приме донор H₂S),
- 4) лажна операција плус инхибитор H₂S DL-пропаргилглицин (животиње које се анестетишу, изврши им се отварање трбушне дупље и онда се зашију, плус приме донор H₂S),
- 5) операција плус физиолошки раствор (животиње које се анестетишу, изврши им се отварање трбушне дупље и изазове им се јатрогени перитонитис и онда се зашију, плус приме физиолошки раствор),

- 6) операција плус донор H₂S LYY4137 (животње које се анестетишу, изврши им се отварање трбушне дупље и изазове им се јатрогени перитонитис онда приме донора H₂S те се зашију),
- 7) операција плус инхибитор H₂S DL-пропаргилглицин (животње које се анестетишу, изврши им се отварање трбушне дупље и изазове им се јатрогени перитонитис онда приме инхибитор H₂S те се зашију).

Експериментални протокол

CASP хирургија

Метода је прилагођена CASP моделу миша, а хируршка процедура је изведена као што је претходно описано (4, 5) и прилагођено експериментима на пацовима (28). CASP ће бити спроведен под пентобарбиталном анестезијом (60 mg/kg тјелесне тежине, i.p.; *Sigma-Aldrich Chemie*, Steinheim, Њемачка). После бријања и дезинфекције, изнад симфизе ће бити урађена средња лапаротомија дужине 2 см. Усходни дио дебelog цријева се повуче из трбушног зида, а венска стална канила (14, 16 или 18 G; Venflon, Ohmeda, Шведска) се умјетне приближно 1,5 см дистално од илеоцекалне валвуле на антимезентеричном мјесту. Унутрашња игла је уклоњена, а стент исјечен на дужину. Приближно 3 mm дугачак, централно урезан сегмент венске *indwelling* каниле фиксиран се за зид шавовима (7/0 Ethicon; Ethicon Norderstedt, Њемачка). Пажљивом палпацијом цекума, стент се испуни фецесом, осигуравајући да је правилно постављен. Након репозиције асценденса дебelog цријева и супституције течности употребом 2 mL стериолног физиолошког раствора, слојеви трбушног зида (мишићни, кожни) се зашију (5/0 Ethicon).

Лажна операција (*sham operation*)

У оквиру лажне групе, стент се не уводи у лумен цријева, већ се уместо тога фиксира антимезентерично, споља на цријевни зид. Преостали кораци се изводе као што је горе описано са CASP операцијом.

Донор H₂S, супстанца GYY4137 биће убрзгавана 50 mg/kg интраперитонеално, 30 минута прије извођења операције, праве или лажне.

Инхибитор синтезе H₂S, супстанца DL-пропаргилглицин биће убрзгаван 50 mg/kg интраперитонеално, 30 минута прије извођења операције, праве или лажне.

Код група у којима није предвиђено давање ни GYY4137 ни DL-пропаргилглицина, експерименталним животињама истим путем ће се убрзгавати физиолошки раствор 1 mL/kg. Животиње ће бити жртвоване цервикалном дислокацијом и искрварене 24 h послије извођења операције, праве или лажне.

Варијабле које ће бити праћене у студији

Маркери инфламације у серуму пацова TNF- α , IL-1, IL-6 и хомоцистеин.

Маркери ендотелне дисфункције: NO, vWF, ICAM-1, VCAM-1, ендокан.

Маркери оксидативног стреса: каталаза, супероксид-дисмутаза, глутатион, супероксид ањон радикал, хидрокси радикал и водоник-пероксид.

Биохемијске анализе ће се вршити имунохемијским и турбидиметријским методама. Маркери оксидативног стреса у узорцима лизата еритроцита ће бити одређивани спектрофотометријски.

Метод и узорак су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

Центар за биомедицинска истраживања Медицинског факултета , Универзитета у Бањој Луци.

Услови за експериментали рад су одговарајући? ДА НЕ

IV.10 Методе обраде података

За статистичку обраду резултата употребиће се методе дескриптивне статистике (средња вриједност, стандардна грешка, стандардна девијација и варијанса). За тестирање разлика између група употребиће се параметријска или непараметријска анализа варијансе са одговорајућим posthoc тестом (Bonferroni/Kruskall-Wallis/Tukey), а за тестирање разлика између група Wilcoxon-ов тест за везане узорке. За анализу података користиће се статистички програми *SPSS 20.0 for Windows* и *MedCa*.

Предложене методе су одговарајући? ДА НЕ

В ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	<u>ДА</u>	<u>НЕ</u>
Тема је подобна	<u>ДА</u>	<u>НЕ</u>

Предложена тема „Утицај ендогеног водоник-сулфида на факторе инфламације, оксидативног стреса и дисфункције ендотела у експерименталном моделу сепсе“ је актуелна и занимљива, како са научног тако и стручног аспекта. Хипотеза је заснована на научним доказима, јасно дефинисана. Предмет и циљеви истраживања су добро структурисани и усаглашени са предложеним насловом. Избор научних метода и литературе је добар. Резултати истраживања ће дати конкретан научни и практични допринос.

На основу детаљне анализе пријаве теме докторске дисертације Велимира Шкрбића, магистра медицинских наука, мишљења смо да кандидат испуњава све прописане услове који су неопходни за одобрење и израду теме докторске дисертације у складу са важећим прописима Закона о високом образовању и Статута универзитета у Бањој Луци. Кандидат Велимир Шкрбић посједује широко медицинско знање, нарочито из области опште и абдоминалне хирургије. Знање и искуства које је стекао дугогодишњим радом несебично преноси студентима и млађим колегама те активно учествује у њиховој едукацији. Научни и стручни радови које је писао и објављивао су изузетни и исти су од велике помоћи за свакодневно обављање добре хируршке праксе.

Ментор Доц.др Зоран Г. Алексић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, својим богатим искуством у научно истраживачком раду, бројним научним радовима објављеним у врхунским научним часописима, те великим научним достигнућима потврђује да испуњава услове за менторство.

На основу свега наведеног, чланови комисије дају **позитивну оцјену о подобности теме, кандидата и ментора** за израду докторске дисертације под називом „Утицај ендогеног водоник-сулфида на факторе инфламације, оксидативног стреса и дисфункције ендотела у експерименталном моделу сепсе“.

Датум: 30. 8. 2022.


Проф.др Ранко Шкрбић

Редовни професор, Медицински факултет
Универзитета у Бањој Луци, ужа научна област

Фармакологија, токсикологија и клиничка
фармакологија

Предсједник комисије

UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
Prof. dr sci. Milan D. Simatović
REDOVNI PROFESOR
FARMAKOLOGIJA
KLUNIKA ZA DRŠTU I ABDOMINALNU HIRURGIJU

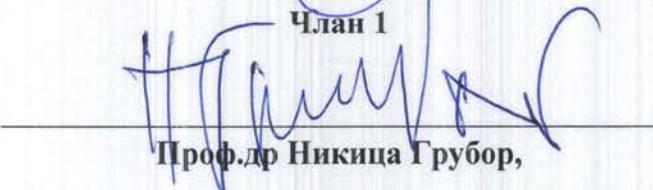
Проф.др Милан Симатовић,

Редовни професор, Медицински факултет
Универзитета у Бањој Луци, ужа научна
област, Општа и абдоминална хирургија


Члан 1

Проф.др Никица Грубор,

Ванредни професор, Медицински факултет
универзитета у Београду, ужа научна област
Општа и абдоминална хирургија са
анестезиологијом


Члан 2