

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
ФАКУЛТЕТ: МЕДИЦИНСКИ

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊА ЛУЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА

Примљено: 24.9.2022.		
Орг. јед. Бр. Образац 12		

ferdof



ИЗВЈЕШТАЈ

о оцјени 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 IX редовној сједници и Сенат Универзитета у Бањој Луци на 81. сједници

Датум именовања комисије: 9.6.2022. године и 7.7.2022. године

Број одлуке: 18/3.474/2022 и 02/04-3.1395-59/22

Састав комисије:

- | | | | |
|----|---|-------------------|--|
| 1. | Проф. др Ранко Шкрбић | редовни професор | Основна медицина,
Фармакологија и токсикологија |
| | 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 Свјетлана Стоисављевић Шатара | редовни професор | Основна медицина,
Фармакологија и токсикологија |
| | Презиме и име | Звање | Научно поље и ужа научна област |
| | Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци | | члан |
| | Установа у којој је запослен-а | | Функција у комисији |
| 3. | Проф. др Иван Чапо | ванредни професор | Основна медицина,
Хистологија и ембриологија |
| | Презиме и име | Звање | Научно поље и ужа научна област |
| | Медицински факултет Универзитета у Новом Саду | | члан |
| | Установа у којој је запослен-а | | Функција у комисији |

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Весна, Жарко, Вујић-Алексић
2. Датум рођења: 8.8.1976. Мјесто и држава рођења: Сарајево, Босна и Херцеговина

II.1 Основне студије

Година уписа: Година завршетка: Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Универзитет у Новом Саду

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Медицина

Звање: Доктор медицине

II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа: Година завршетка: Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: _____

Факултет/и: _____

Студијски програм: _____

Звање: _____

Научна област: _____

Наслов завршног рада: _____

II.3 Докторске студије

Година уписа:

Факултет/и: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци

Студијски програм: Биомедицинске науке

Број ЕЦТС до сада остварених: Просјечна оцјена током студија:

II.4 Приказ научних и стручних радова кандидата

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија ¹
1.	Petrović V, Vujić-Aleksić V, Parezanović V. Association of reccurent fever and anemia in 13-year-old girl with bicuspid aortic valve. Srp Arh Celok Lek. 2022. Online First May 5, 2022. doi: 10.2298/SARH200412046P	Приказ случаја у научном часопису међународног значаја
<p><i>Кратак опис садржине:</i> Инфективни ендокардитис је риједак у педијатријској популацији, али узрокује значајано оболијевање и смртност. Дјеца са бикуспидном аортном валвулом имају већи ризик од развоја инфективног ендокардитиса у односу на општу популацију. Циљ овог рада је био да се истакне важност брзе дијагнозе и правилног лијечења инфективног ендокардитиса код пацијената с бикуспидном аортном валвулом, у циљу спречавања озбиљних нежељених догађаја. У раду је приказан случај тринаестогодишње дјевојчице са новодијагностикованом бикуспидном аортном валвулом која је развила инфективни ендокардитис са тешким компликацијама и била подвргнута кардиохируршкој операцији. Рекурентна температура и анемија, као и срчани шум, били су присутни шест мјесеци прије постављања дијагнозе инфективног ендокардитиса. Током болести, само једна од многобројних узетих хемокултура била је позитивна на <i>Streptococcus sanguinis</i>. Приказ случаја указује на то да пацијенти са бикуспидном аортном валвулом захтијевају пажљиву процјену у погледу инфективног ендокардитиса, посебно ако је присутна рекурентна температура удружена са анемијом. Одложено постављање дијагнозе инфективног ендокардитиса повезано је са озбиљним компликацијама.</p>		
<p><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> ДА НЕ <u>ДЈЕЛИМИЧНО</u></p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	Mijović B, Aćimović J, Đaković-Dević J, Kralj J, Joksimović B, Lučić-Samardžija V, Đermanović M, Vujić-Aleksić V, Zeljković B, Perić-Simić S. Knowledge, attitudes and practices of parents regarding antibiotic use among children: Differences between urban and rural areas in the Republic of Srpska. Scr Med. 2022;53(1):4-12.	Оригинални научни рад у научном часопису националног значаја
<p><i>Кратак опис садржине:</i> Употреба антибиотика и резистенција представљају растући јавно-здравствени проблем, уз посебан ризик од неконтролисане употребе код дјеце. Циљ рада је био да се испитају разлике у знању, ставовима и понашању родитеља о употреби антибиотика и антибиотској резистенцији у контексту њиховог дјетета у урбаним и руралним срединама у Републици Српској. Истраживање је спроведено међу 1459 родитеља дјеце узраста до пет година која похађају јавне предшколске установе, од којих је 1201 (82,3%) живјело у урбаној средини, док је 258 (17,7%) живјело у руралном подручју. Истраживањем су обухваћени сви родитељи који су на дане истраживања довели своју дјецу у изабране домове здравља и предшколске</p>		

¹ Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикавању 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).

установе. Већина испитаника (98,4%) наводи да су љекари њихов главни извор информација. Само 61,2% испитаника зна тачно како да идентификује антибиотик од понуђених лијекова, при чему су тачније одговоре давали значајно чешће ($p=0,012$) испитаници из руралних средина (54,3%) у односу на испитанике из урбаних средина (37,3%). Већина испитаних родитеља (82,4%) се не слаже са тврдњом да антибиотике треба давати сваком дјетету које има грозницу, а 86% се слаже са тврдњом да неправилна употреба антибиотика смањује њихову ефикасност и доводи до бактеријске резистенције, без разлике по групама. Више од половине испитаника (52,4%) не вјерује да се дјеца са симптомима грипа или прехладе брже опорављају ако им се дају антибиотици, значајно више испитаника из урбаних средина ($p=0,001$). Значајно чешће мишљење да антибиотици могу изазвати нежељене ефекте имају испитаници из руралних у односу на оне из урбаних средина ($p=0,049$). Испитаници из руралних средина значајно чешће сматрају да се употребом антибиотика могу спријечити компликације изазване запаљењем горњих дијелова респираторног тракта ($p=0,006$). Без препоруке педијатра, 1,3% родитеља даје антибиотике својој дјечи често, а 0,9% увијек, и то значајно чешће родитељи из руралне (4,3%) у односу на родитеље из урбане средине (0,6%) ($p<0,001$). Резултати указују на то да постоје разлике у знању, ставовима и понашању родитеља о употреби антибиотика и антибиотској резистенцији. Неопходно је радити на додатној едукацији родитеља у погледу употребе антибиотика и антибиотске резистенције. Такође, потребно је веће ангажовање педијатара у давању упутстава и објашњења у вези са употребом антибиотика.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	Stanić Benić M, Nežić L, Vujić-Aleksić V , Mititelu-Tartau L. Novel Therapies for the Treatment of Drug-Induced Liver Injury: A Systematic Review. Front Pharmacol. 2022;12:785790.	Прегледни научни рад у водећем научном часопису међународног значаја

Кратак опис садржине:

Многи лијекови са различитим механизмима дјеловања и индикацијама доступни на тржишту способни су да изазову хепатотоксичност. Оштећење јетре изазвано лијековима (*Drug induced liver injury, DILI*) је изазов за лијечење данас, као што је био и у прошлости. Претражили смо *Medline* (преко *PubMed*), *CENTRAL*, *Science Citation Index Expanded*, регистре клиничких испитивања и базе података о *DILI* и хепатотоксичности до 2021. године за нове терапије за лијечење одраслих пацијената са *DILI* на основу комбинације три главна термина за претрагу: (1) лијечење, (2) ново и (3) оштећење јетре изазвано лијековима. Издвојен је механизам дјеловања нових терапија, потенцијал њихове користи у клиничким условима и нежељене реакције на лијекове везане за нове терапије. *Cochrane* алатка за ризик од пристрасности и градирање процјене, развоја и евалуације препорука (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE*) су укључени у процјену сигурности доказа за примарне исходе укључених испитивања. Идентификована су 1372 чланка. Двадесет осам чланака је укључено у коначну анализу, од којих је осам било рандомизованих контролисаних студија (*RCT*). Испитивани агенси су укључивали: бициклол, калмангафодипир, цитизин амидофоспат, фомепизол, ливина-полибиљни препарат, магнезијум изоглицеризинат (*MgIG*), пикролив, измјену плазме, *Radix Paeoniae Rubra* и С-аденозилметионин. Примарни исходи укључених испитивања углавном су укључивали побољшање лабораторијских маркера. На основу доказа са умјереном сигурношћу, више пацијената лијечених *MgIG* је доживјело нормализацију аланин аминотрансферазе (АЛТ) у поређењу са плацебом. Докази са малом сигурношћу сугеришу да третман бициклолом доводи до смањења нивоа АЛТ у поређењу са

<p>фосфатидилхолином. За преосталих осам интервенција, извјесност доказа о примарним исходима је оцијењена као веома ниска и веома смо несигурни у било којој процјени ефекта. Требало би уложити више напора да се истраже нови третмани <i>DILI</i>. Добро осмишљене <i>RCT</i> са одговарајућом величином узорка, упоредивим групама и прецизним, не само сурогатним исходима, више су него добродошле.</p>
<p>Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА <u>НЕ</u> ДЈЕЛИМИЧНО</p>

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	Robles-Díaz M, Nezić L, Vujić-Aleksic V , Björnsson ES. Role of Ursodeoxycholic Acid in Treating and Preventing Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. A Systematic Review. Front Pharmacol. 2021;12:744488.	Прегледни научни рад у водећем научном часопису међународног значаја

Кратак опис садржине:
Пацијентима са оштећењем јетре изазваним лијековима (*Drug induced liver injury, DILI*) лијечење генерално није доступно, осим у неким специфичним околностима. Лијечење *DILI* се заснива на повлачењу одговорног лијека и праћењу пацијената и само мали број пацијената буде упућен у центар за трансплантацију. Објављене су неке студије о улози урсодеокихолне киселине (*UDCA*) у *DILI*. Циљ овог рада био је да се изврши систематски преглед улоге *UDCA* у лијечењу и превенцији *DILI*. У *PubMed* је извршена претрага са кључним ријечима: урсодеокихолна киселина, оштећење јетре изазвано лијековима и хепатотоксичност према *PRISMA* смјерницама. Идентификоване су укупно 33 публикације: 25 приказа случаја и 8 серија случајева. У 18 од 25 приказа случаја (22 пацијента), аутори су пријавили побољшање оштећења јетре повезано са терапијом *UDCA*, док 7 приказа случаја није показало клиничко или биохемијско побољшање након примјене *UDCA*. Додатно, четири студије су процјењивале улогу *UDCA* у лијечењу *DILI*, двије проспективне (једна клиничко испитивање) и двије ретроспективне студије. У три студије су примијећена побољшања профила јетрених ензима повезана са *UDCA*. Поред тога, четири студије су процјењивале *UDCA* у превенцији *DILI*: једна пилот студија, два рандомизована клиничка испитивања (*RCT*) и једна ретроспективна студија. У три од ових студија примијећен је мањи проценат пацијената са повећањем трансминаза у групама које су користиле *UDCA* за превенцију *DILI*. Према доступним подацима, чини се да *UDCA* има одређене предности у лијечењу и превенцији *DILI*. Међутим, дизајн објављених студија не дозвољава да се донесе чврст закључак о ефикасности *UDCA* у *DILI*. Потребне су добро дизајниране *RCT* за процјену улоге *UDCA* у *DILI*.

<p>Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА <u>НЕ</u> ДЈЕЛИМИЧНО</p>

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
5.	Štrbac S, Pilipović-Broćeta N, Todorović N, Vujić-Aleksić V , Stević S, Lolić A, Šeranić A, Vulić D, Bokonjić D, Škrbić R. Short-term training of family medicine teams on cardiovascular risk assessment and management: Effects on practice and outcomes. Scr Med. 2021;52(3):165-173.	Оригинални научни рад у научном часопису националног значаја

Кратак опис садржине:
Превенција кардиоваскуларних фактора ризика и управљање кардиоваскуларним болестима

доприносе смањењу кардиоваскуларног морталитета. Ефекти ових активности мјерени су индикаторима квалитета. Циљ овог рада био је утврђивање ефеката обуке тимова породичне медицине и примјене клиничких смјерница на кардиоваскуларне факторе ризика и управљање болестима у примарној здравственој заштити у Републици Српској/Босни и Херцеговини. Студија „Процјена и управљање кардиоваскуларним ризиком“ обухватила је узорак од 373 тима породичне медицине из 41 дома здравља обучених да пруже адекватне услуге и да упореде квалитет управљања кардиоваскуларним ризиком прије и после обуке и примјене клиничких смјерница. Поређење је засновано на девет пројектом дефинисаних индикатора учинка који се односе на хипертензију, дијабетес мелитус тип 2, хиперлипидемију, пушење и гојазност. Уочена су значајна побољшања у шест индикатора након обуке и примјене клиничких смјерница. Циљне вриједности крвног притиска и HbA1c постигнуте су код преко 80% пацијената ($82,12 \pm 15,81$ vs $84,49 \pm 12,71$ и $84,49 \pm 12,71$ vs $85,49 \pm 24,55$; прије и после обуке), док су циљне вредности LDL холестерола биле постигнуте код $54,98 \% \pm 20,33$ пацијената прије и $57,64 \% \pm 16,66$ пацијената после обуке. Број тимова породичне медицине који су имали мање од 20% евидентираних података значајно се смањио након обуке и примјене смјерница, а побољшано је и адекватно евидентирање свих индикатора. Обука тимова породичне медицине и примјена клиничких смјерница резултирала је значајним унапређењем квалитета управљања кардиоваскуларним болестима у примарној здравственој заштити.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
6.	Poje DK, Kifer D, Huys I, Miranda J, Jenzer H, Miljković N, Hoppe-Tichy T, Bochniarz M, Frontini R, Schwartz DG, Vujić-Aleksić V , Nežić L, Rinaki E, Tzimis L, Green K, Jovanić J, Carić B, Mandić D, Vilić K, Bochenek T, Bačić Vrca V, Marušić S. Patients perspectives on drug shortages in six European hospital settings - a cross sectional study. BMC Health Serv Res. 2021;21(1):689.	Оригинални научни рад у водећем научном часопису међународног значаја

Кратак опис садржине:

Познато је да несташица лијекова представља велики изазов за све заинтересоване стране укључене у процес, али постоји мало доказа у вези са увидом у свијест и перспективе пацијената. Ова студија је имала за циљ да истражи искуство са несташицом лијекова које пацијенти перципирају и њихов поглед на исходе у различитим европским болничким окружењима. Штавише, жељели смо да истражимо преференције информација о несташицама лијекова. Ретроспективна студија пресека мјешовите методе спроведена је у шест европских болничких установа. По једна болница (*H*) из сваке од наведених земаља пристала је да учествује: Босна и Херцеговина (*H-BiH*), Хрватска (*H-CR*), Њемачка (*H-GE*), Грчка (*H-GR*), Србија (*H-SE*) и Пољска (*H-PO*). Регрутовање пацијената и прикупљање података вршено је током 27 мјесеци, од новембра 2017. до јануара 2020. године. Свеукупно је анкетирано 607 пацијената који су испунили упитник у штампаној форми. Питања су се односила на: опште информације (демографски подаци), основна знања о несташици лијекова, искуство са несташицом лијекова током хоспитализације и преферираним информација о несташици лијекова. Разлике између болничких окружења анализирани су коришћењем Хи-квадрат теста или Фишеровог егзактног теста. За сложеније табеле непредвиђених околности, Монте Карло симулације ($n=2000$) су примијењене за Фишеров тест. *Post hoc* болничке анализе су обављене коришћењем Фишерових егзактних тестова. Стопа лажних открића је контролисана примјеном Бонферони методе. Анализе су обављене коришћењем *P*: језика и окружења за статистичко рачунање (в 3.6.3). Резултати су показали да је 6% пацијената пријавило искуства са несташицом лијекова током хоспитализације што је довело до погоршања њиховог здравља. Већина обољелих пацијената хоспитализована је на хематолошким и/или

онколошким одјељењима у *H-BiH*, *H-PO* и *H-GE*. *H-BiH* је имала највећи број обољелих (18,1%, n=19/105, p<0,001), док је најмање пацијената било у *H-SE* (1%, N=1/100, p=0,001). Поред тога, 82,5% (n=501/607) испитаника жељело је да буде обавијештено о алтернативним опцијама лечења ако постоји несташница лијекова без доступне генеричке замјене. Већина ових пацијената (66,4%, n=386/501) преферира да их информише здравствени радник.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
7.	Petrović V, Vujić-Aleksić V , Rožek-Mitrović T, Hristov A. Asthma prevalence and the impact of nutritional status on prescribed asthma medications in children. <i>Med Pregl.</i> 2020;73(9-10):265-70.	Оригинални научни рад у научном часопису међународног значаја

Кратак опис садржине:

Астма и гојазност су најчешћи хронични здравствени поремећаји код дјеце. Иако наслеђство игра значајну улогу у њиховом развоју, спољни фактори и рана изложеност доприносе повећању учесталости оба поремећаја последњих деценија. Циљ рада био је да се процијени преваленција астме код дјеце школског узраста у Инђији, Срем, Србија и да се испита разлика у статусу ухрањености дјеце обољеле од астме, као и разлике између њиховог статуса ухрањености и лијекова који су прописани за лијечење астме. У Дому здравља Инђија спроведена је ретроспективна кохортна студија пресека. На основу свих здравствених картона дјеце узраста 6-14 година формирана је кохорта дјеце са астмом, у којој је ретроспективно праћен статус ухрањености и прописани лијекови за астму. Резултати су показали да је преваленција астме код дјеце узраста 6-14 година била 6,9%. Дјеца са астмом су била више ухрањена и гојазна (40,5%) од дјеце без дијагнозе астме. Дјечаци су чинили 63,7% дјеце са астмом, са статистички значајном разликом по полу. Абнормални статус ухрањености био је присутан код 44,3% дјеце са астмом, а дјечаци са астмом су били значајно гојазнији (23%) у односу на дјевојчице (7,8%). Превише ухрањеној и гојазној дјечи није прописано значајно више лијекова за ублажавање симптома астме или лијекова за контролу астме у поређењу са нормално ухрањеном дјецом.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
8.	Štrbac S, Rakić S, Vujić-Aleksić V , Škrbić R. The role of clinical pathways on healthcare quality improvement in hospitals for patients undergoing total hip replacement. <i>Scr Med.</i> 2020;51(2):87-92.	Оригинални научни рад у научном часопису националног значаја

Кратак опис садржине:

Клинички путеви су важан алат за постизање бољег квалитета његе и смањење трошкова за здравствени систем. Тотална замјена кука (*Total hip replacement, THR*) је међу најскупљим захватима у здравственом систему и број ових операција се у последњих десет година у Републици Српској значајно повећао. Циљ овог рада био је да се утврди како имплементација клиничког пута за *THR* може утицати на дужину боравка и постоперативне компликације у болницама у Републици Српској. Ова проспективна и компаративна студија је спроведена на 2485 пацијената који су били подвргнути *THR* у периоду од три године: 2012. (прије увођења

клиничких путева, почетна вриједност), 2013. (први период евалуације) и 2014. (други период евалуације), једну, односно, двије године након имплементације клиничког пута. Студија је спроведена у 10 болница у Републици Српској, у којима су мјерени утицаји клиничких путева на дужину боравка и постоперативне компликације након *THR*. Резултати су показали да је увођење клиничких путева за *THR* значајно смањило дужину боравка у болници са $14,53 \pm 7,03$ дана мјерено на почетку, на $12,79 \pm 4,81$ дана и $11,19 \pm 4,11$ дана у првом и другом периоду евалуације. Истовремено, број раних постоперативних компликација као што су смрт и венска тромбоемболија значајно се смањило у обје групе, док је број дислокација, као параметар касних компликација, смањен одмах након другог периода евалуације. За све остале компликације, као што су процедуре ревизије, инфекције и перипротетски преломи, није било статистички значајне разлике након примјене клиничких путева. Увођење клиничких путева успјешно је смањило дужину боравка у болницама, као и постоперативне компликације након *THR*.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
9.	Miljković N, Godman B, Kovačević M, Polidori P, Tzimis L, Hoppe-Tichy T, Saar M, Antofie I, Horvath L, De Rijdt T, Vida RG, Kkolou E, Preece D, Tubić B, Peppard J, Martinez A, Yubero CG, Haddad R, Rajinac D, Zelić P, Jenzer H, Tartar F, Gitler G, Jeske M, Davidescu M, Beraud G, Kuruc-Poje D, Haag KS, Fischer H, Sviestina I, Ljubojević G, Markestad A, Vujić-Aleksić V , Nežić L, Crkvenčić A, Linnolahti J, Ašanin B, Duborija-Kovačević N, Bochenek T, Huys I, Miljković B. Prospective Risk Assessment of Medicine Shortages in Europe and Israel: Findings and Implications. <i>Front Pharmacol.</i> 2020;11:357.	Оригинални научни рад у водећем научном часопису међународног значаја

Кратак опис садржине:

Иако су несташице лијекова комплексне, њихово ублажавање је већи изазов. Проспективна процјена ризика као средство за ублажавање могућих несташица тек треба да се примијени подједнако у свим здравственим установама. Циљеви ове студије су били: 1) стећи увид у превенцију ризика од могуће несташице лијекова међу здравственим стручњацима; 2) преиспитати постојеће стратегије за минимизирање ризика по здравље пацијената кроз примјењену процјену ризика; и 3) учити из искустава везаних за примјену у пракси. Полуструктурирани упитник који се фокусира на несташицу лијекова дистрибуиран је електронским путем члановима Акције 15105 Европске сарадње у науци и технологији (*European Cooperation in Science and Technology, COST*) (28 земаља чланица) и болничким фармацеутима Европског удружења болничких фармацеута (*European Association of Hospital Pharmacists, EAHP*) (укључујући придружене здравствене раднике). Њихови одговори су подвргнути и квалитативној и квантитативној анализи (*Microsoft Office Excel 2010 and IBM SPSS Statistics®*) са дескриптивном статистиком заснованом на дистрибуцији одговора. Њихова пропорционална разлика је тестирана Хи-квадрат тестом и Фишовим егзактним тестом независности. Разлике у посматраним редним варијаблама тестиране су Mann-Whitney или Kruskal-Wallis тестом. Квалитативни подаци су табеларизовани и поново комбиновани са квантитативним подацима да би се посматрала, открила и интерпретирала значења и обрасци. Учесници (61,7%) су свјесни употребе процедура процјене ризика као стратегије суочавања са несташицом лијекова и навели су конкретну процедуру процјене ризика са којом су упознати: анализа начина неуспјеха и ефеката (FMEA) (26,4%), анализа основног узрока (RCA) (23,5%), здравствена FMEA (HFMEA) (14,7%) и анализа опасности и критичне контролне тачке (НАССР) (14,7%). Само 29,4% наводи процјену ризика као интегрисану у протоколе стратегије ублажавања. Процјена ризика се обично спроводи у оквиру мултидисциплинарних тимова (35,3%). Док је 14,7% учесника било упознато са законима који предвиђају спровођење процјене ризика у несташицама, 88,2% је тврдило да није пријавило своје налазе својим

званичним институцијама. 85,3% учесника сматра процјену ризика корисном стратегијом ублажавања. Студија указује на недостатак систематски организованих алата који се користе за проспективну анализу клиничког, као и операционализованог ризика који произилази из несташница лијекова у здравству. Такође постоји недостатак правних инструмената и довољно података који потврђују неопходност и корисност процјене ризика за ублажавање несташнице лијекова у Европи.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
10.	Vujić-Aleksić V, Nežić L. Medication Errors in Community Pharmacies in Republic of Srpska/Bosnia and Herzegovina. 14th Serbian Congress of Pharmacologists and 4th Serbian Congress of Clinical Pharmacology. Novi Sad, Serbia. 2019; Abstract book p.263-65.	Научни рад на скупу међународног значаја, штампан у зборнику извода радова

Кратак опис садржине:

Грешке у медијацији могу се десити у било којој фази процеса употребе лијекова (прописивање, транскрипција, издавање, примјена, праћење) на свим нивоима здравствене заштите. Најчешћи су узрок нежељених догађаја или потенцијалних нежељених догађаја везаних за лијекове. Будући да су спречиве, документовање и процјена грешака у медијацији су важни за побољшање сигурности пацијената. Грешке у прописивању и издавању лијекова најчешће се откривају у апотекама отвореног типа. Циљ истраживања био је утврдити учесталост, врсту и потенцијалне посљедице грешака у медијацији у апотекама отвореног типа у Републици Српској/Босни и Херцеговини. Студија пресека је спроведена у дефинисаном периоду од мјесец дана у 20 апотека отвореног типа (5 појединачних апотека и 15 апотека из апотекарских ланаца). Подаци о грешкама у медијацији прикупљени су из интерне документације апотека. За анализу су коришћене методе дескриптивне статистике. У укупно 19 400 рецепата, идентификовано је 595 грешака у медијацији (3,1%), од којих су 96% биле грешке у прописивању (n=571) и 4% грешке у издавању лијекова (n=24). Најчешћа врста грешке у прописивању била је прописивање рецепта који не садржи све податке у складу са прописима (85,5%; n=488), а затим прописивање погрешне дозе лијека (5,6%; n=32). Најчешћа врста грешака у издавању била је издавање погрешне јачине (54,2%; n=13), а потом издавање погрешне количине лијека (33,3%; n=8). Грешке које су утицале на пацијента биле су ријетке. Резултати истраживања указују на високу учесталост грешака у медијацији у апотекама отвореног типа, углавном грешака у прописивању, а значајно мање грешака у издавању лијекова. Унапређењем процеса прописивања лијекова могао би се спречити највећи број грешака у медијацији у у апотекама отвореног типа у Републици Српској/Босни и Херцеговини.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
11.	Nežić L, Vujić-Aleksić V , Dukić M, Đeri A. Clinical Trials and the Importance of Biobanks in Rare Diseases. Scr Med. 2018;49(1):49-56.	Прегледни научни рад у часопису националног значаја

Кратак опис садржине:

Ријетке болести тзв. „*orphan diseases*“ представљају 5000-8000 обољења, ниске преваленције и најчешће генетски условљене етиологије. Иако се већина ових болести манифестује у раном дјетињству, многе се дијагностикују код одраслих, чак и код особа старије животне доби. Заједничке карактеристике, као што су озбиљност клиничке слике, то да су онеспособљавајућа и животну угрожавајућа стања, уз недостатак специфичног лијека, чине лијечење ријетке болести значајним јавно-здравственим проблемом. Према рандомизована, контролисана клиничка испитивања представљају најидеалнији дизајн истраживања нових лијекова и циљ овог рада је био да, у контексту ријетких болести, прикажемо отежавајуће околности са којима се суочава развој тзв. „*orphan drugs*“. У обзир смо узели преглед научних публикација објављених у *Pubmed/Medline* за период 2010-2017. година, а које се тичу клиничких испитивања и етичности у ријетким болестима, те примјени „omics“ технологија у истраживању узорака ткива депонованих у банкама биолошког материјала. У овом прегледном раду смо приказали најзначајније баријере у провођењу испитивања лијекова за ријетке болести, као и главне, алтернативне дизајне клиничких испитивања, а која имају за циљ смањење броја регрутованих пацијената, уз повећану могућност добијања иновативних лијекова код што већег броја испитаника. Даље, приказали смо могућност приступа иновативним лијековима ван клиничких испитивања, као и начела етичности која бивају угрожена учествовањем обољелог у испитивању. Савремене технологије у молекуларној биологији ће омогућити развој прецизне медицине („*precise medicine*“), усмјерене на идентификацију најбољег терапијског циља, зависно од генетских и епигенетских фактора код обољелог. Управо због тога, банке биолошког материјала за ријетке болести (биорепозиторијуми) имају велики значај у чувању и дистрибуцији узорака ткива, у истраживањима дијагностичких биомаркера и развоју нових лијекова.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
12.	Штрбац С, Вујић-Алексић В, Стевић С. Квалитет лијечења пацијената са кардиоваскуларним ризиком у установама примарног нивоа здравствене заштите у Републици Српској. 13. дани породичне медицине са међународним учешћем „Снажна породична медицина-јак здравствени систем“. Бања Врућица, Теслић, 5-6.10.2018. Зборник сажетака. 2018:6	Научни рад на скупу међународног значаја, штампан у зборнику извода радова

Кратак опис садржине:

Превенција фактора ризика и менаџмент пацијената са кардиоваскуларним (КВС) ризиком доприноси смањењу смртности од крадиоваскуларних обољења. Ефекти ових активности мјере се показатељима квалитета, за чију позданост су неопходни валидни подаци. Циљ овог рада био је утврдити утицај едукације о менаџменту пацијената са КВС ризиком на квалитет лијечења у установама примарног нивоа здравствене заштите (ПЗЗ) у Републици Српској. Евалуациона студија обухватила је 510 тимова породичне медицине из 59 установа на нивоу ПЗЗ, а поређен је квалитет лијечења пацијената са КВС ризиком, годину дана прије и годину дана послје спроведене едукације. За мјерење квалитета лијечења пацијената са КВС ризиком коришћено је 13 показатеља који обухватају сљедеће факторе ризика: хипертензија, дијабетес мелитус тип 2 (ДМ тип 2), хиперлипидемија, пушење и тјелесна тежина (ТТ). Компарација вриједности показатеља у посматраном временском периоду указује на побољшање квалитета лијечења пацијената са КВС ризиком за 9 показатеља. Процент установа које имају листе пацијената са хипертензијом, ДМ тип 2 и хиперлипидемијом порастао је за, како слиједи, 3%, 3% и 34%. Показатељи који се односе на евидентирање вриједности: крвног притиска (КП) код пацијената са хипертензијом, НбА1с код пацијената са ДМ тип 2, те LDL холестерола код пацијената са хиперлипидемијом, су у порасту за, како

слиједи, 7%, 22% и 26%. Постизање циљних вриједности КП је у порасту за 3%, а за HbA1c и LDL у опадању за 2% и 23%. Евидентирање пушачког статуса порасло је за 11%, мјерење ТТ једном годишње код регистроване популације смањено је за 7%, а код пацијената са повишеним индексом тјелесне тежине је порастао за 11%. Спроведена едукација имала је позитивне ефекте на квалитет лијечења пацијената са КВС ризиком у ПЗЗ у Републици Српској.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
13.	Вујић-Алексић В. Полифармација код особа старије животне доби. XXI међународни симпозијум фармацеута Републике Српске. Бања Лука. 31.11-1.12.2018. Зборник радова. 2018:25-26.	Научни рад на скупу међународног значаја, штампан у зборнику извода радова

Кратак опис садржине:

Старије одрасле особе често имају више удружених хроничних болести (мултиморбидитет) за које истовремено примјењују неколико различитих третмана, од којих је најчешћи фармакотерапија. Полифармација је, због тога, од великог значаја у геријатрији. Полифармација се у литератури често дефинише нумеричким прецизирањем критичног прага лијекова. Прије 15-ак година критични праг лијекова за полифармацију био је 4-5, али се данас тај критични праг сматра прениским и удвостручен је, те подразумијева истовремену примјену 8-10 лијекова. Због тога се приступ полифармацији мијења, у смислу да полифармација није нужно неадекватна, иако се традиционално схватала као нешто што треба избјежавати. Данас се одговарајућом полифармацијом сматра прописивање лијекова особи која има комплексна стања или мултиморбидитет у околностима у којима је употреба лијекова оптимизована и гдје су лијекови прописани у складу са најбољим доказима. Проблематична полифармација подразумијева прописивање више лијекова неадекватно, или када није остварена жељена корист од лијекова или када је примјенљиво једно од слиједећег: комбинација лијекова је опасна због интеракција; укупни захтјеви за узимањем лијекова или „оптерећење лијековима“ су неприхватљиви за особу; захтјеви за узимањем лијекова отежавају постизање клинички корисне адхеренције; лијекови се прописују за лијечење нежељених реакција других лијекова (тзв. „каскада прописивања“), али постоје алтернативна рјешења која могу смањити број прописаних лијекова.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
14.	Павлић В, Вујић-Алексић В. Сигурна примјена ласера у стоматологији. Scr Med. 2016;47(1):62-66.	Прегледни научни рад у часопису националног значаја

Кратак опис садржине:

Сигурност, нарочито пацијената, постаје темељ на којем су изграђени сви остали аспекти квалитетне здравствене заштите. Будући да се ласери све више користе у разним подручјима стоматологије, питање сигурности примјене ласера одавно је постало од велике важности. Ласери се сматрају дјелотворним, али због неправилне употребе и недостатка познавања

терапијских могућности ласера, и потенцијално опасним за пацијенте. Уз претпоставку да ће се употреба ласера у стоматолошкој пракси поступно повећавати, циљ овог рада је представити основе сигурности примјене ласера у стоматологији. Студија је такође намијењена колегама који користе или ће користити ласер у денталној медицини као подсјетник о потенцијалним опасностима ласера, сигурносним мјерама и начинима да се обезбједи и побољша сигурност пацијената у стоматологији.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
15.	Pavlić V, Vujić-Aleksić V , Aoki A, Nežić L. Treatment of recurrent aphthous stomatitis by laser therapy: a systematic review. <i>Vojnosanit Pregl.</i> 2015;72(8):722-8.	Прегледни научни рад у научном часопису међународног значаја

Кратак опис садржине:

Рекурентни афтозни стоматитис (РАС) представља инфламаторне лезије у усној дупљи, изазване различитим факторима, а који се клинички манифестују болним, рекурентним, појединачним или мултиплим кружним или овалним улцерацијама слузнице усне дупље. До сада је предложен велики број терапијских протокола РАС, али с обзиром на то да је етиологија РАС идиопатска, терапијске могућности имају углавном симптоматски, прије него куративни, односно, превентивни ефекат. Недавно је терапија ласером предложена као могући терапијски избор за РАС. Стога је циљ овог рада био преглед резултата клиничких испитивања терапије РАС примјеном ласера, објављених у рецензираним часописима. У раду су представљена испитивања објављена до 31. децембра 2013. године у *Medline/PubMed*, *Science Direct* и *Cohrane Library of the Cochrane Collaboration (CENTRAL)* базама података кориштењем следећих термина за претраживање: „ласер“ и „рекурентни афтозни стоматитис“, „ласер“ и „афтозни“, „ласер“ и „афте“. Укупно четири оригинална истраживања су задовољила критеријуме за одабир у овом прегледном раду. Главни исходи мјерења су процијењени као: редуција бола удружена са РАС, брже зарастање РАС, те смањење броја поновљених епизода обољења. Резултати прегледа свих података демонстрирали су корист примјене ласера, највише захваљујући аналгезији и могућности убрзавања процеса зарастања РАС. Иако публиковани резултати указују на терапијску ефикасност ласера у лијечењу РАС, они би се требали опрезно интерпретирати. Разлог за то су различити сетови параметара ласерске ирадијације у малом броју доступних студија кориштени за мјерење истих терапијских исхода, што отежава доношење дефинитивног закључка о супериорности ове методе у лијечењу РАС у односу на конвенционалне начине лијечења.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
16.	Pavlić V, Vujić-Aleksić V , Adamovic T. Dose- and carrier-dependent effects of simvastatin in periodontal therapy. <i>Europorio</i> 8. London, UK, 3-6.6.2015. <i>J Clin Periodontol.</i> 2015;42(17):310.	Научни рад на скупу међународног значаја, штампан у зборнику извода радова

Кратак опис садржине:

Успјешна пародонтална регенеративна терапија захтијева агенс који би, не само подстицао ткивну регенерацију, него и унаприједио регенеративне капацитете пародонталног ткива. Статини су специфични компетитивни инхибитори 3-хидрокси-2-метил-глутарил коензим А редуктазе. Захваљујући својим плеиотропним ефектима, статини имају широку примјену у пародонтологији. Недавне студије демонструирале су да је, међу статинима, симвастатин најпотентији статин у промоцији коштане регенерације. Доступна литература сугерише да је 0,5-1,5 mg симвастатина оптимална доза за једнократну локалну апликацију, док веће дозе изазивају запаљење меког ткива и перутање коже. Што се тиче носача, најшечће кориштени су биодеградабилни, биоресорптивни гел или спужва са функцијом контролисаног ослобађања лијека. Свакако, ови резултати требају бити интерпретирани са опрезом, јер је веома мали број до данас доступних клиничких студија на ову тему. Потребне су дуготрајније рандомизоване контролисане клиничке студије на већем броју пацијената, како би се дала препорука о оптималној дози симвастатина, као и најоптималнијем носачу симвастатина за најбољи терапијски исход у лијечењу пародонтопатије.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
17.	Igic R, Pavlic V, Vujic-Aleksic V , Ilic S. Smoking and Periodontal Disease in pregnancy: Another chance for permanent smoking abstinence. Hospital Pharmacology. 2014;1(2):76-82.	Оригинални научни рад у научном часопису међународног значаја

Кратак опис садржине:

Велики број публикација је потврдио узајамну повезаност пародонтопатија са здрављем особе. Код трудница, пародонтопатије су повезане са нежељеним исходима трудноће, и то првенствено са пријевременим породом и ниском порођајном тежином новорођенчета. Ови нежељени исходи су већи код трудница пушача. Циљ овог рада је да укаже на повезаност између пародонтопатија, пушења и нежељених исхода трудноће, те да подстакне интердисциплинарни приступ (гинеколога/акушера, породичних љекара, стоматолога/пародонтолога и медицинских сестара) у настојањима да се тај ризик смањи. Трудноћа је у животу сваке жене пушача идеално вријеме за доношење одлуке о потпуном престанку пушења. То је и прилика за подстицај и мотивисање пушача на промјену стила живота у много здравији, како за новорођенче/дијете, тако и за саму мајку.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
18.	Pavlić V, Vujic-Aleksić V , Zubović N, Veselinović V. Pemphigus vulgaris and laser therapy: crucial role of dentists. Med Pregl. 2014;67(1-2):38-42.	Прегледни научни рад у научном часопису међународног значаја

Кратак опис садржине:

Пемфигус вулгарис (ПВ) је релативно ријетко, хронично аутоимуно везикуло-булозно обољење, које се карактерише стварањем интраепителијалних везикула (мјехурића) и/или була (мјехура) на кожи и слузокожи. Данас се терапијом избора у лијечењу пацијената

обољелих од ПВ сматрају системски кортикостероиди. Али за пацијенте који не реагују на стандардну терапију, тражила се нова солуција. Ласеротерапија је прихваћена као алтернативни или додатни вид терапије за многа обољења из области савремене медицине и стоматологије. Циљ ове студије је да представи ефекте ласеротерапије у лијечењу оралних ПВ лезија, те да подсети на важност улоге стоматолога у раном препознавању обољења и постављању правилне дијагнозе. У разматрање су узете студије објављене до маја 2013. год, доступне у *Medline/PubMed* бази података. Ласеротерапија изазива тренутну и статистички значајну аналгезију, те убрзано зарастање рана у датом временском оквиру опсервације. Такође, уочено је и смањење тегоба код ПВ пацијената, као и потпуно ишчезавање настанка нових оралних ПВ лезија. Иако доступна литература предлаже сигурну употребу ласеротерапије у ефикасном лијечењу оралних ПВ лезија, било као самосталан вид терапије, или комбинован са другим терапијским поступцима, ови резултати се морају врло опрезно интерпретирати, прије свега због врло малог броја до сада објављених радова на ову тему, те не даје потребну вјеродостојност. Зато су неопходне додатне клиничке студије како би се дала универзална препорука о лијечењу оралних ПВ лезија ласеротерапијом.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
19.	Pavlic V, Vujic-Aleksic V . Phototherapy approaches in treatment of oral lichen planus. <i>Photodermatol Photoimmunol Photomed</i> . 2014;30(1):15-24.	Прегледни научни рад у водећем научном часопису међународног значаја

Кратак опис садржине:

Орални лихен планус (ОЛП) је хронично мукокутано запаљенско обољење оралне слузокоже. Будући да је етиопатологија ОЛП идиопатска, терапије избора су углавном симптоматске. Данас се златним стандардом у лијечењу ОЛП сматрају топички кортикостероиди. Ипак, до данас се непрестано трага за новим терапијским модалитетима, поготово код пацијената који су резистентни на стандардну терапију кортикостероидима. Фото-терапија је данас веома прихваћена као основна или комбинована терапија за лијечење многобројних обољења усне дупље. Циљ ове научне студије је да прикаже предности и недостатке различитих фото-терапијских приступа који се користе у лијечењу ОЛП (*UV* фото-терапија, ласери и фотодинамичка терапија). Основне предности фото-терапије су дефинисане ишчезавањем знакова и симптома овог обољења, те ефектом на смањење поновног јављања ОЛП лезија. Иако су одређени фото-терапијски приступи показали предности у лијечењу ОЛП у односу на стандардну терапију, ови резултати ипак морају бити пажљиво интерпретирани.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
20.	Pavlic V, Vujic-Aleksic V , Zubovic N, Gojkov-Vukelic M. Periodontitis and Buerger's Disease: Recent Advances. <i>Acta Inform Med</i> . 2013;21(4):250-2.	Оригинални научни рад у научном часопису међународног значаја

Кратак опис садржине:

Бургерова болест (*Buerger's disease, BD*) је релативно ријетко тромботско, оклузивно и неатеросклеротично обољење, тачније, клинички синдром непознате етиологије. У новије вријеме, многобројне епидемиолошке студије су потврдиле јаку везу између хроничне анаеробне пародонталне инфекције и развоја кардиоваскуларних обољења, укључујући и *BD*. Стога је циљ ове студије био да се докаже асоцијација између периопатогена и *BD*. Потврда присуства и идентификација периопатогена код пацијената обољелих од *BD* се сматра пресудним фактором у развоју нових терапија за лијечење *BD*. Самим тим, спровођење адекватне пародонтолошке терапије би напослијетку довело до побољшања стања пацијената обољелих од *BD*.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Да ли кандидат испуњава услове?

ДА

НЕ

III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРУ

Биографија ментора (до 1000 карактера):

Проф. др Лана Нежић, др мед.

НАСТАВНО НАУЧНА ЗВАЊА/ПРОФЕСИОНАЛНО ИСКУСТВО

- 2018-сад Ванредни професор**
Катедра за фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију
Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, Република Српска (РС), Босна и Херцеговина (БХ)
- 2017-сад Етички одбор за истраживања на људима и биолошком материјалу, предсједница**
Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, РС, БХ
- 2017-сад Прорекан за међународну сарадњу**
Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, РС, БХ
- 2013-2019. Доцент**
Катедра за фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију
Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, РС, БХ
- 2000-2013. Асистент и виши асистент**
Катедра за фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију
Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, РС, БХ

СТРУЧНА ЗВАЊА

- 2020. Интерна медицина/специјалиста**
Универзитетски клинички центар Републике Српске, Бања Лука, РС, БХ
Клинички центар Србије, Београд, Србија
- 2020-сад Medical Scientific Advisor (дизајн и медицински мониторинг спонзорисаних клиничких испитивања)**
Comac Medical, Ltd., Бугарска
- 2015-сад Клинички фармаколог у клиничким испитивањима лијекова**
Универзитетски клинички центар Републике Српске, Бања Лука, РС, БХ
- 2011-2020. Сарадник у клиничким испитивањима у БХ, Comac Medical, Ltd., БХ**
Области: одабир центара за спонзорисана клиничка испитивања, пројекти квалитета живота, мониторинг клиничких испитивања.
- 2009. Клиничка фармакологија/специјалиста**
Специјалистички испит из Клиничке фармакологије
Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, РС, БХ
- 1994-2000. Доктор медицине**
Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, РС, БХ
(Просјечна оцјена 9,0)

ОБРАЗОВАЊЕ/АКАДЕМСКА ЗВАЊА

- 2013. Докторска дисертација/Доктор медицинских наука**
„Улога симвастатина у апоптози инфламаторних ћелија у експерименталном ендотоксичном шоку“ Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, РС, БХ
- 2006. Магистарски рад/Магистар медицинских наука**
„Антиинфламаторно дејство симвастатина у експериментално изазваној акутној инфламацији“ Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, РС, БХ
- 2002-2004. Постдипломски студиј „Биомедицинска истраживања“**
Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, РС, БХ

(Просјечна оцјена 9,6)

СТУДИЈСКИ БОРАВЦИ –НАУЧНО И СТРУЧНО ОБРАЗОВАЊЕ

- 2009-2010.** Стипендија за послједипломско стручно и научно образовање из Клиничке фармакологије, терапијског мониторинга и сигурности лијекова
Постдокторски студиј на Институту за клиничку фармакологију и токсикологију
Универзитетска болница Басел (*Universitätsspital Basel*), Швајцарска.
Eidgenössische Stipendienkommission für ausländische Studierende-ESKAS – Програм Владе Швајцарске за студенте Централне и Источне Европе (22 мјесеца)
- 2002–2003.** Стипендија за послједипломско стручно и научно образовање
Област: Клиничка фармакологија и клиничка испитивања/ Истраживач на Одјелу за клиничку фармакологију, Клиника за интерну медицину, Универзитетска болница Медицинског универзитета у Бечу (*Allgemeine Krankenhaus*), Беч, Аустрија.
Osterreichischer Austauschdienst-OEAD - Програм Аустријске агенције за међународну размјену (8 мјесеци)
- 2004-2006.** Студијски боравак и истраживачки пројекат из Фармакологије, токсикологије и имунологије Институт за токсикологију и фармакологију Војномедицинска академија, Београд, Србија

УЧЕШЋЕ У НАУЧНО-ИСТРАЖИВАЧКИМ ПРОЈЕКТИМА (у посљедњих 10 година)

МЕЂУНАРОДНИ НАУЧНО-ИСТРАЖИВАЧКИ ПРОЈЕКТИ

- 2019-сад „Испитивање токсичних ефеката и процена безбедности примене новосинтетисаних инхибитора ацетилхолинестеразе и реактиватора ацетилхолинестеразе у *in vivo* условима“**
Међународни пројекат MFVMA/04/20-22, Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, Република Србија, истраживач у пројекту
- 2018-сад „*New diagnostic and therapeutic tools against multidrug resistant tumor*“**
(Нови дијагностички и терапијски приступи у лијечењу мултирезистентних тумора)
STRATAGEM, COST CA17104, члан комитета из БХ
- 2018-сад „*Prospective European Drug Induced Liver Injury Network*“**
(Европска мрежа проспективне сарадње у области лијековима изазваног оштећења јетре)
PRO-DILI-EURO-NET, COST CA17112, члан комитета из БХ
- 2017-сад „*Realising the therapeutic potential of novel cardioprotective therapies*“**
(Сагледавање терапијског потенцијала нове кардиопротективне терапије)
EU Cardioprotection, COST CA16225, члан комитета из БХ
- 2017-сад “*Image processing, Information Engineering and Interdisciplinary Knowledge*“**
CEEPUS (*Central European Exchange Programme for University Studies*)
Координатор мреже, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци
- 2016-2021 “*European Medicines Shortages Research Network - addressing supply problems to patients*”** (Европска истраживачка мрежа несташнице лијекова)
Medicines Shortages COST CA15105, члан комитета из БХ

НАЦИОНАЛНИ НАУЧНО-ИСТРАЖИВАЧКИ ПРОЈЕКТИ

- 2020.-сад „Испитивање утицаја жучних киселина и статина на кардиотоксичност изазвану доксорубицином у *in vivo* систему“**
Руководилац пројектних активности (носилац пројекта: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци);
Национални пројекат 1257024, Министарство за научнотехнолошки развој, високо образовање и информационо друштво Републике Српске
- 2019. - сад “Примјена првог напредног *PLANMECA ROMEXIS SOFTWARE* за 3D дизајнирање ендодонтског лијечења зуба”**

Координатор пројекта.

Национални пројекат 19/6-020/961-48/18, Министарство за научно-технолошки развој, високо образовање и информационе технологије, Влада Републике Српске

2015-2017. “Утицај промјене метаболизма пулпе зуба пацова са индуковани дијабетесом у условима интоксикације”

Истраживач у пројекту

Национални пројекат 19/6-020/961-21/15, Министарство за научно-технолошки развој, високо образовање и информационе технологије, Влада Републике Српске

ЧЛАНСТВО У УДРУЖЕЊИМА

Европска асоцијација за клиничку фармакологију и терапију (ЕАСРТ, делегат из БХ)

Комора доктора медицине РС (члан)

Друштво фармаколога Србије (члан)

Удружење клиничких фармаколога Републике Српске (члан)

2019-сад Члан уређивачког одбора међународног часописа - *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*

2020-сад Члан уређивачког одбора међународног часописа - *Frontiers of Pharmacology*

2018-сад. Члан уређивачког одбора националног научног часописа **Scripta Medica** Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Друштва доктора медицине Републике Српске.

НАГРАДЕ ЗА НАУЧНО ИСТРАЖИВАЧКИ РАД

2021. Златна плакета Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци за објављен рад у међународном часопису (*Frontiers in Pharmacology*, IF 5.82)

2020. Сребрена плакета Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци за објављен рад у међународном часопису (*Internal Journal of Molecular Science*, IF 5.8)

2019. Сребрена плакета Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци за објављен рад у међународном часопису (*Frontiers in Pharmacology*, IF 4.8)

2018. Златна плакета Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци за објављен рад у међународном часопису (*Scientific Reports*, IF 4.42)

2017-2021- Награда за научноистраживачку продуктивност, Министарство науке и технологије, Влада Републике Српске.

2018-2021- Награда за научни рад објављен у међународном научном часопису, Универзитет у Бањој Луци.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Nežić L , Amidžić L, Škrbić R, Gajanin R, Mandić D, Dumanović J, Milovanović Z, Jačević V. Amelioration of Endotoxin-Induced Acute Lung Injury and Alveolar Epithelial Cells Apoptosis by Simvastatin Is Associated with Up-Regulation of Survivin/NF-κB/p65 Pathway. <i>Int J Mol Sci</i> 2022;23(5):2596.
2.	Lecour S, Andreadou I, Bøtker HE, Davidson SM, Heusch G, Ruiz-Meana M, Schulz R, Zuurbier CJ, Ferdinandy P, Hausenloy DJ; on behalf of the European Union-CARDIOPROTECTION COST ACTION CA16225 . IMproving Preclinical Assessment of Cardioprotective Therapies (IMPACT) criteria: guidelines of the EU-CARDIOPROTECTION COST Action. <i>Basic Res Cardiol</i> . 2021;116(1):52.
3.	Nežić L , Škrbić R, Amidžić L, Gajanin R, Milovanović Z, Nepovimova E, Kuča K, Jačević V. Protective Effects of Simvastatin on Endotoxin-Induced Acute Kidney Injury through Activation of Tubular Epithelial Cells' Survival and Hindering Cytochrome C-Mediated Apoptosis. <i>Int J Mol Sci</i> . 2020;21(19):7236.
4.	Nežić L , Amidžić L, Škrbić R, Gajanin R, Nepovimova E, Vališ M, Kuča K, Jačević V. Simvastatin Inhibits Endotoxin-Induced Apoptosis in Liver and Spleen Through Up-Regulation of Survivin/NF-κB/p65 Expression. <i>Front Pharmacol</i> . 2019;10:54.

5.	Nežić L, Škrbić R, Amidžić L, Gajanin R, Kuča K, Jačević V. Simvastatin Protects Cardiomyocytes Against Endotoxin-induced Apoptosis and Up-regulates Survivin/NF- κ B/p65 Expression. <i>Sci Rep.</i> 2018;8(1):14652.
6.	Nezić L, Skrbic R, Amidzic. Simvastatin protects against endotoxin induced acute lung injury and apopto-sis via activation of survivin/NF- κ B signaling pathway. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2018, Kyoto, Japan.
7.	Nezić L, Amidzic LJ, Skrbic R. Amelioration of lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by simvastatin: involvement of mitochondrial apoptotic and NF- κ B signaling pathways. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2018, Kyoto, Japan.
8.	Nezić L, Amidzic LJ, Skrbic R, Gajanin R, Stoisavljevic Satara S. Protective effects of simvastatin on endotoxin induced apoptosis in liver and spleen. 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2014, Cape Town, South Africa. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> 2014;115 (Suppl 1):1-374.
9.	Nezić L, Amidzic LJ, Skrbic R, Gajanin R, Stoisavljevic Satara S. Simvastatin attenuates endotoxin induced myocardial injury and apoptosis of cardiomyocytes in a rat model of sepsis. 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2014, Cape Town, South Africa. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> 2014;115(Suppl 1):1-374.
10.	Nežić L, Amidžić Lj, Jačević V, Dobrić S, Škrbić R, Stojiljković MP, Komić J. Simvastatin improves survival and reduces leukocyte recruitment and hepatocyte apoptosis in endotoxin-induced liver injury. <i>Scr Med</i> 2011;42:7-14.
11.	Nezić L, Amidzic Lj, Skrbic R. Up-regulation of survivin expression in simvastatin treated rats in endotoxic shock. 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology; <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> 2010; 107 (Suppl. 1). Copenhagen 2010, Denmark.
12.	Nezić L, Škrbić R, Dobrić S, Stojiljković M, Milovanović ZA, Jačević V, Stoisavljević Šatara S, Stojaković N. Simvastatin and indomethacin have similar anti-inflammatory activity in a rat model of acute local inflammation. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> 2009; 104:185-91.
13.	Nezić L, Škrbić R, Dobrić S, Stojiljković M, Milovanović ZA, Stoisavljević Šatara S, Stojaković N. Effect of simvastatin on proinflammatory cytokines production in rats during lipopolysaccharide-induced inflammation. <i>Gen Physiol Biophys</i> 2009, Spec No: 119-26.
14.	Nezić L, Skrbic R, Dobric S, Milovanovic Z, Satara SS, Stojakovic N. Inhibition of Inflammatory Effect of Alendronate by Simvastatin in a Rat Model of Acute Local Inflammation. 35th European Symposium on Calcified Tissues, Barcelona 2008, Spain.
15.	Nezić L, Skrbic R, Dobric S, Satara SS, Stojakovic N. The protective effects of simvastatin on endotoxin-induced acute liver and renal tissue damage in rats. <i>Proceedings of the XVI International Symposium on Drugs affecting lipid metabolism, J Clin Lipid</i> 2007;1(Suppl 1); New York 2007, USA.
16.	Nezić L, Skrbic R, Dobric S, Milovanovic Z, Satara SS, Stojakovic N. Effect of simvastatin on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β production in vivo. 8th Congress of the EACPT, <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> 2007;101 (Suppl 1) Amsterdam; 2007, Netherlands.
17.	Nezić L, Skrbic R, Dobric S, Satara SS, Stojakovic N. Antiinflammatory activity of simvastatin in a rat model of acute local inflammation. XIV International symposium on Atherosclerosis, <i>Atherosclerosis</i> 2006;7 (Suppl 3), Rome 2006., Italy

Да ли ментор испуњава услове?

ДА

НЕ

ПОДАЦИ О КОМЕНТОРУ

Биографија коментора (до 1000 карактера):

Виши научни сарадник Весна Јаћевић, др сц. вет.

НАСТАВНО НАУЧНА ЗВАЊА/ПРОФЕСИОНАЛНО ИСКУСТВО

2022. Покренут поступак за стицање звања научни саветник, Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, Београд – у току
- 2022 – 2019. Професор по позиву, Факултет природних наука, Универзитет у Храдецу Кралове, Храдец Кралове, Република Чешка
- 2018-сад Виши научни сарадник, Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, Београд
- 2016 – 2019. Професор по позиву, Факултет природних наука, Универзитет у Храдецу Кралове, Храдец Кралове, Република Чешка
2010. Виши научни сарадник, Војномедицинска академија и Министарство одбране, Београд
- 2007-сад Начелник Одељења за експерименталну токсикологију и фармакологију у Институту за токсикологију и фармакологију Националног центра за контролу тровања Војномедицинске академије, Београд
- 2005 – 2010. Научни сарадник, Војномедицинска академија и Министарство одбране, Београд
- 2004 – 2007. Начелник Одсека за токсикологију у Одељењу за експерименталну токсикологију и фармакологију Института за токсикологију и фармакологију Националног центра за контролу тровања Војномедицинске академије, Београд
- 1998 – 2004. Самостални истраживач, Медицинско одељење Војнотехничког института Војске Србије и Црне Горе, Београд
- 1996 – 1998. Истраживач приправник, Медицинско одељење Војнотехничког института Војске Југославије, Београд
- 1995 – 1996. Доктор ветеринарске медицине, Приватна ветеринарска амбуланта, Београд
- 1994 – 1995. Доктор ветеринарске медицине, Ветеринарска амбуланта и фарма Пољопривредног државног газдинства Ратково, Војводина
- 1993 – 1994. Доктор ветеринарске медицине-приправник, Ветеринарска амбуланта и фарма Пољопривредног државног газдинства Ратково, Војводина

ОБРАЗОВАЊЕ

2004. Доктор ветеринарских наука, Војномедицинска академија, Београд
2000. Специјалиста патолошке морфологије, Универзитет у Београду - Факултет ветеринарске медицине
1998. Магистар ветеринарских наука, Универзитет у Београду - Факултет ветеринарске медицине
1993. Универзитет у Београду - Факултет ветеринарске медицине

СТУДИЈСКИ БОРАВЦИ –НАУЧНО И СТРУЧНО ОБРАЗОВАЊЕ

- 2020-2026. Лиценца Саветник за хемикалије, Министарства за заштиту животне средине Републике Србије, Београд
2020. Обука „Припрема за КА2 пројекте Стратешких партнерстава у високом образовању“ Erasmus+, Fondacija Tempus, Београд (1 дан)
2020. Лиценца Good Laboratory Practice-GLP in house, Лондон, Велика

- Британија (7 дана).
2019. Обука „*Technical expertise in data evaluation and risk assessment - Maximum Residue Levels (SR/13/IB/AG/02)*“ EU Twinning project, Београд (5 дана)
2018. Обука „*Technical expertise in data evaluation and risk assessment - Maximum Residue Levels (SR/13/IB/AG/02)*“ EU Twinning project, Београд (5 дана)
2017. Курс „*Further development of chemicals and biocides products management in the Republic of Serbia (SR/13/IB/EN/03)*“, Београд (5 дана)
2017. Обука „*Technical expertise in data evaluation and risk assessment - Maximum Residue Levels (SR/13/IB/AG/02)*“ EU Twinning project, Београд (5 дана)
2015. Курс „*Introduction to Clinical Research*“, WHO (5 дана)
2015. Курс „*Introduction to Good Clinical Laboratory Practice*“, WHO (5 дана)
2015. Обука „*Good clinical Practice*“, Лондон, Велика Британија (7 дана)
2014. Курс „*Expert Mission on evaluation of toxicological properties of plant protection products and exposure of operators*“, TAIEХ European Commission, Београд (5 дана)
2014. Курс „*Expert Mission on evaluation of ecotoxicological properties of plant protection products*“, TAIEХ European Commission, Београд (5 дана)
2012. Курс „*Advice on GLP system establishment - Assistance in the implemetation of a Chemicals Management System in Serbia (SR/08/IB//EN/02)*“, Twinning project, Београд (10 дана)
2012. Курс Добробит лабораторијских животиња, Медицински факултет Универзитета у Београду (5 дана)

УЧЕШЋЕ У НАУЧНО-ИСТРАЖИВАЧКИМ ПРОЈЕКТИМА (у посљедњих 10 година)

- 2022 - 2024. Члан истраживачког тима пројекта ИДЕЈЕ „*Composite clays as advanced materials in animal nutrition and biomedicine*“ - AniNutBiomedCLAYs, Фонд за науку Републике Србије, Београд
2019. Руководилац пројекта „Испитивање токсичних ефеката и процена безбедности примене новосинтетисаних инхибитора ацетилхолинестеразе и реактиватора ацетилхолинестеразе у ин виво условима“, Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране (МФВМА/04/20-22), Београд
2019. Члан истраживачког тима „Испитивање утицаја жучних киселина и статина на кардиотоксичност изазвану доксорубицином у ин виво системима“, Министарство за научно-технолошки развој, високо образовање и информационо друштво Републике Српске
- 2019 - 2021. Члан истраживачког тима „VT2019-2021“, Факултет природних наука, Универзитет у Храдец Кралове, Храдец Кралове, Република Чешка
2019. Члан групе COST Action, EU: CA17104 „*New diagnostic and therapeutic tools against multidrug resistant tumors*“, Торино, Италија
2016. Члан истраживачког тима „*Exellence project-2206*“, Универзитет у Храдец Кралове, Храдец Кралове, Република Чешка
2016. Сарадник „*Longterm development Project UHK*“, Универзитет у Храдец Кралове, Храдец Кралове, Република Чешка

ЧЛАНСТВО У УДРУЖЕЊИМА

2018. Члан Секције за клиничку фармакологију, Српског Лекарског друштва, Београд
2017. Члан Председништва Српског фармаколошког друштва, Београд
2011. Члан Удружења токсиколога Србије, Београд
2007. Члан Ветеринарске коморе Републике Србије, Београд
2005. Члан Српског фармаколошког друштва, Београд

НАГРАДЕ ЗА НАУЧНО-ИСТРАЖИВАЧКИ РАД

2018. Златна плакета за рад објављен у истакнутом међународном часопису Scientific Reports - Nature, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, Република Српска, БиХ
2014. Повеље Задужбине Андрејевић за сарадњу у остваривању својих оснивачких циљева и допринос развоју научног стваралаштва, Београд
2014. Похвала Начелника Војномедицинске академије, Београд
2013. Похвала Начелника Војномедицинске академије, Београд.
2009. Признање за уређивачки допринос као Гост уредник специјалног издања „Mycotoxins: Mechanisms and Toxicology Activity - Treatment and Prevention“ у часопису: *International Journal of Molecular Sciences*, Базел, Швајцарска
2007. Новчана награда Начелника Војномедицинске академије, Београд
2007. Новчана награда међународног удружења токсиколога *International Union of Toxicology - IUTOX ICT XI Senior Fellowship Award Winner*, Монреал, Канада
2007. Новчана награда *Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons - OPCW за CBMTS Industry V*, Цавтат, Хрватска
2006. Новчана награду европског удружења токсиколога *EUROTOX - Bo Holmstedt Felolowships*, Загреб, Хрватска
2006. Новчана награда *Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons - OPCW за CBMTS VI Symposium*, Шпиц, Швајцарска
2005. Похвала Начелника Војномедицинске академије, Београд
2005. Новчана награда европског удружења токсиколога *Toxicologist Fellowship of the 42nd Congress of European Societies of Toxicology*, Краков, Пољска
2005. Новчана награда Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, за монографију „Терапија акутног тровања Т-2 токсином“, Београд
2004. Новчана награда међународног удружења токсиколога *International Union of Toxicology - 2004 ICT X Senior Fellowship Travel Award Winner*, Темпере, Финска
2004. Новчана награда *Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons - OPCW за CBMTS V Symposium*, Шпиц, Швајцарска
2002. Новчана награда *Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons - OPCW за 3rd Singapore International Symposium On Protection Against Toxic Substances*, Сингапур, Сингапур
2002. Новчана награда *Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons - OPCW за CBMTS V Symposium*, Шпиц, Швајцарска
2002. Новчана награда европског удружења токсиколога *EUROTOX - Toxicology Fellowship EUROTOX 2002*, Будимпешта, Мађарска

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Nežić L, Amidžić L, Škrbić R, Gajanin R, Mandić D, Dumanović J, Milovanović Z, Jačević V. Amelioration of Endotoxin-Induced Acute Lung Injury and Alveolar Epithelial Cells Apoptosis by Simvastatin Is Associated with Up-Regulation of Survivin/NF-kB/p65 Pathway. <i>Int J Mol Sci</i> 2022;23(5):2596.
2.	Grujić-Milanović J, Jačević V, Miloradović Z, Jovović D, Milosavljević I, Milanović SD, Mihailović-Stanojević N. Resveratrol protects cardiac tissue in experimental malignant hypertension due to antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic properties. <i>International Journal of Molecular Science</i> 2021; 22(9):5006.

3.	Nežić L, Škrbić R, Amidžić L, Gajanin R, Milovanović Z, Nepovimova E, Kuča K, Jačević V . Protective Effects of Simvastatin on Endotoxin-Induced Acute Kidney Injury through Activation of Tubular Epithelial Cells' Survival and Hindering Cytochrome C-Mediated Apoptosis. <i>Int J Mol Sci</i> . 2020;21(19):7236.
4.	Nežić L, Amidžić L, Škrbić R, Gajanin R, Nepovimova E, Vališ M, Kuča K, Jačević V . Simvastatin Inhibits Endotoxin-Induced Apoptosis in Liver and Spleen Through Up-Regulation of Survivin/NF- κ B/p65 Expression. <i>Front Pharmacol</i> . 2019;10:54.
5.	Jačević V , Dragojević-Simić V, Tatomirović Ž, Dobrić S, Bokonjić D, Kovačević A, Nepovimova E, Vališ M, Kuča K. The efficacy of amifostine against multiple-dose doxorubicin-induced toxicity in rats. <i>International Journal of Molecular Science</i> 2018;19(8):2370.
6.	Nežić L, Škrbić R, Amidžić L, Gajanin R, Kuča K, Jačević V . Simvastatin Protects Cardiomyocytes Against Endotoxin-induced Apoptosis and Up-regulates Survivin/NF- κ B/p65 Expression. <i>Sci Rep</i> . 2018;8(1):14652.
7.	Jačević V , Djordjević A, Srdjenović B, Milic-Tores V, Segrt Z, Dragojević-Simić V, Kuča K. Fullerenol nanoparticles prevents doxorubicin-induced acute hepatotoxicity in rats. <i>Experimental Molecular Pathology</i> 2017;102(2):360–369.
8.	Dragojević-Simić V, Dobrić S, Jačević V , Bokonjić D, Milosavljević I, Kovačević A, Mikić D. Efficacy of amifostine in protection against doxorubicin-induced acute cardiotoxic effects in rats. <i>Vojnosanit Pregl</i> 2013;70(1):38–45.
9.	Nežić L, Amidžić Lj, Jačević V , Dobrić S, Škrbić R, Stojiljković MP, Komić J. Simvastatin improves survival and reduces leukocyte recruitment and hepatocyte apoptosis in endotoxin-induced liver injury. <i>Scr Med</i> 2011;42:7-14.
10.	Milić-Torres V, Srdenović B, Jačević V , Dragojević-Simić V, Đorđević S, Simplicio AL. Fullerenol C60(OH)24 prevents doxorubicin-induced acute cardiotoxicity in rats. <i>Pharmacol Rep</i> 2010;62:707–718. DOI: 10.1016/S1734–1140(10)70328–5
11.	Nežić L, Škrbić R, Dobrić S, Stojiljković M, Milovanović ZA, Jačević V , Stoisavljević Šatara S, Stojaković N. Simvastatin and indomethacin have similar anti-inflammatory activity in a rat model of acute local inflammation. <i>Basic Clin Pharmacol Toxicol</i> 2009; 104:185-91.

Да ли коментор испуњава услове?

ДА

НЕ

IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

Испитивање цитопротективног дјеловања росувастатина у експерименталном моделу кардиотоксичности изазване доксорубицином

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

IV.2 Предмет истраживања

Кардиоваскуларне болести, као што су дисфункција лијеве коморе, хронична срчана инсуфицијенција и коронарна болест, најчешћи су узрок превременог морбидитета и морталитета међу преживјелима од малигнух болести који су лијечени антитуморским лијековима. Кардиотоксичност, између осталих, изазивају и антрациклини, цитотоксични антибиотици, међу којима је најчешће коришћен доксорубицин, који се налази у бројним терапијским протоколима за лијечење солидних и хематолошких малигнитета. Једини регистрован кардиопротективни лијек који се показао ефикасним у спречавању кардиоваскуларних компликација изазваних доксорубицином је дексразосан. Међутим, због мијелосупресивних ефеката и повећаног ризика од појаве секундарних малигнитета, примјена дексразосана још увијек није широко прихваћена у клиничкој медицини. Истраживања сугеришу да статини, независно од хиполипемичког ефекта, могу

спријечити морбидитет и морталитет од кардиоваскуларних болести путем својих плеиотропних дејстава. У потрази за сигурним и ефикасним потенцијалним терапијским агенсима, у фокусу овог истраживања нашао се росувастатин, чији цитопротективни ефекти се испитују у експерименталном моделу кардиотоксичности изазване доксорубицином. Ефекти росувастатина на одложене биохемијске, структурне и ултраструктурне промјене изазване примјеном доксорубицина, пратиће се испитивањем биохемијских маркера срчане инсуфицијенције (натриуретски пептиди), морфолошких и патохистолошких оштећења миокарда и његових ћелија (кардиомиоцита).

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

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

Кардиотоксичност изазвана доксорубицином

И поред значајне клиничке ефикасности, која је довела до драматичног повећања стопе преживљавања пацијената лијечених доксорубицином, његова примјена је ограничена због кардиотоксичности [1]. Доксорубицинска кардиотоксичност се класификује као акутна, субхронична и хронична. Хронична кардиотоксичност јавља се најчешће. Карактерише се промјенама у форми дилатативне кардиомиопатије (рјеђе рестриктивне кардиомиопатије, код педијатријских пацијената), која прогредира у контрактилну дисфункцију лијеве коморе и потом у стечену срчану инсуфицијенцију, са стопом морталитета од 60% унутар двије године [2-4]. Један од главних фактора који доприноси развоју доксорубицинске кардиотоксичности је кумулативна доза. Процијењени ризик за срчану инсуфицијенцију изазвану доксорубицином расте са порастом кумулативне дозе, те тако износи 4% за кумулативну дозу доксорубицина од 500-550 mg/m², 18% за дозу од 501-600 mg/m², те 36% за дозу вишу од 600 mg/m². Међутим, појава оштећења кардиомиоцита је забиљежена већ у кумулативној дози доксорубицина од 240 mg/m², што указује на то да сигурна доза доксорубицина не постоји [5-6].

Молекуларни механизам кардиотоксичности изазване доксорубицином

Молекуларни механизам доксорубицинске кардиотоксичности није до краја познат, али се претпоставља да укључује, између осталог, оштећење ДНК, дисфункцију митохондрија, поремећај метаболизма жељеза, апоптозу и друге врсте ћелијске смрти [7]. Срчане митохондрије, које чине око 35% ћелијског волумена кардиомиоцита су преферирана мета доксорубицина. Везивањем за митохондријску ДНК, доксорубицин блокира виталне митохондријалне функције. Оштећење митохондрија кардиомиоцита стога је једна од најраних и најизраженијих ултраструктурних и метаболичких промјена у доксорубицинској кардиотоксичности. Промјене у метаболизму жељеза које изазива доксорубицин односе се на спречавање ослобађања жељеза из феритина, као и на стварање комплекса доксорубицин-Fe³⁺, који се у присуству кисеоника редукују до доксорубицин-Fe²⁺ стварајући високо оксидативне форме реактивних кисеоничних врста (енгл. *reactive oxygen species, ROS*) [8]. Шест главних облика ћелијске смрти уочених у срцу су: апоптоза, фероптоза, некроптоза, некроза посредована митохондријама, пироптоза и аутофагија. Доксорубицин изазива кардиотоксичност мултиплим механизмима који могу да укључују било коју од наведених ћелијских смрти, као и њихове комбинације. Фероптоза је новопрепозната регулисана ћелијска смрт, укључена у смрт кардиомиоцита изазвану доксорубицином. Фероптоза се морфолошки, биохемијски и генетски разликује од других облика регулисане ћелијске смрти, јер је карактеришу зависност од жељеза, поремећаји редокс равнотеже посредовани глутатионом (GSH) и глутатион пероксидазом 4 (Gpx4), те пероксидација полинезасићених масних киселина у

фосфолипидима ћелијске мембране. Деплеција интраћелијског GSH и губитак активности Grx4 доводи до акумулације липидних ROS, што покреће фероптозу. У фероптози, за разлику од апоптозе, нема активације каспазног пута, а промјене се дешавају на митохондријама [9]. Однос апоптозе, фероптозе и других облика ћелијске смрти у доксорубициној кардиотоксичности варира; док је 10 сати након примјене доксорубицина у корист апоптозе (55% апоптоза:32% фероптоза:13% други облици ћелијске смрти), 30 сати након примјене доксорубицина мијења се у корист фероптозе (36% апоптоза:46% фероптоза:18% други облици ћелијске смрти) [10]. Инхибитор фероптозе, феростатин-1, липофилни антиоксиданс, у претклиничким студијама је доказао смањење жељезом посредоване липидне пероксидације и посљедичну инхибицију фероптозе [11].

Кардиопротективно дјеловање статина

Статини: симвастатин, аторвастатин, росувастатин, питаастатин и други, су инхибитори ензима 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А (HMG-CoA) редуктазе, кључног ензима који одређује количину синтетисаног холестерола и који се широко користе у лијечењу дислипидемије. Независно од хиполипемичког ефекта, истраживања сугеришу да статини могу спријечити морбидитет и морталитет од кардиоваскуларних болести путем својих плеиотропних дејстава: побољшање ендотелне функције (углавном кроз повећану биорасположивост азотног оксида), смањење васкуларне инфламације, смањење агрегабилности тромбоцита, повећање неоваскуларизације исхемијског ткива, стабилизација атеросклеротског плака, антитромботичко дјеловање [12-14]. Плеиотропна дејства статина заснивају се на инхибицији HMG-CoA редуктазе, ензима пресудног за мевалонат/холестерол синтетски пут, што снижава ниво мевалоната и његових интермедијарних продуката одговорних за пренилацију протеина сигналних путева. Инхибиција пренилације протеина узрокује промјене у цитоскелету, сигналним путевима, генској транскрипцији и стабилности мембране [15]. Интензивна истраживања са статинима (симвастатин, аторвастатин и росувастатин) су усмјерена на испитивање њиховог дјеловања на елиминацију малигних ћелија, с обзиром да је доказано да у појединим ћелијским културама стимулишу апоптозу ових ћелија. С друге стране, резултати недавних истраживања су показали да статини, примијењени у краткотрајном третману који се не може довести у везу са дјеловањем на холестерол, спречавају ћелијску, апоптотску смрт хепатоцита, лимфоцита и кардиомиоцита у експерименталном ендотоксичном шоку [16,17]. Такође, опсервациона и интервентна клиничка истраживања указују на то да су жене старије животне доби лијечене хемиотерапијом (антрациклинима или трастузумабом) због новооткривеног рака дојке, имале нижи ризик од развоја срчане инсуфицијенције уколико су истовремено узимале статине [18,19]. Доступни подаци из литературе указују на то да статини такође активирају AMPK сигнални пут у ендотелним ћелијама и испољавају кардиопротективно дјеловање. Тиме се сматра рационалним њихов избор у испитивању кардиопротективног дејства у лијековима индукваној кардиотоксичности.

Росувастатин је релативно хидрофилан статин, са дугим полувременом елиминације (око 20 сати). Има висок степен селективности за ћелије јетре у поређењу са другим ћелијама, што може повећати клиничку корист, а смањити потенцијал за нежељене реакције и интеракције. Истраживања са росувастатином указују на његов протективни и антиоксидативни потенцијал на анималном моделу кардиотоксичности изазване доксорубицином. Наиме, истовремена примјена росувастатина са доксорубицином доводи до враћања снижених вриједности антиоксиданаса (супероксид дисмутаза и каталаза) до скоро нормалних вриједности, као и враћања ћелијског оштећења до значајног нивоа [20]. Такође, кардиопротективни ефекат траје четири недјеље након прекида примјене доксорубицина [21]. Важно је напоменути да росувастатин, за разлику од неких других

статина, као што је аторвастатин, не ступа у интеракције са доксорубицином, односно, не доводи до развоја хепатотоксичности као последице интеракције при дугорочној примјени доксорубицина са аторвастатином.

Клиничка дијагноза кардиотоксичности изазване доксорубицином

Рано откривање доксорубицинске кардиотоксичности круцијално је за минимизирање нежељених исхода примјене овог лијека. Данас се мјерење кардиотоксичности заснива на срчаним имидинг техникама и миокардијалној биопсији, уз одређена ограничења.

Натриуретски пептиди (NT-proBNP, BNP) су високо сензитивни и специфични индикатори оштећења миокарда, и представљају најтачнији неинвазивни алат за процјену интракардијалних притисака пуњења и енд-дијастолног притиска зида комора, али нису довољно сензитивни за дијагностички скрининг кардиотоксичности изазване лијековима [22, 23]. Праћење вриједности тропонина (hs Tn) током циклуса хемиотерапије омогућава рано откривање пацијената у ризику од развоја срчане дисфункције. Ипак, истраживања показују да одређивање тропонина није ни специфично ни довољно сензитивно за дијагнозу претклиничке кардиомиопатије изазване доксорубицином [24].

Трагање за новим сензитивним и специфичним биомаркерима ране кардиотоксичности који би могли указати на слабост срчане функције прије него што она постане клинички манифестна, усмјерило је пажњу на мијелопероксидазу (повишени нивои мијелопероксидазе након излагања доксорубицину повезани су са накнадном срчаном дисфункцијом), топоизомеразу 2 β (значајно повишени нивои TOP2 β уочени су три, а још значајнији шест мјесеци након излагања доксорубицину), те микрорибонуклеинске киселине (miRNA) (у претклиничким истраживањима, доксорубицин је изазвао повишену експресију miRNA-140-5p у ткиву срца пацова) [25-27]. Кључне регулаторне молекуле фероптозе су: GSH и Gpx4 (активност Gpx4 снижена само у фероптози, уз смањен однос GSH/укупни GSH, нижи укупни GSH или обоје), 4-хидроксиноненал (4-HNE) (значајно повишен код примјене доксорубицина), те нуклеарни фактор еритроид 2 везани фактор 2 (Nrf2) (повишена експресија спречава фероптозу) [9, 10, 28].

Литература:

1. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*. 2018;104(12):971-977.
2. Dragojević-Simić V, Dobrić S, Jačević V, Bokonjić D, Milosavljević I, Kovačević A. et al. Efficacy of amifostine in protection against doxorubicin-induced acute cardiotoxic effects in rats. *Vojnosanit Pregl*. 2013;70(1):38-45.
3. Jačević V, Dragojević-Simić V, Tatomirović Ž, et al. The Efficacy of Amifostine against Multiple-Dose Doxorubicin-Induced Toxicity in Rats. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2370.
4. Torres VM, Simic VD. Doxorubicin-Induced Oxidative Injury of Cardiomyocytes - Do We Have Right Strategies for Prevention?. In: Fiuza M. editor. *Cardiotoxicity of Oncologic Treatments* [Internet]. London: IntechOpen; 2012 [cited 2022 May 17]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/32612>
5. Corremans R, Adão R, De Keulenaer GW, Leite-Moreira AF, Brás-Silva C. Update on pathophysiology and preventive strategies of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019;46(3):204-215.
6. Songbo M, Lang H, Xinyong C, Bin X, Ping Z, Liang S. Oxidative stress injury in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol Lett*. 2019;307:41-48.
7. Russo M, Della Sala A, Tocchetti CG, Porporato PE, Ghigo A. Metabolic Aspects of Anthracycline Cardiotoxicity. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22(2):18.
8. De Angelis, A., Urbanek, K., Cappetta, D, Piegari E, Ciuffreda LP, Rivellino A. et al. Doxorubicin cardiotoxicity and target cells: a broader perspective. *Cardiooncology*. 2016;2(1):2.

9. Mishra PK, Adameova A, Hill JA, Baines CP, Kang PM, Downey JM. et al. Guidelines for evaluating myocardial cell death. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(5):H891-H922.
10. Tadokoro T, Ikeda M, Ide T, Deguchi H, Ikeda S, Okabe K. et al. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity. *JCI Insight*. 2020;5(9):e132747.
11. Russo M, Della Sala A, Tocchetti CG, Porporato PE, Ghigo A. Metabolic Aspects of Anthracycline Cardiotoxicity. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22(2):18.
12. Hwang D, Kim HK, Lee JM, Choi KH, Kim J, Rhee TM. et al. Effects of Statin Intensity on Clinical Outcome in Acute Myocardial Infarction Patients. *Circ J*. 2018;82(4):1112-1120.
13. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017;120(1):229-243.
14. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III39-43.
15. Nežić L, Amidžić L, Škrbić R, Gajanin R, Mandić D, Dumanović J. et al. Amelioration of Endotoxin-Induced Acute Lung Injury and Alveolar Epithelial Cells Apoptosis by Simvastatin Is Associated with Up-Regulation of Survivin/NF- κ B/p65 Pathway. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2596.
16. Nežić L, Škrbić R, Amidžić L, Gajanin R, Kuća K, Jačević V. Simvastatin Protects Cardiomyocytes Against Endotoxin-induced Apoptosis and Up-regulates Survivin/NF- κ B/p65 Expression. *Sci Rep*. 2018;8(1):14652.
17. Nežić L, Amidžić L, Škrbić R, Gajanin R, Nepovimova E, Vališ M. et al. Simvastatin Inhibits Endotoxin-Induced Apoptosis in Liver and Spleen Through Up-Regulation of Survivin/NF- κ B/p65 Expression. *Front Pharmacol*. 2019;10:54.
18. Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, Austin PC, Calvillo-Argüelles O, Amir E. et al. Statin Exposure and Risk of Heart Failure After Anthracycline- or Trastuzumab-Based Chemotherapy for Early Breast Cancer: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(2):e018393.
19. Calvillo-Argüelles O, Abdel-Qadir H, Michalowska M, Billia F, Suntheralingam S, Amir E. et al. Cardioprotective Effect of Statins in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab Therapy. *Can J Cardiol*. 2019;35(2):153-159.
20. Rajangam J, Krishnan N, Palei NN, Bhatt S, Das MK, Das S. et al. Ameliorative Potential of Rosuvastatin on Doxorubicin-induced Cardiotoxicity by Modulating Oxidative Damage in Rats. *Turk J Pharm Sci*. 2022;19(1):28-34.
21. Kim YH, Park SM, Kim M, Kim SH, Lim SY, Ahn JC. et al. Cardioprotective effects of rosuvastatin and carvedilol on delayed cardiotoxicity of doxorubicin in rats. *Toxicol Mech Methods*. 2012;22(6):488-98.
22. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S. et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1966-1983.
23. Sandhu H, Maddock H. Molecular basis of cancer-therapy-induced cardiotoxicity: introducing microRNA biomarkers for early assessment of subclinical myocardial injury. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(6):377-400.
24. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT. et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii155-66.
25. Lakhani HV, Pillai SS, Zehra M, Dao B, Tirona MT, Thompson E. et al. Detecting early onset of anthracyclines-induced cardiotoxicity using a novel panel of biomarkers in

- West-Virginian population with breast cancer. *Sci Rep.* 2021;11(1):7954.
26. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA. et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(8):809-16.
 27. Zhao L, Qi Y, Xu L, Tao X, Han X, Yin L. et al. MicroRNA-140-5p aggravates doxorubicin-induced cardiotoxicity by promoting myocardial oxidative stress via targeting Nrf2 and Sirt2. *Redox Biol.* 2018:284-296.
 28. Kitakata H, Endo J, Ikura H, Moriyama H, Shirakawa K, Katsumata Y. et al. Therapeutic Targets for DOX-Induced Cardiomyopathy: Role of Apoptosis vs. Ferroptosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1414.

Избор литературе је одговарајући?

ДА

НЕ

IV.4 Циљеви истраживања

1. Испитати параметре оштећења ткива срца изазваног доксорубицином у различитим временским интервалима:
 - a) Испитати заступљеност и однос фероптозе у односу на друге врсте ћелијске смрти кардиомиоцита (апоптозу и некрозу) у ткиву срца пацова;
 - b) Испитати експресију кључних молекула у унутарћелијским сигналним путевима оксидативног оштећења и фероптозе у ткиву срца пацова (GSH, Gpx4, 4-HNE, Nrf2, miRNA-140-5p);
 - c) Испитати корелацију циркулишућих биомаркера субклиничког или неманифестног ткивног, односно, миокардног оштећења (мијелопероксидаза, TOP2 β , miRNA-140-5p) и стандардних биомаркера оштећења миокарда пацова (hs Tn, NT-proBNP);
2. Испитати цитопротективне ефекте феростатина-1 на моделу оштећења срца пацова изазваног доксорубицином на наведене параметре;
3. Испитати цитопротективне ефекте росувастатина на моделу оштећења срца пацова изазваног доксорубицином на наведене параметре.

Циљеви истраживања су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

1. Фероптоза је доминантна ћелијска смрт кардиомиоцита у кардиотоксичности изазваној доксорубицином;
2. Некодирајућа miRNA-140-5p је поуздан знак фероптозе и оштећења кардиомиоцита оксидативним стресом изазваним доксорубицином;
3. Росувастатин има кардиопротективно дјеловање инхибишући фероптозу и апоптозу кардиомиоцита изазвану доксорубицином, дјелујући на кључне индукујуће молекуле ових процеса;
4. miRNA-140-5p је потенцијално мјесто дјеловања росувастатина.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?

ДА

НЕ

IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Резултати овог истраживања би помогли у бољем разумијевању механизма и патогенезе кардиотоксичности узроковане доксорубицином, у смислу доказивања значаја фероптозе као регулисане ћелијске смрти у односу на програмирану ћелијску смрт, апоптозу. Осим тога, од значаја ће бити доказивање механизма кардиопротективног дјеловања

росувастатина, лијека познате сигурности и ефикасности у кардиоваскуларној фармакологији, у новом индикационом подручју, кардиопротекцији у току хемиотерапије. Испитивања механизма и есенцијалних молекула у интраћелијским сигналним путевима и регулацији кардиомиоцитне смрти, представљају потенцијална циљна мјеста за дјеловање статина или развој других кардиопротективних лијекова.

Праћењем динамике биохемијских параметара крви који су последица кардиотоксичности доксорбицина ће дати допринос у доказивању специфичних и сензитивних циркулишућих параметара који могу имати дијагностичку и прогностичку вриједност .

Сазнања која проистекну из овог истраживања могу да буду од клиничког значаја за осмишљавање евентуалних нових терапијских смјерница у случајевима лијековима индуковане кардиотоксичности, односно у кардиопротекцији.

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос? ДА НЕ

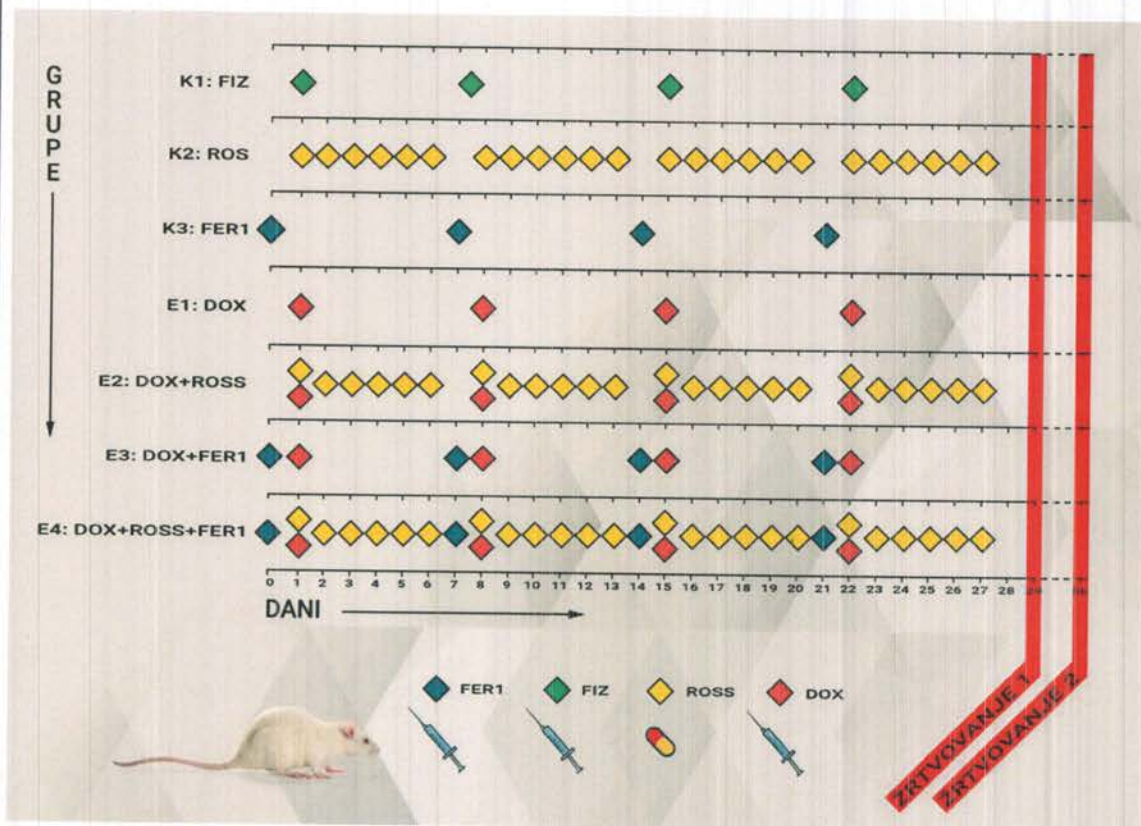
IV.7 План рада и временска динамика

Табела 2. План рада

ДАН	ГРУПА	ПОСТУПАК
0.	K3: FER1 E3: DOX+FER1 E4: DOX+ROSS+FER1	Примјена феростатина -1 (1 mg/kg <i>i.p.</i>)
1.	K1: FIZ K2: ROSS E1: DOX E2: DOX+ROSS E3: DOX+FER1 E4: DOX+ROSS+FER1	Примјена физиолошког раствора (1 ml/kg <i>i.p.</i>) Примјена росувастатина (10 mg/kg <i>p.o.</i>) Примјена доксорубицина (2 mg/kg <i>i.p.</i>) Примјена доксорубицина (2 mg/kg <i>i.p.</i>) и росувастатина (10 mg/kg <i>p.o.</i>) Примјена доксорубицина (2 mg/kg <i>i.p.</i>) Примјена доксорубицина (2 mg/kg <i>i.p.</i>) и росувастатина (10 mg/kg <i>p.o.</i>)
2-6.	K2: ROSS E2: DOX+ROSS E4: DOX+FER1+ROSS	Примјена росувастатина (10 mg/kg <i>p.o.</i>)
7.	K3: FER1 E3: DOX+FER1 E4: DOX+ROSS+FER1	Примјена феростатина -1 (1 mg/kg <i>i.p.</i>)
8.	K1: FIZ K2: ROSS E1: DOX E2: DOX+ROSS E3: DOX+FER1 E4: DOX+ROSS+FER1	Примјена физиолошког раствора (1 ml/kg <i>i.p.</i>) Примјена росувастатина (10 mg/kg <i>p.o.</i>) Примјена доксорубицина (2 mg/kg <i>i.p.</i>) Примјена доксорубицина (2 mg/kg <i>i.p.</i>) и росувастатина (10 mg/kg <i>p.o.</i>) Примјена доксорубицина (2 mg/kg <i>i.p.</i>) Примјена доксорубицина (2 mg/kg <i>i.p.</i>) и росувастатина (10 mg/kg <i>p.o.</i>)
9-13.	K2: ROSS E2: DOX+ROSS E4: DOX+ROSS+FER1	Примјена росувастатина (10 mg/kg <i>p.o.</i>)
14.	K3: FER1 E3: DOX+FER1 E4: DOX+ROSS+FER1	Примјена феростатина -1 (1 mg/kg <i>i.p.</i>)
15.	K1: FIZ K2: ROSS E1: DOX E2: DOX+ROSS E3: DOX+FER1 E4: DOX+ROSS+FER1	Примјена физиолошког раствора (1 ml/kg <i>i.p.</i>) Примјена росувастатина (10 mg/kg <i>p.o.</i>) Примјена доксорубицина (2 mg/kg <i>i.p.</i>) Примјена доксорубицина (2 mg/kg <i>i.p.</i>) и росувастатина (10 mg/kg <i>p.o.</i>) Примјена доксорубицина (2 mg/kg <i>i.p.</i>) Примјена доксорубицина (2 mg/kg <i>i.p.</i>) и росувастатина (10 mg/kg <i>p.o.</i>)
16-20.	K2: ROSS E2: DOX+ROSS E4: DOX+ROSS+FER1	Примјена росувастатина (10 mg/kg <i>p.o.</i>)
21.	K3: FER1 E3: DOX+FER1 E4: DOX+ROSS+FER1	Примјена феростатина -1 (1 mg/kg <i>i.p.</i>)
22.	K1: FIZ K2: ROSS E1: DOX E2: DOX+ROSS E3: DOX+FER1 E4: DOX+ROSS+FER1	Примјена физиолошког раствора (1 ml/kg <i>i.p.</i>) Примјена росувастатина (10 mg/kg <i>p.o.</i>) Примјена доксорубицина (2 mg/kg <i>i.p.</i>) Примјена доксорубицина (2 mg/kg <i>i.p.</i>) и росувастатина (10 mg/kg <i>p.o.</i>) Примјена доксорубицина (2 mg/kg <i>i.p.</i>) Примјена доксорубицина (2 mg/kg <i>i.p.</i>) и росувастатина (10 mg/kg <i>p.o.</i>)
23-27.	K2: ROSS E2: DOX+ROSS E4: DOX+ROSS+FER1	Примјена росувастатина (10 mg/kg <i>p.o.</i>)

28.	K1: FIZ K2: ROSS K3: FER1 E1: DOX E2: DOX+ROSS E3: DOX+FER1 E4: DOX+ROSS+FER1	Жртвовање половине броја животиња из сваке групе. Узимање органа и узорковање крви.
56.	K1: FIZ K2: ROSS K3: FER1 E1: DOX E2: DOX+ROSS E3: DOX+FER1 E4: DOX+ROSS+FER1	Жртвовање половине броја животиња из сваке групе. Узимање органа и узорковање крви.

FIZ, физиолошки раствор; ROSS, росувастатин; FER1, феростатин-1; DOX-доксорубицин; i.p, интраперитонеално; p.o, перорално.



Слика 1. Временски слијед експеримента; FIZ, физиолошки раствор; ROSS, росувастатин; FER1, феростатин-1; DOX-доксорубицин.

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 (двје 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 Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци.

Супстанце у експерименталном истраживању

- Физиолошки раствор (FIZ): комерцијално доступна формулација *Natrii chloridi infundibile*® 9g/1000 ml, раствор за инфузију (Hemofarm d.o.o. Бања Лука).
- Доксорубицин хидрохлорид (DOX): комерцијално доступна формулација *Sindroxocin*® 10 mg, прах за раствор за инјекцију/инфузију (Actavis Italy SPA). Прије примјене, доксорубицин ће бити растворен у физиолошком раствору (добијени раствор је стабилан 48 сати, на температури $+4$ °C).
- Росувастатин (ROSS): оригинална супстанца у облику прашка (Sigma-Aldrich USA). Непосредно прије примјене, росувастатин ће се растворити у диметилсулфоксиду (DMSO), ради лакше пероралне примјене.
- Феростатин-1 (FER1): оригинална супстанца у облику прашка (Sigma-Aldrich USA). Непосредно прије примјене, феростатин-1 ће се растворити у DMSO и разриједити са физиолошким раствором, ради лакше интраперитонеалне примјене.

Експериментални протокол

У првом сету *in vivo* експеримента ће се кроз одвојене експерименте испитивати утицај росувастатина и феростатина-1 на одложене биохемијске, структурне и ултраструктурне промјене изазване примјеном доксорубицина, испитивањем биохемијских маркера срчане инсуфицијенције (натриуретски пептиди), морфолошких и патохистолошких оштећења миокарда и његових ћелија (кардиомиоцита). Доксорубицин ће бити примјењен *i.p.* у дози од 2 mg/kg, једном недељно, током 4 недеље [38] (Табела 1).

У другом сету *in vivo* експеримента ће се испитивати дејство росувастатина датог *p.o.* (2 – 3 сата) прије апликације доксорубицина 6 дана у недељи, током 4 недеље. Росувастатин ће бити примјењен у прихваћеним дозама статина за глодаре (1 – 100 mg/kg), које су компарабилне са оним за клиничку примјену, односно, у дози од 10 mg/kg [26,36].

Испитивање кардиопротективног дјеловања росувастатина је планирано као испитивање биохемијских маркера срчане инсуфицијенције (натриуретски пептиди), морфолошких и патохистолошких оштећења миокарда и његових ћелија (кардиомиоцита).

Такође, испитиваће се дејство феростатина-1 датог *i.p.* један дан прије примјене доксорубицина током 4 недеље. Феростатин-1 ће бити примјењен у прихваћеним дозама за глодаре, које су компарабилне са оним за клиничку примјену (0,8–10 mg/kg), односно у дози од 1 mg/kg [29,39]. Испитивање кардиопротективног дјеловања феростатина-1 је планирано као испитивање биохемијских маркера срчане инсуфицијенције (натриуретски пептиди), морфолошких и патохистолошких оштећења миокарда и његових ћелија (кардиомиоцита) (Табела 1).

По истеку 7 дана од дана посљедње апликације доксорубицина (29. дан експеримента), као и по истеку 29 дана од посљедње апликације испитиваних супстанци (56. дан експеримента), животиње ће бити анестезиране комбинацијом ксилазина (10 ml) и кетамина (90 mg/kg) *i.p.* и еутаназиране извршеном кардиопункцијом.

Одмах након еутаназије из узетих узорака крви ће се екстраховати серум центрифугирањем на 6000 обртаја/минути током 10 минута на $+4$ °C у центрифуги са хлађењем (Микро 22P), након чега ће се узорци серума похранити на -20 °C до извођења

планираних анализа. Узорци срца пацова ће се фиксирати у формалин током 5 до 7 дана у циљу припреме за патохистолошку обраду. У циљу квантификације генске експресије, узорци миокарда биће уроњени у *in situ* RNA-стабилизациони агенс RNAlater® (Sigma-Aldrich, USA) и чувани на -20°C до изолације RNA у складу са упуством произвођача. Истраживање ће се проводити на укупно 7 група животиња, и то на 3 контролне са по 8 животиња по групи (укупно 24 животиње у контролним групама) и 4 експерименталне са по 16 животиња по групи (укупно 64 животиње у експерименталним групама; по 8 животиња у свакој групи за 2 термина жртвовања) (Табела 1).

Табела 1. Дизајн и експерименталне групе

КОНТРОЛНЕ ГРУПЕ (n = 8)
K1: FIZ – физиолошки раствор (0,9% NaCl) 1 ml/kg <i>i.p.</i> , једном недјељно током 4 недјеље (укупно 4 дозе)
K2: ROSS – росувастатин (ROSS) 10 mg/kg <i>p.o.</i> , шест дана недјељно током 4 недјеље (укупно 24 дозе)
K3: FER1 – феростатин-1 (FER1) 1 mg/kg <i>i.p.</i> , једном недјељно током 4 недјеље (укупно 4 дозе)
ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ГРУПА СА ДОКСОРУБИЦИНОМ (n = 16)
E1: DOX - доксорубицин 2 mg/kg, <i>i.p.</i> , једном недјељно током 4 недјеље (укупно 4 дозе, односно кумулативна доза 8 mg/kg)
ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ГРУПА СА ДОКСОРУБИЦИНОМ И РОСУВАСТАТИНОМ (n = 16)
E2: DOX + ROSS - доксорубицин 2 mg/kg <i>i.p.</i> , једном недјељно током 4 недјеље (укупно 4 дозе, односно кумулативна доза 8 mg/kg) и росувастатин 10 mg/kg <i>p.o.</i> , шест дана недјељно током 4 недјеље (укупно 24 доза)
ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ГРУПА СА ДОКСОРУБИЦИНОМ И ФЕРОСТАТИНОМ-1 (n=16)
E3: DOX + FER1 – доксорубицин 2 mg/kg <i>i.p.</i> , једном недјељно током 4 недјеље (укупно 4 дозе, односно кумулативна доза 8 mg/kg) и феростатин-1 1 mg/kg <i>i.p.</i> , једном недјељно током 4 недјеље (укупно 4 дозе)
ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ГРУПА СА ДОКСОРУБИЦИНОМ, РОСУВАСТАТИНОМ И ФЕРОСТАТИНОМ-1 (n=16)
E4: DOX + ROSS + FER1 – доксорубицин 2 mg/kg <i>i.p.</i> , једном недјељно током 4 недјеље (укупно 4 дозе, односно кумулативна доза 8 mg/kg) и росувастатин 10 mg/kg <i>p.o.</i> , шест дана недјељно током 4 недјеље (укупно 24 дозе) и феростатин-1 1 mg/kg <i>i.p.</i> , једном недјељно током 4 недјеље (укупно 4 дозе)

FIZ, физиолошки раствор; *ROSS*, росувастатин; *FER1*, феростатин-1; *DOX*-доксорубицин; *i.p.*, интраперитонеално; *p.o.*, перорално.

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 и Катедра за фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци

Услови за експериментални 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 одговарајућим *posthoc* тестом (Bonferonni/Kruskall-Wallis/Tukey), а за тестирање разлика између група Wilcoxon тест за везане узорке. За анализу података користиће се статистички програми *SPSS 20.0 for Windows* и *MedCalc*.

Предложене методе су одговарајући?

ДА

НЕ

V ЗАКЉУЧАК

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

Образложење (до 500 карактера):

На основу анализе пријаве теме докторске дисертације, биографије и библиографије кандидата Весне Вујић-Алексић, доктора медицине, закључујемо да кандидат испуњава све прописане услове неопходне за одобрење и израду теме докторске дисертације, у складу са Законом о високом образовању и Статутом Универзитета у Бањој Луци.

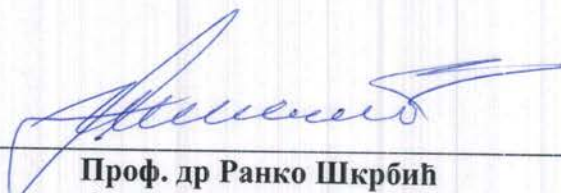
Предложена тема „Испитивање цитопротективног дјеловања росувастатина у експерименталном моделу кардиотоксичности изазване доксорубицином“ је актуелна и занимљива, како са научног, тако и са стручног аспекта. Хипотеза је заснована на научним доказима, јасно дефинисана. Предмет и циљеви истраживања су добро структурирани и усаглашени са предложеним насловом. Избор научних метода и литературе је добар. Резултати истраживања даће конкретан научни и практични допринос.

Комисија оцјењује да предложени ментор, проф. др Лана Нежић, др мед, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, испуњава услове за менторство.

Комисија такође оцјењује да предложени коментор, Весна Јаћевић, др сц. вет, виши научни сарадник Војномедицинске академије и Министарства одбране у Београду, испуњава услове за коменторство.

Чланови комисије упућују позитивну оцјену Научно-наставном вијећу Медицинског факултета и Сенату Универзитета у Бањој Луци са приједлогом да се тема прихвати и одобри даља израда докторске дисертације.

Датум: 24.8.2022.



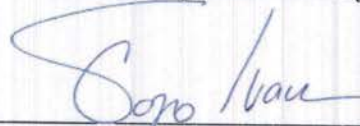
Проф. др Ранко Шкрбић

редовни професор, ужа научна област фармакологија и токсикологија, предсједник комисије



Проф. др Свјетлана Стоисављевић Шатара

редовни професор, ужа научна област фармакологија и токсикологија, члан комисије



Проф. др Иван Чапо

ванредни професор, ужа научна област хистологија и ембриологија, члан комисије