



ИЗВЈЕШТАЈ

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

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовео комисију: Naučno – nastavno vijeće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjaluci, na VII redovnoj sjednici, te Senat Univerziteta u banjaluci na 9. sjednici

Датум именовања комисије: 12.04.2022. godine (Naučno-nastavno vijeće Medicinskog fakulteta) i 29.04.2022 godine (Senat Univerziteta u Banjaluci)

Број одлуке: 18/3.304/2022 (Naučno-nastavno vijeće Medicinskog fakulteta) i 02104-3.977-41121 (Senat Univerziteta u Banjaluci)

Састав комисије:

1.	<u>Nela Rašeta Simović</u> Презиме и име	<u>redovni profesor</u> Звање	<u>Patološka fiziologija</u> Научно поље и ужа научна област
	<u>Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci</u> Установа у којој је запослен-а		<u>predsjednik</u> Функција у комисији
2.	<u>Momir Mikov</u> Презиме и име	<u>redovni profesor</u> Звање	<u>Farmakologija i toksikologija</u> Научно поље и ужа научна област
	<u>Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu</u> Установа у којој је запослен-а		<u>član</u> Функција у комисији
3.	<u>Miloš Stojiljković</u> Презиме и име	<u>redovni profesor</u> Звање	<u>Farmakologija i toksikologija</u> Научно поље и ужа научна област
	<u>Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci</u> Установа у којој је запослен-а		<u>član</u> Функција у комисији

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Tatjana, Marko, Milivojac
2. Датум рођења: 28.05.1976 Мјесто и држава рођења: Drvar, BiH

II.1 Основне студије

Година уписа: Година завршетка: Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Univerzitet u Banjaluci

Факултет/и: Medicinski fakultet

Студијски програм: Medicina

Звање: doktor medicine

II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа: Година завршетка: Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Univerzitet u Banjaluci

Факултет/и: Medicinski fakultet

Студијски програм: Medicina

Звање: Magistar medicinskih nauka

Научна област: Patološka fiziologija

Наслов завршног рада: „ Uticaj manjka vitamina D na promjene nivoa kalcija i paratireoidnog hormona u postmenopauzalnoj osteoporozi“

II.3 Докторске студије

Година уписа:

Факултет/и: Medicinski fakultet Univerzitet u Banjaluci

Студијски програм: Biomedicinske nauke

Број ЕЦТС до сада остварених: Просјечна оцјена током студија:

II.4 Приказ научних и стручних radova kandidata

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија ¹
1.	Prtina A, Rašeta Simović N, Milivojac T , Vujnić M, Grabež M, Đuric D, Stojiljković MP, Soldat Stanković V, Čolić MJ, Škrbić R. The Effect of Three-Month Vitamin D Supplementation on the Levels of Homocysteine Metabolism Markers and Inflammatory Cytokines in Sera of Psoriatic Patients. <i>Biomolecules</i> . 2021;11(12):1865. doi: 10.3390/biom11121865.	WoS (Q1) IF: 4,879
<p><i>Кратак опис садржине:</i> Циљ ове клиничке студије је био да се испита утицај високих доза суплементације витамина D на метаболизам homocisteina и citokina u serumu kod pacijenata sa psorijazom. Prospektivna studija je sprovedena na 40 pacijenata sa psorijazom koji su imali nedostatak vitamina D. Svi pacijenti su primali vitamin D u dozi 5000 IU/dan tokom tri mjeseca. Klinička i biohemijska mjerenja su vršena na početku i nakon praćenja (3 mjeseca). Rezultati su pokazali da je težina kliničkih karakteristika, mjerena PASI skorom, značajno poboljšana kod pacijenata nakon suplementacije vitaminom D, većina pacijenata je imala blagu kliničku formu. Nakon tri mjeseca suplementacije vitamina D došlo je do značajnog povećanja nivoa vitamina D i B12 u serumu u poređenju sa nivoima izmjerenim na početku studije. Takođe, nivoi homocisteina i folata u serumu su bili značajno niži na kraju studije u poređenju sa početnim nivoima. Visoke doze vitamina D dovele su do značajnog smanjenja proinflammatory citokina (IFN-γ, TNF-α, IL-1b, IL-6, IL-8 i IL-17) i C-reaktivnog proteina, dok je proizvodnja antiinflammatory citokina (IL-10, IL-5) bila povećana. Pokazano je da suplementacija visokim dozama vitamina D može biti jedna od mogućih preventivnih i terapijskih mjera za smanjenje sistemske upale kod pacijenata sa psorijazom.</p>		
<p><i>Rad pripada проблематици докторске дисертације:</i> ДА НЕ <u>ДЈЕЛИМИЧНО</u></p>		

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	Vujnić M, Rašeta Simović N, Prtina A, Milivojac T , Ristić S. Association between metabolic syndrome and homocysteinemia in ischemic stroke. <i>Biomedicinska istraživanja</i> . 2021;12(2):160-169. (br.str. 10)	Nauč. Časopis nacional. značaja
<p><i>Кратак опис садржине:</i> Моždани удар представља један од водећих узрока morbiditeta i mortaliteta širom svijeta. Povezanost između metaboličkog sindroma (MetS) i homocidteinemije (Hcy), kao faktora rizika za ishemijski moždani удар (IMU), nije potpuno jasna. Циљ истраживања је био да се установи učestalost MetS, kao i serumski nivo Hcy i učestalost hiperhomocisteinemije (HHcy), te njihova povezanost kod oboljelih od IMU. U studiju su bila uključena 53 bolesnika koja su se nalazila na rehabilitaciji nakon IMU i 40 kontrolnih ispitanika koji su bili na rehabilitaciji zbog bolova u leđima. Svi ispitanici su bili starosti 50-70 godina. Dijagnoza moždanog udara je postavljena uvidom u raniju medicinsku dokumentaciju, a svi bolesnici su morali imati potvrđenu dijagnozu slikovnom dijagnostičkom metodom (CT ili MR mozga). Ispitanicima kontrolne grupe je isključeno postojanje ranijeg moždanog i srčanog udara, angine pektoris i periferne vaskularne bolesti. Za utvrđivanje prisustva MetS korišteni su usaglašeni kriterijumi iz 2009. godine. Rezultatisu pokazali da je učestalost Met S bila značajno viša kod nolesnika sa IMU u poređenju sa kontrolama (88.7 % vs. 70.0 %, p < 0.05). Isto tako serumski nivo Hcy i učestalost HHcy bili su viši kod bolesnika sa IMU (15.0 ± 5.50 μmol/L vs. 11.2 ± 2.51 μmol/L, p < 0.05 I 39.2</p>		

<p>% vs. 11.4 % p < 0.01). Bolesnici sa IMU koji su bolovali od MetS imali su značajno veću učestalost HHcy (42.2 % vs. 16.7 %, p < 0.05) i ona se povećavala sa brojem individualnih komponenti. MetS (11.1 % kod bolesnika sa 3. 36.8 % kod bolesnika sa 4 i 64.7 % kod bolesnika sa svih 5 komponenti MetS, p < 0.05). Nivo Hcy u serumu je bio u pozitivnoj korelaciji sa trigliceridemijom. Autori su zaključili da MetS i Hcy predstavljaju značajne faktore rizika za IMU i čini se da postoji povezanost između ovih činilaca u patogenezi IMU, ali su potrebna dalja istraživanja da bi se potvrdila ova dijagnoza.</p>		
<p><i>Rad pripada problematiku doktorске disertacije:</i> ДА <u>НЕ</u> ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	<p>Milivojac T, Rašeta N, Aksentić V, Grabež M. Impact of vitamin D deficiency on fluctuation of calcium and parathyroid hormone in postmenopausal osteoporosis. Sportlogia. 2015;11(1):18-33. (br.str. 16)</p>	<p>Nauč. Časopis nacional. značaja</p>

Кратак опис садржине:

Autori se u ovom radu bave ispitivanjem uticaja vitamina D na promjene nivoa kalcijuma i paratireoidnog hormona u postmenopauzalnoj osteoporozi. Iako se deficijencija vitamina D može naći u bilo kojoj životnoj dobi, najčešće se nalazi kod žena sa postmenopauzalnom osteoporozom i kod starijih žena. Status vitamina D se određuje mjerenjem koncentracije 25(OH)D, a poremećaji statusa vitamina D se mogu manifestovati kao insuficijencija, deficijencija i hipervitaminoza vitamina D. Prihvaćeno je da vrijednosti 25(OH)D iznad 75 nmol /L su dovoljne da spriječe nastanak sekundarnog hiperparatireoidizma. Cilj ove studije je bio da se odredi status vitamina D, nivo paratireoidnog hormona i kalcijuma kod žena sa novodijagnostikovanom postmenopauzalnom osteoporozom, i da se vrijednosti uporede sa istim parametrima mjerenim kod žena bez osteoporoze, te da se utvdi postoji li korelacija između nivoa vitamina D i drugih mjerenih parametara. Studijom je obuhvaćeno 85 žena u postmenopauzi kojima je učinjen skrining na osteoporozi mjerenjem mineralne koštane gustine lumbalne kičme i kuka koristeći DXA metodu. Od njih, kod 50 žena je ustanovljeno da imaju osteoporozi; dok je 35 žena imalo uredne vrijednosti DXA-e. Rezu ltati su pokazali visoku incidence deficijencije vitamina D kod žena u postmenopauzi, koja je signifikantno veća kod žena sa osteoporozom. Vrijednosti paratireoidnog hormona su bile veće a jonizovanog kalcijuma manje kod žena sa osteoporozom, I postoji negativna korelacija između 25(OH)D I paratireoidnog hormona. Također, ispitivanji su I najčešći faktori rizika za osteoporotičnu frakturu kod postmenopauzalnih žena. Rezultati su pokazali da su rana menopauza I prethodni prelomi najčešći faktori rizika.

Rad pripada problematiku doktorске disertacije: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	<p>Mirjanic-Azaric B, Jelic-Ivanovic Z, Zeljkovic A, Vekic J, Jurgens G, Milivojac T, Avram S, Ćorić J, Marc J, Černe D. The pleotropic effects of atorvastatin on stabile angina patients: evidence by analysis of high-density lipoprotein size and subclasses and plasma mRNA. J Med Biochem. 2015;34(3)314-322. (br.str. 9)</p>	<p>WoS (Q3) IF: 2,405</p>

Кратак опис садржине:

U ovom radu autori se bave ispitivanjem plejotropnih efekata atorvastatina kod pacijenata sa

stabilnom anginom pectoris, ateroprotektivnih bioloških osobina lipoproteina velike gustine (HDL) i analizom plazmatske mRNA koja može da se koristi za ispitivanje plejotropnih efekata statina *in vivo*, kao novo analitičko sredstvo za neinvazivnu procjenu ekspresije gena u zidu krvnog suda. Cilj studije je bio da se procjene plejotropni efekti atorvastatina kod pacijenata sa stabilnom anginom sa visoko rizičnim vrijednostima (grupa A) u odnosu na pacijente sa sa graničnim i poželjnim vrijednostima HDL holesterola (HDL-C) (grupa B). Četrdeset tri pacijenta sa stabilnom anginom su primala terapiju atorvastatinom (20 mg/dan) 10 nedjelja. Ispitivana su tri gena značajna za plejotropno djelovanje statina: intracelularni adhezioni molekul-1, hemokin (C-C motiv) ligand 2 katepsin C i procjenjivani su efekti atorvastatina na veličinu i raspodjelu HDL subfrakcija pomoću elektroforeze na poliakrilamidnom gradijent gelu. U grupi A, poslije terapije, HDL-C koncentracija se značajno povećala, ali ne i u grupi B. mRNA u obe grupe, ali nije promjenio plazmatski nivo gena za katepsin C. Atorvastatin je snizio plazmatski nivo hemokin (C-C motiv) liganda 2 i intracelularnog adhezionog molekula-1. Samo u grupi A ukupni bilirubin je pokazao negativnu korelaciju sa genom za katepsin C prije započinjanja terapije i značajan porast nakon terapije atorvastatinom. HDL-C i bilirubin mogu biti obećavajući terapijski ciljevi u liječenju kardiovaskularnih bolesti. Analiza slobodne mRNA u plazmi može postati korisno sredstvo za procjenu plejotropnog djelovanja statina.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
5.	Mirjanić-Azarić B, Vekić J, Zeljković A, Jelić-Ivanović Z, Đeric M, Milivojac T , Pecar-Fonović U, Marc J, Kos J, Černe D. Interrelated Cathepsin S-Lowering and LDL subclass profile improvements induced by Atorvastatin in the plasma of stable angina patients. <i>J Atheroscler Thromb.</i> 2014;21:(8)868-877. (br. str. 10)	WoS (Q1) IF: 3,70

Кратак опис садржине:

U ovom radu autori se bave ispitivanjem uticaja atorvastatina na međusobnu povezanost katepsina C i metabolizma lipoproteina kod pacijenata sa stabilnom anginom pectoris. Pretpostavljeno je da kod pacijenata sa stabilnom anginom pectoris, terapija atorvastatinom snižava koncentracije katepsina C (CTSS), što je određeno neinvazivnom metodom analizom plazme. Pored toga, posmatrana je vrijednost veličine i podvrste HDL i LDL lipoproteina. Ukupno je 43 bolesnika sa stabilnom anginom dobilo terapiju atorvastatinom (20mg/dan, 10 sedmica). Prije i nakon tretmana mjerene su vrijednosti CTSS mRNA, CTSS proteina i CTSS aktivnosti, kao i nivoi i podvrste LDL i HDL. Atorvastatin nije doveo do promjene vrijednosti CTSS mRNA, ali je smanjio vrijednosti koncentracije i aktivnosti CTSS u plazmi. Povećanje koncentracije i aktivnosti CTSS-a je povezano sa povećanom koncentracijom aterogenog LDL, te smanjenom koncentracijom dominantnog LDL i povećanjem procenta malih, gustih LDL čestica. Efekat smanjenja CTSS atorvastatinom bio je paralelan sa poboljšanjem LDL profila, te se za promjene ustanovilo da su međusobno povezane. Istovremeno povezane promjene CTSS i LDL profila su pronađene samo kod pacijenata sa LDL fenotipom (sa dominantnim promjerom LDL molekule ≤ 25.5 nm na početku ispitivanja). U ovoj podgrupi, smanjenje vrijednosti CTSS mRNA također je u korelaciji sa smanjenjem proporcije malih, gustih LDL čestica. Dokazano je da se smanjenje CTSS i poboljšanje profila LDL podvrste u plazmi pacijenata sa LDL fenotipom B sa stabilnom anginom dešavaju istovremeno te su međusobno povezani.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија ²
6.	Rašeta N, Aksentić V, Grubiša S, Milivojac T , Pejičić S. Vitamin D kod žena sa postmenopauzalnom osteoporozom. Zbornik radova, 10. kongres fizijatara Srbije sa međunarodnim učešćem. Balneoclimatologija. 2010;34(1):102-105. (br. str. 4)	
<p><i>Кратак опис садржине:</i></p> <p>U radu je ispitivan status vitamina D kod žena sa postmenopauzalnom osteoporozom. Obuhvaćeno je 96 žena u postmenopauzi sa dijagnozom osteoporoze (DXA), od kojih 65 uzima suplemente vitamina D. Određene su koncentracije 25(OH)D3 i Ca⁺⁺ u krvi. Rezultati su pokazali da je prosječna koncentracija 25(OH)D3 znatno ispod preporučenih vrijednosti, a Ca⁺⁺ unutar referentnog raspona. Na osnovu serumskih vrijednosti 25(OH)D3 određen je stepen deficita vitamina D. Analizom dobijenih rezultata u odnosu na primjenu suplementacije vitaminom D kod ispitanica zaključeno je da većina žena sa postmenopauzalnom osteoporozom ima relativni ili izrazit deficit vitamina D i pored uzimanja preporučenih doza ovog vitamina.</p>		
<p><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> ДА <u>НЕ</u> ДЈЕЛИМИЧНО</p>		

Да ли кандидат испуњава услове?

ДА

НЕ

III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРА

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):

Prof. dr Ranko Škrbić

Образовање

1981-1986	Medicinski Fakultet, Univerzitet u Banja Luci, BiH, Jugoslavija Diplomske studije, <u>Doktor medicine</u>
1987-1989	Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Zagrebu, Hrvatska Postdiplomske studije
1989-1990	Medicinski fakultet, Šinšu Univerzitet, Matsumoto, Japan; Stipendista japanske vlade, Doktorske studije.
1991	Magistarska teza, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Zagrebu. <u>Magistar biomedicinskih nauka.</u>
1994	Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. <u>Doktor medicinskih nauka.</u>
1996-1999	Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Specijalizacija iz kliničke farmakologije. <u>Specijalista kliničke farmakologije.</u>

Kratki kursevi i obuka

1988-1989	Studijski boravak i trening iz eksperimentalne toksikologije. VTI – Vojnotehnički institut, Beograd.
1989	Trening iz eksperimentalnih farmakoloških metoda, HSE, <i>Hugo Sacks Electronics</i> , Freiburg, Njemačka.
1999	Trening iz Farmakoinformatike, <i>Bristol Royal Infirmary</i> , Bristol, Velika Britanija.
2000	Kurs iz farmakoeconomije, <i>London School of Economics</i> (LSE) London, Velika Britanija.
2002	Trening iz zdravstvenog menadžmenta, (<i>ToT-Training of trainers program</i>), Institut za zdravstveni menadžment, Banja Luka, u saradnji sa Imperial koledžom iz Londona i Heidelberg univerzitetom.

Naučni stepeni

- Magistarska teza (MSci, Biomedicina) Prirodno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Hrvatska. 1991 godina “**Uticaj endotoksina E. coli na urinarnu ekskreciju kalikreina kod pacova**”
- Doktorska disertacija (PhD, Farmakologija) Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, 1994. “**Prisustvo adrenergičkih, serotoninergičkih, holinergičkih i VIP receptora u lingvalnim arterijama psa i majmuna**”

Zaposlenja i Profesionalni angažmani

1986-1987	Doktor opšte prakse, Dom zdravlja, Laktaši, Banja Luka.
1987-1991	Asistent pripravnik, Katedra za farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci.
1989-1994	Viši asistent, Katedra za farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci.

1994-2002	Docent, Katedra za farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci.
2002-2009	Vanredni profesor farmakologije, toksikologije i kliničke farmakologije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci.
2002-2006	Šef katedre za farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci.
2009-sad	Redovni profesor farmakologije, toksikologije i kliničke farmakologije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci.
1998-2002	Šef Nacionalnog informacionog centra za lijekove, osnovanog u saradnji za SZO i EU-ECHO.
1997-1999	Predsjedavajući Komisije za lijekove, Ministarstvo zdravlja Republike Srpske.
1999-2002	Predsjedavajući Komisije za registraciju lijekova Republike Srpske.
1998-1999	EU PHARE, Regionalni koordinator za razvoj farmaceutskog sektora u Bosni i Hercegovina.
1999-2000	UNICEF, Regionalni koordinator za esencijalne lijekove i racionalno korištenje lijekova u Republici Srpskoj (BiH).
2000-2002	EU-PHARE, Regionalni koordinator za reformu zdravstvene zaštite u Bosni i Hercegovini.
2000-2003	Predsjednik Komisije za pozitivnu listu lijekova, Fond zdravstvenog osiguranja Republike Srpske.
2001-2003	Konsultant za izradu standarda za akreditaciju i kliničkih vodiča, <i>EPSILON Research, Development and Consulting</i> , doo, Banja Luka (<i>Basic Health Project</i> – Projekat osnovnog zdravstva, Svjetske banke, Akreditacija i osiguranje kvaliteta).
2002-2004	Direktor Instituta za zdravstveni menadžment.
2006-2013	Ministar zdravlja i socijalne zaštite, Vlada Republike Srpske.
2013-2015	Ambasador Bosne i Hercegovine u Srbiji.
2015-2016	Rukovodilac Doktorskih studija, Medicinski fakultet, Univerziteta u Banja Luci.
2016-sad	Dekan Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Banja Luci.

Članstvo u profesionalnim udruženjima

- Član - *Council of European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics* (EACPT) Asocijacija za kliničku farmakologiju i terapijiku Vijeća Evrope
- Član Odsjeka za toksikologiju Srpskog lekarskog društva
- Član sekcije za kliničku farmakologiju Srpskog lekarskog društva
- Član Udruženja društava kliničke farmakologije sa sekcijama za kliničku farmakologiju i farmakoinformatiku Bosne i Hercegovine
- Član Udruženja kliničkih farmakologa Republike Srpske
- Predsjednik Udruženja za aterosklerozu i kardiovaskularna istraživanja, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina.
- Počasni Član Udruženja kardiologa Srbije
- Član izvršnog komiteta Evropske sekcije Internacionalne akademije za kardiovaskularna istraživanja (IACS).

Organizacija međunarodnih konferencija

- *6th Xenobiotic Metabolism and Toxicity Workshop of Balkan Countries*, Banja Luka, 16-20 Jun, 2004.

- *The Third Health Ministers' Forum - Health in All Policies in South-eastern Europe: a Shared Goal and Responsibility* ; 13-14 October, 2011, Banja Luka, Republic of Srpska, B&H. Banjalučka Deklaracija je potpisana od strane 10 Ministara zdravlja zemalja Jugoistočne Evrope.
- *International Conference on Medical and Biological Engineering in Bosnia and Herzegovina CMBEBIH* (Međunarodna konferencija o medicinskom i biološkom inženjeringu. Banja Luka), 16.-18. Maj 2019.
- *7th European Section and 8th North American Section Meeting of the International Academy of Cardiovascular Sciences*, Banja Luka, 20-23. September 2021.

Učešća na međunarodnim forumima

- Učešće u radu Skupštine Svjetske zdravstvene organizacije (*World Health Assembly of WHO*), Geneva. 2006-2012.
- Učešće u radu Specijalnog zasjedanja Generalne Skupštine UN-a, New York, 2012.
- Učešće u radu Regionalnog komiteta SZO (*WHO EURO Regional Committees*): Copenhagen, Moscow, Baku, Valletta.
- Učešće u radu Zdravstvene mreže zemalja Jugoistočne Evrope (SEEHN).

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Nežić L, Amidžić L, Škrbić R, Gajanin R, madić 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>Mol.Sci.</i> 2022;23:2596
2.	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 Sep 30;21(19):7236.
3.	Kecman S, Škrbić R, Badnjevic Cengic A, Mooranian A, Al-Salami H, Mikov M, Golocorbin-Kon S. Potentials of human bile acids and their salts in pharmaceutical nano delivery and formulations adjuvants. <i>Technol Health Care. Technol Health Care.</i> 2020; 28(3):325-335.
4.	Nežić L, Amidžić L, Škrbić R, Gajanin R, Nepovimova E, Valis M, Kuča K. 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-κB/p65 Expression. <i>Sci Rep.</i> 2018 Oct 2;8(1):14652
6.	Nezic L, Škrbic R, Dobric S, Stojiljkovic M, Z Milovanovic, V Jacevic, S Stoisavljevic-Šatara, Stojakovic N. Effect of simvastatin on proinflammatory cytokines production in rats during lipopolysaccharide-induced inflammation. <i>Gen Physiol Biophys</i> 2009; 28:119-26.
7.	Nezic L, Škrbic R, Dobric S, Stojiljkovic PM, Jacevic V, Stoisavljevic Šatara S, Milovanovic AZ, Stojakovic 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.
8.	Nežić L, Amidžić Lj, Jačević V, Dobrić S, Škrbić R, Stojiljković MP, Komić J, Stoisavljević-Šatara S. Simvastatin Improves Survival in Endotoxin-Induced Liver Injury. <i>Scr Med</i> 2011; 42:7-13

9.	Škrbic R, Stoisavljevic-Satara S, Igetic R. Effects of <i>E.coli</i> endotoxin treatment and acetylsalicylic acid pretreatment on urinary kallikrein excretion. Arch Toxicol Kinet Xenobiot Metab. 1996;4(1):43-49.
10.	Al-Salami H, Butt G, Tucker I, Škrbic R, Golocorbin-Kon S, Mikov M. Probiotic treatment preceded by a single dose of bile acids and gliclazide exerts the most hypoglycemic effect in type 1 diabetic rats. Med Hypotheses and Res, 2008; 4(2):93-101.
11.	Mikov M, Al-Salami H, Golocorbin-Kon S, Škrbic R, Raskovic A, Fawcett JP. The influence of 3alpha,7alpha-dihydroxy-12-keto-5beta-cholanate on gliclazide pharmacokinetics and glucose levels in a rat model of diabetes. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2008;33(3):137-42
12.	Mikov M, Al-Salami H, Golocorbin-Kon S, Škrbic R, Raskovic A, Fawcett JP. The influence of 3alpha,7alpha-dihydroxy-12-keto-5beta-cholanate on gliclazide pharmacokinetics and glucose levels in a rat model of diabetes. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2008;33(3):137-42

Да ли ментор испуњава услове?

ДА

НЕ

IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

Uticaj žučnih kiselina na parametre oksidativnog stresa, inflamatornog odgovora i endotelne disfunkcije izazvane endotoksinom *E.coli* kod pacova

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

IV.2 Предмет истраживања

Velika incidenca i broj smrti od sepse predstavlja motiv za mnoga eksperimentalna istraživanja. U potrazi za efikasnim i terapijskim sredstvima, u fokusu ovog istraživanja su ursodeoksiholna i henodeoksiholna žučna kiselina, kao potencijalno efikasna antiinflamatorna i antioksidativna sredstva čiji efekti se ispituju u eksperimentalnom modelu endotoksemije izazvane lipopolisaharidom *E.coli*. Efekti predtretmana ovim kiselinama na biohemijske promjene će se pratiti određivanjem koncentracije velikog broja biohemijskih parametara (markera oksidativnog stresa, markera inflamacije i markera endotelne disfunkcije)

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

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

Endotoksemija

Endotoksemija je akutna sistemska reakcija tijela izazvana prisustvom endotoksina u krvi, kao što je bakterijski lipopolisaharid (LPS) koji je dio spoljašnje membrane ćelijskog zida gram-negativnih bakterija. Primjena LPS dovodi do akutne sistemske inflamatorne reakcije usljed

aktivacije imunog sistema, a preko vezivanja LPS za njegove receptore (Toll-Like Receptors, TLR) (1). Male količine LPS-a prisutne u krvi usljed bakterijske infekcije su dovoljne da izazovu upalni odgovor kroz interakciju sa TLR (2). TLR su transmembranski receptori koji pripadaju porodici receptora za prepoznavanje uzoraka (Pattern Recognition Receptors, PRRs) (3). TLR ekspimiraju imune i neimune ćelije, prepoznajući različite stimulse koji se mogu svrstati u dvije kategorije: stimulusi izvedeni iz različitih mikroba, poznati kao *Pathogen-Associated Molecular Patterns*, PAMPs (kao što je LPS) i stimulusi izvedeni iz oštećenih ćelija, poznati kao *Danger-Associated Molecular Patterns*, DAMPs (kao što su proteini toplotnog šoka) (4). Svaki TLR prepoznaje specifične mikrobne komponente izvedene iz patogena. Nakon prepoznavanja PAMPs, aktivirani TLR započinju proinflatorni signalni put regrutovanjem specifičnih molekula i aktivacijom transkripcionih faktora, nuklearnog faktora-kB (NF-kB), i interferon-regulatornih faktora (IRF), koji rezultiraju imunološkim odgovorom stvaranjem proinflatornih citokina, interferona tipa I (IFN) i drugih medijatora (5). Kod ljudi je identifikovano deset TLR članova (TLR1-TLR10). TLR4 prepoznaje bakterijski LPS. Ova strategija prepoznavanja je prva linija odbrane protiv bakterijskih infekcija, a LPS je najmoćniji do sada poznat imunostimulans. Lipidna komponenta A LPS je glavni PAMP (6).

Za uklanjanje infekcije potrebni su proinflatorni citokini i aktivacija mikrobicidnih odgovora, međutim prekomjerna signalizacija putem TLR4 može izazvati sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS) (7). Osnovu patofiziologije SIRS-a čini citokinska oluja, jer u nekom trenutku borbe protiv štetnog agensa dolazi do stvaranja pozitivne povratne sprege između citokina i imunih ćelija koje ih produkuju. Sistemski proinflatorni odgovor uključuje aktivaciju više puteva, uključujući citokine, sistem koagulacije krvi, sistem komplementa i oslobađanje proteina akutne faze; dok su najvažnije ćelijske komponente leukociti i endotelne ćelije (8). Kao posljedica pokretanja nekontrolisanog SIRS-a nastaje progresivni poremećaj funkcije dva ili više organskih sistema, tzv sindrom multiorganske disfunkcije (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*, MODS) koji prestavlja najtežu formu nepovoljnog toka sepse i koji je u osnovi svojih patofizioloških dešavanja obilježen promjenama koje se dešavaju na nivou kapilara, prije svega u endotelu (9).

Roger Bone je predložio petostepenu kaskadu sepse koja počinje sa SIRS-om i napreduje do MODS-a, ako se organizam na odgovarajući način ne suprostavi kompenzatornim antiinflatornim odgovorom (*Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome*, CARS) (10). Faza 1 je lokalna reakcija na mjestu povrede sa ciljem da ograniči povredu i spriječi širenje. Imune efektorske ćelije oslobađaju citokine koji zauzvrat stimulišu retikuloendotelni sistem promovšući mehanizam lokalne upale. Faza 2 je rani CARS u pokušaju da se održi imunološka ravnoteža. Ona uključuje stimulaciju faktora rasta i regrutovanje makrofaga i trombocita kako bi se smanjio nivo proinflatornih medijatora. Faza 3 je faza u kojoj se ravnoteža okreće prema proinflatornom SIRS-u, što dovodi do progresivne endotelne disfunkcije, koagulopatije i aktivacije koagulacionog puta. To dovodi do nastanka mikrotromboza u organima i progresivnog povećanja propusnosti kapilara, što može na kraju rezultirati gubitkom cirkulatornog integriteta. Fazu 4 karakteriše preuzimanje CARS-a nad SIRS-om, što rezultira stanjem relativne imunosupresije. Faza 5 se manifestuje nastankom MODS-a sa perzistentnom disregulacijom odgovora i SARS-a i CARS-a.

Na ćelijskom nivou neinfektivni i infektivni agensi, endo- ili egzotoksin infektivnih agensa, aktiviraju veliki broj ćelija uključujući neutrofile, makrofage, mastocite, trombocite i endotelne ćelije. Rani inflamatorni odgovor moduliran ovim inflamatornim ćelijama uključuje tri glavna puta: aktivaciju IL-1 i TNF- α ; aktivaciju puta prostaglandina i leukotriena i aktivaciju C3a-C5a komplementnog puta. Uloga IL-1 i TNF- α je od najveće važnosti u naganjanju ravnoteže ka proinflatornom preopterećenju. Njihovo djelovanje se može podijeliti u tri kategorije:

1. Propagiranje citokinskog puta. Oslobađanjem IL-1 i TNF- α dolazi do razdvajanja nuklearnog faktora kB (NF-kB) od njegovog inhibitora što dovodi do oslobađanja drugih proinflatornih

citokina uključujući IL-6, IL-8 i Interferon γ . IL-6 indukuje osobađanje proteina akutne faze, uključujući C -reaktivni protein (CRP) i prokalcitonin. Infektivni pokretači imaju tendenciju da proizvedu veći porast TNF- α , a time i IL-6 i IL-8 (11).

2. Promjena koagulacije koja izaziva abnormalnosti mikrocirkulacije. Kao i većina ranih odgovora u SIRS-u, promjenu koagulacionog puta takođe pokreću TNF- α i IL-1. Fibrinoliza postaje poremećena aktivacijom inhibitora aktivatora plazminogena-1. Postoji direktna povreda endotela koja rezultira oslobađanjem tkivnih faktora, što pokreće kaskadu koagulacije. Takođe, antiinflamatorni medijatori, CRP i antitrombin se inhibišu. Kao rezultat toga postoji široko rasprostranjena mikrovaskularna tromboza, povećanje propustljivosti kapilara, kao i oštećenje perfuzije tkiva koje doprinosi progresivnoj disfunkciji organa.

3. Osobađanje hormona stresa. Prije svega kateholamini, vazopresin i aktivacija osovine renin-angiotenzin-aldosteron dovode do povećanog lučenja endogenih steroida. Kateholamini su odgovorni za tahikardiju i tahipneju, dok glukokortikoidi doprinose povećanju broja leukocita, kao i njihovoj marginaciji u perifernoj cirkulaciji.

CARS je posredovan IL-4 i IL-10, koji imaju tendenciju da inhibišu proizvodnju TNF- α , IL-1, IL-6 i IL-8. Ravnoteža između SIRS-a i CARS-a odlučuje gdje je završna tačka u kontinuumu SIRS-a prema MODS-u (12).

Endotelna disfunkcija

Najznačajnije funkcije endotela su: kontrola vaskularnoga tonusa, inhibicija agregacije trombocita, modulacija migracije leukocita, regulacija proliferacije glatkih mišićnih ćelija i moduliranje propustljivosti zida krvnog suda (13). Svojim autokrinim, parakrinim i endokrinim lučenjem endotelne ćelije djeluju na niz ćelijskih linija: trombocite, leukocite i glatke mišićne ćelije, ali i na druga, različito udaljena tkiva (14). Izraz "endotelna funkcija" se koristi kako bi se opisala sposobnost endotela da otpušta vazoaktivne tvari i na taj način reguliše krvni protok. Do sada su otkriveni brojni endotelni faktori relaksacije (*Endothelium-Derived Relaxing Factors*, EDRF), koji se većinom otpuštaju u odgovoru na povećanu koncentraciju unutarćelijskog kalcija. Najvažniji EDRF su azotni oksid (NO), prostaciklin I₂ (PGI₂) i endotelni hiperpolarizirajući faktori (*Endothelial-Derived Hyperpolarization Factors*, EDHF) (15). Nadalje, endotelne ćelije su mjesto proizvodnje i važnih endotelnih faktora kontrakcije (*Endothelial-Derived Constricting Factors*, EDCF), od kojih su najmoćniji endotelin-1 (ET-1) i tromboksan A₂ (TX A₂).

Endotelna disfunkcija (ED) je termin koji opisuje stanje oštećenog endotela, odnosno njegove poremećene funkcije (16, 17). Dok je fenotip neaktivirane, "mirne" endotelne ćelije antikoagulantni, antiinflamatorni i vazodilatacijski, ED je promjena koju karakteriše inflamatorni, protrombotski i vazokonstriksijski fenotip (18). Neadekvatna raspoloživost NO jedna je od glavnih obilježja ED. Nesrazmjer raspoloživosti NO i aktivnosti vazokonstriksijskih faktora je temelj sklonosti vazokonstrikciji u ED (19). Osim oštećenja endotel-ovisne vazodilatacije krvnih sudova, patofiziološke posljedice razvoja ED su: abnormalna vaskularna reaktivnost i spazam krvnih sudova, povećana propusnost endotela za makromolekule, povećana ekspresija hemotaktičkih i adhezionih molekula: intracelularni adhezioni molekul (*Intracellular Adhesion Molecule-1*, ICAM-1), vaskularni adhezioni molekul, (*Vascular Adhesion Molecule-1*; VCAM-1), E-selektin), regrutovanje i akumulacija monocita/makrofaga u intimi krvnih sudova, smanjena regeneracija endotelnih ćelija, povećana proliferacija i migracija glatkih mišićnih ćelija i ekspresija prokoagulacijskih molekula (stvaranjem trombina, agregacijom i adhezijom trombocita i odlaganja fibrina) (20,21). Faktori koji dovode do nastanka ED su aktivacija citokina u upalnim procesima, reaktivne vrste kiseonika (*Reactive Oxygen Species*, ROS), povišena koncentracija plazmatskih oksidiranih lipoproteina male gustine, infekcije bakterijama, virusima ili drugim patogenima, hiperhomocisteinemija itd (22).

Oksidativni stres

Ako se stepen oštećenja ćelije poveća preko neke određene granice, da li zbog neadekvatne antioksidativne zaštite ili povećane produkcije slobodnih radikala, dolazi do nastanka oksidativnog stresa. Tokom oksidativnog stresa povećano je prisustvo ROS i smanjen je nivo antioksidativnih mehanizama (23). Važne osobine slobodnih radikala su velika hemijska reaktivnosti i niska specifičnosti za reaktante (24). U biološkim sistemima nastaju spontano, a koncentracija im se drastično povećava usljed neadekvatne antioksidativne zaštite. Po nastanku, dolazi do brze reakcije slobodnih radikala sa primarnim biomolekulima, kao što su proteini, nukleinske kiseline, lipidi i ugljeni hidrati, a efekti mogu biti povoljni ili nepovoljni po organizam (25). Oštećenje izazvano slobodnim radikalima, zavisno od intenziteta i obima, može voditi ka adaptaciji (indukcija antioksidativnih mehanizama odbrane) ili ozbiljnom poremećaju metabolizma ćelije (prekid DNK lanca, povećanje intracelularnog slobodnog Ca^{2+} , oštećenja membranskih jonskih transportera i/ili drugih specifičnih proteina i lipidne peroksidacije) i posljedične aktivacije signalnih puteva koji vode do ćelijske smrti, bilo mehanizmom apoptoze ili nekroze (26). U ćeliji ROS se stvara nepotpunom redukcijom kiseonika u respiratornom lancu mitohondrija i odbrambenim sistemima organizma domaćina. Značajna uloga kao izvora ROS-a pripisuje se i endoplazmatskom retikulumu i peroksizomima, pogotovo u jetri (27).

Žučne kiseline

Zahvaljujući amfifilnoj strukturi i mogućnosti građenja konjugata žučne kiseline su prepoznate kao potencijalni nosači lijekova i promotori transporta kroz biološke membrane. Otkriće da aktivacijom specifičnih nuklearnih receptora regulišu ekspresiju gena uključenih u plejadu signalnih puteva uključenih u metabolizam, proliferaciju i diferencijaciju ćelija i onkogenezu, proširilo je ulogu žučnih kiselina u odnosu na inicijalno opisanu ulogu intestinalnih emulgatora. Naime, žučne kiseline se danas smatraju molekulima sa farmakodinamskom funkcijom koji regulišu različite aspekte integrativnog ćelijskog metabolizma (28). Žučne kiseline su parakrini i endokrini signalni molekuli sa sposobnošću aktivacije različitih nuklearnih receptora (Farnezoid X Receptor, FXR; Pregnan X Receptor, PXR, konstitutivni androstan receptor, CAR i Vitamin D Receptor, VDR) i membranskih receptora (Takeda G-protein-copled receptor 5, TGR5), kao i različitih kinaznih signalnih puteva, regulišući fosforilaciju histona i histon-regulatornih proteina čime utiču na regulaciju ekspresije gena uključenih u integrativni metabolizam (29,30). Osim regulacije genske ekspresije posredstvom nuklearnih receptora, aktivacijom TGR5 receptora žučne kiseline ispoljavaju genski-nezavisne efekte (31). Alteracije homeostaze žučnih kiselina i žučnim kiselinama-posredovanih signalnih puteva doprinose patogenezi hepato-bilijarnih i intestinalnih bolesti, ali i poremećajima metabolizma glukoze i lipoproteina sa razvojem diabetes melitusa tipa 2, ateroskleroze sa kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim sekvelama, nealkoholne masne bolesti jetre, inflamatorne bolesti crijeva i neoplazmi gastrointestinalnog i hepatobilijarnog trakta (32,33,34). Danas je polje ispitivanja žučnih kiselina postalo izuzetno atraktivno, kako u svijetu tako i kod nas, sa ciljem razumijevanja složene mreže signalnih puteva posredovanih žučnim kiselinama, poboljšanja svojstava postojećih lijekova razvojem novih farmaceutskih formulacija sa žučnim kiselinama, kao i razvoja novih semisintetskih analoga žučnih kiselina sa selektivnim dejstvom na nuklearne i membranske receptore, u cilju prevencije i terapije različitih metaboličkih i nemetaboličkih oboljenja. Trenutno se sprovodi nekoliko randomizovanih kliničkih studija koje ispituju terapijske efekte žučnih kiselina i njihovih derivata sa modulatornom ulogom na nivou receptora, naročito na nivou FXR (35, 36).

Glavne ljudske žučne kiseline su primarne žučne kiseline: holna kiselina (CA) i henodeoksiholna kiselina (CDCA); njihovi konjugati sa glicinom (GCA i GCDCA) i taurinom (TCA i TCDCA); i sekundarne žučne kiseline: deoksiholna kiselina (DCA) i litholna kiselina (LCA), te njihovi konjugati sa glicinom (GDCA i GLCA) i taurinom (TDCA i TLCA). Hidrofobnost žučnih kiselina determiniše citotoksična (npr CDCA) ali i citoprotektivna (npr UDCA) svojstva žučnih kiselina. Žučne kiseline sa visokim indeksom hidrofilitnosti (UDCA i CA) manje su toksične za ćelije, dok su hidrofobne žučne kiseline (CDCA, DCA i LCA) obično citotoksične u koncentracijama većim od $200\mu\text{M}$. Primarna hidrofobna žučna kiselina CDCA aktivira FXR.

Time može povećati proizvodnju NO vršeći genomske i negenomske učinke na eNOS. Putem FXR također može indukovati transkripciju CSE, enzima koji sudjeluje u stvaranju sumporvodonika (H₂S). Slojevi klostridija omogućavaju epimerizaciju 7 α hidroksilne grupe CDCA u 7 β epimer, ursodeoksiholnu kiselinu - UDCA (3 α ,7 β -dihidroksi-5 β -holna kiselina) (37).

Pored publikacija koje izvještavaju o citoprotektivnom i antiapoptotičkom efektu, nekoliko studija naglašava izuzetna antiinflamatorna i imunomodulatorna svojstva UDCA (38, 39, 40, 41). Pokazano je da UDCA sprečava stvaranje ROS-a (42, 43). Studije na kultiviranim epitelnim ćelijama su pokazale da tretman sa UDCA sprječava lučenje brojnih proinflammatoryh citokina kao što su TNF- α , IL-6 i IL-1 i inhibiše ekspresiju inducibilne sintaze azot oksida izazvanu upalom (44). UDCA također može djelovati na urođene imune ćelije u sluzokoži inhibišući oslobađanje citokina. Npr, nedavna studija je pokazala da UDCA inhibiše TNF- α indukovano oslobađanje IL-8 iz monocita (45). Studije imunih ćelija izvedene iz nekoliko različitih tkiva pokazuju da UDCA također može da inhibiše aktivaciju mastocita, eozinofila, i makrofaga i da promijeni fenotip i funkciju limfocita (46, 47). Joo i saradnici su, u modelu inflamatornog procesa stimulisanog LPS-om u kulturi ćelija, pokazali da UDCA može da inhibiše inflamatorni proces mikroglijalnih ćelija (48). Rezultati jedne studije su pokazali da UDCA može poslužiti kao koristan antiinflamatorni lijek. U njihovoj studiji UDCA je smanjila LPS-om stimulirano oslobađanje inflamatornog medijatora NO i proinflammatoryh citokina TNF- α , IL-1 i IL-6, a povećala antiinflamatorni citokin IL-10 i inhibirala ekspresiju inflamatornog transkripcionog faktora NF- κ B u makrofagima RAW 264.7 stimuliranim sa LPS-om (49). Rezultati studije na animalnom modelu, na pacovima, su pružili dokaze o efikasnosti UDCA za liječenje i prevencijuolestaze izazvane LPS-om, gdje je pokazano da UDCA izazvala smanjenje koncentracije TNF- α u plazmi (50). Na osnovu obimne literature o UDCA i njenim citoprotektivnim, imunomodulatornim i antiinflamatornim svojstvima, preporučeno je i kliničko ispitivanje UDCA kod pacijenata sa ranim simptomima i kao profilaktički tretman u nastanku Covid 19 infekcije. Međutim, još uvijek nema dostupnih prekliničkih podataka o liječenju sa UDCA korištenjem modela Covid 19 (51).

Uticaj žučnih kiselina na vaskularni tonus je ispitivan na različitim krvnim sudovima. Dok su ranije studije prikazale uticaj infuzije žučnih kiselina i podvezivanje žučnih vodova na krvni pritisak, kasnije studije su pokazale ulogu žučnih kiselina na izolovanim vaskularnim preparatima i modelima na ćelijskim kulturama (52). Godine 1983 Lauth i saradnici su pokazali na animalnom modelu sa mačkama da intravenozna primjena holitaurinom (CT) indukuje vazodilataciju mezenteričkih i hepatičnih arterija (53). Studije koje su koristile portalne vene pacova pokazale su oslabljen kontraktilni odgovor na noradrenalin (54). Pak i saradnici su procijenili efekte dihidroksilovanih žučnih kiselina (ursodeoksiholitaurin, UDCT, henodeoksiholitaurin CDCT i deoksiholitaurin, DCT) na vaskularni tonus (55). Intravenska infuzija rastućih doza CDCT i DCT kod pacova povećala je mezenterični arterijski protok i smanjila krvni pritisak, dok infuzija UDCT nije imala efekta. U izolovanim preparatima mezenteričnih i karotidnih arterija i portalne vene, CDCT i DCT su izazvali dozno zavisnu vazodilataciju, dok UDCT i u ovom slučaju nije imao efekta. Dalja istraživanja su sugerisala da modulacija kalcijumskih kanala, putem receptora, može igrati ulogu u vazodilataciji izazvanoj žučnim kiselinama (56). Studije Paka i saradnika i Ljubunčića i saradnika, su pokazale da inkubacija endotela netaknutih krvnih sudova sa inhibitorom sintaze NO nije promijenila vazodilataciju posredovanu sa DCT i DCA mezenteričnih arterija pacova i abdominalne aorte (56,57). Nakajima i saradnici su uradili studiju sa ciljem ispitivanja uticaja žučnih kiselina na intracelularnu koncentraciju Ca²⁺ i proizvodnju NO u kultiviranim endotelnim ćelijama goveđe aorte i ljudskih pupčanih vena dobijenih iz pupčane vrpce pri porođaju. Rezultati su pokazali da žučne kiseline, kao što su deoksiholna (DCA) i CDCA i njihovi konjugati sa taurinom povećavaju koncentraciju Ca²⁺ i posljedično proizvodnju NO u vaskularnim endotelnim

ćelijama. Ovo je bio prvi izvještaj koji opisuje da žučne kiseline, u zavisnosti od njihove vrste i koncentracije, povećavaju koncentraciju Ca²⁺ i time proizvodnju NO u vaskularnim endotelnim ćelijama (58). Pokazano je da žučne kiseline CDCA, DCA i LCA mogu promovirati aktivaciju endotela kroz stimulaciju NF-κB i p38MAPK signalnih puteva, vjerovatno putem indukcije ROS. Indukovana površinska ekspresija proteina ICAM-1, VCAM-1 i E-selektina rezultirala je povećanom adherencijom monocita na ljudskim endotelnim ćelijama umbilikalne vene (59).

Brojne studije su dokazale intenzivan oksidativni stres u plazmi i tkivu jetre kod životinja sa eksperimentalno izazvanom holestazom (60). Studija Rande H i sradnika je imala za cilj da istraži ulogu UDCA u liječenju i prevenciji holestaze izazvane LPS-om (50). Sokolović i saradnici su došli do zaključka da podvezivanje žučnih vodova povećava oksidativni stres u hepatocitima, a da se ti štetni efekti mogu kupirati primjenom UDCA, koja je poboljšala status antioksidativnih mehanizama hepatocita (61). U eksperimentalne svrhe, na životinjskim modelima, za izazivanje oksidativnog stresa često se koristi aloksan koji indukuje produkciju ROS-a (62). U tom modelu, UDCA je normalizovala sadržaj produkata lipidne peroksidacije i redukovala oštećenje mitohondrija, što ukazuje na snažno antioksidativno dejstvo UDCA (63,64).

LITERATURA

1. Shokrizadeh H, Babaei H, Imani M, Kheirandish R. Short- and long-term effects of lipopolysaccharide-induced endotoxemia on mice ovarian tissue: histomorphometrical evaluation. *Vet Med Int.* 2019;89(5):669-682.
2. Mohammad S, Thiernemann C. Role of Metabolic Endotoxemia in Systemic Inflammation and Potential Intervention. *Front Immunol.* 2021;11:594150.
3. Jang JH, Shin HW, Lee JM, Lee HW, Kim EC, Park SH. An Overview of Pathogen Recognition Receptors for Innate Immunity in Dental Pulp. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:794143.
4. Mogensen TH. Pathogen recognition and inflammatory signaling in innate immune defenses. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(2):240-73.
5. Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol.* 2014;5:461.
6. Oh SJ, Lee JK, Shin OS. Aging and the immune system: The impact of immunosenescence on viral infection, immunity and vaccine immunogenicity. *Immune Netw.* 2019;19(6):e37.
7. Catorce MN, Gevorkian G. LPS-induced Murine Neuroinflammation Model: Main Features and Suitability for Pre-clinical Assessment of Nutraceuticals. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(2):155-64.
8. Jong HK, van der Poll T, Wiersinga WJ. The systemic proinflammatory response in sepsis. *J Innate Immun.* 2010;2(5):422-30.
9. Asim M, Amin F, El-Menyar A. Multiple organ dysfunction syndrome: contemporary insights on the clinicopathological spectrum. *Qatar Med J.* 2020;2020(1):2.
10. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1997;112(1):235-43.
11. Wang KY, Yu GF, Zhang ZY, Huang Q, Dong XQ. Plasma high-mobility group box 1 levels and prediction of outcome in patients with traumatic brain injury. *Clin Chim Acta.* 2012;413(21-22):1737-41.
12. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper J, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med.* 2015;372:1629-1638.
13. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic

- Shock. *Intensive Care Med.* 2013;39:165-228.
14. Levi M, Schultz M. Coagulopathy and platelet disorders in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76(10):851-9.
 15. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14(1):R15.
 16. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(10):776-87.
 17. Moore LJ, McKinley BA, Turner K, et al. The Epidemiology of Sepsis in General Surgery Patients. *J Trauma.* 2011;70(3):672-80.
 18. Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth Analg.* 2009;108(5):1433-46.
 19. Levi M, Meijers JC. DIC: which laboratory tests are most useful. *Blood Rev.* 2011;25(1):33-7.
 20. Čavka A, Tadžić R, Grizelj I, Unfirer S, Mihaljević Z, Mihalj M, Manojlović D, Drenjančević I. Endotelna funkcija - funkcionalni pokazatelj kardiovaskularnih rizičnih čimbenika. *Med vjesn.* 2012;44(1-4):135-46.
 21. Fourrier F. Severe sepsis, coagulation, and fibrinolysis: Dead end or one way? *Crit Care Med.* 2012;40(9):2704-8.
 22. Harrison DG, Widder J, Grumbach I, Chen V, Weber M, Searles C. Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation. *J Intern Med.* 2006;259(4):351-63.
 23. Perez MJ, Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. *World J Gastroenterol.* 2009;15(14):1677-89.
 24. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radical and antioxidant in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
 25. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organ J.* 2012;5(1):9-19.
 26. Fleury C, Mignotte B, Vayssière JL. Mitochondrial reactive oxygen species in cell death signaling. *Biochimie.* 2002;84(2-3):131-41.
 27. Zhu R, Wang Y, Zhang L, Guo Q. Oxidative stress and liver disease. *Hepatol Res.* 2012;42(8):741-9.
 28. Mikov M, Kuhajda K, Kandr J. Savremeni pripravci farmakološke primjene žučnih kiselina. *Med Pregl.* 2003;56(5-6):237-42.
 29. Pavlovic N, Stanimirov B, Mikov M. Bile acids as novel pharmacological agents: the interplay between gene polymorphisms, epigenetic factors and drug response. *Curr Pharm Des.* 2017;23(1):187-215.
 30. Martinot E, Sedes L, Baptissart M, Lobaccaro JM, Caira F, Beaudoin C, et al. Bile acids and their receptors. *Mol Aspects Med.* 2017;56:2-9.
 31. Stepanov V, Stankov K, Mikov M. The bile acid membrane receptor TGR5: a novel pharmacological target in metabolic, inflammatory and neoplastic disorders. *J Recept Signal Transduct Res.* 2013;33(4):213-23.
 32. Stanimirov B, Stankov K, Mikov M. Pleiotropic functions of bile acids mediated by the farnesoid X receptor. *Acta Gastroenter Belg.* 2012;5(4):389-98.
 33. Gadaleta RM, Garcia-Irigoyen O, Moschetta A. Bile acids and colon cancer: Is FXR the solution of the conundrum? *Mol Aspects Med.* 2017;56:66-74.
 34. Biemann R, Penner M, Borucki K, Westphal S, Luley C, Rönicke R, et al. Serum bile acids and GLP-1 decrease following telemetric induced weight loss: results of a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2016;6:30173.
 35. Mullard A. 2015 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(2):73-6.
 36. Gerken G, Nitschmann S. Obeticholic acid in primary biliary cholangitis: PBC OCA international study of efficacy (POISE). *Internist (Berl).* 2017;58(2):202-204.

37. Keely SJ, Steer CJ, Lajczak-McGinley NK. Ursodeoxycholic acid: a promising therapeutic target for inflammatory bowel diseases? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;317(6):G872-G881.
38. Niu F, Xu X, Zhang R, Sun L, Gan N, Wang A. Ursodeoxycholic acid stimulates alveolar fluid clearance in LPS-induced pulmonary edema via ALX/cAMP/PI3K pathway. *J Cell Physiol.* 2019;234(11):20057-20065.
39. Sık S, Karaman M, Çilaker Micili S, Çağlayan-Sözmen Ş. Bağrıyanık HA, Arikan-Ayyildiz Z, et al. Beneficial effects of ursodeoxycholic acid via inhibition of airway remodelling, apoptosis of airway epithelial cells, and Th2 immune response in murine model of chronic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45(4):339-349.
40. Ko WK, Kim SJ, Jo MJ, Choi H, Lee D, Kwon IK, et al. Ursodeoxycholic acid inhibits inflammatory responses and promotes functional recovery after spinal cord injury in rats. *Mol Neurobiol.* 2019;56(1):267-277.
41. Talebian R, Panahipour L, Gruber R. Ursodeoxycholic acid attenuates the expression of proinflammatory cytokines in periodontal cells. *J Periodontol.* 2020;91(8):1098-1104.
42. Kim SH, Chun HJ, Choi HS, Kim ES, Keum B, Seo YS, et al. Ursodeoxycholic acid attenuates 5-fluorouracil-induced mucositis in a rat model. *Oncol Lett.* 2018;16(2):2585-2590.
43. Laukens D, Devisscher L, Van den Bossche L, Hindryckx P, Vandembroucke RE, Vandewynckel YP, et al. Tauroursodeoxycholic acid inhibits experimental colitis by preventing early intestinal epithelial cell death. *Lab Invest.* 2014;94(12):1419-30.
44. Ward JB, Lajczak NK, Kelly OB, O'Dwyer AM, Giddam AK, Ní Gabhann J, et al. Ursodeoxycholic acid and lithocholic acid exert anti-inflammatory actions in the colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312(6):G550-G558.
45. O'Dwyer AM, Lajczak NK, Keyes JA, Ward JB, Greene CM, Keely SJ. Ursodeoxycholic acid inhibits TNF α -induced IL-8 release from monocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;311(2):G334-41.
46. Chappell K, Alpini G, Sybenga A, Invernizzi P, Bernuzzi F, DeMorrow S, et al. Ursodeoxycholate inhibits mast cell activation and reverses biliary injury and fibrosis in Mdr2 $-/-$ mice and human primary sclerosing cholangitis. *Lab Invest.* 2018;98(11):1465-1477.
47. Keely SJ, Steer CJ, Lajczak-McGinley NK. Ursodeoxycholic acid: a promising therapeutic target for inflammatory bowel diseases? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;317(6):G872-G881.
48. Joo SS, Kang HC, Won TJ, Lee DI. Ursodeoxycholic acid inhibits pro-inflammatory repertoires, IL-1 beta and nitric oxide in rat microglia. *Arch Pharm Res.* 2003;26(12):1067-73.
49. Ko WK, Lee SH, Kim SJ, Jo MJ, Kumar H, Han IB, et al. Anti-inflammatory effects of ursodeoxycholic acid by lipopolysaccharide-stimulated inflammatory responses in RAW 264.7 macrophages. *PloS One.* 2017;12(6):e0180673.
50. Ainosah RH, Hagraş M, Alharthi SE, Saadah OI. The effects of ursodeoxycholic acid on sepsis-induced cholestasis management in an animal model. *J Taibah Univ Med Sci.* 2020;15(4):312-320.
51. Subramanian S, Iles T, Ikramuddin S, Steer CJ. Merit of an Ursodeoxycholic Acid Clinical Trial in COVID-19 Patients. *Vaccines (Basel).* 2020;8(2):320.
52. Khurana S, JP, Thomas L. Bile Acids Regulate Cardiovascular Function. *Clin Transl Sci.* 2011;4(3):210-8.
53. Lauth WW, Daniels TR. Differential effect of taurocholic acid on hepatic arterial resistance vessels and bile flow. *Am J Physiol.* 1983;244(4):G366-9.
54. Bomzon A, Finberg JP, Tovbin D, Naidu SG, Better OS. Bile salts, hypotension and obstructive jaundice. *Clin Sci.* 1984;67(2):177-83.

55. Pak JM, Lee SS. Vasoactive effects of bile salts in cirrhotic rats: in vivo and in vitro studies. *Hepatology*. 1993;18(5):1175-81.
56. Pak JM, Adeagbo AS, Triggler CR, Shaffer EA, Lee SS. Mechanism of bile salt vasoactivity: dependence on calcium channels in vascular smooth muscle. *Br J Pharmacol*. 1994;112(4):1209-15.
57. Ljubuncic P, Said O, Ehrlich Y, Meddings JB, Shaffer EA, Bomzon A. On the in vitro vasoactivity of bile acids. *Br J Pharmacol*. 2000;131(3):387-98.
58. Nakajima T, Okuda Y, Chisaki K, Shin WS, Iwasawa K, Morita T, et al. Bile acids increase intracellular Ca²⁺ concentration and nitric oxide production in vascular endothelial cells. *Br J Pharmacol*. 2000;130(7):1457-67.
59. Qin P, Tang X, Elloso M, Harnish DC. Bile acids induce adhesion molecule expression in endothelial cells through activation of reactive oxygen species, NF- κ B, and p38. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(2):H741-7.
60. Zollner G, Marschall HU, Wagner M, Trauner M. Role of nuclear receptors in the adaptive response to bile acids and cholestasis: pathogenetic and therapeutic considerations. *Mol Pharm*. 2006;3(3):231-51.
61. Sokolovic D, Nikolic J, Kocic G, Jevtovic-Stoimenov T, Veljkovic A, Stojanovic M, et al. The effect of ursodeoxycholic acid on oxidative stress level and Dnase activity in rat liver after bile duct ligation. *Drug Chem Toxicol*. 2013;36(2):141-8.
62. Perez MJ, Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. *World J Gastroenterol*. 2009;15(14):1677-89.
63. Lukivskaya O, Egorov LR, Naruta A, Tauschel E, Buko VU. The protective effect of ursodeoxycholic acid in alloxan-induced diabetes. *Cell Biochem Funct*. 2004;22(2):97-103.
64. Lukivskaya O, Patsenker E, Buko V. Protective effect of ursodeoxycholic acid on liver mitochondrial function in rats with alloxan-induced diabetes: link with oxidative stress. *Life Sci*. 2007;80(26):2397-402.

Избор литературе је одговарајући?

ДА

НЕ

IV.4 Циљеви истраживања

Cilj istraživanja

Ispitati uticaj UDCA i CDCA na parametre inflamacije, endotelne disfunkcije i oksidativnog stresa u eksperimentalnom modelu endotoksemije izazvane endotoksinom *Escherichiae Coli*.

Циљеви истраживања су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

Radna hipoteza

Predtretman UDCA i CDCA može uticati na vrijednosti pokazatelja inflamacije, endotelne disfunkcije i oksidativnog stresa u endotoksemiji izazvanoj LPS-om.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?

ДА

НЕ

IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Rezultati ove studije bi mogli pomoći boljem razumijevanju LPS-om indukovane endotoksemije, kao i razumijevanju korisnih efekata koji se mogu postići primjenom žučnih kiselina u ovom eksperimentalnom modelu. Praćenjem dinamike markera inflamacije, endotelne disfunkcije i oksidativnog stresa omogućilo bi razjašnjenje dobijenih promjena u uslovima LPS-om indukovane endotoksemije. Saznanja koja proisteknu iz ove studije mogu da budu od kliničkog značaja za osmišljavanje eventualnih novih terapijskih smjernica u liječenju sepse.

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос? ДА НЕ

IV.7 План рада и временска динамика

- FAZA I** Formiranje tri kontrolne grupe životinja (6 životinja u svakoj grupi)
Predviđeno trajanje faze je 3 mjeseca
- FAZA II** Formiranje četiri eksperimentalne grupe životinja (6 životinja u svakoj grupi).
Predviđeno trajanje faze je 3 mjeseca
- FAZA III** Analiza biohemijskih parametara iz prethodno uzetih uzoraka krvi
Predviđeno trajanje faze je 6 mjeseci
- FAZA IV** Statistička obrada podataka
Predviđeno trajanje faze je 30 dana

Zbog velikog broja eksperimentalnih životinja, neće biti moguće uraditi sve grupe u isto vrijeme.

План рада и временска динамика су одговарајући? ДА НЕ

IV.8 Метод и узорак истраживања

Eksperimentalne životinje

Kao eksperimentalne životinje korišće se mužjaci pacova soja Wistar albino, tjelesne mase 200-250 g na početku eksperimenta. Pacovi će biti čuvani u pleksiglas transparentnim kavezima (dvije životinje po kavezu) sa dnom obloženim šuškom, sa hranom i vodom dostupnom *ad libitum* i konstantnim ambijentnim uslovima (temperatura 21+/- 2°C, vlažnost vazduha 55+/- 5 %; ciklusom svjetlo-tama na 12 sati). Istraživanje će se sprovoditi u skladu sa dozvolom Etičkog odbora za zaštitu dobrobiti eksperimentalnih životinja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjaluci.

Eksperimentalni protokol

Model endotoksemije pacova je zasnovan na aplikaciji lipopolisaharida *Escherichiae Coli* intraperitonealno u dozi od 5,5mg/kg TM. Životinje će biti tretirane nesmrtonosnom pojedinačnom dozom LPS (0,25 LD50/kg), modelom koji je pokazao najjače inflamatorne efekte na različitim životinjskim modelima za sepsu. Eksperimentalni model sepse kod pacova biće dokazan analizom dinamike produkcije biomarkera sepse u krvi pacova. Po završetku eksperimenta planirano je žrtvovanje iskrvarenjem prethodno anesteziranih životinja, uzimanje krvi za biohemijske analize kao i za lizat eritrocita. U istraživanju će se ispitivati efekti hidrofobne CDCA i hidrofilne UDCA u dozi od 25mg/kg per os na biohemijske promjene krvi u modelu endotoksemije. Rastvori žučnih kiselina UDCA i CDCA će biti svakodnevno pripremani u 0,5% karboksimetil celulozi.

Wistar pacovi će biti podijeljeni u sedam eksperimentalnih grupa, od kojih će svaka grupa imati po šest jedinki.

Grupa 1: fiziološki rastvor (0,9% NaCl) 1ml/kg TM per os gastričnom sondom tokom uzastopnih 10 dana. Desetog dana aplikovati fiziološki rastvor 1ml/kg TM intraperitonealno.

Grupa 2: karboksimetil celuloza 0,5% (vehikulum za žučne kiseline) 1ml/kg TM per os

gastroičnom sondom tokom uzastopnih 10 dana. Desetog dana aplikovato 0,9% NaCL 1ml/kg TM intraperitonealno

Grupa 3: karboksimetil celuloza 0,5% (vehikulum za žučne kiseline) 1ml/kg TM per os gastroičnom sondom tokom uzastopnih 10 dana. Desetog dana aplikovati endotoksin 5,5 mg/kg TM intraperitonealno.

Grupa 4: UDCA 25mg/kg TM per os gastroičnom sondom tokom uzastopnih 10 dana. Desetog dana aplikovati endotoksin 5,5 mg/kg TM intraperitonealno.

Grupa 5: CDCA 25mg/kg TM per os gastroičnom sondom tokom uzastopnih 10 dana. Desetog dana aplikovati endotoksin 5,5 mg/kg TM intraperitonealno.

Grupa 6: UDCA 25mg/kg TM per os gastroičnom sondom tokom uzastopnih 10 dana. Desetog dana aplikovati fiziološki rastvor 1ml/kg TM intraperitonealno.

Grupa 7: CDCA 25mg/kg TM per os gastroičnom sondom tokom uzastopnih 10 dana. Desetog dana aplikovati fiziološki rastvor 1ml/kg TM intraperitonealno

Varijable koje će biti mjerene u studiji:

- Markeri inflamacije u serumu pacova TNF- α , IL-1, IL-6 i homocistein
- Markeri endotelne disfunkcije: NO, vWF, ICAM-1, VCAM-1, endokan
- Markeri oksidativnog stresa: katalaza, superoksid dismutaza, glutation, superoksid anjon radikal, hidroksi radikal i vodonik peroksid

Krv za određivanje bihemijskih parametara i lizata eritrocita dobijaće se prikupljanjem krvi u specijalne epruvete postupkom iskrvarenja životinje. Nakon prikupljanja, uzorci krvi će biti centrifugirani (10-15 min na 3000 obrtaja), i potom analizirani (plazma ili serum).

Pri eksperimentu će biti poštovane odredbe propisanih akata (EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes 86/609/EEC) i principima etičnosti.

Метод и узорак су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

Centar za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjaluci i Katedra za patološku fiziologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjaluci

Услови за експериментални рад су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.10 Методе обраде података

Za statističku obradu rezultata upotrebiće se metode deskriptivne statistike (srednja vrijednost, standardna greška, standardna devijacija i varijansa). Za testiranje razlika između grupa upotrebiće se parametrijska ili neparametrijska analiza varijanse sa odgovarajućim posthoc testom (Bonferonni/Kruskall-Wallis/Turkey), a za testiranje razlika između grupa Wilcoxon-ov test za vezane uzorke. Za analizu podataka koristiće se statistički programi *SPSS 2.0 for Windows i 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):

Predložena tema "Uticaj žučnih kiselina na parametre oksidativnog stresa, inflamatornog odgovora i endotelne disfunkcije izazvane endotoksinom *E.coli* kod pacova" je aktuelna i zanimljiva, kako sa naučnog, tako i sa stručnog aspekta. Hipoteza je zasnovana na naučnim dokazima, jasno definisana. Predmet i ciljevi istraživanja su dobro strukturisani i usaglašeni sa predloženim naslovom. Izbor naučnih metoda i literature je dobar. Rezultati istraživanja će dati konkretan naučni i praktični doprinos.

Na osnovu detaljne analize prijave teme doktorske disertacije kandidata Tatjane Milivojac, magistra medicinskih nauka, mišljenja smo da kandidat ispunjava sve propisane uslove koji su neophodni za odobrenje i izradu teme doktorske disertacije u skladu sa važećim propisima Zakona o visokom obrazovanju i Statuta Univerziteta u Banjaluci.

Mentor, prof. dr Ranko Škrbić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjaluci svojim bogatim iskustvom u naučno-istraživačkom radu, brojnim naučnim radovima objavljenim u vrhunskim naučnim časopisima, te velikim naučnim dostignućima potvrđuje da ispunjava uslove za mentorstvo.

Na osnovu svega navedenog, članovi komisije **daju pozitivnu ocjenu o podobnosti teme, kandidata i mentora** za izradu doktorske disertacije pod nazivom "Uticaj žučnih kiselina na parametre oksidativnog stresa, inflamatornog odgovora, i endotelne disfunkcije izazvane endotoksinom *E.coli* kod pacova"

Датум:

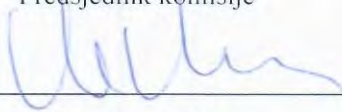


Prof. dr Nela Rašeta Simović

redovni profesor, Medicinski fakultet
Univerziteta u Banjaluci

uža naučna oblast patološka fiziologija

Predsjednik komisije




Prof.dr Momir Mikov

redovni profesor, Medicinski fakultet
Univerziteta u Novom sadu,

uža naučna oblast farmakologija i
toksikologija

Član 1



Prof.dr Miloš Stojiljković

redovni profesor, Medicinski fakultet
Univerziteta u Banjaluci,

uža naučna oblast farmakologija i
toksikologija

Član 2