

17.06.2024  
05: 3889

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ  
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ**

**И**  
**ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 18.3.2024. године (број одлуке: IV-03-181/33) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „**Ефекти истовремене примене хипербаричне терапије кисеоником и екстракта биљке *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim. у експерименталном моделу термичке повреде коже пацова**”, и испуњености услова кандидата Милоша Крстића, **доктора медицине** и предложеног ментора **Немање Јовичића, ванредног професора за ужу научну област Хистологија и ембриологија**, за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

**ИЗВЕШТАЈ  
О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА  
КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА  
ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

<b>1. Подаци о теми докторске дисертације</b>
1.1. Наслов докторске дисертације:
<b>Ефекти истовремене примене хипербаричне терапије кисеоником и екстракта биљке <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim. у експерименталном моделу термичке повреде коже пацова</b>
1.2. Научна област докторске дисертације:
Медицина
1.3. Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера):
<p>1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања</p> <p>Термичке лезије доводе до појаве локалних промена које су праћене системском реакцијом организма, услед чега долази до поремећаја оксидативног статуса. Главни циљ овог истраживања биће утицај промене оксидативног статуса на локалне промене изазване термичком лезијом. У овој студији биће испитивана примена хипербаричне оксигенације и примена екстракта биљке <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim у лечењу термичких повреда коже.</p> <p>У експерименталном моделу термалне повреде коже, биће коришћени мужјаци пацова <i>Wistar albino</i> соја. Термичке повреде ће бити изазване чврстом алуминијумском</p>

шипком на константној температури од 75 °C у трајању од 15 секунди. Хипербарични третман кисеоником ће бити спроведен у специјално конструисаној хипербаричној комори за пацове (НУВ-С 300) седам узастопних дана (100% O<sub>2</sub> на 2,5 АТА током 60 минута). За антиоксидантну суплементацију ће бити коришћен екстракт биљке *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim (FU) растворен у води у концентрацији од 100 мг/кг т.м., седам узастопних дана. По завршеним протоколима промене у понашању ће бити утврђене применом одговарајућих бихевиоралних тестова, док ће након жртвовања бити испитане патохистолошке промене у пределу ране, као и релативна акспресија маркера инфламације, и опиоидних и мелатонинских рецептора у ткиву ране и кичменој мождини.

Очекивани резултати студије ће омогућити дефинисање морфофункционалног статуса елемената укључених у систем алгезије на нивоу кичмене мождине, као и утицај промена оксидативног статуса на вредности истих.

Очекује се да примена метода за смањење оксидативног оштећења да доведе до смањења иницијалне лезије и хипоалгезијских ефеката.

### 1.3.2. Полазне хипотезе

1. Термичке лезије утичу на експресију опиоидних и мелатонинских рецептора и промене параметара оксидативног стреса на месту лезије и у одговарајућим сегментима кичмене мождине;
2. Примена хипербаричне оксигенације утиче на експресију опиоидних и мелатонинских рецептора и промене параметара оксидативног стреса на месту лезије и у одговарајућим сегментима кичмене мождине, у експерименталном моделу термичке лезије;
3. Примена антиоксидантне суплементације екстрактом биљке FU утиче на експресију опиоидних и мелатонинских рецептора и промене параметара оксидативног стреса на месту лезије и у одговарајућим сегментима кичмене мождине, у експерименталном моделу термичке лезије;
4. Симултана примена хипербаричне оксигенације и антиоксидантне суплементације екстрактом биљке FU утиче на експресију опиоидних и мелатонинских рецептора и промене параметара оксидативног стреса на месту лезије и у одговарајућим сегментима кичмене мождине, у експерименталном моделу термичке лезије;

### 1.3.3. План рада

#### А. Врста студије:

Експериментална студија на животињама *in vivo* и на материјалу анималног порекла *in vitro*.

#### Б. Популација која се истражује:

Планирано истраживање би обухватило 56 пацова мушког пола *Wistar albino* соја (старости 10-12 недеља, просечне телесне масе 250-300 g). Животиње ће боравити (4 животиње по кавезу) у контролисаним условима околине (температура - 23±1 °C, циклус светло/мрак - 12/12h) уз неограничен приступ храни и води током 2 недеље третмана. Све експерименталне процедуре ће се радити у складу са прописаним актима (*EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes 86/609/EEC*) и *ARRIVE* упутству.

#### В. Узорковање:

Експерименталне животиње ће бити подељене у седам (7) експерименталних група (8 животиња у групи):

1. контролна група – интактне животиње;
2. група са термичком лезијом – примена електричног грејача (кружница дијаметра 5 mm, дебљине 0.5 mm, 75 °C током 15 s) на кожу у висини средњег дела леђа;

3. група са термичком лезијом и применом ХБО – примена електричног грејача уз накнадни седмодневни третман у хипербаричној комори (2.5 atm, 60 минута дневно);
4. група са термичком лезијом и применом екстракта биљке FU – примена електричног грејача уз накнадни седмодневни третман екстрактом биљке FU (100 mg/kg, орално, свакодневно);
5. група са термичком лезијом и симултаном седмодневном применом ХБО (2.5 atm, 60 минута дневно) и екстракта биљке FU (100 mg/kg, орално, свакодневно);
6. група са применом ХБО – седмодневни третман у хипербаричној комори (2.5 atm, 60 минута дневно);
7. група са применом екстракта биљке FU – седмодневни третман екстрактом биљке FU (100 mg/kg, орално, свакодневно).

#### 1.3.4. Методе истраживања

Експериментални модел термалне повреде коже:

Експерименталне животиње ће бити измерене и анестезиране кетамином (10 mg/kg, и.п.) и ксилазином (5 mg/kg, и.п.), пре трихотомије предела леђа величине приближно 3 cm<sup>2</sup> (локално ће бити примењен 1% поливинилпиролидон јод као антисепса). Термичке повреде ће бити изазване чврстом алуминијумском шипком (пречника 10 мм), електричним погоном за одржавање константне температуре од 75 °С. Шипка се одржава у контакту са животињском кожом на дорзалној проксималној регији 15 секунди.

Варијабле које се мере у студији:

Тестирање понашања:

Тестирање понашања ће бити обављено 24 часа након завршетка протокола. Процена ноцицепције ће бити извршена *hot plate* тестом и *tail flick* тестом под одговарајућим условима.

Узорковање биолошког материјала:

После завршеног тестирања, животиње ће, након анестезије (интраперитонеално примењена комбинација кетаминa – 10 mg/kg телесне масе и ксилазина – 5 mg/kg телесне масе) бити жртвоване декапитацијом на гиљотини. Локалне хистоморфолошке промене ће бити анализирани из узорака коже (20x20x5 mm) узетих на месту лезије, одговарајућом методологијом.

Узорци кичмене мождине ће бити узимани у циљу одређивања промена експресије елемената укључених у систем алгезије на нивоу кичмене мождине, оксидативног статуса и апоптозе изазваних наведеним третманима.

Параметри за (патохистолошке методе и „*real-time PCR*“ метод) квантификацију статуса елемената укључених у систем алгезије на нивоу кичмене мождине:

1. рецептори: опиоидни –  $\mu$  и  $\kappa$ , MT1 и MT2;

Параметри за (спектрофотометријску) квантификацију оксидативног статуса у кичменој моздини:

1. Активност каталазе (U/mg протеина)
2. Активност супероксид дисмутазе (U/mg протеина)
3. Индекс липидне пероксидације (изражен као TBARS, nmol/mg протеина)

Параметри за процену апоптотске активности („*real-time PCR*“ метод)

1. релативна експресија проапоптотских гена – Bax, caspase-3
2. релативна експресија антиапоптотских гена – Bcl-2

#### Снага студије и величина узорка

Пројекција узорка је изведена на основу претходно публикованих резултата из сличног истраживања у коме су испитивани ефекти ХБО на апоптозу габаергичких неурона у кичменој мождини након повреде (1). Средња вредност величине овог параметра након повреде је била  $45 \pm 2\%$ , док је у групи са ХБО третманом након повреде била знатно мања  $19 \pm 3\%$  од укупног броја габаергичких неурона. На основу тога, претпоставка је да ће у овој студији употреба ХБО смањити величину овог параметра у експерименталним групама најмање за поменућу разлику (око 60%). На основу ових података, за т-тест два независна узорка (алфа 0.05, снага студије 0.8, однос 1:1 у две групе), коришћењем одговарајућег рачунарског програма - G\*Power 3 (2) добија се број од по 4 експерименталне животиње у свакој групи. Наведени број животиња је повећан на 8 по експерименталној групи сходно методолошким препорукама за корекцију претпостављене непараметарске дистрибуције података (2) као и због броја експерименталних животиња које неће бити део завршне анализе (очекивани губитак током третмана). Имајући у виду да ће у истраживању бити обухваћено седам (3) група, укупан узорак је утврђен на 56 експерименталних животиња.

1. *Huiqun F, Fenghua L, Sebastian T, Zhongjin Y. Hyperbaric Oxygenation Alleviates Chronic Constriction Injury (CCI)-induced Neuropathic Pain and Inhibits GABAergic Neuron Apoptosis in the Spinal Cord. Scand J Pain. 2017 Oct;17:330-338.*
2. *Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behav Res Methods. 2007;39(2):175-91.*
3. *Lehmann E.L. Nonparametrics: Statistical Methods Based on Ranks, Revised, 1998, ISBN=978-0139977350, pages 76-81.*

#### Статистичка обрада података:

Резултати ће бити изражени као средња вредност  $\pm$  средња стандардна грешка. За проверу хомогености варијансе добијених резултата користиће се *Levene's*-ов тест. За проверу нормалности расподеле користиће се *Shapiro-Wilk*-ов тест. За тестирање разлика између група користиће се једнофакторска ANOVA са одговарајућом *post-hoc* анализом. *p* вредност мања од 0.05 сматраће се статистички значајном. Целокупна статистичка анализа биће одрађена у статистичком пакету SPSS, верзија 20.0 (IBM SPSS Statistics 20).

#### 1.3.5. Циљ истраживања

##### 1. Утврђивање ефеката термичке лезије коже према критеријумима:

- локалних хистоморфолошких промена
- промена експресије рецептора (опиоидни –  $\mu$  и  $\kappa$ , MT1 и MT2)
- промена параметара оксидативног стреса (индекс липидне пероксидације – TBARS, активност антиоксидантних ензима – SOD, CAT) на нивоу одговарајућих сегмената кичмене мождине
- промена одговора на термичку драж у тестовима *tail flick* и *hot plate*

##### 2. Утврђивање ефеката примене хипербаричне оксигенације код термичке лезије коже према критеријумима:

- локалних хистоморфолошких промена
- промена експресије рецептора (опиоидни –  $\mu$  и  $\kappa$ , MT1 и MT2)

- промена параметара оксидативног стреса (индекс липидне пероксидације – TBARS, активност антиоксидантних ензима – SOD, CAT) на нивоу одговарајућих сегмената кичмене мождине
- промена одговора на термичку драж у тестовима *tail flick* и *hot plate*

3. Утврђивање ефеката примене антиоксидантне суплементације екстрактом биљке FU код термичке лезије коже према критеријумима:

- локалних хистоморфолошких промена
- промена експресије рецептора (опиоидни –  $\mu$  и  $\kappa$ , MT1 и MT2)
- промена параметара оксидативног стреса (индекс липидне пероксидације – TBARS, активност антиоксидантних ензима – SOD, CAT) на нивоу одговарајућих сегмената кичмене мождине
- промена одговора на термичку драж у тестовима *tail flick* и *hot plate*

4. Утврђивање ефеката симултане примене хипербаричне оксигенације и антиоксидантне суплементације екстрактом биљке FU код термичке лезије коже према критеријумима:

- локалних хистоморфолошких промена
- промена експресије рецептора (опиоидни –  $\mu$  и  $\kappa$ , MT1 и MT2)
- промена параметара оксидативног стреса (индекс липидне пероксидације – TBARS, активност антиоксидантних ензима – SOD, CAT) на нивоу одговарајућих сегмената кичмене мождине
- промена маркера апоптотске активности (Bax, caspase-3, Bcl-2) на нивоу одговарајућих сегмената кичмене мождине
- промена одговора на термичку драж у тестовима *tail flick* и *hot plate*

#### 1.3.6. Резултати који се очекују

Очекивани резултати студије ће омогућити дефинисање морфофункционалног статуса елемената укључених у систем алгезије на нивоу кичмене мождине, као и утицај промена оксидативног статуса на вредности истих. Очекује се да примена метода за смањење оксидативног оштећења доведе до смањења иницијалне лезије и хипоалгезијских ефеката.

#### 1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

У уводу ће бити представљен значај термалних лезија са освртом на епидемиолошке податке, патофизиолошке механизме и патохистолошке карактеристике (1-6). Посебно ће бити описани механизми алгезије на локалном, као и на нивоу кичмене мождине и структура ЦНС-а (7-10), као и значај промене оксидативног статуса у терапији овог типа повреде. Након описа хипотеза и циљева истраживања, биће детаљно представљени експериментални модел и методолошке технике које ће бити коришћене. Након представљања резултата, исти ће бити дискутовани у контексту релевантних истраживања из ове области.

1. Roshangar, L.; Soleimani Rad, J.; Kheirjou, R.; Reza Ranjkesh, M.; Ferdowsi Khosroshahi, A. *Skin Burns: Review of Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches. Wounds : a compendium of clinical research and practice* 2019, 31, 308-315.
2. Šuca H, Čoma M, Tomšič J, et al. *Current Approaches to Wound Repair in Burns: How far we Have Come From Cover to Close? A Narrative Review. J Surg Res. Published online February 2, 2024. doi:10.1016/j.jss.2023.12.043*

3. Walker NJ, King KC. *Acute and Chronic Thermal Burn Evaluation and Management*. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 29, 2023.*
4. Thorne CH, Chung KC, Gosain AK, Gurtner GC, Mehrara BJ, Rubin JP et al. *Grabb and Smith's plastic surgery: Seventh edition. Wolters Kluwer Health Adis (ESP), 2013. 1017 p.*
5. Sussman G. *An update on wound management. Aust Prescr. 2023;46(2):29-35. doi:10.18773/austprescr.2023.006*
6. Shpichka, A.; Butnaru, D.; Bezrukov, E.A.; Sukhanov, R.B.; Atala, A.; Burdukovskii, V.; Zhang, Y.; Timashev, P. *Skin tissue regeneration for burn injury. Stem Cell Research & Therapy 2019, 10, 94, doi:10.1186/s13287-019-1203-3.*
7. Rodrigues, M.; Kosaric, N.; Bonham, C.A.; Gurtner, G.C. *Wound Healing: A Cellular Perspective. Physiological reviews 2019, 99, 665-706, doi:10.1152/physrev.00067.2017.*
8. Griggs, C.; Goverman, J.; Bittner, E.A.; Levi, B. *Sedation and Pain Management in Burn Patients. Clinics in plastic surgery 2017, 44, 535-540, doi:10.1016/j.cps.2017.02.026.*
9. Yam, M.F.; Loh, Y.C.; Tan, C.S.; Khadijah Adam, S.; Abdul Manan, N.; Basir, R. *General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. International journal of molecular sciences 2018, 19, doi:10.3390/ijms19082164.*
10. Wu, Z.S.; Wu, S.H.; Lee, S.S.; Lin, C.H.; Chang, C.H.; Lo, J.J.; Chai, C.Y.; Wu, C.S.; Huang, S.H. *Dose-Dependent Effect of Hyperbaric Oxygen Treatment on Burn-Induced Neuropathic Pain in Rats. International journal of molecular sciences 2019, 20, doi:10.3390/ijms20081951.*

#### 1.4. Веза са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Термалне повреде коже су суштински и веома чест узрок оштећења коже, што потенцијално доводи до озбиљног морбидитета и значајног морталитета (1). Поред огромног медицинског значаја, опекотине представљају и велики економски и друштвени проблем, с обзиром на продужену хоспитализацију, комплексну рехабилитацију и скупо лечење рана и ожиљака (2).

Сматра се да је бол један од најупечатљивијих симптома опекотине. Болне сензације су узроковане директним дејством термичког оштећења ткива и стимулације ноцицептора, као и продукције и лучења бројних медијатора упале (3). Однос инхибиторних и ексцитаторних утицаја на одређеном нивоу ЦНС-а, укључујући кичмену мождину, možдано стабло и кортикалне регионе, у великој мери одређује пренос бола (4). Мелатонински рецептор 1 (MT1) и мелатонински рецептор 2 (MT2) заједно са главним опиоидним рецепторима, играју важну улогу у антиноцицептивним акцијама и тактилној алодинији (5). Главни опиоидни рецептори,  $\mu$  и  $\kappa$ , учествују у антиинфламаторном, антиноцицептивном и неуропротективном утицају и експримирани су у широком спектру ткива укључујући централни нервни систем, васкулатуру, кератиноците коже и имуне ћелије (5). Опиоидни рецептори експримирани у кожи играју важну улогу у зарастању рана и интегрални су за нормалну хомеостазу коже (6).

Тешке опекотине, праћене локалном деструкцијом ткива, али и системском реакцијом као последица екстремног, нерегулисаног имунолошког и инфламаторног одговора, који може довести до шока, па чак и вишеорганске инсуфицијенције, представљају велики изазов у терапијском приступу (7). Локална хипоксија ткива и активација каскадних система као реакција на термичку трауму ткива, уз велику продукцију високо реактивних слободних радикала кисеоника, доводе до поремећаја оксидативног статуса (8). С обзиром на то да је možдано ткиво посебно осетљиво на дисбаланс оксидативног статуса, могу се јавити и неуролошки поремећаји као што су когнитивне дисфункције (9). Одржавање равнотеже антиоксиданата и РОС може се дефинисати као нова мета у терапији опекотина (10).

1. Roshangar, L.; Soleimani Rad, J.; Kheirjou, R.; Reza Ranjkesh, M.; Ferdowsi Khosroshahi, A. *Skin Burns: Review of Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches. Wounds : a compendium of clinical research and practice* 2019, 31, 308-315.
2. Šuca H, Čoma M, Tomšů J, et al. *Current Approaches to Wound Repair in Burns: How far we Have Come From Cover to Close? A Narrative Review. J Surg Res. Published online February 2, 2024. doi:10.1016/j.jss.2023.12.043*
3. Rowe G, Allahham A, Edgar DW, et al. *Functional Brain Changes Following Burn Injury: A Narrative Review. Neurorehabil Neural Repair. 2024;38(1):62-72. doi:10.1177/15459683231215331*
4. Yam, M.F.; Loh, Y.C.; Tan, C.S.; Khadijah Adam, S.; Abdul Manan, N.; Basir, R. *General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. International journal of molecular sciences* 2018, 19, doi:10.3390/ijms19082164.
5. Wu, Z.S.; Wu, S.H.; Lee, S.S.; Lin, C.H.; Chang, C.H.; Lo, J.J.; Chai, C.Y.; Wu, C.S.; Huang, S.H. *Dose-Dependent Effect of Hyperbaric Oxygen Treatment on Burn-Induced Neuropathic Pain in Rats. International journal of molecular sciences* 2019, 20, doi:10.3390/ijms20081951.
6. Bigliardi P, Junnarkar S, Markale C, et al. *The Opioid Receptor Influences Circadian Rhythms in Human Keratinocytes through the  $\beta$ -Arrestin Pathway. Cells. 2024;13(3):232. Published 2024 Jan 25. doi:10.3390/cells13030232*
7. Jeschke, M.G.; van Baar, M.E.; Choudhry, M.A.; Chung, K.K.; Gibran, N.S.; Logsetty, S. *Burn injury. Nature reviews. Disease primers* 2020, 6, 11, doi:10.1038/s41572-020-0145-5.
8. Alyafi, T.; Al-Marzouki, A.H.; Al Hassani, A.N. *Therapeutic Outcome of Burn Patients Treated With Hyperbaric Oxygen. Cureus* 2021, 13, e18671, doi:10.7759/cureus.18671.
9. Xie, C.; Hu, J.; Cheng, Y.; Yao, Z. *Researches on cognitive sequelae of burn injury: Current status and advances. Frontiers in neuroscience* 2022, 16, 1026152, doi:10.3389/fnins.2022.1026152.
10. Sumsuzzman, D.M.; Choi, J.; Khan, Z.A.; Hong, Y. *Protective Effects of Melatonin against Severe Burn-Induced Distant Organ Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis of Experimental Studies. Antioxidants* 2020, 9, 1196. <https://doi.org/10.3390/antiox9121196>

#### 1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Поред огромног медицинског значаја, опекотине представљају и велики економски и друштвени проблем, с обзиром на продужену хоспитализацију, сложену рехабилитацију и скупо лечење рана и ожиљака.

Болне сензације, као један од најупечатљивијих симптома опекотина, су узроковане директним дејством термичког оштећења ткива и стимулацијом ноцицептора, као и производњом и лучењем бројних медијатора упале. Мелатонински рецептор 1 (MT1) и мелатонински рецептор 2 (MT2), заједно са главним опиоидним рецепторима, играју важну улогу у антиноцицептивним акцијама и тактилној алодинији. Главни опиоидни рецептори,  $\mu$  (MOP) и  $\kappa$  (KOP), учествују у антиинфламаторним, антиноцицептивним и неуропротективним механизмима. Опиоидни рецептори експримирани у кожи, играју важну улогу у зарастању рана и саставни су део нормалне хомеостазе коже.

Локална хипоксија ткива и активација каскадних система као реакција на термичку трауму ткива, доводи до поремећаја оксидативног статуса. С обзиром да је мождано ткиво посебно осетљиво на дисбаланс оксидативног статуса, као последица, могу се јавити и неуролошки поремећаји као што су когнитивне дисфункције. Одржавање равнотеже антиоксиданата и реактивних форми кисеоника, могу представљати нови приступ у терапији опекотина и последичних неуролошких и психолошких поремећаја.

Хипербарична терапија кисеоником је неинвазивна метода која укључује третман чистим кисеоником (100%), под притиском који је виши од нормалног атмосферског притиска, а чији је значај показан у лечењу термички изазваних повреда ткива.

Антиоксиданси су биолошки активни молекули који спречавају стварање слободних радикала у телу, истовремено неутралишу постојеће, и на тај начин учествују у одржавању оксидативног статуса на физиолошком нивоу. *Filipendula ulmaria* (L.) Maxim, је зељаста вишегодишња биљка из породице *Rosaceae*, која се традиционално користи у многим европским и азијским земљама због својих доказаних антиоксидативних, антиинфламаторних и аналгетичких својстава. Показано је да богат садржај фенола, пре свега флавоноида и танина, у великој мери одређује наведена фармаколошка својства ове биљке.

Ова студија ће испитати значај и ефекте појединачне и истовремене примене хипербаричне терапије кисеоником и антиоксидативне суплементације у терапији опекотина, са посебним акцентом на механизме трансмисије сензација бола. Предмет истраживања, циљ студије, постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању, међусобно су усклађени и адекватно одабрани. Резултати истраживања би могли имати велики значај у дефинисању новог терапијског приступа у лечењу термичких лезија и превенцији компликација.

## 2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Милош Крстић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Докторске академске студије из поља медицинских наука, 2018. године.

2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):

Рођен 27.10.1992. године у Ћуприји, Република Србија. Основну и средњу школу завршио у Ћуприји. Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао 2011. године, а завршио у септембру 2017. године. Докторске академске студије уписао у октобру 2018. год. На Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, смер Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Од септембра 2018. године запослен у ОБ Ћуприја, на одељењу Опекотина, пластичне и реконструктивне хирургије. У априлу 2019. године уписао специјализацију из области Пластичне, реконструктивне и естетске хирургије на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Члан већег броја струковних и професионалних удружења.

2.4. Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):

Кандидат, др Милош Крстић, интересовање за научно истраживачки рад показује од периода основни студија, као активни учесник бројних студентских конференција у земљи и иностранству, као и студентских размена у Мексику, Републици Чешкој, Шпанији и Италији. Као студент докторских академских студија, активно учествује у експерименталном истраживачком раду у лабораторији за неурофизиологију Факултета медицинских наука.

2.5. Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број<sup>1</sup>, категорија):

Милош Крстић, Бојана Крстић; Antioxidants supplementation based on natural products in the treatment of the thermal skin injury; Facta Universitatis. Series Medicine and Biology Vol. 25, No 2,

<sup>1</sup> Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN



2023, pp. 66–71; <https://doi.org/10.22190/FUMB230919007K>, (kada je rad predat i prihvaćen za objavljivanje, kategorija časopisa je bila M51)

2.6. Ocena ispunjenosti uslova kandidata u skladu sa studijskim programom, opštim aktom fakulteta i opštim aktom Univerziteta (do 1000 karaktera):

Kandidat je kao prvi autor objavio jedan rad u celini u časopisu kategorije M51, čime je ispunio uslov za prijavu doktorske disertacije u skladu sa studijskim programom, opštim aktom fakulteta i opštim aktom Univerziteta.

### 3. Подаци о предложеном ментору

3.1. Име и презиме предложеног ментора:

Немања Јовичић

3.2. Звање и датум избора:

Ванредни професор, 10. 6. 2022.

3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:

Хистологија и ембриологија

3.4. НИО у којој је запослен:

Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

1. Jankovic MG, Stojkovic M, Bojic S, **Jovicic N**, Kovacevic MM, Ivosevic Z, Juskovic A, Kovacevic V, Ljubic B. Scaling up human mesenchymal stem cell manufacturing using bioreactors for clinical uses. *Curr Res Transl Med*. 2023 Apr-Jun;71(2):103393. doi: 10.1016/j.retram.2023.103393. IF=4,1 (2022) M22
2. Selakovic D, Ali D, Eftekhari A, **Jovicic N**, Rosic GL. Editorial: Iatrogenic neurotoxicity - Mechanisms, prevention, and treatment. *Front Neurosci*. 2023 Mar 22;17:1184317. doi: 10.3389/fnins.2023.1184317. IF=4,3 (2022) M22
3. Stevanovic M, Selakovic D, Vasovic M, Ljubic B, Zivanovic S, Papic M, Zivanovic M, Milivojevic N, Mijovic M, Tabakovic SZ, Jokanovic V, Arnaut A, Milanovic P, **Jovicic N**, Rosic G. Comparison of Hydroxyapatite/Poly(lactide-co-glycolide) and Hydroxyapatite/Polyethyleneimine Composite Scaffolds in Bone Regeneration of Swine Mandibular Critical Size Defects: In Vivo Study. *Molecules*. 2022 Mar 4;27(5):1694. doi: 10.3390/molecules27051694. IF=4,6 (2022) M22
4. Nikolic S, Gazdic-Jankovic M, Rosic G, Miletic-Kovacevic M, **Jovicic N**, Nestorovic N, Stojkovic P, Filipovic N, Milosevic-Djordjevic O, Selakovic D, Zivanovic M, Seklic D, Milivojevic N, Markovic A, Seist R, Vasilijic S, Stankovic KM, Stojkovic M, Ljubic B. Orally administered fluorescent nanosized polystyrene particles affect cell viability, hormonal and inflammatory profile, and behavior in treated mice. *Environ Pollut*. 2022 Jul 15;305:119206. doi: 10.1016/j.envpol.2022.119206. IF=8,9 (2022) M21
5. Pavlovic ZR, Milanovic P, Vasiljevic M, **Jovicic N**, Arnaut A, Colic D, Petrovic M, Stevanovic M, Selakovic D, Rosic G. Assessment of Maxillary Molars Interradicular Septum Morphological Characteristics as Criteria for Ideal Immediate Implant Placement-The Advantages of Cone Beam Computed Tomography Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Apr 16;12(4):1010. doi: 10.3390/diagnostics12041010. IF=3,6 (2022) M22
6. Joksimovic N, Selakovic D, **Jovicic N**, Jankovic N, Pradeepkumar P, Eftekhari A, Rosic G. Nanoplastics as an Invisible Threat to Humans and the Environment, *Journal of Nanomaterials*,

vol. 2022, Article ID 6707819, 15 pages, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/6707819>  
IF=3,791 (2021) M22

7. Zivanovic, S., Papic, M., Vucicevic, T., Miletic Kovacevic, M., **Jovicic, N.**, Nikolic, N., Milasin, J., Paunovic, V., Trajkovic, V., Mitrovic, S., Lukic, M. L., Lukic, A., & Ljubic, B. Periapical lesions in two inbred strains of rats differing in immunological reactivity. *International endodontic journal*. 2022. 55(1), 64–78. <https://doi.org/10.1111/iej.13638> IF=5,0 (2022) M21a
8. Juskovic A, Nikolic M, Ljubic B, Matic A, Zivkovic V, Vucicevic K, Milosavljevic Z, Vojinovic R, **Jovicic N**, Zivanovic S, Milivojevic N, Jakovljevic V, Bolevich S, Miletic Kovacevic M. Effects of Combined Allogenic Adipose Stem Cells and Hyperbaric Oxygenation Treatment on Pathogenesis of Osteoarthritis in Knee Joint Induced by Monoiodoacetate. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 12;23(14):7695. doi: 10.3390/ijms23147695. IF=5,6 (2022) M21
9. Milenkovic J, Vasiljevic M, **Jovicic N**, Milovanovic D, Selakovic D, Rosic G. Criteria for the Classification of the Interradicular Septum Shape in Maxillary Molars with Clinical Importance for Prosthetic-Driven Immediate Implant Placement. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jun 10;12(6):1432. doi: 10.3390/diagnostics12061432. IF=3,6 (2022) M22
10. Arsenijevic N, Selakovic D, Katanic Stankovic JS, Mihailovic V, Mitrovic S, Milenkovic J, Milanovic P, Vasovic M, Nikezic A, Milosevic-Djordjevic O, Zivanovic M, Filipovic N, Jakovljevic V, **Jovicic N**, Rosic G. Variable neuroprotective role of Filipendula ulmaria extract in rat hippocampus. *J Integr Neurosci*. 2021 Dec 30;20(4):871-883. doi: 10.31083/j.jin2004089. IF=1,8 (2021) M23
11. Vukovic R, Selakovic D, Stankovic JSK, Kumburovic I, **Jovicic N**, Rosic G. Alteration of Oxidative stress and apoptotic markers alterations in the rat prefrontal cortex influence behavioral response induced by cisplatin and N-acetylcysteine in the tail suspension test. *Journal of Integrative Neuroscience*. 2021;20(3):711-8. IF=2,117 (2020) M23
12. Scepanovic R., Selakovic D., Katanic Stankovic J. S., Arsenijevic N., Andjelkovic M., Milenkovic J., Milanovic P., Vasovic M., **Jovicic N.**, & Rosic G. The antioxidant supplementation with Filipendula ulmaria extract attenuates the systemic adverse effects of nanosized calcium phosphates in rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021. IF= 6.543 (2020) M21
13. Milanovic P, Selakovic D, Vasiljevic M, **Jovicic NU**, Milovanović D, Vasovic M, Rosic G. Morphological Characteristics of the Nasopalatine Canal and the Relationship with the Anterior Maxillary Bone—A Cone Beam Computed Tomography Study. *Diagnostics*. 2021;11(5):915. IF=3,706 (2020) M21
14. Mihajlovic K., Milosavljevic I., Jeremic J., Savic M., Sretenovic J., Srejovic I., Zivkovic V., **Jovicic N.**, Paunovic M., & Bolevich S. Redox and apoptotic potential of novel ruthenium complexes in rat blood and heart. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2021;99(2):207-17. IF= 2,273 (2020) M23
15. Bradic J., Milosavljevic I., Bolevich S., Litvitskiy P. F., Jeremic N., Bolevich S., Zivkovic V., Srejovic I., Jeremic J., **Jovicic N**, Mitrovic S., Jakovljevic V. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors attenuate cardiac ischaemia–reperfusion injury in rats with diabetes mellitus type 2. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2021;48(4):575-84. IF=2,557 (2020) M23
16. Arsenijevic N, Selakovic D, Katanic Stankovic JS, Mihailovic V, Mitrovic S, Milenkovic J, Milanovic P, Vasovic M, Markovic SD, Zivanovic M, Grujic J, **Jovicic N**, Rosic G. The Beneficial Role of Filipendula ulmaria Extract in Prevention of Prodepressant Effect and Cognitive Impairment Induced by Nanoparticles of Calcium Phosphates in Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Feb 10;2021:6670135. doi: 10.1155/2021/6670135. IF= 6.543 (2020) M21
17. **Jovicic N.**, Petrovic I., Pejnovic N., Ljubic B., Pavlovic S., Jetic I., Djukic A., Srejovic I., Jakovljevic V., & Lukic M. Transgenic Overexpression of Galectin-3 in Pancreatic  $\beta$  Cells

- Attenuates Hyperglycemia in Mice: Synergistic Antidiabetic Effect With Exogenous IL-33. *Frontiers in pharmacology*. 2021;12. IF= 5,811 (2020) M21
18. Harrell CR, Volarevic A, Djonov VG, **Jovicic N**, Volarevic V. Mesenchymal Stem Cell: A Friend or Foe in Anti-Tumor Immunity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(22):12429. IF= 5,924 (2020) M21
19. Vasiljevic M., Milanovic P., **Jovicic N.**, Vasovic M., Milovanovic D., Vojinovic R., Selakovic D., & Rosic G. Morphological and Morphometric Characteristics of Anterior Maxilla Accessory Canals and Relationship with Nasopalatine Canal Type—A CBCT Study. *Diagnostics*. 2021;11(8):1510. IF=3,706 (2020) M21
20. Srejavic I, Selakovic D, **Jovicic N**, Jakovljević V, Lukic ML, Rosic G. Galectin-3: roles in neurodevelopment, neuroinflammation, and behavior. *Biomolecules*. 2020;10(5):798. IF=4,879 (2020) M22
21. Petrovic I, Pejnovic N, Ljujic B, Pavlovic S, Miletic Kovacevic M, Jetic I, Lukic M, **Jovicic N**. Overexpression of Galectin 3 in Pancreatic  $\beta$  Cells Amplifies  $\beta$ -Cell Apoptosis and Islet Inflammation in Type-2 Diabetes in Mice. *Frontiers in endocrinology*. 2020;11:30. IF= 5,555 (2020) M21
22. Jeremic JN, Jakovljevic VL, Zivkovic VI, Srejavic IM, Bradic JV, Milosavljevic IM, Mitrovic S., **Jovicic UN**, Bolevich BS., Svistunov AA, Tyagi CS, Jeremic SN.. Garlic Derived Diallyl Trisulfide in Experimental Metabolic Syndrome: Metabolic Effects and Cardioprotective Role. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(23):9100. IF= 5,924 (2020) M21
23. Harrell CR, **Jovicic N**, Djonov V, Volarevic V. Therapeutic use of mesenchymal stem cell-derived exosomes: from basic science to clinics. *Pharmaceutics*. 2020;12(5):474. IF= 6.321 (2020) M21
24. Vukovic R, Kumburovic I, Joksimovic Jovic J, **Jovicic N**, Katanic Stankovic JS, Mihailovic V, Djuric M, Velickovic S, Arnaut A, Selakovic D, Rosic G. N-acetylcysteine protects against the angiogenic response to cisplatin in rats. *Biomolecules*. 2019;9(12):892. IF=4,879 (2020) M22
25. Volarevic V, Markovic BS, Jankovic MG, Djokovic B, **Jovicic N**, Harrell CR, Fellabaum C, Djonov V, Arsenijevic N, Lukic LM. Galectin 3 protects from cisplatin-induced acute kidney injury by promoting TLR-2-dependent activation of IDO1/Kynurenine pathway in renal DCs. *Theranostics*. 2019;9(20):5976. IF= 11,556 (2020) M21a
26. Stajic D, Selakovic D, **Jovicic N**, Joksimovic J, Arsenijevic N, Lukic ML, Rosic G. The role of galectin-3 in modulation of anxiety state level in mice. *Brain, behavior, and immunity*. 2019;78:177-87. IF= 6.633 (2020) M21a
27. Selakovic D, Joksimovic J, **Jovicic N**, Mitrovic S, Mihailovic V, Katanic J, Milovanovic D, Pantovic S, Mijailovic N, Rosic G.. The impact of hippocampal sex hormones receptors in modulation of depressive-like behavior following chronic anabolic androgenic steroids and exercise protocols in rats. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2019;13:19. IF= 3.558 (2020) M21
28. Kumburovic I, Selakovic D, Juric T, **Jovicic N**, Mihailovic V, Stankovic JK, Sreckovic N, Kumburovic D, Jakovljevic V, Rosic G. Antioxidant effects of *Satureja hortensis* L. attenuate the angiogenic effect of cisplatin in rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019;2019. IF= 6.543 (2020) M21
29. Joksimovic J, Selakovic D, **Jovicic N**, Mitrovic S, Mihailovic V, Katanic J, Milovanovic D, Rosic G. Exercise attenuates anabolic steroids-induced anxiety via hippocampal NPY and MC4 receptor in rats. *Front Neurosci*. 2019;13:172. IF= 4,677 (2020) M22
30. Jeremic JN, Jakovljevic VL, Zivkovic VI, Srejavic IM, Bradic JV, Bolevich S, Nikolic Turnic T, Mitrovic S, **Jovicic N**, Tyagi S, Jeremic N. The cardioprotective effects of diallyl trisulfide on diabetic rats with ex vivo induced ischemia/reperfusion injury. *Molecular and cellular biochemistry*. 2019;460(1):151-64. IF= 3.396 (2020) M23
31. Harrell CR, Sadikot R, Pascual J, Fellabaum C, Jankovic MG, **Jovicic N**, Djonov V, Arsenijevic Nm Volarevic V. Mesenchymal stem cell-based therapy of inflammatory lung

diseases: current understanding and future perspectives. *Stem cells international*. 2019;2019. IF= 5.443 (2020) M22

32. Harrell CR, **Jovicic N**, Djonov V, Arsenijevic N, Volarevic V. Mesenchymal stem cell-derived exosomes and other extracellular vesicles as new remedies in the therapy of inflammatory diseases. *Cells*. 2019;8(12):1605. IF= 6.600 (2020) M21
33. Harrell CR, Gazdic M, Fellabaum C, **Jovicic N**, Djonov V, Arsenijevic N, Volarevic V. Therapeutic potential of amniotic fluid derived mesenchymal stem cells based on their differentiation capacity and immunomodulatory properties. *Current stem cell research & therapy*. 2019;14(4):327-36. IF= 3.828 (2020) M23
34. Harrell CR, Fellabaum C, **Jovicic N**, Djonov V, Arsenijevic N, Volarevic V. Molecular mechanisms responsible for therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived secretome. *Cells*. 2019;8(5):467. IF= 6.600 (2020) M21

3.6. Списак референци којима се доказује компетентност ментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

1. Nikolic S, Gazdic-Jankovic M, Rosic G, Miletic-Kovacevic M, **Jovicic N**, Nestorovic N, Stojkovic P, Filipovic N, Milosevic-Djordjevic O, Selakovic D, Zivanovic M, Seklic D, Milivojevic N, Markovic A, Seist R, Vasilijic S, Stankovic KM, Stojkovic M, Ljubic B. Orally administered fluorescent nanosized polystyrene particles affect cell viability, hormonal and inflammatory profile, and behavior in treated mice. *Environ Pollut*. 2022 Jul 15;305:119206. doi: 10.1016/j.envpol.2022.119206. IF=8,9 (2022) M21
2. Juskovic A, Nikolic M, Ljubic B, Matic A, Zivkovic V, Vucicevic K, Milosavljevic Z, Vojinovic R, **Jovicic N**, Zivanovic S, Milivojevic N, Jakovljevic V, Bolevich S, Miletic Kovacevic M. Effects of Combined Allogenic Adipose Stem Cells and Hyperbaric Oxygenation Treatment on Pathogenesis of Osteoarthritis in Knee Joint Induced by Monoiodoacetate. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 12;23(14):7695. doi: 10.3390/ijms23147695. IF=5,6 (2022) M21
3. Arsenijevic N, Selakovic D, Katanic Stankovic JS, Mihailovic V, Mitrovic S, Milenkovic J, Milanovic P, Vasovic M, Nikezic A, Milosevic-Djordjevic O, Zivanovic M, Filipovic N, Jakovljevic V, **Jovicic N**, Rosic G. Variable neuroprotective role of *Filipendula ulmaria* extract in rat hippocampus. *J Integr Neurosci*. 2021 Dec 30;20(4):871-883. doi: 10.31083/j.jin2004089. IF=1,8 (2021) M23
4. Vukovic R, Selakovic D, Stankovic JSK, Kumburovic I, **Jovicic N**, Rosic G. Alteration of Oxidative stress and apoptotic markers alterations in the rat prefrontal cortex influence behavioral response induced by cisplatin and N-acetylcysteine in the tail suspension test. *Journal of Integrative Neuroscience*. 2021;20(3):711-8. IF=2,117 (2020) M23
5. Scepanovic R., Selakovic D., Katanic Stankovic J. S., Arsenijevic N., Andjelkovic M., Milenkovic J., Milanovic P., Vasovic M., **Jovicic N.**, & Rosic G. The antioxidant supplementation with *Filipendula ulmaria* extract attenuates the systemic adverse effects of nanosized calcium phosphates in rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021;2021. IF= 6.543 (2020) M21
6. Arsenijevic N, Selakovic D, Katanic Stankovic JS, Mihailovic V, Mitrovic S, Milenkovic J, Milanovic P, Vasovic M, Markovic SD, Zivanovic M, Grujic J, **Jovicic N**, Rosic G. The Beneficial Role of *Filipendula ulmaria* Extract in Prevention of Prodepressant Effect and Cognitive Impairment Induced by Nanoparticles of Calcium Phosphates in Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Feb 10;2021:6670135. doi: 10.1155/2021/6670135. IF= 6.543 (2020) M21

3.7. Да ли се предложени ментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?

ДА
3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
Комисија сматра да предложени ментор, проф. др Немања Јовичић, испуњава све услове за ментора докторске дисертације, у складу са Стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама, студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета.
<b>4. Подаци о предложеном коментору</b>
4.1. Име и презиме предложеног коментора:
[унос]
4.2. Звање и датум избора:
[унос]
4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
[унос]
4.4. НИО у којој је запослен:
[унос]
4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број*, категорија):
[унос]
4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
[унос]
4.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?
[изаберите]
4.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
[унос]
<b>5. ЗАКЉУЧАК</b>
На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату др Милошу Крстићу одобри израда докторске дисертације под насловом „Ефекти истовремене примене хипербаричне терапије кисеоником и екстракта биљке <i>Filipendula ulmaria</i> (L.) Maxim. у експерименталном моделу термичке повреде коже пацова” и да се за ментора именује др Немања Јовичић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија.

\*Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

**Чланови комисије:**



др Гвозден Росић, редовни професор  
Факултета медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу,

за ужу научну област Физиологија

**Председник комисије**



др Драгица Селаковић, ванредни професор  
Факултета медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу,

за ужу научну област Физиологија

**Члан комисије**



др Марија Стојановић, доцент

Медицинског факултета Универзитета у  
Београду,

за ужу научну област Физиологија

**Члан комисије**