

20. 03 19		
05	3320/3-3	

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-106/22 од 19.02.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Александра Јевтића** под називом:

“Хипербарична оксигенација и статини у третману сепсе пацова“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Доц. др Јелена Пантић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, председник;
2. **Доц. др Иван Срејовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан;
3. **Проф. др Маја Шурбатовић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Анестезиологија и интензивно лечење*, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Александар Јевтић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Александар Јевтић је рођен 25.12.1981. године у Смедереву. Основно и средње образовање, Трећа београдска гимназија, завршио је у Београду. Медицински факултет Универзитета у Београду завршио је 2008. године са просечном оценом 8,69. Специјалистичке академске студије Менаџмент у здравству завршио је на Факултету организационих наука у Београду 2013. године са просечном оценом 8,33. Специјализацију из области Ортопедија и трауматологија завршио је 2015. године на Војномедицинској академији у Београду са одличном оценом. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао је 2013. године, а усмени докторски испит је положио 2015. године. Професионалну каријеру започео је у Школи резервних официра коју је завршио 2008. године, као први у класи са просечном оценом 9,33. У Војску Србије је примљен 2008. године и почео каријеру као наставник на предмету Санитетска тактика, а тренутно има чин мајора санитетске службе Војске Србије. Након положеног специјалистичког испита постављен је на дужност одељенског лекара у Клиници за ортопедију и трауматологију Војномедицинске академије. Редовни је члан Српског лекарског друштва и Америчке академије ортопедских хирурга. У наставно звање асистента на предмету ортопедска хирургија и трауматологија изабран је 01.10.2018. године.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: “Хипербарична оксигенација и статини у третману сепсе пацова“

Предмет: Испитивање ефеката терапијске примене хипербаричне оксигенације и статина у експерименталној индукованој сепси пацова.

Хипотезе:

- Примена хипербаричне оксигенације (ХБО) и лекова из групе статина, као и њихова комбинована примена, може позитивно да утиче на биохемијске и клиничке показатеље сепсе и стопу преживљавања пацова са сепсом;
- Примена ХБО и лекова из групе статина, као и њихова комбинација, може да ублажи патохистолошке промене органа од интереса (срце, јетра, бубрези, плућа, мозак и танко црево) код пацова са индукованом сепсом;

- Примена ХБО и лекова из групе статина, као и њихова комбинација, може позитивно да утиче на функцију срца пацова са сепсом *in vivo* и *ex vivo*;
- Примена ХБО и лекова из групе статина, као и њихова комбинација, може позитивно да утиче на маркере системског и срчаног оксидационог стреса, као и на концентрацију цитокина у пацова са сепсом;
- Очекује се да ће третман ХБО и статинима, као и њихова комбинација, остварити бољи ефекат у терапији сепсе као и ефикаснији утицај на све поменуте патохистолошке, функционалне и биохемијске параметре у односу на стандардну антибиотску терапију.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Александар Јевтић, је објавио рад у целини у часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је стекао услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Jevtić A**, Todorović M, Ostojić G, Vasilijić S, Pavlović M, Balint B. Autologous transfusions for elective surgery – from existing approaches to upcoming challenges. *Vojnosanit Pregl.* 2017;74(7):676–80. **M23**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Сепса представља тежак клинички синдром који се дефинише као системски инфламацијски одговор организма на инфекцију. Може се манифестовати као тешка сепса, односно акутна дисфункција једног или више органа, или септични шок, који се карактерише тешком сепсом удруженом са хипотензијом која не реагује на надокнаду течности. И поред бројних напредака у антибиотској и супортивној терапији, сепса и даље представља један од водећих узрока морбидитета и морталитета у јединицама интензивне неге чак и у најразвијенијим земљама. Због тога се последњих деценија улажу велики напори за откривање нових и адјувантних терапијских приступа и агенаса који би имали већу ефикасност у третману овог стања.

Код клинички најтежих болесника утицај сепсе на повећање стопе смртности се огледа нарочито у случају настанка дисфункције срца. Стога је испитивање комплексних механизма укључених у настанак морфолошких и функционалних промена миокарда у

сепси предмет бројних истраживања током 21. века. Велика пажња научне јавности усмерена је на откриће терапијских алгоритама који би ублажили оштећење срчане функције. Сматра се да повећана продукција проинфламацијских цитокина, као што су фактор некрозе тумора α (TNF- α) и интерлеукина 1 и 6 (IL-1, IL-6) у многоме доприноси развоју клиничких манифестација хипоперфузије органа.

Са друге стране, познато је да статини представљају темељ у лечењу хиперлипидемије и своје ефекте остварују инхибицијом 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А редуктазе. Међутим, поред утицаја на синтезу холестерола, студије указују на антиинфламацијску, имуномодулаторну, антиоксидациону и анти тромботску активност ове групе лекова. Показано је да аторвастатин и симвастатин могу да модулирају имунски одговор и очувају митохондрије што указује на њихову потенцијалну протективну улогу у терапији сепсе.

2.5. Значај и циљ истраживања

Имајући у виду значај сепсе, како у погледу броја оболелих, тако и погледу исхода лечења, ово истраживање представља корисну могућност за додатна сазнања о потенцијалним патофизиолошким механизмима који су укључени у настајање сепсе, њен ток и исход лечења, као и сазнања о новим фармаколошким приступима у лечењу сепсе.

Главни циљ овог истраживања подразумева утврђивање ефеката хипербаричне оксигенације и лекова из групе статина, као и њихове комбиноване (са/без антибиотика) примене, на биохемијске и клиничке показатеље сепсе и стопу преживљавања пацова са сепсом.

На основу општег циља формиран су следећи специфични циљеви:

1. Испитати ефекте примене хипербаричне оксигенације и лекова из групе статина, као и њихове комбинације, на патохистолошке промене органа од интереса (срца, јетре, бубрега и мозга) у пацова са индукованом сепсом;
2. Испитати утицај примене хипербаричне оксигенације и лекова из групе статина, као и њихове комбинације, на функцију срца пацова са сепсом *in vivo* и *ex vivo*;
3. Испитати ефекте примене хипербаричне оксигенације и лекова из групе статина, као и њихове комбинације, на динамику редокс равнотеже пацова са сепсом: индекса липидне пероксидације (TBARS), азот монооксида - NO (у облику нитрита),

супероксид анион радикала (O_2^-), водоник пероксида (H_2O_2), каталазе (CAT), супероксид-дизмутаза (SOD) и редукованог глутатиона (GSH)

4. Испитати утицај примене хипербаричне оксигенације и лекова из групе статина, као и њихове комбинације, на динамику прооксиданата изолованог срца пацова: индекса липидне пероксидације (TBARS), азот монооксида - NO (у облику нитрита), супероксид анион радикала (O_2^-), и водоник пероксида (H_2O_2);
5. Испитати ефекте примене хипербаричне оксигенације и лекова из групе статина, као и њихове комбинације, на системску концентрацију цитокина (IL-1, IL-6, IL-10 и TNF- α) у пацова са сепсом;
6. Упоредити резултате између група и утврдити корелацију између свих поменутих параметара, тежине клиничке слике сепсе и стопе преживљавања пацова у свим групама.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Хипербарична оксигенација све више добија на значају као један од нових потенцијално корисних приступа у третману сепсе. Литературни подаци сведоче о томе да рани третман ХБО може испољити позитиван ефекат на параметре инфламације и смањити стопу смртности. Позитивни ефекти ХБО се огледају у повећању продукције IL-10 и смањењу концентрације IL-6, као и у побољшању антиоксидационог капацитета и микроциркулације у пацова са сепсом.

Механизми којим третман хипербаричном оксигенацијом, статинима и њиховом комбинацијом у току сепсе испољава бенефите и даље нису у потпуности разјашњени. Малобројне студије сведоче о значају примене наведених протокола у третману сепсе, те би било од интереса ова сазнања додатно истражити.

Будући да ефекти истовремене примене хипербаричне оксигенације и статина до сада нису познати, било би од значаја испитати комбинацију наведеног фармаколошког и нефармаколошког приступа у експерименталном моделу сепсе.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Експериментална студија на животињама и анималном материјалу *in vivo* и *ex vivo*.

2.7.2. Популација која се истражује

Планирано је да истраживање обухвати 170 пацова *Wistar albino* соја, мушког пола, старости 8 недеља, просечне телесне масе око 250 грама. Све животиње ће бити чуване у строго контролисаним условима виваријума (температура $22\pm 1^{\circ}\text{C}$, циклус светлост:тама 12:12 часова), док ће вода и храна бити доступна у довољној количини да би могле да их узимају према потреби (*ad libitum*).

Експериментална студија би била спроведена у Лабораторији за кардиоваскуларна истраживања, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. При експерименталном раду биће поштоване одредбе прописаних аката (*EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes* 86/609/ЕЕС) и принципи етичности. Студија је одобрена за извођење од стране надлежних етичких институција Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Министарства пољопривреде, шумарства и водопривреде.

2.7.3. Узорковање

Животиње би биле сврстане у 1 контролну и 8 експерименталних група (10 пацова по групи/подгрупи):

1. контролна група (здрави пацови)

Експерименталне групе које ће чинити пацови са индукованом сепсом:

1. пацови без терапије
2. пацови на стандардној антибиотској терапији за грам негативне и анаеробне бактерије (цефуросим/метронидазол у дози од 10/3,5 mg/kg/дан i.p.) (9)
3. пацови на третману ХБО
4. пацови на стандардној антибиотској терапији уз ХБО третман
5. пацови на третману статинима
6. пацови на комбинованом третману ХБО и статинима

7. пацови на третману антибиотицима и статинима

8. пацови на третману антибиотицима, ХБО и статинима

Група која је на третману ХБО обухвата животиње које ће два пута дневно (на 12 сати), током 3 дана, бити изложене 100% кисеонику у трајању од 90 минута при притиску од 2,8 атмосфера, сваког дана у исто време.

Група на третману статинима биће подељена у три подгрупе у зависности од тога који се статин примењују једнодневно након потврде сепсе: 1. аторвастатин 3 mg/kg, 2. симвастатин 5 mg/kg и 3. росувастатин 10 mg/kg интраперитонеално.

Група на третману ХБО и статинима обухвата три подгрупе, тј. комбинацију третмана хипербаричном оксигенацијом и статинима на претходно наведен начин.

Индукција сепсе

У циљу индукције сепсе, свеж фецес ће бити прикупљен из цекума пула који ће чинити најмање 6 пацова, затим растворен у 5% раствору декстрозе, а потом ће та смеша бити хомогенизована и дебрис уклоњен пропуштањем суспензије кроз 70 μm ћелијско сито. Затим ће сваком пацову бити интраперитонеално апликовано 3 ml/kg фекалне суспензије која ће садржати у просеку око 2 g фецеса. Да би се забележила тежина сепсе код сваке животиње ће бити примењиван клинички систем бодовања који је раније утврђен. Ректална температура биће забележена након 0, 6, 18, 24 сата по изазивању сепсе.

2.7.4. Варијабле

Процена тежине сепсе и стопе преживљавања

Тежина сепсе, односно системски одговор организма животиња ће се пратити употребом дефинисаног клиничког скорa како би се утврдио ефекат примењених процедура *in vivo*. Осим тога пратиће се и проценат преживљавања животиња. Животиње из свих група ће се након потврде сепсе пратити у наредна најмање 72 сата, након чега следи жртвовање.

Биохемијски показатељи сепсе

Узимањем крви из репне вене ће се након 0, 24, 42 и 72 сата од индукције сепсе одређивати следећи биохемијски маркери:

1. С реактивни протеин (CRP)
2. Апсолутна и релативна леукоцитарна формула
3. Прокалцитонин (PCT)
4. Остале биохемијске анализе крви

Испитивање функције срца in vivo

In vivo функција срца ће се испитивати сваког дана од индукције сепсе до краја експерименталног протокола коришћењем ултразвучног апарата за мале лабораторијске животиње и сонде од 5Hz.

Испитивање функције срца ex vivo

Жртвованим животињама би се изоловало срце и перфундовало према модификованој техници изолованог ретроградно перфундованог срца по *Langendorff*-у. Након успостављања стабилног срчаног рада, уклањањем леве преткоморе и прокидањем митралне валвуле омогућило би се убацивање сензора (*transducer BS4 73-0184, Experimetria Ltd, Budapest, Hungary*) у леву комору ради директног и континуираног праћења параметара функције леве коморе:

1. $dp/dt \max$ - максимална стопа промене притиска у левој комори,
2. $dp/dt \min$ - минимална стопа промене притиска у левој комори,
3. SLVP - систолни притисак леве коморе,
4. DLVP - дијастолни притисак леве коморе,
5. HR - срчана фреквенца

Вредност коронарног протока (CF) би се одређивала флоуметријски.

Функција миокарда и коронарна ауторегулација ће се испитивати при промени перфузионог притиска, почев од притиска од 60 cmH₂O, затим 80 cmH₂O, 100 cmH₂O, 120 cmH₂O и на крају 40 cmH₂O, док ће се за сваку вредност перфузионог притиска регистровати параметри функције леве коморе и одређивати коронарни проток.

Одређивање вредности срчаних биомаркера оксидационог стреса

У прикупљеним узорцима коронарног венског ефлуента, за сваку вредност перфузионог притиска, спектрофотометријским методама ће се одређивати следећи биомаркери оксидационог стреса:

1. индекс липидне пероксидације - мерен као TBARS
2. азот моноксид у форми нитрита (NO_2^-)
3. супероксид анјон радикал (O_2^-)
4. водоник пероксид (H_2O_2)

Одређивање вредности срчаних биомаркера оксидационог стреса

Приликом жртвовања животиња прикупили би се узорци крви за процену системског редокс статуса, путем мерења нивоа про-оксидационих параметара (TBARS-а, NO_2^- , O_2^- , H_2O_2) и компоненти антиоксидационог система заштите: каталаза (CAT), супероксид дисмутаза (SOD) и редуковани глутатион (GSH).

Патохистолошка испитивања органа од интереса

Такође, приликом жртвовања животињама би се изоловали следећи органи: срце, јетра, бубрези, плућа, мозак и танко црево. Органи ће се фиксирати у 4% пуферизованом формалину, а након тога ће се уградити у парафинске калупе. Потом ће се сећи на пресеке дебљине 4 микрона и бојити хематоксилином/еозином и хематоксилин/еозин/флоксином. Пратиће се следеће патохистолошке промене: инфилтрација запаљенских ћелија, вакуолизација ћелија, степен некрозе, промене на крвним судовима.

Одређивање вредности биомаркера инфламације

Након жртвовања, из узорака крви би се поред свих поменутих маркера уз помоћ ELISA есеја одређивале вредности следећих цитокина: интерлеукина (IL-1, IL-6, IL-10) и фактора некрозе тумора α (TNF- α).

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на претходно публикованим резултатима. За прорачун је коришћен t-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма. Узимајући у обзир резултате ове студије, укупан број експерименталних животиња је прорачунат на 112 (по 6 у свакој групи/подгрупи). Имајући у виду могућност искључења неких експерименталних животиња из завршне анализе (умирање од сепсе пре 72 сата), укупни студијски узорак је утврђен на 170 експерименталних животиња по 10 у свакој групи/подгрупи).

2.7.6. Статистичка обрада података

За статистичку обраду резултата ће бити коришћен статистички програм *SPSS 18.0 for Windows* коришћењем анализе варијанси (ANOVA) са статистичком значајношћу $p < 0,05$. За испитивање нормалности расподеле користиће се тестови *Kolmogorov Smirnov* и *Shapiro Wilk*. Ако се утврди да постоји статистички значајна разлика између група користиће се *Bonfferoni*-јев тест како би се утврдило између којих група се појавила статистички значајна разлика.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће третман ХБО и статинима као и њихова комбинација остварити бољи ефекат у терапији сепсе у односу на стандардну антибиотску терапију чиме ће се отворити пут за даља експериментална и клиничка испитивања поменутих нових терапијских приступа као потенцијално ефикаснијих у лечењу сепсе. Такође се очекује да ће примењени терапијски протоколи бити повезани са бољим патохистолошким налазом испитиваних органа у односу на контролне групе.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Циљ планиране студије је испитивање терапијских ефеката хипербаричне оксигенације и статина у експерименталној индукованој сепси пацова. Истраживање ће обухватити 170 *Wistar albino* пацова сврстаних у једну контролну (здрави пацови) и девет

експерименталних група: 1. пацови без терапије, 2. пацови на стандардној антибиотској терапији за грам негативне и анаеробне бактерије, 3. пацови на третману ХБО, 4. пацови на стандардној антибиотској терапији уз ХБО третман, 5. пацови на третману статинима, 6. пацови на комбинованом третману ХБО и статинима, 7. пацови на третману антибиотицима и статинима и 8. пацови на третману антибиотицима, ХБО и статинима. Пацови на третману статинима биће подељени у три подгрупе у зависности од врсте статина: аторвастатин, симвастатин и росувастатин. Сепса ће бити индукована једнократном апликацијом фекалне суспензије интраперитонеално. Након завршетка третмана у свакој групи ће бити одређени биохемијски (концентрација CRP-а, прокалцитонин и крвна слика) и клинички параметри сепсе. Поред тога, испитаће се функција срца *in vivo* и *ex vivo*. Спектрофотометријски ће се одредити системски и срчани биомаркери оксидационог стреса, као и системска концентрација цитокина. Морфолошке карактеристике ткива срца, јетре, бубрега, плућа, мозга и танког црева биће утврђене помоћу хематоксилин/еозин бојења. Очекивано је да ће третман ХБО и статинима, као и њихова комбинација, остварити бољи ефекат у терапији сепсе у односу на стандардну антибиотску терапију.

Имајући у виду да је хипербарична оксигенација ретко узрок нежељених ефеката, резултати ове студије могу да пруже смернице ка новом терапијском приступу у сепси. Поред тога, с обзиром на то да су статини широко прописивани лекови, од великог клиничког значаја би било сагледати и њихов потенцијал да очувају функцију и морфологију органа након настанка сепсе.

Додатна оригиналност студије се огледа у могућности праћења рада срчаног мишића *in vivo* и *ex vivo* о чему готово да нема података у сепси.

3. Предлог ментора

За коменторе ове докторске дисертације се предлажу проф. др Жељко Мијаиловић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, и проф. др Владимир Живковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија.

Проф. др Жељко Мијаиловић и проф. др Владимир Живковић поседују стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњавају услове за менторе докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 Компетентност ментора

Радови проф. др Жељка Мијаиловића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Babić JS, Bojović K, Fabri M, Kostić V, Jovanović V, **Mijailović Ž**, Svorcan P, Janković G. Soceprevir in genotype 1 chronic hepatitis C: first experiences in Serbia. *Srp Arh Celok Lek* 2015; 143(1-2):35-41.
2. Majstorović B, Janković S, Dimoski Z, Kekuš D, Kocić S, **Mijailović Ž**. Assessment of the Reliability of the Serbian Version of the Sickness Impact Profile Questionnaire in Patients with Chronic Viral Hepatitis. *Srp Arh Celok Lek* 2015; 143(11-12): 688-694.
3. Popovska-Jovičić B, Čanović P, Gajović O, Raković I, **Mijailović Ž**. Fever of unknown origin: Most frequent causes in adults patients, *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(1): 21-25.
4. Popović S, Djurdjević P, Zarić M, **Mijailović Ž**, Avramović D, Baskić D. Effects of host defense peptides B2RP, Brevinin-2GU, D-Lys-Temporin, Lys-XT-7 and D-Lys-Ascaphin-8 on peripheral blood mononuclear cells: Preliminary study, *Periodicum Biologorum* 2017; 119 (2): 113-118.
5. Lukic R, Gajovic N, Jovanovic I, Jurisevic M, **Mijailovic Z**, Maric V, Popovska Jovicic B, Arsenijevic N. Potential Hepatoprotective Role of Galectin-3 during HCV Infection in End-Stage Renal Disease Patients, *Disease Markers* 2017; 2017: 1-8, 6275987.
6. Baskic D, Vukovic VR, Popovic S, Djurdjevic P, Zaric M, Nikolic I, Zelen I, Mitrovic M, Avramovic D, **Mijailovic Z**. Cytokine profile in chronic hepatitis C: An observation, *Cytokine* 2017; 96: 185-188.
7. Simonović Babić J, Bojović K, Fabri M, Cvejić T, Svorcan P, Nožić D, Jovanović M, Škrbić R, Stojiljković MP, **Mijailović Ž**. A real-life data on the efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir + ribavirin in patients with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection in Serbia, *Vojnosanitetski Pregled*. 2018; doi: 10.2298/VSP170727186S.

Радови проф. др Владимира Живковића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Petkovic AM, Jakovljevic VL, Bradic JV, Jeremic JN, Jeremic NS, Nikolic Turnic TR, Jovicic NU, Rosic VZ, Srejovic IM, Zivkovic VI. The effects of potassium cyanide on the functional recovery of isolated rat hearts after ischemia and reperfusion: the role of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:5979721.
2. Simonovic N, Jakovljevic V, Jeremic J, Finderle Z, Srejovic I, Nikolic Turnic T, Milosavljevic I, Zivkovic V. Comparative effects of calcium and potassium channel modulators on ischemia/reperfusion injury in the isolated rat heart. *Mol Cell Biochem*. 2018 Jun 19. doi: 10.1007/s11010-018-3384-y.
3. Radoman K, Živković V, Nikolić T, Stojić I, Raičević D, Jeremić J, Srejić I, Jakovljević V. Differences between α -linolenic and linoleic acid supplementation on the redox status and cardiodynamic parameters of male and female Wistar albino rats. *Arch Biol Sci*. 2018;70(2):223-31.
4. Kornjača K, Živković V, Krstić D, Čolović M, Đurić M, Stanković S, Mutavdžin S, Jakovljević V, Đurić D. The effects of acute hyperhomocysteinemia induced by DL-homocysteine or DL-homocysteine thiolactone on serum biochemical parameters, plasma antioxidant enzyme and cardiac acetylcholinesterase activities in the rat. *Arch Biol Sci*. 2018;70(2):241-48.
5. Mijailovic N, Selakovic D, Joksimovic J, Mihailovic V, Katanic J, Jakovljevic V, Nikolic T, Bolevich S, Zivkovic V, Pantic M, Rosic G. The anxiolytic effects of atorvastatin and simvastatin on dietary-induced increase in homocysteine levels in rats. *Mol Cell Biochem*. 2018; doi: 10.1007/s11010-018-3425-6.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална физиологија са спортском медицином

5. Научна област чланова комисије

1. **Доц. др Јелена Пантић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, председник;
2. **Доц. др Иван Срејовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан;
3. **Проф. др Маја Шурбатовић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Анестезиологија и интензивно лечење*, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Александар Јевтић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Александра Јевтића, под називом “Хипербарична оксигенација и статини у третману сепсе пацова“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Доц. др Јелена Пантић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, председник

Јелена Пантић

Доц. др Иван Срејовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан

И. Срејовић

Проф. др Маја Шурбатовић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Анестезиологија и интензивно лечење*, члан

Шурбатовић Маја

У Крагујевцу, 04.03.2019. године