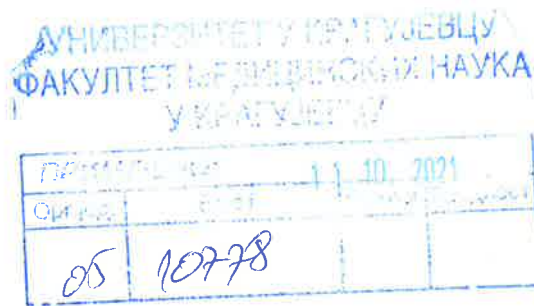


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-683/38 од 17.09.2021. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата др Тамаре Вучићевић и предложеног ментора за израду докторске дисертације под називом:

„Ефекат локалне примене Золедронске киселине на имунопатогенезу периапикалних лезија (анализа у Th1 и Th2 типу генетски високосродних сојева пацова)“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Милица Поповић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Болести зуба са ендодонцијом, председник;
2. **Проф. др Биљана Љујић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, члан;
3. **Проф. др Мирослав Андрић**, ванредни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Клиничке стоматолошке гране, члан.

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

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Тамара Вучићевић рођена је 13.09.1993. године у Крагујевцу, Република Србија. Завршила је Медицинску школу са домом ученика "Сестре Нинковић" у Крагујевцу, општи смер, 2012. године. Факултет медицинских наука у Крагујевцу, Интегрисане академске студије стоматологије, уписала је школске 2012/2013. године, а дипломирала 2017. године са просечном оценом 8,55 (осам и 55/100) и стекла звање доктора стоматологије. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу уписала је школске 2017/2018. године. Тренутно је студент треће године са положеним усменим докторским испитом и просечном оценом 9,25 (девет и 25/100), изборно подручје, Истраживања у стоматологији. Специјалистичке студије из гране медицине Болести зуба и ендодонција уписала је 03.12.2018. године. Тренутно је на трећој години специјалистичких студија. Од октобра 2017. године запослена је као Клинички асистент у настави, а од септембра 2019. као Истраживач-приправник за ужу научну област Болести зуба и ендодонција на Интегрисаним академским студијама стоматологије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: Ефекат локалне примене Золедронске киселине на имунопатогенезу периапикалних лезија (анализа у Th1 и Th2 типу генетски високосродних сојева пацова)

Предмет: Испитивање ефекта локалне примене Золедроната на патогенезу периапикалних лезија у Dark Agouti (DA) и Albino Oxford (AO) пацова

Хипотезе: Локално примењен Золедронат атенуира периапикалне лезије; Постоји разлика у осетљивости на индукцију и карактеристикама периапикалних лезија између DA и AO пацова након локалне апликације Золедроната као што су:

- величине и састава мононуклеарних инфилтратата у периапикалним лезијама
- експресија релевантних цитокина (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, INF- γ , TNF- α , IL-10, IL-17, TGF- β , IL-33, IL-4)
- параметари оксидативног стреса у системској циркулацији и супернатантима хомогената периапикалних лезија

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидаткиња је као први аутор објавила један рад у целини у часопису категорије M51 на једном од водећих светских језика, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације:

Vučičević T, Živanović S, Papić M, Lukić A. „Bisphosphonates in dentistry – State of the art”. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. 2021. Accepted manuscript. Doi:10.2478/sjecer-2020-0061. **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Периапикалне лезије чине групу често дијагностикованих патолошких промена које се развијају у пределу врха корена зуба са авиталном и инфицираном пулпом. Ширењем инфекције из канала корена у околно ткиво периапекса настаје инфламација. Након акутне фазе инфламације и активности ћелија урођене имуности перзистенција антигена доводи до активације ћелија стеченог имунског одговора. Сложеном интеракцијом микробиолошких агенса и одбрамбене реакције домаћина се формира лезија која перзистира у хроничном облику периапикалног гранулома или радикуларне цисте. Настала лезија се може смањивати или прогедирати пролиферацијом гранулационог ткива ресорбујући алвеоларну кост под директним утицајем цитокинског микроокружења. Th1 и Th17 имунски одговор је укључен у прогресију периапикалних лезија. Продукција проинфламаторних цитокина стимулише коштану ресорпцију, док Treg ћелије и Th2 имунски одговор продукују имunosупресивне, антиинфламаторне цитокине, доприносе смањивању лезије и зарастању. Инфламаторна остеокластогенеза иницира се постизањем критичне концентрације медијатора инфламације, а развија се убрзаним сазревањем преостеокласта и повећањем активности зрелих остеокласта. Бифосфонати су група најчешће примењиваних лекова у терапији генерализованих коштаних обољења праћених прекомерном остеокластичном активношћу. Резултати експерименталних студија указују да примена бифосфоната потенцијално смањује активност остеокласта и у периапикалним лезијама. Након системске примене Алендроната и Золедроната код оваријектомисаних животиња развијене су периапикалне лезије мањих димензија у односу на нетретирану групу. Осим тога показано је да Алендронат смањује продукцију проинфламаторних цитокина. Код оваријектомисаних животиња применом Золедроната се компензује

недостатак естрогена, индукује апоптоза остоеклоста и инхибира њихова диференцијација и ресорпција кости.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања

Обзиром на честу појаву периапикалних лезија са већим степеном ресорпције кости, теже клиничке слике и постизања успеха у њиховом лечењу, значај студије се огледа у испитивању ефекта локалне примене Золедроната на патогенезу периапикалних лезија, и могућности њихове примене у терапијске сврхе.

Циљ истраживања

Циљ истраживања је да се испита терапијски ефекат и имуномодулатрно својство Золедроната у патогенези периапикалних лезија и ресорпцији алвеоларне кости након локалне примене у DA и AO пацова.

У том циљу предвиђени се следећи експериментални задаци:

1. Документовати ефекат локалне примене Золедроната на развој периапикалне лезије у Th-1 животиња (DA пацови) и Th-2 животиња (AO пацови):
 - а) Радиографисати периапикалне лезије и анализирати снимке
 - б) Одредити степен ресорпције кости на основу патохистолошког градуса
2. Дефинисати и квантификовати инфламаторне инфилтрате у периапикалним лезијама хистолошким и имунохистохемијским методама
3. Испитати фенотипске и функционалне карактеристике имунокомпететних ћелија које учествују у инфламацији и ресорпцији кости методом проточне цитометрије
4. Испитати експресију гена који посредују у процесу инфламације за цитокине: IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, INF- γ , TNF- α , IL-10, IL-17, TGF- β , IL-33, IL-4 код DA и AO пацова
5. Утврдити концентрацију биомаркера оксидационог стреса; индекса липидне пероксидације (TBARS), азот монооксида NO- (у облику нитрита), супероксид анион радикала (O $_2^-$), водоник пероксида (H $_2$ O $_2$), каталазе (CAT), супероксид-дизмутазе (SOD) и редукованог глутатиона (GSH), у системској циркулацији и у

периапикалним лезијама, код DA и AO пацова којима смо локално апликовали Золедронат.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Досадашња истраживања указују да примена бифосфоната има улогу у смањењу периапикалних лезија. Са друге стране као један од потенцијалних узрока остеонекрозе алвеоларне кости која се развила код појединих пацијената након дугогодишње системске примене бифосфоната се наводи присуство инфекције у каналу корена зуба и периодонтална обољења. Иако би бифосфонати делимично спречавали и атенуирали развој периапикалних лезија остеонекроза алвеоларне кости као озбиљно нежељено дејство системске примене представља лимитирајући фактор за проширење индикација у стоматологији. У оквиру досадашњих клиничких и експерименталних студија локално, инјекционом методом, апликовани су различити фармаколошки препарати у подручју палатиналне и букалне субмукозе. Локална интрамукозна апликација паратиреоидног хормона имала је једнаку ефикасност као и субкутана системска примена. Ефикасност системске примене бифосфоната у патогенези периапикалних лезија је показана, али нема студија у којима се испитује њихов ефекат након локалне субмукозне апликације. Како механизам развоја остеонекрозе није у потпуности разјашњен није познато у којој мери деловање бифосфоната зависи од разлика у генетици и имунском одговору. Dark Agouti (DA) и Albino Oxford (AO) пацови имају различиту осетљивост на индукцију инфламаторних имунских болести која је условљена генетским разликама у имунском одговору. Разлике у поларизацији имунског одговора испољава се већом продукцијом проинфламаторних цитокина IL 12, IFN- γ , IL17 и доминатнијем Th1/Th17 имунском одговору DA пацова у поређењу са AO пацовима чија је диференцијација наивних Т ћелија усмерена ка Th2 имунском одговору.

2.7. Метод истраживања

2.7.1 Врста студије

Тип студије према коме ће бити спроведено истраживање је експериментална студија на животињама *in vivo* и имунохистохемијским и молекуларим анализама *in vitro*.

2.7.2. Експерименталне животиње

Узгој животиња и порецедуре које ће се спроводити биће у складу са протоколима и правилима Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Факултета медицинских наука у Крагујевцу. Користиће се пацови DA и АО соја ($n=60$), мушког пола, старости 8 недеља добијених из одгајалишта за пацове Института за биолошка истраживања, Београд. Експерименталне животиње биће смештене у конвенционалне боксеве и гајиће се под стандардним условима влажности ваздуха 50 %, температуре 25° C, дневно ноћним циклусима од 12 h и неограниченим приступом храни и води. Све планиране процедуре одобрила је Етичка комисија за заштиту добробити огледних животињама, факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу (број 01-6991).

2.7.3. Узорковање

Укупно 60 DA и АО пацова биће укључено у студију и подељено у следеће четири групе;

1. DA пацови којима ће бити индукована периапикална лезија и који ће примати Золедронат субмукозно 0,15 mg/kg ($n=15$)
2. DA пацови којима ће бити индукована периапикална лезија и који ће примати физиолошки раствор (0,9 % NaCl) субмукозно 0,15 mg/kg ($n=15$)
3. АО пацови којима ће бити индукована периапикална лезија и ће примати Золедронат субмукозно 0,15 mg/kg ($n=15$)
4. АО пацови којима ће бити индукована периапикална лезија и локално примати физиолошки раствор (0,9 % NaCl) субмукозно 0,15 mg/kg ($n=15$)

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле: DA и АО групе животиња третиране Золедронатом или физиолошким раствором, периапикалне лезије.

Зависне варијабле:

- Скор патохистолошке анализе периапикалних лезија

- синтезитет инфилтрације моноклеарних ћелија у периапикални лезијама
- фенотип имунских ћелија
- RT – PCR експресија релевантних цитокина

вредности параметра оксидативног стреса

Индукција периапикалних лезија

Животиње експерименталних и контролних група анестезираће се интраперитонеалним путем, применом 100mg/kg кетамин хлорида и 10mg/kg ксилазина. Периапикалне лезије ће бити индуковане трепанацијом првих мандибуларних молара DA и AO пацова. Пулпно ткиво изложиће се средини усне дупље употребом стерилног дијамантског округлог сврдла за микромотор и оставити у контакту. Након трепанације коморе пулпе биће спроведена експлорација канала корена ендодонтским инструментом 08.

Локална апликација Золедроната

Раствор Золедроната 0.15 mg/kg биће апликован субмукозно у пределу врха корена трепанираног мандибуларног молара 0,7,14,21 дана експеримента. Контролне групе биће третиране физиолошким раствором (0,9 % NaCl) на исти начин.

Жртововање животиња и сакупљање узорака крви

Сваки експеримент трајаће 28 дана. Све животиње биће жртвоване последњег дана експеримента, 28. дана од индукције преиапикалне лезије, у атмосфери засићеној диетилетром (BETA НЕМ, Београд). Након жртововања следи изолација половине мандибула и периапикалних лезија, и узимање узорака крви пункцијом абдоминалне аорте. Серум ће бити изолован 30 минута након пункције и центрифугирања крвног узорка (20 минута на 3000rpm) и замрзнут на -20°C за даљу анализу.

Радиографија периапикалних лезија и анализа снимака

Изоловане хемимадибуле сваке животиње биће снимљене рендгенграфски (SironaDental Systems GmbH, Bensheim, Germany) под истим углом и једнаком удаљеношћу од сензора. Време експозиције биће постављено на 0,12 секунди (70kVp, 7mA). Сlike ће бити обрађене и анализиране у програму ImageJ software version 1.53. Користећи скалу познате

дужине све слике биће калибрисане на 21 mm, одоносно дужину ендодонтског инструмента. Границе и величина периапикалних лезија биће израчунате у квадратним милиметрима, а интензитет и вредност радиолуцентног подручја у пикселима.

Хистолошке и морфометријске анализе

Дисециране половине мандибуле фиксираће се у 4% параформалдехиду у фосфатно пуферисаном физиолошком раствору, декалцификовати 3% мрављом киселином и укалупити у парафинске блокове. Од ткивних калупа биће израђени уздужни пресеци дебљине 5 μm и обојени хематоксилин еозин - ом. Хистоморфометријски биће анализирани исечци ткива који ће обухватати дистални корен првог мандибуларног молара пролазећи кроз или близу апикалног форамена. Анализираће се дебљина периодонталног лигамента и ресорпција алвеоларне кости у периапексном региону лезија употребом програма Autodesk AutoCAD 2010, а за фотографисање ткивних исечака, анализу инфилтратата и величине лезије кости користиће се микроскоп опремљен дигиталним фотоапаратом (Olympus BX51, Токуо, Јапан) и ImageJ 1.36 софтвер.

Подручје ресорпције анализираће се на следећи начин:

Градус 0 – Физиолошки хистолошки налаз. Простор очуваног периодонталног лигамента;

Градус 1 – Блага ресорпција алвеоларне кости периапекса. Периапексни регион заузима мање од 25% просечне вредности периапикалних лезија;

Градус 2 - Умерена ресорпција алвеоларне кости периапекса. Периапексни регион заузима 25%-50% просечне вредности периапикалних лезија;

Градус 3 - Јака ресорпција алвеоларне кости периапекса. Периапексни регион заузима 50%-75% просечне вредности периапикалних лезија;

Градус 4 - Екстензивна ресорпција алвеоларне кости периапекса. Периапексни регион заузима више од 75% просечне вредности периапикалних лезија.

Помоћу светлосног микроскопа Nikon Eclipse 50i и програма NIS Elements D, Version 2.30 анализираће се интензитет периапикалног инфламаторног инфилтратата, под увеличањем 600x. Периапикални регион биће подељен виртуелном мрежом у поља димензија 10x10 μ m и у сваком пољу ће се одређивати број инфламаторних ћелија за сваки пресек, а након тога израчунати просечна вредност појединих типова ћелија по mm² периапексних лезија.

Изолација периапикалне лезије

Изоловаће се половина мандибуле, а затим кост и периапикално ткиво које окружује корен првог и другог молара. Изолована кост и периапикално ткиво биће третирано медијумом који садржи 1mg/mL колагеназе тип IV, 100 μ l говеђег феталног серума (енгл. Fetal bovine serum, FBS) и 1 mmol/L 3 % мравље киселине 60 минута на 370 C, кроз ћелијски филтер, а затим медијумом RPMI-1640 и пропуштено кроз ћелијско сито. Раздвојене ћелије ће се центрифугирати, а одливен супернатант и талог поново ресуспендовати у 1ml комплетног RPMI-1640 медијума.

Имунохистохемија

У циљу испитивања величине и фенотипских карактеристика мононуклеарног инфилтратата користиће се имунохистохемијско бојење. Ткивни исечци ће бити инкубирани са биотинисаним *anti-rat* F4/80+, CD8+, CD4+, CD11+, CD45, CD68 антителом а визуелизација ће се обавити уз помоћ Rabbit Specific HRP/DAB Detection ИHC Kit-a (Abcam). Дистрибуција инфламаторних ћелија у периапикалним лезијама биће праћена микроскопирањем ткивних исечака употребом светлосног микроскопа (BX51, Olympus, Japan) са припадајућом дигиталном камером.

Проточна цитометрија

Проточном цитометријом анализираће се фенотипске карактеристике ћелија периапикалних лезија. Пуловане ћелије биће инкубиране 30 минута на +4°C са флуорохромом обележеним коњугованим моноклонским *anti-rat* антителима специфичним за F4/80+, CD8+, CD4+, CD11c, CD11b, CD3, CD86, CD206, CD273 (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) или одговарајућим изотипским контролама. За интрацелуларно бојење користиће се одговарајућа *anti-rat* моноклонска антитела специфична за IL-1 β , IL-6, IL-12,

IL-23, INF- γ , TNF- α , IL-10, IL-17, TGF- β , IL-33, IL-4 (BD Biosciences, San Jose, CA, USA). Хелије ће пре бојења активирати применом 50ng/ml phorbol 12-myristate 13-acetate-a (PMA, Sigma-Aldrich St.Louis, USA), 1 μ g/ml ionomycin-a (Sigma-Aldrich St.Louis, USA) и 0,8 μ l Golgi Stop-a (BD Biosciences, San Jose, CA, USA) и инкубирати 5h на 37°C. По завршетку инкубације, хелије ће бити фиксиране и пермеабелизоване употребом BD Cytotfix/Цytoperm kit-a (BD Biosciences, San Jose, CA, USA). За анализирање хелија ће бити коришћен FACS Calibur (BD), а резултати обрађени у програму Flowing Software Version 2.5 (Informer Technologies, Dominica).

Квантитативна реакција ланчане полимеризације у реалном времену (Quantitative Real-time PCR, qRtPCR)

Изоловане периапикалне лезије из дисециране половине мандибуле биће остављене на -80°C до хомогенизације. Након хомогенизације помоћу Trizol реагенса изоловаће се укупна RNA, а применом специфичних комплета, од 1 μ g укупне RNA синтетисаће се комплементарна cDNA у укупној запремини од 20 μ l. "PCR master mix" биће инкубиран са 5 μ l реакционе смеше у укупној запремини од 50 μ l, након тога ће се применити одговарајући прајмери за qRtPCR. Свакој реакцији претходиће преинкубациони период у трајању од 3 минута на 93°C након чега ће се спровести по 40 циклуса од једног минута на 93°C, једног минута на 55°C и једног минута на 72°C. Релативна експресија испитиваних гена биће израчуната у односу на релативну експресију β -актина.

Одређивање параметара оксидационог стреса у плазми, еритроцитима и периапикалним лезијама

У плазми ће се испитати биомаркери оксидационог стреса; индекс липидне пероксидације (TBARS), азот моноксид NO- (због брзог разлагања биће мерене вредности формираних продуката нитрита (NO₂-) и добијене вредности користити као индекс продукције NO у ткиву, биће коришћен биохемијски метод који је заснован на употреби Griess-реагенса, који са нитритима гради диазо-комплекс.), супероксид анион радикал (O₂-) и водоник пероксид (H₂O₂), а у лизату еритроцита измериће се вредности ензима антиоксидационе заштите; каталазе (CAT), супероксид-дизмутаза (SOD) и редукованог глутатиона (GSH).

Вредности поменутих параметра биће одређене спектрофотометријски (UV 1800, Shimadzu, Јапан) на одговарајућим таласним дужинама.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка израчуната је на основу података о броју и величини лезија у студији сличног дизајна. Студијски узорак израчунат је узимајући следеће вредности: алфа (α) 0,05, вредност снаге студије 0,8 за два независна узорка. Групе су упоређене у оба смера у статистичком програму G*Power3. На основу претпоставке која захтева најмањи узорак за очекивану, адекватну разлику у испитиваним параметрима између група утврђен је број од седам пацова за сваку групу. За потребе овог истраживања биће укључене 4 групе од по 15 пацова, укупно 60. Претпоставља се да је овакав узорак студије довољан за утврђивање статистички значајне разлике.

2.7.6. Статистичка анализа

Употребом статистичког програма SPSS верзија 20. анализираће се добијени подаци. Након провере да ли добијене вредности прате нормалну расподелу, на основу величине узорка биће одређено који тест ће се користити за проверу. *Kolmogorov-Smirnov* тест биће коришћен уколико ће број анализираних вредности бити већи од 50, у супротном користиће се *Shapiro-Wilk* тест. Уколико добијене вредности прате нормалну расподелу биће примењен параметарски *Student t* тест, а ако не прате, непараметарски *Mann-Whitney* тест. Резултати ће бити изражени као средња вредност \pm стандардна грешка (енгл. *Standard Error, SE*). Статистички значајном разликом добијених вредности између испитиваних група сматраће се вредност $p < 0.05$, а веома значајном разликом $p < 0.01$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће локална примена Золедроната у патогенези периапикалних лезија довести до смањења инфламације и оштећења алвеоларне кости. Тетиране животиње развиће лезије које ће имати мањи патохистолошки скор, инфилтрат мононуклеарних ћелија и ниво параметара оксидативног стреса у односу на нетретиране DA и AO пацове. Такође се очекују сојне разлике у локалном дејству Золедроната.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Бифосфонати су група најчешће примењиваних лекова у терапији генерализованих коштаных обољења праћених прекомерном остеокластичном активношћу. Резултати

експерименталних студија указују да примена бифосфоната смањује активност остеокласта и продукцију проинфламаторних цитокина. Међутим код појединих пацијената након дугогодишње системске примене бифосфоната развија се остеонекроза алвеоларне кости. Како механизам развоја остеонекрозе није у потпуности разјашњен није познато да ли деловање бифосфоната зависи од имунолошких карактеристика домаћина. Иако би бифосфонати позитивно утицали на развој периапикалних лезија јер атенуирају продукцију проинфламаторних цитокина остеонекроза алвеоларне кости као озбиљно нежељено дејство системске примене представља лимитирајући фактор у стоматологији. Истраживање има за циљ да се испита имуномодулаторно својство Золедроната на патогенезу периапикалних лезија и ресорпцију алвеоларне кости након локалне примене. Да би детаљније дефинисали улогу имунолошке реактивности у ефектима Золедронске киселине користиће се два генетска високосродна соја пацова који су означени као Th -1 (Dark Agouti, DA) и Th- 2 (Albino Oxford, AO). Периапикална лезија ће бити индукована трепанацијом коморе пулпе првог мандибуларног молара и излагањем пулпног ткива оралној средини како би се током 28 дана развила периапикална лезија. За евалуацију лезија биће коришћене квантитативне хистоморфометријске и радилошке методе. Целуларне карактеристике лезија и релевантних молекула који учествују у инфламацији и ресорпцији кости биће евалуиране коришћењем имунохистохемије, проточне цитометрије, квантитативне реакције ланчане полимеризације у реалном времену и мерењем параметара оксидативног стреса и ресорпције кости. Очекује се да ће локална примена Золедроната допринети смањењу ресорпције алвеоларне кости у DA и AO пацова. Због разлика у поларизацији имунског одговора очекује се да ће третирани DA пацови развити периапикалне лезије са већим патохистолошким скором и инфилтратом моноклеарних ћелија и да ће им бити детектовани виши нивои параметара оксидативног стреса у односу на AO пацове. Такође се претпоставља да ће терапијски ефекат Золедроната бити уочљивији код DA пацова са доминантнијим Th-1 инфламаторним одговором.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се проф. др Миодраг Лукић, редовни професор – емеритус Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија. Проф. др Миодраг Лукић испуњава услове

за менторе докторских дисертација у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама истовремено поседујући одговарајуће стручне и научне компетенције које су у вези са предложеном темом.

3.1. Компетентност ментора

Радови проф. емеритус Миодраг Лукић

1. Kovacevic MM, Pejnovic N, Mitrovic S, Jovicic N, Petrovic I, Arsenijevic N, **Lukic ML**, Ljubic B. Galectin-3 deficiency enhances type 2 immune cell-mediated myocarditis in mice. *Immunol Res.* 2018; 66:491-502.
2. Stankovic M, Ljubic B, Babic S, Maravic-Stojkovic V, Mitrovic S, Arsenijevic N, Radak D, Pejnovic N, **Lukic ML**. IL-33/IL-33R in various types of carotid artery atherosclerotic lesions. *Cytokine.* 2019; 120:242-50.
3. Milovanovic M, Volarevic V, Ljubic B, Radosavljevic G, Jovanovic I, Arsenijevic N, **Lukic ML**. Deletion of IL-33R (ST2) Abrogates Resistance to EAE in BALB/C Mice by Enhancing Polarization of APC to Inflammatory Phenotype. *Plos ONE* 2012; 7:e45225.
4. Pavlovic S, Petrovic I, Jovicic N, Ljubic B, Miletic Kovacevic M, Arsenijevic N, **Lukic ML**. IL-33 reverts MLD-STZ Induction of Diabetes and Attenuate Insulinitis in Prediabetic NOD Mice. *Front Immunol.* 2018;9:2646.
5. Milosavljevic N, Gazdic M, Simovic Markovic B, Arsenijevic A, Nurkovic J, Dolicanin Z, Jovicic N, Jeftic I, Djonov V, Arsenijevic N, **Lukic ML**, Volarevic V. Mesenchymal stem cells attenuate liver fibrosis by suppressing Th17 cells - an experimental study. *Transpl Int* 2018;31:102-115.

4. Научна област дисертације

Стоматологија, Медицина. Ужа област: Имунологија, инфекција и инфламација

5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Милица Поповић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Болести зуба са ендодонцијом, председник;
2. Проф. др Биљана Љујић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, члан;

3. Проф. др Мирослав Андрић, ванредни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Клиничке стоматолошке гране, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове, Комисија закључује да кандидаткиња др Тамара Вучићевић испуњава све услове прописане Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука да приступи изради докторске дисертације.

Комисија је утврдила да се ради о оригиналном научном делу које има за циљ да испита ефекте локалне апликације Золедронске киселине на патогенезу периапикалних лезија у два соја пацова DA и AO. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија је јасна.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидаткиње др Тамаре Вучићевић: „Ефекат локалне примене Золедронске киселине на имунопатогенезу периапикалних лезија (анализа у Th1 и Th2 типу генетски високосродних сојева пацове)“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. **Проф. др Милица Поповић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Болести зуба са ендодонцијом, председник;



2. **Проф. др Биљана Љујић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, члан;



3. **Проф. др Мирослав Андрић**, ванредни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Клиничке стоматолошке гране, члан.



У Крагујевцу, _____ 2021. године