

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО	13.06.18		
Орг. јед.	Служба	Број	Безбедност
05	7349/5-5		

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-353/35 од 17.05. 2018. год, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др мед. **Живана Бабића** под називом:

**„Улога молекула ST2 у патогенези експерименталне индуковане сепсе“**

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Гордана Радосављевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник
2. **Проф. др Јасна Јевђић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, 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
4. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан
5. **Доц. др Татјана Шаренац-Вуловић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Офталмологија, члан

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

## 2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

### 2.1. Кратка биографија кандидата

Живан Бабић је рођен 19.02.1986. године у Крагујевцу. Основну школу и Медицинску школу, смер медицински техничар, завршио је као носилац дипломе „Вук Караџић“. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписао је 2005/2006. године, а дипломирао 2011. године, са просечном оценом 8,06. Након дипломирања обавио је лекарски стаж и положио стручни испит. Школске 2012/2013. године уписао је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална хирургија. Усмени докторски испит је положио 2014. године. Од априла 2016. запослен је у Центру за анестезиологију и реаниматологију КЦ Крагујевац. Специјалистичке студије из Анестезиологије и реаниматологије уписао је у марту 2018. године.

### 2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

**Наслов:** „Улога молекула ST2 у патогенези експерименталне индуковане сепсе“

**Предмет:** Испитивање утицаја сигналног пута IL-33/ST2 на развој експерименталне полимикробне сепсе и евалуација ефеката делеције гена ST2 на различите компоненте системског инфламацијског одговора у раној сепси у мишјем моделу индукованом методом лигације и пункције цекума.

#### Хипотезе:

- 1 Одсуство сигнализације IL-33/ST2 утиче на убрзан развој полимикробне сепсе и смањено преживљавање мишева у раној фази системског инфламацијског одговора.
- 2 Делеција гена ST2 утиче на смањење броја перитонеалних гранулоцита и заступљеност мијелоидних прекурсорских ћелија, инфламацијских NK и дендритских ћелија у слезини мишева у раној сепси.
- 3 Делеција гена ST2 утиче на повећање ране апоптозе ћелија имунског система, нарочито дендритских ћелија, у мишева са сепсом.

### 2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, др мед. Живан Бабић је публиковао рад у часопису категорије M51 који се објављује на једном од водећих светских језика, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске дисертације:

**Babic Z, Pantic J, Radosavljevic G, Arsenijevic N, Lukic M.** The use of animal models for studying immune mediators in sepsis. *Ser J Exp Clin Res* 2018; doi: 10.2478/sjecr-2018-0008 M51

#### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Сепса представља комплексно обољење које настаје као последица системског инфламацијског одговора на инфекцију са следственим оштећењем ткива и органа, значајном стопом морталитета и релативно ограниченим терапијским могућностима. У сепси, про- и анти-инфламацијски одговор се развијају рано и готово истовремено. Бројне ћелије имунског система и солубилни медијатори инфламације учествују у патогенези сепсе. Најновије теорије о имунопатогенези сепсе истичу да је дисфункција готово свих ћелија имунског система у основи стања означеног као имунопарализа у сепси. Један од важних догађаја у настанку имунопарализе у сепси је рана масовна апоптоза лимфоцита, дендритских и других ћелија имунског система.

Интерлеукин-33 (IL-33) је мултифункционални цитокин фамилије IL-1 који своје дејство остварује везивањем за хетеродимерни рецептор кога чине ST2 молекула и IL-1 акцесорски протеин (IL-1RAcP), експримиран на бројним ћелијама имунског система и другим ћелијама. Сигнални пут IL-33/ST2 игра важну улогу у патогенези различитих аутоимунских и инфламацијских болести и тумора испољавајући мултипле ефекте на компоненте урођеног и стеченог имунског одговора. IL-33 је иницијално описан као стимулатор поларизације целуларног имунског одговора у Th2 правцу након инфекције или излагања алергенима. Као алармин ослобођен из оштећених или некротичних ћелија, IL-33 појачава урођени имунски одговор и индукује интензивну инфилтрацију многих органа неутрофилима, макрофагима, дендритским ћелијама и еозинофилима.

#### 2.5. Значај и циљ истраживања

Главни циљ ове студије је да испита улогу сигналног пута IL-33/ST2 у патогенези полимикробне сепсе индуковане методом лигације и пункције цекума (енгл. *Cecal ligation and puncture*, CLP) у BALB/c мишева чистог соја и ST2 дефицијентних (ST2<sup>-/-</sup>) мишева на истој подлози. Биће испитани ефекти делеције гена ST2 на различите компоненте урођене и стечене имуности у раној фази развоја системског инфламацијског одговора у сепси. Резултати планиране студије би допринели свеобухватној анализи имунопротективних ефеката сигналног пута IL-33/ST2 у раној сепси и додатно расветлили комплексну имунопатогенезу сепсе.

У складу са основним циљем постављени су следећи експериментални задаци:

- Испитати ефекат делеције гена ST2 на развој полимикробне сепсе праћењем клиничких параметара као што су летаргија, дијареја, респираторни дистрес, пилоерекција, периорбитална ексудација и тремор
- Испитати ефекат делеције гена ST2 на преживљавање мишева са сепсом

- Испитати ефекат делеције гена *ST2* на системске маркере инфламације одређивањем концентрације TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-17 и IL-10 у серуму мишева 12 h након индукције сепсе
- Испитати ефекат делеције гена *ST2* на ћелијски састав перитонеалног испирка 12 h након индукције сепсе
- Испитати утицај сигналног пута IL-33/*ST2* на ћелијски састав, као и фенотипске и функционалне карактеристике ћелија урођене и стечене имуности изолованих из слезине мишева са сепсом 12 h након индукције сепсе
- Анализирати ефекат делеције гена *ST2* на заступљеност и карактеристике мијелоидних прекурсорских ћелија, дендритских ћелија и NK ћелија изолованих из слезине мишева са сепсом
- Испитати ефекат делеције гена *ST2* на апоптозу ћелија слезине мишева са сепсом анализом експресије активне каспазе-3 методом имунохистохемије
- Испитати ефекат делеције гена *ST2* на апоптозу ћелија слезине мишева са сепсом анализом експресије *Annexin-aV* и пропиридијум јодида методом проточне цитометрије.

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Повећана концентрација солубилног молекула *ST2* у серуму пацијената са сепсом указала је на потенцијално важну улогу сигналног пута IL-33/*ST2* у патогенези ове болести. Сигнални пут IL-33/*ST2* атенуира сепсу у мишева тако што стимулише инфлуку неутрофила у перитонеалну шупљину и појачава микробицидне функције фагоцита. Насупрот томе, IL-33 индукцијом експанзије регулаторних Т лимфоцита доприноси пролонгираној имunosупресији и лошој прогнози у каснијим фазама сепсе. Најновија истраживања показују да је IL-33 потенцијално важан фактор преживљавања ћелија, укључујући ћелије имунског система. Узимајући у обзир да рана масовна апоптоза ћелија имунског система игра централну улогу у имунопарализи у сепси, претпоставка је да активација сигналног пута IL-33/*ST2* може бити важан протективни механизам. Наведени подаци недвосмислено указују на веома комплексну улогу сигналног пута IL-33/*ST2* у патогенези сепсе.

## 2.7. Методе истраживања

### 2.7.1. Врста студије

Експериментална студија на животињама *in vivo*.

### 2.7.2. Популација која се истражује

У планираној студији користиће се  $ST2^{-/-}$  мишеви BALB/c соја и BALB/c мишеви чистог соја, мужјаци, старости 6-8 недеља и телесне масе 18-22g, узгајани у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија Факултета медицинских наука у Крагујевцу. Експерименталне животиње ће бити одгајане под стандардним условима у виваријумима Центра за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија уз слободан приступ води и храни. Сви експерименти ће бити спроведени у складу са одредбама Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

### 2.7.3. Узорковање

Животиње ће се методом случајног узорка одвајати у кавезе по групама и такораспоредити у следеће експерименталне и контролне групе:

- I група:  $ST2^{-/-}$ BALB/c мишеви којима је индукована сепса CLP методом
- II група: BALB/c мишеви чистог соја којима је индукована сепса CLP методом
- III група: здрави  $ST2^{-/-}$ BALB/c мишеви
- IV група: здрави BALB/c мишеви чистог соја

Дужина преживљавања мишева са сепсом биће поређена између следећих експерименталних група:

- I група:  $ST2^{-/-}$  BALB/c мишеви којима је индукована сепса CLP методом
- II група: BALB/c мишеви чистог соја којима је индукована сепса CLP методом

### 2.7.4. Варијабле које се мере у студији

**Независне варијабле:** делеција гена  $ST2$ , лигација и пункција цекума са следственим ослобађањем фекалног садржаја у перитонеалну шупљину.

**Зависне варијабле:** клинички скор и преживљавање мишева са сепсом, серумске концентрације цитокина, ћелијски састав перитонеалне шупљине и слезине, фенотипске и функционалне карактеристике ћелија изолованих из перитонеалне шупљине и слезине, апоптоза ћелија имунског система.

**Збуњујућих варијабли нема.**

#### Материјал и методе:

**Индуковање сепсе CLP методом.** За анестезију мишева користиће се кетамин (70mg/kg) и ксилазин (13mg/kg) интраперитонеално. Средњом линијом абдомена урадиће се лапаротомија дужине 1-2 cm и извадити цекум. Лигатура ће бити урађена свиленим концем (6-0 PROLEN) у корену цекума, испред илеоцеکلне валвуле. Након перфорације цекума

иглом 19G, притиском ће бити истиснута мала количина фекалног садржаја и цекум враћен у перитонеалну шупљину. Перитонеум, мишићи и кожа ће бити затворени свиленим концем (4-0 PROLEN). За рехидратацију животиња постоперативно ће бити убризгано 1 ml топлог физиолошког раствора поткожно, док ће за аналгезију бити коришћен трамадол у концентрацији 20 mg/kg. Постоперативно, животиње ће бити грејане под извором инфрацрвене светлости (150 W) до буђења из анестезије.

Након жртвовања животиња 12 h после индукције сепсе, предвиђена је изолација ћелија из перитонеалне шупљине и слезине за даљу анализу. Крв ће бити сакупљена након жртвовања, пункцијом абдоминалне аорте. Након коагулације 30 минута на собној температури, серум ће бити издвојен центрифугирањем (20 минута на 3000 rpm) и чуван на  $-20^{\circ}\text{C}$  за даљу анализу.

**Праћење клиничких параметара развоја сепсе и преживљавања.** Клинички параметри и преживљавање мишева биће праћени континуирано на сваких бtтоком 7 дана након индукције сепсе. Клинички скор развоја сепсе у мишева подразумева праћење следећих знакова:

1. летаргија
2. пилоерекција
3. тремор
4. периорбитална ексудација
5. дијареја
6. респираторни дистрес

За мишеве који имају клинички скор  $\geq 1$  ће се сматрати да су развили знаке сепсе, што је у складу са претходно публикованим протоколима (15).

**Изолација перитонеалних леукоцита.** Након апликације 5 ml стерилног и хладног PBS-а, садржај из перитонеалне шупљине ће бити аспириран. После додавања 10% феталног говеђег серума (FBS), добијена ћелијска суспензија ће бити центрифугирана на 1500 rpm 8 min. Добијени ћелијски пелет ће бити ресуспендован у 1 ml RPMI 1640 медијума са 10% FBS-а за даљу анализу.

**Изолација ћелија слезине.** Механичким пропуштањем ткива слезине кроз ћелијско сито величине 40 $\mu\text{m}$  добиће се једноћелијска суспензија. Након лизе еритроцита пуфером који садржи 0.155 M  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 0.1 mM EDTA и 10 mM  $\text{KHCO}_3$ , 3 минута на температури  $+4^{\circ}\text{C}$ , ћелије ће бити опране и ресуспендоване у RPMI 1640 медијуму са 10% FBS-а за даљу анализу.

**Квантификација и фенотипизација ћелија урођене и стечене имуности проточном цитометријом.** Изоловане ћелије из перитонеалне шупљине и слезине ће бити обележене флуорохром-коњугованим моноклонским анти-мишјим CD11b, Ly6G, Siglec-F, CD117, Fc $\epsilon$ RI, Gr-1, Ly6C, CD49b, CD3, CD4, CD8 $\alpha$ , CTLA4, CD11c и F4/80 или одговарајућим

изотипским контролама и инкубиране 30 минута на +4°C. За интрацелуларно бојење изоловане ћелије ће бити инкубиране 5 h на 37°C у присуству 50 ng/ml *phorbol 12-myristate 13-acetate*-а (PMA), 1 µg/ml *ionomycin*-а и *Golgi Stop*-а. Након инкубације, ћелије ће бити фиксирани и пермеабилizовани употребом *Cytofix/Cytoperm* кити обележене одговарајућим анти-мишјим флуорохром-коњугованим моноклонским антителима за IFN-γ, IL-17, IL-12, TNF-α, IL-10, TGF-β, IL-4, IL-13 и FoxP3. Експресија мембранских и интрацелуларних ћелијских маркера биће детектована употребом *FACSCalibur flow cytometer*-а и анализирана помоћу програма *FlowJo (Tree Star)*. Процентуални удео и број ћелија различитих субпопулација гранулоцита у перитонеалној шупљини биће анализирани детекцијом CD11b<sup>+</sup>Ly6G<sup>+</sup> неутрофила, CD11b<sup>+</sup>Siglec-F<sup>+</sup> еозинофила и CD117<sup>+</sup>FcεR1<sup>+</sup> мастоцита. Фенотип и функција дендритских ћелија биће детерминисани обележавањем мембранских маркера CD11c и CD8α, као и експресијом цитокина IL-12 и IL-10. CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup> мијелоидне прекурсорске ћелије ће бити даље анализирани као CD11b<sup>+</sup>Ly6G<sup>+</sup>Ly6C<sup>low</sup> ћелије гранулоцитне лозе и CD11b<sup>+</sup>Ly6G<sup>+</sup>Ly6C<sup>high</sup> ћелије моноцитне лозе. Процентуални удео и укупан број NK ћелија биће испитани обележавањем мембранских маркера CD3 и CD49b, док ће њихове функционалне карактеристике бити анализирани на основу експресије цитокина IFN-γ и IL-17.

**Испитивање експресије активне каспазе-3 методом имунохистохемије.** Експресија активне каспазе-3 у ткиву слезине испитаће се методом имунохистохемије, коришћењем примарног зеџег анти-мишјег каспаза-3 антитела. За детекцију и визуелизацију користиће се *Expose Rb specific HRP/AEC detection IHC Kit*-а према протоколу произвођача. Препарати ће бити фотографисани дигиталном камером постављеном на светлосни микроскоп (*Olympus BX51, Japan*) и даље анализирани. Процент ћелија које експримирају активну каспазу-3 ће бити детерминисан бројањем најмање 1000 нуклеуса по слајду у пет случајно одабраних поља (при увећању 400 пута). Резултати ће бити сумирани и приказани као средња вредност процента позитивних нуклеуса (4-5 животиња по групи).

**Испитивање апоптозе ћелија имунског система методом проточне цитометрије.** Ћелије изоловане из слезине ( $1 \times 10^5$ ) ће бити ресуспендоване у 1x *binding buffer*-у (10x *binding buffer* садржи 0.1M HEPES, 1.4M NaCl и 25mM CaCl<sub>2</sub> у дестилованој води, pH = 7.4) и обележене анти-мишјим FITC-коњугованим *Annexin V* антителом и пропиридијум јодидом (PI) (50µg/ml) током 15 минута на собној температури. Експресија *Annexin*-а Vi PI биће детектована употребом *FACSCalibur flow cytometer*-а и анализирана помоћу програма *FlowJo (Tree Star)*. *Annexin V*<sup>+</sup>PI<sup>+</sup> ћелије ће бити анализирани као ћелије у раној апоптози. Додатно, ћелије ће бити обележене анти-мишјим APC-коњугованим CD11c антителом за фенотипизацију и следствену анализу апоптозе дендритских ћелија према претходно описаном протоколу.

**Одређивање серумских концентрација цитокина.** Серумске концентрације TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-10, IL-12 и IL-17 биће одеђиване ELISA (енгл. *Enzyme-Linked Immunosorbent*

Assay) методом према утврђеном протоколу произвођача (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

### 2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка је израчуната на основу наших прелиминарних резултата о вредностима за клинички скор мишева 12 h након индукције сепсе, који износи  $2,2 \pm 1,01$  за групу  $ST2^{-/-}$  и  $0,36 \pm 0,50$  за групу BALB/c мишева чистог соја којима је индукована сепса. Студијски узорак је израчунат узимајући да је  $\alpha=0.05$  и снага студије 0.8 за *Student-ов t* тест (два независна узорка), поредећи групе међу собом (у оба смера), користећи статистички програм *G\*Power3* и он износи по 10 за сваку од група. Овакав студијски узорак претпоставља утврђивање статистички значајне разлике (*Student-ов t* тест за два независна узорка или *Mann-Whitney* тест) између две испитиване групе, са снагом студије  $\geq 80\%$ . Величина узорка потребног за анализу стопе преживљавања мишева са сепсом израчуната је на основу прелиминарних резултата добијених 42.-ог сата након индукције сепсе који износе 54% за групу  $ST2^{-/-}$  и 86% за групу BALB/c мишева чистог соја којима је индукована сепса. Узорак је израчунат узимајући да је  $\alpha=0.05$  и снага студије 0.8 за *Fisher's exact* тест и износи по 30 мишева за сваку од група.

### 2.7.6. Статистичка обрада података

За статистичку обраду података користиће се статистички програм SPSS верзија 20.0. Резултати истраживања ће бити приказани као средња вредност  $\pm$  стандардна грешка (SE). Пре статистичке обраде података, прво ће се испитати правилност расподеле добијених вредности. Уколико вредности буду имале правилну расподелу користићемо параметарски *Student-ов t* тест, док ће се варијабле са неправилном расподелом поредити коришћењем непараметарског *Mann-Whitney* теста. За анализу стопе преживљавања мишева са сепсом, за статистичко упоређивање испитиваних група користиће се *Fisher's exact* тест за сваку од временских тачака, као и *Kaplan-Meier* анализа. Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износи  $p < 0,05$ , док је статистички веома значајна разлика када је  $p < 0,01$ .

## 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Одсуство сигналног пута IL-33/ST2 утиче на убрзан развој полимикробне сепсе и смањено преживљавање мишева у раној фази системског инфламацијског одговора. Прелиминарни резултати ове студије указују да, поред смањења броја неутрофила, еозинофила и мастоцита у перитонеалној шупљини, делеција гена *ST2* утиче на заступљеност, фенотипске и функционалне карактеристике мијелоидних прекурсорских ћелија, инфламацијских NK и дендритских ћелија у мишева у раној сепси. Делеција гена



ST2 индукује рану апоптозу ћелија имунског система, нарочито дендритских ћелија, у сепси.

## 2.9. Оквирни садржај дисертације

Сепса настаје као последица системског инфламацијског одговора организма на инфекцију. Бројне ћелије и солубилни медијатори имунског система учествују у дисрегулацији системског инфламацијског одговора у сепси. IL-33 је мултифункционални цитокин који игра важну улогу у регулацији урођеног и стеченог имунског одговора. Као алармин, IL-33 индукује интензивну инфилтрацију многих органа ћелијама урођене имуности, што указује на његову важну улогу у акутном инфламацијском одговору.

Користећи експериментални модел полимикробне сепсе, индуковане CLP методом у BALB/c мишева чистог соја и ST2 дефицијентних (ST2<sup>-/-</sup>) мишева на истој подлози, биће испитани ефекти делеције гена ST2 на различите компоненте урођене и стечене имуности у раној фази развоја системског инфламацијског одговора. Клинички скор и преживљавање мишева ће бити праћени континуирано. Фенотипске и функционалне карактеристике перитонеалних и ћелија слезине ће бити анализирани методом проточне цитометрије. Апоптоза ћелија имунског система ће бити испитана анализом експресије активне каспазе-3 методом имунохистохемије и експресије *Annexin-a V* и пропиридијум јодида методом проточне цитометрије. ELISA тест ће се користити за одређивање серумских концентрација цитокина.

На основу досадашњих истраживања и прелиминарних резултата планиране студије, очекивано је да одсуство сигналног пута IL-33/ST2 утиче на убрзан развој полимикробне сепсе и смањено преживљавање мишева у раној фази системског инфламацијског одговора. Поред смањења броја неутрофила, еозинофила и мастоцита у перитонеалној шупљини, делеција гена ST2 утиче на смањено присуство и функцију мијелоидних прекурсорских ћелија, инфламацијских NK и дендритских ћелија у мишева са сепсом. Делеција гена ST2 индукује апоптозу ћелија имунског система, нарочито дендритских ћелија, у раној сепси.

## 3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже Доц. др Јелена Пантић, доцент за ужу научну област Микробиологија и имунологија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

### 3.1. Компетентност ментора

Радови доц. др Јелене Пантић, који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Jovanovic IP, Pejnovic NN, Radosavljevic GD, **Pantic JM**, Milovanovic MZ, Arsenijevic NN, Lukic ML. Interleukin-33/ST2 axis promotes breast cancer growth and metastases by facilitating intratumoral accumulation of immunosuppressive and innate lymphoid cells. *Int J Cancer*. 2014; 134(7):1669-82.
2. Jevtic I, Jovicic N, **Pantic J**, Arsenijevic N, Lukic ML, Pejnovic N. Galectin-3 ablation enhances liver steatosis, but attenuates inflammation and IL-33-dependent fibrosis in obesogenic mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *Mol Med*. 2015; 21:453-65.
3. Gajovic N, Jurisevic M, **Pantic J**, Radosavljevic G, Arsenijevic N, Lukic ML, Jovanovic I. Attenuation of NK cells facilitates mammary tumor growth in streptozotocyn-induced diabetes in mice. *Endocr Relat Cancer*. 2018; 25(4):493-507.
4. Pejnovic NN\*, **Pantic JM\***, Jovanovic IP, Radosavljevic GD, Milovanovic MZ, Nikolic IG, Zdravkovic NS, Djukic AL, Arsenijevic NN, Lukic ML. Galectin-3 deficiency accelerates high-fat diet-induced obesity and amplifies inflammation in adipose tissue and pancreatic islets. *Diabetes*. 2013;62(6):1932-44.
5. **Pantic JM**, Jovanovic IP, Radosavljevic GD, Arsenijevic NN, Conlon JM, Lukic ML. The potential of frog skin-derived peptides for development into therapeutically-valuable immunomodulatory agents. *Molecules*. 2017; 22(12). pii: E2071.
6. **Pantic JM**, Jovanovic IP, Radosavljevic GD, Gajovic NM, Arsenijevic NN, Conlon JM, Lukic ML. The frog skin host-defense peptide frenatin 2.1S enhances recruitment, activation and tumoricidal capacity of NK cells. *Peptides*. 2017; 93:44-50.
7. **Pantic JM**, Radosavljevic GD, Jovanovic IP, Arsenijevic NN, Conlon JM, Lukic ML. In vivo administration of the frog skin peptide frenatin 2.1S induces immunostimulatory phenotypes of mouse mononuclear cells. *Peptides*. 2015; 71:269-75.
8. **Pantic JM**, Mechkarska M, Lukic ML, Conlon JM. Effects of tigerinin peptides on cytokine production by mouse peritoneal macrophages and spleen cells and by human peripheral blood mononuclear cells. *Biochimie*. 2014; 101:83-92.

### 4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална хирургија.

## 5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Гордана Радосављевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник
2. **Проф. др Јасна Јевђић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, 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
4. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан
5. **Доц. др Тајјана Шаренац-Вуловић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Офталмологија, члан

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова, др мед. Живан Бабић, 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. Ради се о оригиналном научном истраживању које има за циљ да расветли улогу сигналног пута IL-33/ST2 у раној фази експерименталне индуковане сепсе и то коришћењем ST2 дефицијентних мишева на BALB/c подлози.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др мед. Живана Бабића, под називом „Улога молекула ST2 у патогенези експерименталне индуковане сепсе“ и одобри њену израду.

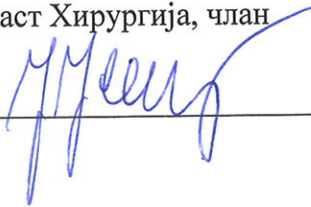
## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. Проф. др Гордана Радосављевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник



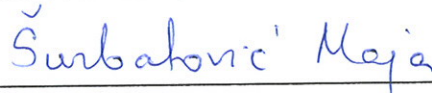
---

2. Проф. др Јасна Јевђић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан



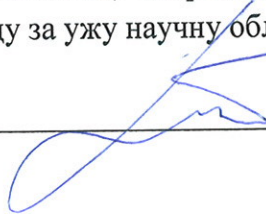
---

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



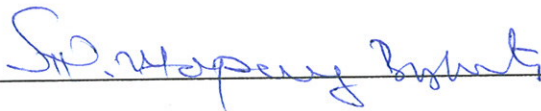
---

4. Проф. др Драгче Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан



---

5. Доц. др Татјана Шаренац-Вуловић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Офталмологија, члан



---

У Крагујевцу 2018. године