

ОБРАЗАЦ 3

ПРИМЉЕНО: 19.12.2024			
Орг.јед.	Е.д.	Прилог	Вредност
05	13865		

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 14.11.2024. године (број одлуке: IV-03-812/27) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Утицај галектина-3 на оштећења органа у моделу акутне интраваскуларне хемоллизе”, и испуњености услова кандидата **Мирјана Грујчић**, доктора медицине и предложеног ментора **Јелена Миловановић**, вепредног професора 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

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1.Наслов докторске дисертације: Утицај галектина-3 на оштећење органа у моделу акутне интраваскуларне хемоллизе
1.2.Научна област докторске дисертације: Медицина
1.3.Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера): 1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања Предмет предложеног истраживања је испитивање улоге галектина-3 у оштећењу органа изазваном акутном интраваскуларном хемоллизом коришћењем модела акутне интраваскуларне хемоллизе изазване фенилхидразином код wild type и Gal-3 knockout мишева и указивање на потенцијално нову терапијску стратегију у циљу превенције трајних оштећења органа након хемоллизе. 1.3.2. Полазне хипотезе 1) Одсуство Gal-3 значајно смањује оштећење јетре изазвано акутном хемоллизом. 2) Одсуство Gal-3 значајно смањује оштећење бубрега изазвано акутном хемоллизом. 3) Одсуство Gal-3 значајно смањује оштећење панкреаса изазвано акутном хемоллизом.

- 4) Gal-3 не утиче на хемолизу еритроцита изазвану фенилхидразином *in vivo* и *in vitro*
- 5) Gal-3 појачава системски инфламацијски одговор који прати хемолизу.
- 6) Gal-3 појачава активацију и функцију дендритских ћелија и макрофага активираних продуктима разградње еритроцита.

1.3.3. План рада

Планирано је да се коришћењем Gal-3 дефицијентних и *wild type* мишева испита утицај Gal-3 на оштећење јетре, бубрега и панкреаса изазвано акутном интраваскуларном хемолизом. Испитаће се *in vitro* утицај Gal-3 на развој инфламацијског одговора који изазивају хемоглобин и разградни продукти хемоглобина, а утицај *in vivo* проценом инфламацијских цитокина у серуму, фенотипизацијом мононуклеарних ћелија изолованих из слезине и анализом маркера инфламације у испитиваним органима Gal-3 дефицијентних и *wild type* мишева третираних фенилхидразином.

1.3.4. Методе истраживања

Модел акутне интраваскуларне хемолитисе

Интраваскуларна хемолитиса изазиваће се код мишева интраперитонеалном инјекцијом свеже припремљеног фенилхидразина. Мишеви ће се жртвовати 48 сати након апликације. Узорци крви ће се узимати за хематолошке анализе и за издвајање серума за биохемијске анализе (ALT и AST, α -амилаза, креатинин и уреа).

Ткива јетре, бубрега и панкреаса ће се након фиксирања у 4% параформалдехиду и прављења парафинских исечка дебљине 3 μ m бојити хематоксилином и еозиним за хистолошке анализе. Детектоваће се знаци акутног оштећења бубрежног паренхима (губитак четкастог покрива ћелија проксималних тубула, спљоштавање тубуларног епитела, акумулација дебрија и дилатација лумена тубула), јетре (некроза хепатоцита), панкреаса (едем, инфилтрација неутрофилима, детекција некротичних ћелија у ацинусима). Оштећење гломерула бубрега ће се анализирати на исечцима ткива обојених PAS (periodic acid-Schiff) бојом на којима ће се квантификовати присуство гранулираних протеинских депозита у гломерулима. Анализираће се присуство и локализација инфламацијских ћелија у панкреасним острвцима и утврдиће се средња вредност инсулитиса (1, нема инфилтрату у острвцима; 2, периваскуларна/перидуктална инфилтрација острваца; 3, периинсулитис; 4, умерени инсулитис (захваћено мање од 25% површине острваца); 5, тежак инсулитис (захваћено је више од 25% површине острваца).

Имунохистохемијске анализе за процену инфламације у ткивима

Депарафинисани исечци бубрега, јетре и панкреаса ће се инкубирати са моноклонским антителима специфичним за мишије IL-1 β , IL-10, CCL2, Gal-3 и F4/80. Везана антитела ће се визуализовати помоћу конјугата специфичног за примарна антитела и фотомикрографисањем помоћу дигиталне камере повезане са светлосним микроскопом. Утврдиће се проценат позитивно обојеног ткива, односно просечног броја обојених ћелија у одређеном региону.

Мерење концентрације цитокина у серуму

Концентрације цитокина у серуму ће се мерити употребом мишјег сета за IL-6, IL-1 β , IL-10, TNF- α , IL-17, CCL2.

Фенотипизација мононуклеарних ћелија изолованих из слезине. Мононуклеарне ћелије изоловане из слезине анализираће се проточном цитометријом, користиће се антитела за: F4/80, CD11b, CD11c, MHC II, CD86, CD45, CD206, CD3, CD4, CD8, TNF- α , IL-10, IL-6, IL-1 β , IL-17 (BD Biosciences). За интрацелуларна бојења цитокина, ћелије ће претходно бити активисане PMA/јономицином. Анализираће се фенотип макрофага, дендритских ћелија и Т лимфоцита.

Анализа експресије гена реакцијом ланчаног умножавања

Из ткива бубрега, јетре и панкреаса ће се издвојити РНК, из РНК методом реверзне транскрипције ће се добити комплементарна ДНК и анализирати експресија гена за IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10, NLRP3, Gal-3, CCL2, Kim-1, Lipocalin 2 коришћењем прајмера за поменуте гене.

Утицај галектина-3 на хемолизу еритроцита изазвану фенилхидразином
Из пуне хепаринизиране крви галектин-3 позитивних и Gal-3 knockout мишева ће се издвојити еритроцити. У 50 μ L 5% суспензије еритроцита ће се додати 50 μ L фенилхидразина, тритона X (10%) као позитивне контроле и PBS-а као негативне контроле, инкубираће се 60 минута, центрифугираће се 5 минута на 1700 g и 50 μ L суспензије ће се пребацити у микротитар плочу са 96 отвора и читаће се апсорбанца на 450 nm. Интензитет апсорбанце је пропорционалан количини ослобођеног хемоглобина тј. хемолизи. Сваки узорак ће се радити у трипликату.

Утицај Gal-3 на развој инфламацијског одговора који изазивају хемоглобин и разградни производи хемоглобина

Еритроцити изоловани из крви галектин-3 позитивних и Gal-3 knockout мишева и изложени фенилхидразину (100% суспензија еритроцита којој је додат фенилхидразин у истој запремини) у трајању од 60 минута ће се додати култури спленоцита и инкубирати на 37°C 24 сата. Спленоцити изоловани из wild type мишева ће се инкубирати у плочама са 24 отвора са хемолизованим еритроцитима издвојеним из wild type и из Gal-3 knockout мишева; исто тако ће се спленоцити изоловани из Gal-3 knockout мишева инкубирати са хемолизованим еритроцитима из wild type и из Gal-3 knockout мишева. Након инкубације плоче ће се центрифугирати, издвојиће се супернатант у ком ће се ELISA методом утврдити концентрација IL-1 β , IL-10, IL-17 и CCL2; а седимент који садржи спленоците излагане производима разградње хемоглобина ће се анализирати проточном цитометријом. Анализираће се релативни однос класично и алтернативно активираних макрофага и дендритских ћелија. Пролиферација спленоцита у одговору на стимулацију хемолизованим еритроцитима ће се анализирати коришћењем carboxyfluorescein diacetate есеја.

Снага студије и величина узорка

Величина узорка израчуната је на основу података о вредностима AST у серуму у студији сличног дизајна узимајући алфа од 0.05 и снагу студије од 0.8 за Студентов t тест (два независна узорка), упоређујући групе између себе (у оба смера), према статистичком програму G*Power3. На основу претпоставке која захтева највећи узорак, односно очекиване најмање разлике у испитиваним параметрима између експерименталних и контролних група, утврђен је број експерименталних животиња према групама и он износи 9 за сваку од група.

Статистичка обрада података

Све статистичке анализе биће обављене употребом програма SPSS верзија 22.

1.3.5. Циљ истраживања

Основни циљ овог истраживања је испитивање утицаја галектина-3 на оштећења органа која настају након акутне интраваскуларне хемолизе изазване фенилхидразином, коришћењем Gal-3 дефицијентних мишева.

У складу са основним циљем постављени су следећи експериментални задаци:

- 1) На основу броја еритроцита Gal-3 KO и WT мишева третираних фенилхидразином и *in vitro* тестирања хемолизе еритроцита из обе групе мишева утврдити утицај Gal-3 на интраваскуларну хемолизу
- 2) Анализом различитих популација леукоцита у слезини и концентрације цитокина у серуму Gal-3 KO и WT мишева третираних фенилхидразином утврдити утицај Gal-3 на системски инфламацијски одговор који прати хемолизу.
- 3) Хистолошком анализом ткива јетре, анализом концентрације трансминаза у

серуму и анализом инфламацијских маркера утврдити утицај Gal-3 на оштећење јетре изазвано акутном хемолизом.

4) Хистолошком анализом ткива бубрега, анализом концентрације креатинина и урее у серуму и анализом инфламацијских маркера утврдити утицај Gal-3 на оштећење бубрега изазвано акутном хемолизом.

5) Хистолошком анализом ткива панкреаса, анализом концентрације α -амилазе у серуму и анализом инфламацијских маркера утврдити утицај Gal-3 на оштећење панкреаса изазвано акутном хемолизом.

6) Испитати како Gal-3 утиче на активацију и функцију дендритских ћелија и макрофага активираних продукцијом еритроцита.

1.3.6. Резултати који се очекују

Очекујемо да Gal-3 стимулише продукцију инфламацијских цитокина у ћелијама урођене имуности у одговору на хемоглобин и разградне продукте хемоглобина и тако појача акутно оштећење органа изазвано хемолизом.

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

Интраваскуларну хемолizu прати ослобађање проинфламацијских компоненти еритроцита, које уколико се ослободе у количини довољној да премаше капацитет хаптоглобина и хемопексина индукују системску инфламацију и оштећења различитих органа. Gal-3 је молекул који се налази у готово свим ћелијама и екстрацелуларном простору и који регулише бројне ћелијске процесе укључујући смрт и преживљавање, и на различите начине регулише инфламацијски и имунски одговор. Циљ студије је утврдити улогу Gal-3 у развоју оштећења бубрега, јетре и панкреаса која се јављају након акутне интраваскуларне хемолize.

Као експерименталне животиње користиће се Gal-3 дефицијентни мишеви соја C57BL/6 и Gal-3 позитивни мишеви истог соја (Wild Type), старости 16 недеља. Акутна интраваскуларна хемолiza изазваће се интраперитонеалном инјекцијом фенилхидразина и детектовати хематолошким анализама. Оштећења органа ће се детектовати биохемијским, анализом исечака ткива обојених хематоксилином и еозином, имунохистохемијским методама и PCR анализом. Испитаће се фенотип макрофага, дендритских ћелија и Т лимфоцита у слезини. Утицај Gal-3 на хемолizu еритроцита изазвану фенилхидразином и последичну активацију ћелија урођене имуности анализираће се *in vitro*.

Очекујемо да Gal-3 не утиче на степен хемолize еритроцита, али да појачава акутни системски инфламацијски одговор изазван акутним ослобађањем хемоглобина и хема из еритроцита и да тако појачава оштећења органа.

Литература

1. Grujic M, et al. The Possible Effects of Galectin-3 on Mechanisms of Renal and Hepatocellular Injury Induced by Intravascular Hemolysis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8129.
2. Stojanovic B, et al. Galectin-3 Deficiency Facilitates TNF- α -Dependent Hepatocyte Death and Liver Inflammation in MCMV Infection. *Front Microbiol.* 2019;10:185.
3. Arsenijevic A, et al. Galectin-3 in Inflammasome Activation and Primary Biliary Cholangitis Development. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):5097.
4. Volarevic V, et al. 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):5976-6001.

5. Stojanovic B, et al. Deletion of Galectin-3 attenuates acute pancreatitis in mice by affecting activation of innate inflammatory cells. *Eur J Immunol.* 2019;49(6):940-946.
6. Mensah-Brown EP, et al. Targeted disruption of the galectin-3 gene results in decreased susceptibility to multiple low dose streptozotocin-induced diabetes in mice. *Clin Immunol.* 2009;130(1):83-8.
7. Vázquez-Carballo C, et al. Role of Toll-like receptor 4 in intravascular hemolysis-mediated injury. *J Pathol.* 2022;258(3):236-249.
8. Rubio-Navarro A, et al. Nrf2 Plays a Protective Role Against Intravascular Hemolysis-Mediated Acute Kidney Injury. *Front Pharmacol.* 2019;10:740.
9. Sæbø IP, et al. Optimization of the Hemolysis Assay for the Assessment of Cytotoxicity. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2914.

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

Интраваскуларна хемолиза је патолошки процес који карактерише многе наследне и стечене болести и јатрогена стања као што су: болест српастих ћелија, недостатак глукозо-6-фосфат дехидрогеназе, тромботичка тромбоцитопенијска пурпура, пароксизмална ноћна хемоглобинурија, аутоимунска хемолитичка анемија, инкопатибилна АВО трансфузија и трансплантација органа, екстракорпорална циркулација код операција срца, различите инфекције и маларија (1). Интраваскуларну хемолизу прати ослобађање проинфламацијских компоненти еритроцита, хемоглобина и хема, који уколико се ослободе у количини довољној да премаше капацитет протеина чистача (хаптоглобин и хемопексин), што се дешава у случају већег акутног оштећења еритроцита или хроничне хемоллизе, индукују системску инфламацију и оштећења различитих органа (2). Главни патофизиолошки механизми оштећења ткива хемом и хемоглобином укључују директну цитотоксичност, прооксидативне ефекте, липидну пероксидацију и оштећење митохондрија, активацију ендотела и активацију макрофага и неутрофила стимулацијом рецептора урођене имуности (TLR4/NF- κ B осовине и активација NLRP3 инфламазома) (3).

Оштећени еритроцити, слободни хем и хемоглобин се фагоцитују у слезини, па је масовно оштећење еритроцита праћено и оштећењем слезине, јавља се инфламација, фиброза црвене пулпе и функционална аспленија (4). Хем и хемоглобин утичу на микроциркулацију у синусоидима јетре што изазива смрт хепатоцита, инфламацију, а могућ је развој и хроничног хепатитиса и фиброзе јетре (5). Акумулација хемоглобина у бубрезима делује директно цитотоксички, изазива оксидативни стрес, вазоконстрикцију, стимулише продукцију IL-6 и CCL2 и инфламацију и последично акутно или хронично оштећење бубрега (6). Описани су и случајеви акутног панкреатитиса, па и дијабетеса који се јављају после акутне интраваскуларне хемоллизе код особа се дефицијеницијом глукозо-6-фосфат дехидрогеназе (7).

Галектини представљају групу од 15 различитих протеина који везују β -галактозиде, и карактерише их постојање бар једног домена за везивање угљених хидрата (8). Галектин-3 (Gal-3 од енгл. Galectin-3) се налази у готово свим ћелијама организма, присутан је интрацелуларно у једру или цитоплазми, екстрацелуларно, или се налази на ћелијској мембрани и може имати различите, понекад и опречне улоге у зависности од ћелијског компартмана (8). Учествује у бројним ћелијским процесима укључујући сигнализацију, контролу смрти и преживљавања, диференцијацију и трансформацију. Екстрацелуларни Gal-3 има улогу рецептора који препознаје молекулске обрасце микроорганизама, али и улогу DAMPs (енгл. Damage Associated Molecular Patterns) молекула који стимулише рецепторе урођене имуности и тако индукује продукцију цитокина и инфламацију (9). Gal-3 модулише функцију имунских ћелија, а у зависности од различитих фактора, локализације, типа ћелије, може имати двојно дејство, про- или анти-инфламацијско, на развој орган специфичних болести. Двојни ефекти Gal-3 су показани и у различитим типовима бубрежних болести, хепатитиса и на различите начине

изазваним оштећењима ендокриног и егзокриног панкреаса (10).

Планираним истраживањем оштећења бубрега, јетре, слезине и панкреаса у моделу акутне интраваскуларне хемоллизе изазване фенилхидразином код wild type и Gal-3 knockout мишева испитала би се улога галектина 3 у процесу оштећења органа која настају након оштећења еритроцита и указало би се на потенцијално нову терапијску стратегију у циљу превенције трајних оштећења органа након хемоллизе.

1. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol.* 2019;14:263-292.
2. Schaer DJ, Buehler PW, Alayash AI, Belcher JD, Vercellotti GM. Hemolysis and free hemoglobin revisited: Exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood.* 2013;121(8):1276-84.
3. Li Q, Fu W, Yao J, Ji Z, Wang Y, Zhou Z, et al. Heme Induces IL-1 β Secretion Through Activating NLRP3 in Kidney Inflammation. *Cell Biochem Biophys.* 2014;69(3):495-502.
4. Klei TR, Meinderts SM, van den Berg TK, van Bruggen R. From the Cradle to the Grave: The Role of Macrophages in Erythropoiesis and Erythrophagocytosis. *Front Immunol.* 2017;8:73.
5. Englert FA, Seidel RA, Galler K, Gouveia Z, Soares MP, Neugebauer U, Clemens MG, Sponholz C, Heinemann SH, Pohnert G, Bauer M, Weis S. Labile heme impairs hepatic microcirculation and promotes hepatic injury. *Arch Biochem Biophys.* 2019;672:108075.
6. Merle NS, Grunenwald A, Figueres ML, Chauvet S, Daugan M, Knockaert S, Robe-Rybkin T, Noe R, May O, Frimat M, Brinkman N, Gentinetta T, Miescher S, Houillier P, Legros V, Gonnet F, Blanc-Brude OP, Rabant M, Daniel R, Dimitrov JD, Roumenina LT. Characterization of Renal Injury and Inflammation in an Experimental Model of Intravascular Hemolysis. *Front Immunol.* 2018;9:179.
7. Wang J, Zhang H, Fan H, Chen K, Zhang Y, Song K, Ao H, Yu C. Intractable mechanical hemolytic anemia complicating mitral valve surgery: a case series study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):104.
8. Liu FT, Stowell SR. The role of galectins in immunity and infection. *Nat Rev Immunol.* 2023:1-16.
9. Hara A, Niwa M, Noguchi K, Kanayama T, Niwa A, Matsuo M, Hatano Y, Tomita H. Galectin-3 as a Next-Generation Biomarker for Detecting Early Stage of Various Diseases. *Biomolecules.* 2020;10(3):389.
10. Volarevic V, Milovanovic M, Ljubic B, Pejnovic N, Arsenijevic N, Nilsson U, Leffler H, Lukic ML. Galectin-3 deficiency prevents concanavalin A-induced hepatitis in mice. *Hepatology.* 2012;55(6):1954-64.

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KOBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „galectin-3“; „intravascular hemolysis“; „kidney damage“; „liver damage“; „pancreas damage“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да предлог докторске дисертације кандидата Мирјане Грујчић под називом „Утицај галектина-3 на оштећење органа у моделу акутне интраваскуларне хемоллизе“ поседује научни и публикабилни потенцијал и представља оригинално научно истраживање.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Мирјана Грујчић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Имунологија, инфекција и инфламација; година уписа 2020
2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):
<p>Др Мирјана Грујчић је рођена 05.06.1994. године у Ивањици. Основну школу и гимназију завршила је у Ивањици. Медицински факултет ВМА је уписала 2013/14. године и завршила са просеком 9,81 2019. године. Након дипломирања обавила је приправнички стаж и положила стучни испит за доктора медицине, након чега је радила три године као лекар опште праксе. Докторске академске студије је уписала 2020/2021. године на изборном подручју Имунологија, инфекција и инфламација на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Положила је усмени докторски испит са оценом 10 (десет) 09.06.2023. године. Од маја 2023. године започела је специјализацију из трансфузијске медицине на медицинском факултету ВМА Универзитета одбране.</p> <p>Аутор је и коаутор у два рада у часописима од међународног значаја.</p>
2.4. Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):
<p>Досадашњи научно-истраживачки рад кандидата превасходно је усмерен на истраживање утицаја галектина-3 на процес интраваскуларне хемоллизе и оштећења органа изазваних акутном интраваскуларном хемоллизом. Као први аутор кандидат је објавила један рад у часопису M21 категорије.</p>
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 ¹ , категорија):
<p>Grujic M, Milovanovic M, Nedeljkovic J, Jovanovic D, Arsenijevic D, Solovjova N, Stankovic V, Tanaskovic I, Arsenijevic A, Milovanovic J. The Possible Effects of Galectin-3 on Mechanisms of Renal and Hepatocellular Injury Induced by Intravascular Hemolysis. Int J Mol Sci. 2024;25(15):8129. doi:10.3390/ijms25158129. M21</p>
2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
<p>На основу увида у научно-истраживачки рад кандидата Мирјане Грујчић, Комисија закључује да кандидат испуњава све неопходне услове за израду докторске дисертације. Кандидат испуњава све услове за пријаву теме докторске дисертације у складу са студијским програмом и општим актом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и општим актом Универзитета у Крагујевцу.</p>
3. Подаци о предложеном ментору
3.1. Име и презиме предложеног ментора:
Јелена Миловановић
3.2. Звање и датум избора:
Ванредни професор, 13.09.2022.
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 Универзитет у Крагујевцу

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

3.5. Spisak referenci kojima se dokazuje ispunjenost uslova za mentora u skladu sa Standardom 9 (autori, naslov rada, volumen, godina objavljivanja, stranice od-do, DOI broj, kategorija):

1. Vasić I, Rajković S, Arsenijević A, Milovanović M, Arsenijević N, Milovanović J*, Živković MD. In vitro and in vivo activity of series of cationic dinuclearPt(II) complexes. *J Inorg Biochem.* 2021;225:111619. doi:10.1016/j.jinorgbio.2021.111619. M21
2. Borovcanin MM, Radosavljevic GD, Pantic J, Milovanovic J, Mijailovic NR, Arsenijevic AN, Arsenijevic NN. Contrasting Roles of the Galectin-3 in the Schizophrenia Onset, Clinical Presentation, and Somatic Comorbidity. *Curr Top Med Chem.* 2021;21(16):1471-1487. doi:10.2174/1568026621666210611162420. M22
3. Grujic M, Milovanovic M, Nedeljkovic J, Jovanovic D, Arsenijevic D, Solovjova N, Stankovic V, Tanaskovic I, Arsenijevic A, Milovanovic J. The Possible Effects of Galectin-3 on Mechanisms of Renal and Hepatocellular Injury Induced by Intravascular Hemolysis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8129. doi:10.3390/ijms25158129. M21
4. Mededović M, Mijatović A, Baošić R, Lazić D, Milanović Ž, Marković Z, Milovanović J, Arsenijević D, Stojanović B, Arsenijević M, Milovanović M, Petrović B, Simović AR. Synthesis, characterization, biomolecular interactions, molecular docking, and in vitro and in vivo anticancer activities of novel ruthenium(III) Schiff base complexes. *J Inorg Biochem.* 2023;248:112363. doi:10.1016/j.jinorgbio.2023.112363. M21
5. Ladjevac N, Milovanovic M, Jevtovic A, Arsenijevic D, Stojanovic B, Dimitrijevic Stojanovic M, Stojanovic B, Arsenijevic N, Arsenijevic A, Milovanovic J. The Role of IL-17 in the Pathogenesis of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):9874. doi:10.3390/ijms24129874. M21
6. Stojanovic BS, Stojanovic B, Milovanovic J, Arsenijevic A, Dimitrijevic Stojanovic M, Arsenijevic N, Milovanovic M. The Pivotal Role of Galectin-3 in Viral Infection: A Multifaceted Player in Host-Pathogen Interactions. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9617. doi:10.3390/ijms24119617. M21
7. Jovic N, Milovanovic M, Jovic JJ, Ilic MB, Rakic D, Milenkovic V, Stojanovic B, Milovanovic J, Arsenijevic A, Arsenijevic N, Varjagic M. The Expression of IL-1 β Correlates with the Expression of Galectin-3 in the Tissue at the Maternal-Fetal Interface during the Term and Preterm Labor. *J Clin Med.* 2022;11(21):6521. doi:10.3390/jcm11216521. M22
8. Silconi ZB, Rosic V, Benazic S, Radosavljevic G, Mijajlovic M, Pantic J, Ratkovic ZR, Radic G, Arsenijevic A, Milovanovic M, Arsenijevic N, Milovanovic J. The Pt(S-pr-thiosal)2 and BCL1 Leukemia Lymphoma: Antitumor Activity In Vitro and In Vivo. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8161. doi:10.3390/ijms23158161. M21
9. Todorovic Z, Todorovic D, Markovic V, Ladjevac N, Zdravkovic N, Djurdjevic P, Arsenijevic N, Milovanovic M, Arsenijevic A, Milovanovic J. CAR T Cell Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia: Successes and Shortcomings. *Curr Oncol.* 2022;29(5):3647-3657. doi:10.3390/curreoncol29050293. M23
10. Lazić D, Scheurer A, Čočić D, Milovanović J, Arsenijević A, Stojanović B, Arsenijević N, Milovanović M, Rilak Simović A. A new bis-pyrazolylpyridine ruthenium(III) complex as a potential anticancer drug: in vitro and in vivo activity in murine colon cancer. *Dalton Trans.* 2021;50(22):7686-704. doi:10.1039/d1dt00185j. M21

3.6. Spisak referenci kojima se dokazuje kompetentnost mentora u vezi sa predloženom temom doktorске disertacije (autori, naslov rada, volumen, godina objavljivanja, stranice od-do, DOI broj, kategorija):

1. Vasić I, Rajković S, Arsenijević A, Milovanović M, Arsenijević N, Milovanović J*, Živković MD. In vitro and in vivo activity of series of cationic dinuclearPt(II) complexes. *J Inorg Biochem.* 2021;225:111619. doi:10.1016/j.jinorgbio.2021.111619. M21
2. Borovcanin MM, Radosavljevic GD, Pantic J, Milovanovic J, Mijailovic NR, Arsenijevic AN, Arsenijevic NN. Contrasting Roles of the Galectin-3 in the Schizophrenia Onset, Clinical Presentation, and Somatic Comorbidity. *Curr Top Med Chem.* 2021;21(16):1471-1487. doi:10.2174/1568026621666210611162420. M22
3. Grujic M, Milovanovic M, Nedeljkovic J, Jovanovic D, Arsenijevic D, Solovjova N, Stankovic V, Tanaskovic I, Arsenijevic A, Milovanovic J. The Possible Effects of Galectin-3 on

Mechanisms of Renal and Hepatocellular Injury Induced by Intravascular Hemolysis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(15):8129. doi:10.3390/ijms25158129. M21

4. Međedović M, Mijatović A, Baošić R, Lazić D, Milanović Ž, Marković Z, Milovanović J, Arsenijević D, Stojanović B, Arsenijević M, Milovanović M, Petrović B, Simović AR. Synthesis, characterization, biomolecular interactions, molecular docking, and in vitro and in vivo anticancer activities of novel ruthenium(III) Schiff base complexes. *J Inorg Biochem.* 2023;248:112363. doi:10.1016/j.jinorgbio.2023.112363. M21

5. Ladjevac N, Milovanovic M, Jevtovic A, Arsenijevic D, Stojanovic B, Dimitrijevic Stojanovic M, Stojanovic B, Arsenijevic N, Arsenijevic A, Milovanovic J. The Role of IL-17 in the Pathogenesis of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):9874. doi:10.3390/ijms24129874. M21

6. Stojanovic BS, Stojanovic B, Milovanovic J, Arsenijević A, Dimitrijevic Stojanovic M, Arsenijevic N, Milovanovic M. The Pivotal Role of Galectin-3 in Viral Infection: A Multifaceted Player in Host-Pathogen Interactions. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9617. doi:10.3390/ijms24119617. M21

7. Jovic N, Milovanovic M, Jovic JJ, Ilic MB, Rakic D, Milenkovic V, Stojanovic B, Milovanovic J, Arsenijevic A, Arsenijevic N, Varjadic M. The Expression of IL-1 β Correlates with the Expression of Galectin-3 in the Tissue at the Maternal-Fetal Interface during the Term and Preterm Labor. *J Clin Med.* 2022;11(21):6521. doi:10.3390/jcm11216521. M22

8. Silconi ZB, Rosic V, Benazic S, Radosavljevic G, Mijajlovic M, Pantic J, Ratkovic ZR, Radic G, Arsenijevic A, Milovanovic M, Arsenijevic N, Milovanovic J. The Pt(S-pr-thiosal)2 and BCL1 Leukemia Lymphoma: Antitumor Activity In Vitro and In Vivo. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8161. doi:10.3390/ijms23158161. M21

9. Todorovic Z, Todorovic D, Markovic V, Ladjevac N, Zdravkovic N, Djurdjevic P, Arsenijevic N, Milovanovic M, Arsenijevic A, Milovanovic J. CAR T Cell Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia: Successes and Shortcomings. *Curr Oncol.* 2022;29(5):3647-3657. doi:10.3390/curreoncol29050293. M23

10. Lazić D, Scheurer A, Čočić D, Milovanović J, Arsenijević A, Stojanović B, Arsenijević N, Milovanović M, Rilak Simović A. A new bis-pyrazolopyridine ruthenium(III) complex as a potential anticancer drug: in vitro and in vivo activity in murine colon cancer. *Dalton Trans.* 2021;50(22):7686-704. doi:10.1039/d1dt00185j. 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 испуњава стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама, општим актом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, као и општим актом Универзитета у Крагујевцу.

4. Подаци о предложеном коментору

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]
5. ЗАКЉУЧАК
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 Мирјани Грујчић одобри израда докторске дисертације под насловом „Утицај галектина-3 на оштећења органа у моделу акутне интраваскуларне хемоллизе” и да се за ментора/коментора именује Јелена Миловановић, Ванредни професор / [име и презиме коментора], [звање].

*Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Чланови комисије:


Др Весна Росић, доцент

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Хистологија и ембриологија

Председник комисије

Др Иван Станојевић, доцент

Медицински факултет Војномедицинске
академије Универзитета одбране у Београду

Имунологија

Члан комисије



Др Данијела Јовановић

Др Данијела Јовановић, доцент

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Интерна медицина

Члан комисије