

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО:			
Орг.јед.	Број	Прилог	Вредност
05	15885/8-8		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-1119/39 од 06.12.2017. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Мирослава Митровића** под називом:

“Утицај протеинске дијете са или без омега-3 масних киселина на развој неалкохолне масне дегенерације јетре пацова индуковане оланзапином“

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

1. **Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, председник;
2. **Проф. др Драгана Игњатовић Ристић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, члан;
3. **Проф. др Слободанка Митровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка анатомија*, члан;
4. **Доц. др Драган Васиљевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хигијена и екологија*, члан;
5. **Др. сци Весна Вучић**, научни саветник Центра изузетних вредности за истраживања исхране и метаболизма Института за медицинска истраживања у Београду, члан.

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Мирослав Митровић** 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

Мр сци. др Мирослав Митровић, рођен је 23.12.1967 године у Крагујевцу. Основну школу „Ђура Јакшић“ и средњу медицинску школу „Сестре Нинковић“ завршио је у Крагујевцу са одличним успехом. Медицински факултет у Крагујевцу је уписао 1988. године и завршио га у року, маја 1994 године, са просечном оценом 7,97. Обавезни лекарски стаж, обавио је у ЗЦ „Др Михајло Илић“, а стручни испит положио 1995. године. Током студија био је студент демонстратор на предмету Клиничка фармакологија са токсикологијом, у трајању од 4 семестра (1992/1993) и активно учествовао у раду и развоју катедре за фармакологију током деведестих година под менторством проф. др Слободана Јанковића. Успешно је положио специјалистички испит, јануара 2000. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду и тиме стекао звање специјалисте клиничке фармакологије са токсикологијом. Под менторством проф. др Слободана Јанковића успешно је одбранио магистарску тезу под називом „Фармаколошка анализа контрактилног дејства бензилпеницилина на фундус желуца пацова“ у марту 2006. године.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Утицај протеинске дијете са или без омега-3 масних киселина на развој неалкохолне масне дегенерације јетре пацова индуковане оланзапином“

Предмет: Испитивање ефеката хроничне примене оланзапина на настанак и развој неалкохолне масне дегенерације јетре пацова на хроничној протеинској дијети.

Хипотезе:

- Хронична примена оланзапина утиче на настанак неалкохолне болести јетре пацова;

- Примена протеинске исхране са или без суплементације омега-3 масним киселинама утиче на морфометријске и патохистолошке промене јетре у току хроничне примене атипичних антипсихотика;
- Хронична примена оланзапина и протеинске дијете самостално или у комбинацији значајно утиче на оксидационе, антиоксидационе и инфламаторне параметре мерених из ткива јетре и крви пацова;
- Примена омега-3 масних киселина значајно смањује штетне ефекте хроничне примене оланзапина посредством различитих механизма.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Мирослав Митровић, је објавила рад у целини у часопису категорије M51, у коме је први аутор, чиме је стакла услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Mitrovic M, Nikolic T, Turnic M, Djuric D. Olanzapine-Focus on the cardiometabolic side effects. Ser J Exp Clin Res. 2017; doi: 10.515/sjcer-2017-0054 M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Друга генерација антипсихотика или тзв. атипични антипсихотици као што су клозапин, оланзапин, кветиапин, рисперидон и арипипразол су тренутно најефикаснија терапија у сузбијању симптома схизофрених поремећаја. У свету али и код нас терапија је избора у повећању квалитета живота пацијената са схизофренијом који чине око 1% светске популације. Међутим, због својих позитивних особина да скоро не изазивају екстрапирамедални синдром, атипични антипсихотици се данас све више користе и за непсихијатријске индикације а описана је и *off-label* употреба ових лекова за читав спектар неуролошких поремећаја код деце и одраслих, што чини знатно већи проценат пацијената који узимају атипичне антипсихотике. Међутим, последњих година све више се извештава о специфичним нежељеним дејствима атипичних антипсихотика, као што је добијање у тежини, хепатотоксичност, инсулинска резистенција, дијабетес, дислипидемије и повећан кардиоваскуларни ризик, како после кратке тако и после хроничне употребе. Описани су случајеви метаболичког поремећаја и након 6 месеци од употребе атипичних антипсихотика.

У клиничким студијама је доказано да оланзапин утиче на метаболизам глукозе и липида, а показује и хепатотоксичност, а у експериментални студијама описује се да употреба оланзапина корелира са настанком секундарних компликација као што су гојазност, инсулинска резистенција, дијабетес мелитус тип-2, срчани и мождани удар.

Оксидативни стрес има важну улогу у патофизиологији психијатријских поремећаја као што су депресија и схизофренија. Са циљем да неутралишу настали оксидациони стрес, ћелије користе глутатион-зависни антиоксидативни заштитни систем који укључује редуковани глутатион (GSH) и глутатион пероксидазу (GPx). Овај заштитни систем обухвата и систем трансфераза, које су тесној повезаности са нивоом редукованог глутатиона у ткиву јетре.

Поред оксидативног стреса, депресивни и психотични симптоми су у вези и са повишеним нивоима проинфламаторних цитокина у централном нервном систему али у периферним ткивима. Познато је да макрофаги јетре *Kupffer*-ове ћелије луче проинфламаторне цитокине као што су IL-1 β , IL-6 и TNF- α , чија продукција индукује инфламаторни одговор.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања се огледа у потенцијалним новим сазнањима о патофизиологији развоја промена у јетри изазваним употребом друге генерације антипсихотика, чији је представник оланзапин, који су тренутно најефикаснија терапија у сузбијању симптома схизофрених поремећаја..

Циљ ове студије је испитивање утицаја хроничне примене оланзапина на настанак и развој неалкохолне масне дегерације јетре пацова на хроничној протеинској дијети као и испитати и утицај хроничне примене протеинске исхране са или без суплементације омега-3 масним киселинама на морфометријске и патохистолошке промене јетре у току хроничне примене атипичних антипсихотика, као и објаснити потенцијалне механизме настанка тих промена. У складу са овим општим циљем постављени су и следећи специфични циљеви:

1. Испитати утицај оланзапина и протеинске дијете самостално или у комбинацији на морфолошке и хистолошке промене јетре пацова, са посебним освртом на

квантификацију портне инфламације, броја *Kupffer*-ових ћелија, фокалне некрозе хепатоцита и микро и макровезикуларних масних промена јетре.

2. Испитати утицај хроничне примене оланзапина и протеинске дијете самостално или у комбинацији на параметре оксидационог стреса (супероксид анион радикал O_2^- , водоник пероксид H_2O_2 , индекс липидне пероксидације TBARS, нитрити NO_2^-);
3. Испитати утицај хроничне примене оланзапина и протеинске дијете самостално или у комбинацији на параметре антиоксидационог система заштите: каталаза (CAT), супероксид дисмутаза (SOD) и редуковани глутатион (GSH);
4. Испитати утицај хроничне примене оланзапина и протеинске дијете самостално или у комбинацији на липидне и параметре холестазног и холестатског оштећења јетре као што су укупни холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол, триглицериди, инсулин, укупни билирубин, аспартат аминотрансфераза (AST), аланинаминотрансфераза (ALT), гама глутамил трансфераза (γ GT).
5. Испитати утицај хроничне примене оланзапина и протеинске дијете самостално или у комбинацији на инфламаторне параметре као што су C-реактивни протеин (CRP), активност хепатичне глутатион пероксидазе (GPx), нуклеусног фактора-капа В (NF- κ B p65), индуцибилне азот моноксид синетазе (iNOS), интерлеукина-1бета и интерлеукина-6 (IL-1 β , IL-6) и тумор некротишућег фактора алфа (TNF- α).

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Литературни подаци указују да новији атипични антипсихотици укључујући оланзапин, изазивају промене оксидативног статуса у мањој мери у поређењу са старијим који изазивају оксидативни стрес у мозгу и другим периферним ткивима, али тачан механизам још увек није довољно јасан. Претпоставка је да нежељена дејства услед примене атипичних антипсихотика настају услед активације транскрипционог фактора SRBP1с, допаминских D1/D2 рецептора, GABA2 и 5HT неуротрансмисије при чему испољавају своју хепатотоксичност, док тачан механизам настанка хепатотоксичног нежељеног дејства у литератури још увек није познат тачан.

Последњих година, трага се за сазнањима на молекуларном нивоу која би објаснила механизам настанка, али и предложила потенцијална терапеутска решења у смањењу и отклањању антипсихотичима-индуковане неалкохолне масне дегенерације јетре. У том

смислу, повећан дневни унос протеина у кратком временском термину у виду протеинске исхране са додатком омега-3 масних киселина утиче на смањење телесне тежине, гликемије али и квалитета живота пацијената који из неког разлога имају повећан индекс телесне масе. Протеини млека, протеин сурутке и казеин, су високо квалитетни протеини који садрже и есенцијалне аминокиселине и могу утицати повећање инсулинске сензитивности како на анималним моделима тако и код људи.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

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

2.7.2. Популација која се истражује

Планирано је да истраживање обухвати 96 пацова, *Wistar albino* соја, мушког пола, старости 8 недеља, просечне телесне масе око 200 ± 20 грама. Експерименталне животиње ће бити чуване у строго контролисаним условима (температура 25°C , циклус светлости:тама 12:12 часова) и према прописима Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Факултета медицинских наука у Крагујевцу.

2.7.3. Узорковање

Животиње би се груписале у 2 групе (свака група би била подељена на 4 подгрупе (по 12 животиња у свакој подгрупи):

Контролне групе експеримента:

1. контролна група пацова храњена стандардном храном без фармаколошког третмана;
2. контролна група пацова храњена стандардном храном којој се примењује оланзапин у дози од $7,5 \text{ mg/kg/дан}$ интраперитонеално,
3. контролна група пацова храњена стандардном храном уз додатак омега-3-масних киселина уз оброк свакодневно у виду фиксне оралне комбинације од 400 mg еикозапентаеноинске киселине (ЕРА) и 200 mg докозахексаеноинске киселине (ДНА) (400 mg ЕРА + 200 mg ДНА).

4. контролна група пацова храњена стандардном храном уз додатак омега-3-масних киселина уз оброк свакодневно у виду фиксне оралне комбинације од 400 mg еикозапентаеноинске киселине (EPA) и 200 mg докозахексаеноинске киселине (DHA) (400 mg EPA + 200 mg DHA) којој се примењује оланзапин у дози од 7,5 mg/kg/дан интраперитонеално.

Експерименталне групе:

5. експериментална група пацова храњена храном богатом протеинима (протеинска компонента 80%: протеин сурутке, L-arginin, L-ornitin, L-triptofan и α -ketoglutarat и непротеинска компонента 20%: Коензим Q10, цинк-глюконат, Витамин B₆);
6. експериментална група пацова храњена храном богатом протеинима (протеинска компонента 80%: протеин сурутке, L-arginin, L-ornitin, L-triptofan и α -ketoglutarat и непротеинска компонента 20%: Коензим Q10, цинк-глюконат, Витамин B₆) којој се примењује оланзапин у дози од 7,5 mg/kg/дан интраперитонеално;
7. експериментална група пацова храњена храном богатом протеинима (протеинска компонента 80%: протеин сурутке, L-arginin, L-ornitin, L-triptofan и α -ketoglutarat и непротеинска компонента 20%: Коензим Q10, цинк-глюконат, Витамин B₆) уз додатак омега-3-масних киселина уз оброк свакодневно у виду фиксне оралне комбинације од 400 mg еикозапентаеноинска киселине (EPA) и 200 mg докозахексаеноинска киселина (DHA) (400 mg EPA+200mg DHA).
8. експериментална група пацова храњена храном богатом протеинима (протеинска компонента 80%: протеин сурутке, L-arginin, L-ornitin, L-triptofan и α -ketoglutarat и непротеинска компонента 20%: Коензим Q10, цинк-глюконат, Витамин B₆) уз додатак омега-3-масних киселина уз оброк свакодневно у виду фиксне оралне комбинације од 400 mg еикозапентаеноинска киселине (EPA) и 200 mg докозахексаеноинска киселина (DHA) (400 mg EPA + 200 mg DHA) којој се примењује оланзапин у дози од 7,5 mg/kg/дан интраперитонеално;

Животиње би осим контролисаног режима исхране имале и одговарајући фармаколошки третман у трајању од 6 недеља (оланзапин 7,5 mg/kg/дан интраперитонеално).

У циљу испитивања утицаја хроничне протеинске исхране на морфометрију, патохистологију и функцију јетре пацова под дејством антипсихотика, планирано је да се животиње подвргну протеинском дијеталном режиму у трајању од 6 недеља са или без примене омега-3-масних киселеина и оланзапина према подацима претходно публиковане студије на анималном моделу.

2.7.4. Варијабле

У току експерименталног периода, животињама би се недељно пратила телесна тежина и гликемија а свакодневно унос воде и хране, на основу чега би се израчунао и калоријски унос за сваку животињу из сваке групе за цео експериментални период.

Морфометријска и патохистолошка испитивања

Након завршеног контролисаног режима исхране и фармаколошког третмана (43.-ег дана) животиње би биле жртвоване да би се спровела испитивања на изолованој јетри. Жртвовање животиња ће се спровести на начин којим се избегава патња експерименталних животиња, а у сагласности са релевантном директивом.

Ткиво јетре димензија око $0,5-1 \text{ cm}^3$, након изоловања што је пре могуће, ставиће се у фиксатив у односу 1:10-20. Фиксациони раствор, 10% раствор формалдехид, има за циљ да спречи аутолизу (распад) ткива и на тај начин сачува структуру јетреног ткива. После фиксације, до готове припреме ткива дешава се низ процеса: дехидратација (узлазним редоследом алкохола), осветљење (хлороформ или ксилен), укључивање у парафинске блокове, сечење микроном (дебљина око 5 микрона), депарафинизирања (термостат, ксилен), хидратација (наниже црвена алкохол), бојење и покривеност. Сви узорци ткива биће обрађени најмање седам дана од поступка узимања ткива. За визуелизацију структура у хистолошким секцијама ткива спровешће се бојења за рутинско прегледање дела ткива, стандардна метода Хематоксилин-Еозин (HE) и бојење по *Masson*-у (*Masson trichrome* метода), како би се утврдило постојање и обим морфолошких и хистолошких промена. Степен некроинфламације, стеатозе и фиброзе јетре би се одређивала критеријумима по *Brunt*-у (29), са посебним освртом на квантификацију портне инфламације, броја *Kupffer*-ових ћелија, фокалне некрозе хепатоцита и микро и макровезикуларних масних промена јетре.

Биохемијска испитивања

У току изоловања јетре, део ткива би се користио за припрему хомогената ткива из којег би смо одређивали параметре оксидационог стреса (супероксид анион радикал O_2^- , водоник пероксид H_2O_2 , индекс липидне пероксидације TBARS, нитрити NO_2^-), и параметре антиоксидационог система заштите: каталаза (CAT), супероксид дисмутаза (SOD) и редуковани глутатион (GSH).

У тренутку жртвовања животиње, употребом гиљотине, животињи се узима крв искрвављењем. Из узете крви се издвајају серум, плазма и еритроцити. Из пуне крви би се одређивао ниво глукозе. Из узорка серума одређивали би се следећи параметри: укупни холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол, триглицериди, инсулин, укупни билирубин, аспартат аминотрансфераза (AST), аланинаминотрансфераза (ALT), гама глутамил трансфераза (γ GT) и C-реактивни протеин (CRP).

За процену системског редокс статуса, из узорка плазме мерили би смо ниво про-оксидационих параметара (TBARS-а, NO_2^- , O_2^- , H_2O_2), а у еритроцитима одређивали би параметре антиоксидационог система заштите: каталаза (CAT), супероксид дисмутаза (SOD) и редуковани глутатион (GSH).

Затим, оксидационо-инфламаторни маркери би се одређивали на следећи начин: PCR методом би одредили активност хепатичне глутатион пероксидазе (GPx), нуклеусног фактора-капа В (NF- κ B p65) и индуцибилне азот моноксид синетазе (iNOS), а ELISA методом концентрације интерлеукина-1 β и интерлеукина-6 (IL-1 β , IL-6) и тумор некрозис фактора алфа (TNF- α).

При експерименталном раду биће поштовани прописи о добробити лабораторијских животиња и правилник за рад са експерименталним животињама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, који су усклађени са европском директивом у овој области.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно објављене студије Soliman *et al.* у којој је праћен утицај хроничне примене оланзапина и арипипразола на настанак неалкохолне болести јетре на моделима *Wistar albino* пацова. За прорачун је

коришћен Т-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. Узимањем у обзир резултате наведене студије, укупан број експерименталних животиња је прорачунат на 96 (осам подгрупа, по 12 у животиња у свакој подгрупи). Имајући у виду могућност искључења неких експерименталних животиња из завршне анализе, укупан студијски узорак је утврђен на 96 експерименталних животиња.

2.7.6. Статистичка обрада података

За статистичку обраду резултата ће бити коришћен статистички програм *SPSS 22.0 for Windows*. За опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, користиће се: фреквенција, проценти, узорачка средња вредност, узорачка медијана, узорачка стандардна девијација, ранг и 95% интервали поверења. За испитивање разлика између група користиће се тестови једнофакторске и двофакторске анализе варијансе (*ANOVA*, *Kruskall-Wallis*) са одговарајућим *post-hoc* тестовима: *Bonferroni Scheffe'* или *Tukey* тест. За тестирање повезаности између параметара, у зависности од њихове природе, користиће се *Pearson*-ов или *Spearman*-ов коефицијент корелације.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Резултати ове студије би помогли у откривању потенцијалних механизма којима атипични антипсихотик оланзапин самостално или у комбинацији са протеинском дијетом утиче на настанак неалкохолне масне дегенерације јетре пацова. Студија ће детаљно разјаснити различите хепатотоксичне механизме оланзапина али и механизме који су укључени у патофизиологију настанка али и лечења неалкохолне болести јетре на анималном моделу.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Циљ овог истраживања је да испита ефекте примене оланзапина на настајање алкохолне цирозе јетре. Од изузетне важности, резултати ове студије би дали потенцијална превентивна и терапеутска решења у смањивању хепатотоксичних ефеката атипичних

антипсихотика која могу имати и клиничку примену обзиром на свеобухватност овог истраживања.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија.

Проф. др Владимир Јаковљевић поседује 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.

3.1 Компетентност ментора

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

1. Stojic I, Srejovic I, Zivkovic V, Jeremic N, Djuric M, Stevanovic A, Milanovic T, Djuric D, **Jakovljevic V**. The effects of verapamil and its combinations with glutamate and glycine on cardiodynamics, coronary flow and oxidative stress in isolated rat heart. *J Physiol Biochem*. 2017 Feb;73(1):141-153.
2. Milicic V, Zivkovic V, Jeremic N, Arsenijevic N, Djuric D, **Jakovljevic VLj**. Coronary flow and oxidative stress during local anaphylactic reaction in isolated mice heart: the role of nitric oxide (NO). *Mol Cell Biochem*. 2016 Jan;412(1-2):221-7.
3. Stanojevic D, **Jakovljevic V**, Barudic N, Zivkovic V, Srejovic I, Parezanovic Ilic K, Cubrilo D, Ahmetovic Z, Peric D, Rosic M, Radovanovic D, Djordjevic D. Overtraining does not induce oxidative stress and inflammation in blood and heart of rats. *Physiol Res*. 2016;65(1):81-90.
4. Bolevich S, Kogan AH, Zivkovic V, Djuric D, Novikov AA, Vorobyev SI, **Jakovljevic V**. Protective role of carbon dioxide (CO₂) in generation of reactive oxygen species. *Mol Cell Biochem*. 2016 Jan;411(1-2):317-30.
5. Nikolic T, Zivkovic V, Jevdjevic M, Djuric M, Srejovic I, Djuric D, Jeremic N, Djuric D, Bolevich S, **Jakovljevic V**. The effects of chronic administration of nandrolone decanoate on redox status in exercised rats. *Mol Cell Biochem*. 2016 Jan;411(1-2):95-105.
6. Jeremic N, Petkovic A, Srejovic I, Zivkovic V, Djuric D, **Jakovljevic V**. Effects of ischemia and omeprazole preconditioning on functional recovery of isolated rat heart. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015 Mar-Apr;30(2):266-75.

7. **Jakovljevic VLj, Djordjevic DZ, Djuric DM.** The effects of vitamin C and nitric oxide synthase inhibition on coronary flow and oxidative stress markers in isolated rat heart. *Gen Physiol Biophys.* 2011 Sep;30(3):293-300.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, председник;
2. **Проф. др Драгана Игњатовић Ристић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, члан;
3. **Проф. др Слободанка Митровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка анатомија*, члан;
4. **Доц. др Драган Васиљевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хигијена и екологија*, члан;
5. **Др. сци Весна Вучић**, научни саветник Центра изузетних вредности за истраживања исхране и метаболизма Института за медицинска истраживања у Београду, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Мирослав Митровић, 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 Мирослава Митровића, под називом **“Утицај протеинске дијете са или без омега-3 масних киселина на развој неалкохолне масне дегенерације јетре пацова индуковане оланзапином”** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*,
председник

Драган Миловановић

Проф. др Драгана Игњатовић Ристић, редовни професор Факултета медицинских
наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, члан

Драгана Игњатовић Ристић

Проф. др Слободанка Митровић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка анатомија*, члан

Слободанка Митровић

Доц. др Драган Васиљевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу за ужу научну област *Хигијена и екологија*, члан

Драган Васиљевић

Др. сци Весна Вучић, научни саветник Центра изузетних вредности за истраживања
исхране и метаболизма Института за медицинска истраживања у Београду, члан

Весна Вучић

У Крагујевцу, 12.12.2017. године