

ПРИЈАВА
ТЕМЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Име (име родитеља) и презиме: Jelena (Nikola) Radovanović
2. Студијски програм :Doktorske akademske studije
3. Школска година уписа на студијски програм :2015/2016
4. Број индекса: 4001/2015
5. Претходно образовање кандидата (основне и мастер студије):
Osnovne integrisane studije stomatologije, Stomatološki fakultet univerzitet u Beogradu, 2008-2014.
6. Радни наслов докторске дисертације: Genotoksičnost fluorida i antioksidativni efekat selena kod pasova.
7. Научне области које обухвата тема докторске дисертације : Dečija i preventivna stomatologija.
8. Контакти (телефон, мобилни телефон, e-mail); 065/4332 333;
jelenarad89@mail.com

Прилози:

- Образложење теме (научна област из које је тема, Предмет научног истраживања, основне хипотезе, циљ истраживања и очекиване резултате, методе истраживања и списак стручне литературе која ће се користити)
- Биографија кандидата
- Библиографија кандидата
- Изјава да предложеној тему кандидат није пријављивао на другој високошколској установи у земљи или иностранству
- Мишљење одговарајућих етичких комитета о етичким аспектима истраживања, уколико је предвиђено посебним прописима.

Подносилац пријаве

Radovanović Jelena

Jelena Radovanović

Jelenarad89@gmail.com

Broj indeksa:4001/2015

Stomatološki fakultet Univerzitet u Beogradu

IZJAVA

Ja, Jelena Radovanović, rođena 29.11.1989. u Beogradu, izjavljujem da predlog teme za izradu doktorske disertacije pod nazivom „Genotoksičnost fluorida i antioksidativni efekat selena kod pacova“ nisam prijavila na drugoj visokoškolskoj ustanovi u Republici Srbiji niti u inostranstvu, osim na Stomatološkom fakultetu Univerzitet u Beogradu.

Beograd 13.02.2019

Jelena Radovanović



Univerzitet u Beogradu
STOMATOLOŠKI FAKULTET
Beograd, Ulica dr Subotića br. 8, tel: 2685-288
e-mail: stomfak@rcub.bg.ac.rs web:
www.stomf.bg.ac.rs



ETIČKI ODBOR

BR-36/2

08-02-2019

Na molbu dr Jelene Radovanović, Etički odbor Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, na sednici održanoj dana 07.02.2019. godine, daje

SAGLASNOST

dr Jeleni Radovanović za sprovođenje istraživanja u okviru doktorske disertacije, pod nazivom:

„Genotoksičnost fluorida i antioksidativni efekat selena kod pacova“

i u druge svrhe se ne može koristiti.

Mentor: Doc. dr Zoran Mandinić.



PREDSEDNIK ETIČKOG ODBORA

[Signature]
/Doc. dr Nataša Nikolić Jakoba/

BIOGRAFIJA

podnosioca molbe

Ime i prezime: Jelena Radovanović

Datum i mesto rođenja: 29.11.1989. Beograd (Zvezdara)

Adresa stanovanja: Gandijeva 189/31 11070 Novi Beograd

Kontakt telefon: 065 4332 333

Email: jelenarad89@gmail.com

Obrazovanje

Srednja škola: Peta beogradska gimnazija 2004-2008

Dobitnik Vukove diplome.

Fakultet: Stomatološki fakultet Univerzitet u Beogradu 2008-2014, prosek 9,14.

Doktorske studije: Stomatološki fakultet univerzitet u Beogradu, upisane školske 2015/2016

Mentor: doc.dr Zoran Mandinić

Prosek 10,00.

Naučni radovi (autor): „Profilaktička primena nimesulida za kontrolu postoperativnog bola nakon hirurškog vađenja umnjaka“ (2012), Klinika za Oralnu hirurgiju, mentor prof. dr B. Brković.

PREDLOG TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

UVOD

Fluoridi su već dugo vremena prepoznati kao elementi koji su neophodni za razvoj zuba i kosti, tj njihovu adekvatnu mineralizaciju (Everett, 2011). S obzirom da je dokazano da fluoridi utiču na smanjenje karijesa, njihova upotreba u stomatologiji kao profilaktičkog sredstva je česta (Aoba i sar. ,2002).

Fluoridi su zastupljeni u slanoj i slatkoj vodi, zemlji, životinjama, biljkama. Ipak, voda za piće i pasta za zube su glavni izvori subhronične I hronične intoksikacije kod ljudi i životinja (Choubisa, 2002; W. Czarnowski, 1990).

Svetska zdravstvena organizacija je 1994. godine ukazala da prekomeran unos fluorida dovodi do fluoroze, što je rezultiralo velikim brojem studija koje se bave ovom temom. Prikazani su statistički značajni podaci , koji povezuju dnevni unos fluorida i nastanak fluoroze i koji mogu doprineti predviđanju potencijala za nastanak fluoroze (Mandinić i sar.2009; Pendrys, 2000).

Fluoridi ne oštećuju samo zube i kosti, već i brojne druge organe, kao što su jetra, slezina, bubrezi, reproduktivni sistem, ćelije krvi, mozak, prouzrokujući apoptozu ćelija (Ribeiro i Cardoso, 2017).

Poslednjih 65. godina se izvode različita istraživanja na eksperimentalnim životinjama kao što su pacovi, miševi, zečevi, ovce, I svinje kako bi se sagledao mehanizam delovanja fluorida na njihove organe, kao i stepen oštećenja koji prouzrokuju (Sharma i saradnici, 2017).

Reaktivne vrste kiseonika (RVK) mogu da prouzrokuju oštećenje tkiva na celularnom nivou modifikacijom proteina, lipida, DNK i time dovesti do ćelijske nekroze I apoptoze.

Neuravnotežena produkcija i eliminacija slobodnih radikala može dovesti do nastanka oksidativnog stresa. Slobodni radikali mogu biti eliminisani od strane nekoliko metaloenzima

(glutation peroksidaza, superoksid dizmutaza, itd), kao i pomoću ne-enzimskih antioksidativnih sistema (B karoten, vitamin C, selen, glutathion, selen, bilirubin itd.) (Palmieri i Sblendorio, 2007). Poslednjih godina velika važnost se pridaje analizi antioksidanata i oksidanata kako bi se razjasnila povezanost oksidativnog stresa i različitih autoimunih, kancerogenih i drugih oboljenja (Tvarijonaviciute i saradnici, 2018).

Većina istraživanja ističe da povišena koncentracija fluorida unetih u organizam dovodi do poremećaja parametara oksidativnog stresa, koji dalje prouzrokuju toksičnost različitih organa i slabost celokupnog organizma. Kada govorimo o parametrima oksidativnog stresa, fluoridi dovode do smanjenja SOD, katalaza, glutation peroksidaza, glutation reduktaza itd. Zapravo, fluoridi izazivaju toksičnost usled povećane aktivnosti ROS-a i nastanka oksidativnog stresa (Sharma, Singh, Verma, 2017).

Aktuelne teme koje se tiču toksičnosti fluorida govore da fluoridi izazivaju oštećenja DNK molekula (Trivedi i saradnici, 2008). Imajući u vidu da su ćelije konstantno izložene fluoridima putem vode, hrane, pasti za zube, aditiva kao i putem profesionalne administracije kod stomatologa, hronična izloženost fluoridima nije zanemarljiva (Shulman i Wells, 1997.). U literaturi su prikazani različiti rezultati koji govore o genotoksičnosti i citotoksičnosti fluorida, usled raznolikosti u pogledu vrste eksperimentalnih životinja, načinu i dužini ekspozicije, vrsti tkiva koja su uzorkovana kao i upotrebi različitih metoda za dijagnostiku oštećenja (Campos-Pereira i saradnici, 2017; Divya i saradnici, 2017.) Neophodna su nova istraživanja mehanizama genotoksičnosti i citotoksičnosti fluorida, radi procene rizika po ljudsku populaciju (Ribeiro, 2012). Testovi koji se najčešće koriste za detekciju genotoksičnosti su mikronukleosni test (MN), Kometa test, test hromozmske aberacije (CA), test lipidne peroksidacije (Manivannan i saradnici, 2013). Metoda elektroforeze pojedinačnih ćelija (engl. Single cell gel electrophoresis), popularno nazvana Kometa test (engl. Comet assay), omogućava pouzdanu, jednostavnu i senzitivnu detekciju DNK oštećenja sa uvidom u heterogenost odgovora analizirane grupe ćelija, što predstavlja i razlog njegove primene u okviru doktorske disertacije (Djelic i saradnici). Dokazano je da fluoridi izazivaju genotoksičnost različitih organa poput bubrega, jetre, mozga, ali u pojedinim radovima ističu da nisu indukovali apoptozu ćelija, niti oštećenje mitohondrija, što dovodi do zaključka da je neophodno povezati više tkiva u okviru disertacije (Campos-Pereira i saradnici, 2017; Guo Hua Song i saradnici, 2014; Dec i saradnici, 2017; Yaming Ge i saradnici, 2005).

Određen broj studija je ukazao da antioksidanti poput vitamina A, E, C, glutationa, selen i dr. ometaju delovanje slobodnih radikala, samim tim učestvuju u zaštiti organizma (Stawiarska i saradnici 2009) . Jedan od najefektnijih antioksidanata jeste selen. Prva biološka istraživanja koja su se ticala interakcije selen i fluorida datiraju iz vremena 80- tih godina 20. veka (Han, Yoon i Wu, 2006). Selen antagonistički deluje na visoke doze fluorida, omogućavajući njegovu eliminaciju iz organizma. Ujedno vrši reparaciju oštećenja prouzrokovanih slobodnim radikalima (Feng i saradnici, 2011). Dokazana su njegova pozitivna dejstva na organe eksperimentalnih životinja koji su prethodno bili izloženi različitim dozama fluorida (Ri-an Yu i saradnici, 2006; Miao I Zhang i saradnici, 2013; Zheng i saradnici, 2016).

Aktuelnost problematike u svetu

Najveći deo ljudske populacije fluoride konzumira preko vode za piće i jednim delom preko hrane (Czarnowski i Krechniak, 1990). U pojedinim zemljama se fluoridi dodaju u so i mleko (WHO 2011). Egzogeni izvori fluorida potiču uglavnom od industrije, pesticida, i fosfatne fertilizacije (Patil i saradnici, 2018). Optimalna doza fluorida u vodi za piće , koja je povezana sa maksimalnom zaštitom protiv zubnog karijesa i minimalnom mogućnošću za nastanak dentalne fluoroze iznosi 1 ppm (WHO 1994, 2002, 2006). Ekspozicija veće količine fluoride od 1 ppm tokom formiranja gleđi može dovesti do fluoroze (Pendrys 2000). Savremena istraživanja pokazuju da je učestalost fluoroze kod dece u porastu. Procenjuje se da je zabeleženo preko 10 miliona slučajeva pacijenata sa dentalnom i skeletnom fluorozom (Vulović , 2005; Patil i saradnici, 2018). Kao razlog se navodi povećana upotreba sredstava sa fluoridima poput pasti za zube i rastvora kod dece mlađeg uzrasta. Zbog toga je neophodna kontrola unosa fluorida kada je to moguće (James i saradnici, 1995). Pojedina istraživanja navode porast prevalencije fluoroze usred konzumacije određenih vrsta voća, povrća i žitarica koja su zalivana fluorisanom vodom tj koja su uzgajana na područjima u blizini izvora vode sa visokom dozom fluorida (Mandinić i saradnici 2009). Iz tog razloga su nepohodna nova istraživanja koja bi se bavila prevencijom fluoroze.

S obzirom da su mehanizmi nastanka oksidativnog stresa još uvek nepotpuno razjašnjeni, ova problematika je danas izuzetno aktuelna (Chouhan , 2008). Savremena eksperimentalna

istraživanja se bave različitim antioksidansima, kao elementima koji mogu dobiti redukciju oksidativnog stresa. Selen je prelazni element sa izuzetno velikim antioksidativnim potencijalom. Selen je važna komponenta određenih antioksidantnih proteina koji mogu da eliminišu višak slobodnih radikala (Beck, Handy i Levander, 2004). Eksperimenti sa životinjama su pokazali da selen smanjuje toksikaciju izazvanu fluoridima, tj da ima protektivno dejstvo (Bian i saradnici 2004). Selen vrši prevenciju oštećenja ćelijskih organela, oksidaciju proteina i lipida, oštećenja DNK. Ponaša kao antagonist fluoridima, vršeći njihovu eliminaciju iz tkiva i krvi, kao i reparaciju oštećenih tkiva (Swaran i saradnici, 2015). Ipak, tačan mehanizam delovanja selena na toksičnost izazvanu fluoridima, još uvek nije razjašnjen (Zhang i saradnici 2017).

Oblast istraživanja doktorske disertacije obuhvata uticaj fluorida na tkiva eksperimentalnih životinja, ispitivanje terapijskih i toksičnih efekata preko mehanizama oksidativnog stresa, ispitivanje antioksidativnog delovanja selena na toksične doze fluorida, stepen genotoksičnosti i citotoksičnosti kao i histološke promene na organima eksperimentalnih životinja. Istraživanje je od značaja sa aspekta javnog zdravlja, imajući u vidu široko rasprostranjenu upotrebu fluorida kao i visoku prevalencu fluoroze kako u nerazvijenim, tako i razvijenim zemljama.

Iz tih razloga, predlažemo temu:

“GENOTOKSIČNOST FLUORIDA I ANTIOKSIDATIVNI EFEKAT SELENA KOD PACOVA”

za izradu doktorske disertacije.

CILJ ISTRAŽIVANJA

U cilju istraživanja mehanizama toksičnosti fluorida kao i reparativnih mogućnosti selena na tkiva eksperimentalnih životinja, bilo bi neophodno:

- Kod životinja koje su preko vode za piće dobijale određene doze fluorida, mikrohemijskim ispitivanjima odrediti:
 1. Sadržaj fluorida u mekim tkivima (jetra, bubrezi, slezina, mozak, serum krvi)
 2. Sadržaj fluorida u kalcifikovanim tkivima (femur i zubi).
- Ispitati uticaj aplikacije određenih doza fluorida na parametre oksidativnog stresa:
 - prooksidativni parametri: nivo superoksid anjon radikala ($O_2^{\cdot-}$) i totalni oksidativni status (TOS),
 - parametri antioksidativne zaštite: totalni antioksidativni status (TAS), koncentracija ukupnih sulfhidrilnih grupa (-SH grupe), aktivnost superoksid-dismutaze (SOD), aktivnost enzima paraoksonaze (PON1)
 - prooksidativno-antioksidativni balans (PAB)
 - uznapredovali produkti oksidacije proteina (AOPP), dok će se koncentracija tiobarbiturna kiselina-reagujućih supstanci (TBARS) odrediti na spektrofotometru Cary60 UV-VIS (Agilent Technologies, USA) zbog koraka centrifugiranja i zagrevanja.
- Ispitati korelaciju između sadržaja fluorida u ispitivanim tkivima sa parametrima oksidativnog stresa u cilju razjašnjenja mehanizama toksičnih efekata fluorida.
- Ispitati stepen genotoksičnosti različite koncentracije fluorida na ispitivana tkiva.
- Ispitati koncentraciju mikroelemenata – bakra(Cu), cinka(Zn), gvožđa(Fe) i magnezijuma (Mg) u tkivima nakon ekspozicije eksperimentalnih životinja određenim dozama fluorida.
- Ispitati uticaj različitih koncentracija fluorida na histološke promene ispitivanih tkiva eksperimentalnih životinja.
- Ispitati uticaj selena na toksičnost fluorida u tkivima eksperimentalnih životinja.

MATERIJAL I METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

Eksperimentalni deo istraživanja bi se radio na Klinici za dečju i preventivnu stomatologiju Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Katedri za histologiju i embriologiju Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Katedri za Humanu genetiku Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu (Vojvode Stepe 450) na osnovu ugovora o naučnoistraživačkoj, stručnoj i poslovno-tehničkoj saradnji između Stomatološkog fakulteta u Beogradu i Farmaceutskog fakulteta u Beogradu koji zastupa dekan prof.dr Zorica Grujić (broj ugovora 787/2, zaključen 18.05.2015, godine u Beogradu).

Sva ispitivanja će se vršiti na mužjacima *Wistar Albino* pacovima, $n=35$, telesne mase 200-250 g. Tretiranje i žrtvovanje eksperimentalnih životinja će se obaviti na Farmaceutskom fakultetu u Beogradu. Tokom eksperimenta će biti korišćene koncentracije fluorida adekvatne niskim, optimalnim, srednje toksičnim i visoko toksičnim koncentracijama. Životinje će putem vode za piće *ad libitum* dobijati različite koncentracije fluorida.

- I** - kontrolna grupa ($n=5$) životinje koje nisu tretirane fluoridima
 - II** - F grupa ($n=5$) životinje će dobijati vodu za piće koja sadrži 10 ppm fluorida
 - III** - F grupa ($n=5$) životinje će dobijati vodu za piće koja sadrži 25 ppm fluorida
 - IV** - F grupa ($n=5$) životinje će dobijati vodu za piće koja sadrži 50 ppm fluorida
 - V** - F grupa ($n=5$) životinje će dobijati vodu za piće koja sadrži 75 ppm fluorida
 - VI** - F grupa ($n=5$) životinje će dobijati vodu za piće koja sadrži 100 ppm fluorida
 - VII** - F grupa ($n=5$) životinje će dobijati vodu za piće koja sadrži 150 ppm fluorida
- I 1,5mg/L selen**

- ❖ Nakon 28 dana, eksperimentalne životinje će biti žrtvovane ketaminom i ksilazinom. Žrtvovanim životinjama uzeće se organi sledeći : jetra, mozak, bubrezi, slezina, , serum, femur i zubi. Krv će biti izvađena intrakardijalnom punkcijom.

- ❖ Nakon pripreme homogenata tkiva u ispitivanim uzorcima jetre, slezine, bubrega, mozga i seruma, određiće se parametri oksidativnog stresa standardnim literaturnim metodama:
 - nivo superoksid anjon radikala ($O_2^{\cdot-}$)
 - totalni oksidativni status (TOS),
 - totalni antioksidativnog statusa (TAS)
 - koncentracija ukupnih sulfhidrilnih grupa (-SH grupe),
 - aktivnost superoksid-dismutaze (SOD),
 - aktivnost enzima paraoksonaze (PON1)
 - prooksidativno-antioksidativni balans (PAB)
 - uznapredovali produkti oksidacije proteina (AOPP).
- ❖ Određivanje sadržaja fluorida u svim ispitivanim uzorcima biće praćeno jon selektivnom elektrodom za fluoride (Orion 9609, Cambridge Mass, USA).
- ❖ Određivanje koncentracije mikroelemenata Cu, Zn, Fe, Mg iz rastvora razorenih uzoraka jetre, bubrega, mozga i slezine, zuba i femura metodom atomske apsorpcione spektrometrije (AAS) sa plamenom (Varian, SpektraAA 220, Mulgrave, Australija) ili elektrotermalnom atomizacijom (GTA 110, Varian, SpektraAA 220, Mulgrave, Australija) akreditovanim metodama.
- ❖ Određivanje stepena genotoksičnosti će se vršiti pomoću alkalnog Kometa testa (Singh I saradnici, 1988). Analiza će biti sprovedena na tkivima žrtvovanih eksperimentalnih životinja pomoću 250X epifluorescentnog mikroskopa (Leitz, Nemačka) i Comet Assay II sistemom za analizu slike (Perceptive Instruments Ltd., Suffolk, Velika Britanija).
- ❖ Određivanje histoloških promena putem hematoksilinskog I eozinskog bojenja u svim ispitivanim uzorcima.
- ❖ Statistička obrada podataka.

OČEKIVANI REZULTATI

U skladu sa postavljenim ciljevima, očekivani rezultati predložene doktorske disertacije će doprineti boljem razumevanju mehanizama toksičnosti fluorida. Rezultati ove studije bi objedinili parametre oksidativnog stresa, histološke promene, nivoe mikroelemenata i stepen genotoksičnosti usled subhronične ekspozicije fluoridima. Ispitivanje seleno kao antioksidanta i njegovog potencijalnog uticaja na smanjenje štetnog dejstva fluorida može biti od velike koristi za suzbijanje nastanka faktora rizika za fluorozu zuba.

LITERATURA

- Aoba T. and Fejerskov O: Dental fluorosis, chemistry and biology. *Crit Rev Oral Biol Med* 13(2): 155-170, (2002).
- Beck M.A., Handy J, Levander OA. Host nutritional status: the neglected virulence factor. *Trends Microbiol* ;12:417-3(2004).
- Bian JC, Cheng SM, Ye P. Selenium on fluoride induced experimental study on the protective effect in organism injury. *Chinese Journal of Control of Endemic Diseases* ;19(5):257-60(2004).
- Bonassi S., Znaor A., Ceppi M., Lando C., Chang W.P., Holland N., et al., An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans, *Carcinogenesis* 28, 625-631(2006).
- Campos-Pereira F.D., Lopes-Aguiar L., Renosto F.L. Nogueira G.A.S., Genotoxic effect and rat hepatocyte death occurred after oxidative stress induction and antioxidant gene downregulation caused by long term fluoride exposure; *Chemico-Biological Interactions* 264, 25-33(2017).
- Choubisa S.L., Status of fluorosis in animals, *Proc. Natl. Acad. Sci., India, Sect. B Biol. Sci.* (July–September) 82(3):331–339 (2012).
- Chouhan S. Effects of fluoride on the tissue oxidative stress and apoptosis in rats: Biochemical assays supported by IR spectroscopy data. *Toxicology* ;254:61-67(2008).
- Czarnowski W, Krechniak J. Fluoride in the urine, hair, and nails of a phosphate fertilizer workers. *Br J Ind Med* ;47:349–51(1990).
- Dec K, Łukomska A, Maciejewska D, Jakubczyk K, Baranowska-Bosiacka I, Chlubek D, Wąsik A and Gutowska I: The influence of fluorine on the disturbances of homeostasis in the central nervous system. *Biol Trace Elem Res* 177(2): 224-234,(2017).
- Everett ET: Fluoride's effects on the formation of teeth and bones, and the influence of genetics. *J Dent Res* 90(5): 552-560, (2011).
- Feng, P., Wei, J.R., Zhang, Z.G., Intervention of selenium on chronic fluorosis-induced injury of blood antioxidant capacity in rat. *Biol. Trace Elem. Res.* 144, 1024–1103, 2011.

Ge Y., Ning H., Wang S., Shanxi J.W.: Comet assay of DNA damage in brain cells of adult rats exposed to high fluoride and low iodine; *Fluoride* 38(3):209-214, (2005).

Guo Hua Song & Ji Ping Gao & Chun Fang Wang & Chao Yang Chen & Xiao Yan Yan & Min Guo & Yu Wang & Fu Bing Huang; Sodium fluoride induces apoptosis in the kidney of rats through caspase-mediated pathways and DNA damage, *J Physiol Biochem* 70:857–868(2014).

Han, B., Yoon, S.S., Wu, P.F., et al., Role of selenium in alteration of erythrocyte parameters in bovine fluorosis. *Asian Aust. J. Anim.* 19, 865–872, (2006).

James A. Lalumandi, R. Gary Rozier; The prevalence and risk factors of fluorosis among patients in a pediatric dental practice, *Pediatric Dentistry* - 17:1, (1995).

Keke Miao, Lei Zhang and authors, Intervention of selenium on apoptosis and Fas/FasL expressions in the liver of fluoride-exposed rats, *environmental toxicology and pharmacology* 36, 913–920, (2013).

Mandinic Z., Curcic M., Antonijevic B., Lekic C.P., Carevic M.: Relationship between fluoride intake in Serbian children living in two areas with different natural levels of fluorides and occurrence of dental fluorosis. *Food and Chemical Toxicology* 47 : 1080–1084, (2009).

Manivannan J a, Sonali Sinhab, Manosij Ghoshb, Anita Mukherjee; Evaluation of multi-endpoint assay to detect genotoxicity and oxidative stress in mice exposed to sodium fluoride; *Mutation Research* 751 : 59– 65(2013).

Palmieri B., Sblendorio V., Oxidative stress tests: overview on reliability and use, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2007; 11: 309-342

Ri-an YU and authors, Effects of Selenium and Zinc on Renal Oxidative Stress and Apoptosis Induced by Fluoride in Rats, *BIOMEDICAL AND ENVIRONMENTAL SCIENCES* 19, 439-444 (2006)

Patil M.M., Bhavana B. Lakhkar, Shailaja S. , Curse of Fluorosis; *The Indian Journal of Pediatrics* 85(5):375–383 (Maj 2018) <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2574-z>

Pendrys DG. Risk of enamel fluorosis in nonfluoridated and optimally fluoridated populations: considerations for the dental professional. *JADA* 131:746–55(2000).

Ribeiro D.A ,Cardoso C.M and aut. Fluoride induces apoptosis in mammalian cells :in vitro and in vivo studies. *ANTICANCER RESEARCH* 37: 4767-4777 (2017).

Ribeiro D.A., Quispe Yujra V., Pereira da Silva V.H., Rangel Claudio S., Estadella D., Barros Viana M., Fujiyama Oshima C.T.; Putative mechanisms of genotoxicity induced by fluoride: a comprehensive review; *Environ Sci Pollut Res* 24:15254–15259, (2017).

Ribeiro DA . Cytogenetic biomonitoring in oral mucosa cells following dental X-ray. *Dentomaxillofac Radiol* 41(3):181–184(2012).

Sharma D., Singh A., Verma K. and aut. Fluoride: a review of pre-clinical and clinical studies: *Environmental Toxicology and Pharmacology* 56 : 297–313, (2017).

Shulman JD, Wells LM , Acute fluoride toxicity from ingesting home-use dental products in children, birth to 6 years of age. *J Public Health Dent* 57:150–158(1997).

Stawiarska-Pie B., Paszczela A., Grucka-Mamczar E., Szaflarska-Stojko E., Birkner E., The effect of antioxidative vitamins A and E and coenzyme Q on the morphological picture of the lungs and pancreata of rats intoxicated with sodium fluoride, *Food and Chemical Toxicology* 47: 2544–2550 (2009).

Swaran J. S. FLORA , Megha M., Preventing Fluoride Toxicity with Selenium, chapter 18,(2015).

Trivedi N.J., Verma M.H. , Chinoy R.J., Amelioration by black tea of sodium fluoride-induced effects on DNA, RNA and protein contents of liver and kidney and on serum transaminase activities in swiss albino mice, *Fluoride* 41 (2008)

Tvarijonaviciute A. ,Aznar-Cayuela C., Rubio C.P. , Tecles F., Ceron J.J. , López-Jornet P., Salivary Antioxidant Status in Patients with Oral Lichen Planus: Correlation with Clinical Signs and Evolution during Treatment with Chamaemelum nobile, *Hindawi BioMed Research International* Volume 2018, Article ID 5187549, 5 pages <https://doi.org/10.1155/2018/5187549>

Vulović M. Preventivna stomatologija. Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu. *Elit Medica*, Beograd;(2005).

World Health Organization. Guidelines for Drinking-Water Quality, 4th ed. Geneva: WHO; p. 94–373(2011).

Xiangren Zheng and au. Molecular mechanism of brain impairment caused by drinking-acquired fluorosis and selenium intervention, *Environmental Toxicology and Pharmacology* 43 (2016) 134–139

Zhang Rui, Liao Qiu-xia, Ke Lu-lu, Ouyang Wei, Zhang Zi-guia, Zhejiang, People's, The molecular mechanisms of the renal injury in fluorosis induced by drinking water with a high fluoride ion content and effects of selenium intervention, Research report Fluoride 50 (1 Pt 2) 105–120 January-March (2017).

U Beogradu 30.01.2019.god.

**Podnosilac predloga teme za
izradu doktorske disertacije**

dr Jelena Radovanović

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU STOMATOLOŠKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Odlukom Nastavno-naučnog veća Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, donetoj na I redovnoj sednici održanoj 19. februara 2019. godine, imenovana je Komisija u sastavu: doc. dr Zoran Mandinić-predsednik, prof. dr Momir Carević, prof. dr Jelena Mandić, prof. dr Zorica Bulat, doc. dr Marijana Ćurčić za ocenu predloga teme doktorske disertacije dr Jelene Radovanović pod nazivom „*Genotoksičnost fluorida i antioksidativni efekat selen* *kod pacova*“. Na osnovu predloga komisije za naučno istraživački rad, čiji predlog je komisija za ocenu predloga teme doktorske disertacije uvažila, naziv teme doktorske disertacije se menja u sledeći: „*Antioksidativni efekat selen na genotoksičnost fluorida*“. Ciljevi, sadržaj i metodologija istraživanja ostaju bez promene.

Posle razmatranja priloženog materijala: obrazloženja teme, plana istraživanja, priložene bibliografije, kao i biografije kandidata podnosimo sledeći

IZVEŠTAJ SA PREDLOGOM

Dr Jelena Radovanović je rođena 29. Novembra 1989, godine u Beogradu gde je završila osnovnu školu. U Beogradu je završila Petu beogradsku gimnaziju, kao dobitnik Vukove diplome. Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je školske godine 2008/2009, a završila septembra 2014. godine sa prosečnom ocenom 9,16 (девет и 16/100) i ostvarila 360 ESPB. Nakon završetka studija, pripravnički staž je obavila na Stomatološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Decembra 2015. godine položila je stručni ispit za doktora stomatologije. Tokom studija bila je autor studentskog rada: „Profilaktička primena nimesulida za kontrolu postoperativnog bola nakon hirurškog vađenja umnjaka“ (2012), Klinika za Oralnu hirurgiju, mentor prof. dr Božidar Brković .

Za temu svoje doktorske disertacije dr Jelena Radovanović predlaže istraživanje iz oblasti ispitivanja mehanizama toksičnosti fluorida kao i zaštitnog efekta selen na razvoj oksidativnog stresa u tkivima eksperimentalnih životinja.

Fluoridi su već dugo vremena prepoznati kao elementi koji su neophodni za razvoj zuba i kosti, tj njihovu adekvatnu mineralizaciju. S obzirom da je dokazano da fluoridi utiču na smanjenje incidence karijesa, njihova upotreba kao profilaktičkog sredstva u stomatologiji je

česta. Voda za piće u endemskim fluorotičnim područjima i ingestija pasti za zube sa fluoridima predstavljaju glavne izvore izloženosti kod ljudi i životinja. Svetska zdravstvena organizacija je 1994. godine ukazala da prekomeran unos fluorida dovodi do fluoroze zuba i skeletne fluoroze, što je rezultiralo velikim brojem studija koje se bave ovom temom. Nadalje, najnovija istraživanja ukazuju da fluoridi ne oštećuju samo zube i kosti, već brojne organe, kao što su jetra, slezina, bubrezi, reproduktivni sistem, ćelije krvi, mozak, prouzrokujući apoptozu ćelija.

Literaturni podaci ističu da povišena koncentracija fluorida unetih u organizam dovodi do poremećaja parametara oksidativnog stresa, koji dalje prouzrokuju oštećenja različitih organa i moguću pojavu sistemske toksičnosti. Kada govorimo o parametrima oksidativnog stresa, fluoridi dovode do promene nivoa: superoksid anjon radikala (O_2^-), totalnog oksidativnog statusa (TOS), totalnog antioksidativnog statusa (TAS), koncentracije ukupnih sulfhidrilnih grupa (-SH grupe), aktivnosti superoksid-dismutaze (SOD), aktivnosti enzima paraoksonaze (PON1), prooksidativno-antioksidativnog balansa (PAB), produkti oksidacije proteina (AOPP). Zapravo, fluoridi izazivaju toksičnost usled povećane aktivnosti reaktivnih kiseoničnih vrsta (ROS-a) i nastanka oksidativnog stresa. S obzirom da mehanizmi nastanka oksidativnog stresa nisu još uvek u potpunosti razjašnjeni, ova problematika je danas izuzetno aktuelna.

Savremena eksperimentalna istraživanja se bave različitim antioksidansima, koji mogu doprineti redukciji oksidativnog stresa. Selen je prelazni element sa izuzetno velikim antioksidativnim potencijalom i važna komponenta određenih antioksidantnih proteina koji mogu da eliminišu višak slobodnih radikala. Eksperimentalna istraživanja su pokazala da selen delimično antagonizuje toksične efekte izazvane fluoridima, tj da ima protektivno dejstvo. Selen vrši prevenciju oštećenja ćelijskih organela, oksidaciju proteina i lipida, kao i oštećenja DNK. Ipak, tačan mehanizam zaštitnog delovanja selena na toksičnost izazvanu fluoridima, još uvek nije razjašnjen.

Treba naglasiti da su u literaturi prikazani različiti rezultati koji govore o stepenu genotoksičnosti. Usled raznolikosti u pogledu vrste eksperimentalnih životinja, načinu i dužini ekspozicije, vrsti tkiva koja su uzorkovana kao i upotrebi različitih metoda za dijagnostiku oštećenja, neophodna su nova istraživanja mehanizama genotoksičnosti fluorida, radi procene rizika po zdravlje ljudi. Metoda elektroforeze pojedinačnih ćelija (engl. *Single cell gel electrophoresis*), nazvana Kometa test (engl. *Comet assay*), omogućava pouzdanu, jednostavnu

detekciju DNK oštećenja sa uvidom u heterogenost odgovora analizirane grupe ćelija, što predstavlja i razlog njegove primene u okviru doktorske disertacije.

Predloženo istraživanje bi se sastojalo iz pet delova:

1) Kod životinja koje su preko vode za piće (*ad libitum*) dobijale rastuće doze fluorida, mikrohemijskim ispitivanjima odrediti:

1. **Koncentracija fluorida u mekim tkivima** (jetra, bubrezi, slezina, mozak, serum krvi)
2. **Koncentracija fluorida u kalcifikovanim tkivima** (femur i zubi).

Određivanje sadržaja fluorida u svim ispitivanim uzorcima biće praćeno jon selektivnom elektrodom za fluoride (Orion 9609, Cambridge Mass, USA).

2) **Ispitivanje uticaja primene određenih doza fluorida na parametre oksidativnog stresa:**

- prooksidativni parametri: nivo superoksid anjon radikala ($O_2^{\cdot-}$) i totalni oksidativni status (TOS),
- parametri antioksidativne zaštite: totalni antioksidativni status (TAS), koncentracija ukupnih sulfhidrilnih grupa (-SH grupe), aktivnost superoksid-dismutaze (SOD), aktivnost enzima paraoksonaze (PON1)
- prooksidativno-antioksidativni balans (PAB)
- uznapredovali produkti oksidacije proteina (AOPP)

3) **Ispitivanje stepena genotoksičnosti različitih koncentracija fluorida na ispitivana tkiva, kao i potencijalni antioksidativni efekat selen.**

- Određivanje stepena genotoksičnosti će se vršiti pomoću alkalnog Kometa testa. Analiza će biti sprovedena na tkivima žrtvovanih eksperimentalnih životinja pomoću 250X

epifluorescentnog mikroskopa (Leitz, Nemačka) i Comet Assay II sistemom za analizu slike (Perceptive Instruments Ltd., Suffolk, Velika Britanija).

4) Određivanje koncentracije mikroelemenata Cu, Zn, Fe, Mg

Određivanje koncentracije mikroelemenata iz rastvora razorenih uzoraka seruma, jetre, bubrega, mozga, slezine, femura i zuba će se vršiti metodom atomske apsorpcione spektrometrije (AAS) sa plamenom (Varian, SpektraAA 220, Mulgrave, Australija) ili elektrotermalnom atomizacijom (GTA 110, Varian, SpektraAA 220, Mulgrave, Australija).

5) Histološke analize

Histološkom analizom bi se ispitao uticaj fluorida na histološku strukturu ispitivanih tkiva eksperimentalnih životinja. Određivanje histoloških promena bi se vršilo putem hematoksilinskog i. eozinskog bojenja u svim ispitivanim uzorcima

Sva ispitivanja će se vršiti na mužjacima *Wistar Albino* pacovima, $n=35$, telesne mase 200-250 g. Tretiranje i žrtvovanje eksperimentalnih životinja će se obaviti na Farmaceutskom fakultetu u Beogradu. Tokom eksperimenta će biti korišćene koncentracije fluorida adekvatne niskim, optimalnim, srednje toksičnim i visoko toksičnim koncentracijama. Životinje će putem vode za piće *ad libitum* dobijati različite koncentracije fluorida.

- I** - kontrolna grupa ($n=5$) životinje koje nisu tretirane fluoridima
 - II** - F grupa ($n=5$) životinje će dobijati vodu za piće koja sadrži 10 ppm fluorida
 - III** - F grupa ($n=5$) životinje će dobijati vodu za piće koja sadrži 25 ppm fluorida
 - IV** - F grupa ($n=5$) životinje će dobijati vodu za piće koja sadrži 50 ppm fluorida
 - V** - F grupa ($n=5$) životinje će dobijati vodu za piće koja sadrži 75 ppm fluorida
 - VI** - F grupa ($n=5$) životinje će dobijati vodu za piće koja sadrži 100 ppm fluorida
 - VII** - F grupa ($n=5$) životinje će dobijati vodu za piće koja sadrži 150 ppm fluorida
- I 1,5mg/L selen**

- ❖ Nakon 28 dana, eksperimentalne životinje će biti žrtvovane ketaminom i ksilazinom. Nakon žrtvovanja biće uzeti sledeći organi :krv, jetra, bubrezi, mozak, slezina, femur i zubi. Krv će biti izvađena intrakardijalnom punkcijom.

U skladu sa postavljenim ciljevima, očekivani rezultati predložene doktorske disertacije će doprineti boljem razumevanju mehanizama toksičnosti fluorida. Rezultati ove studije bi objedinili parametre oksidativnog stresa, histološke promene, nivoe mikroelemenata i stepen genotoksičnosti usled subakutne ekspozicije fluoridima. Ispitivanje selena kao antioksidanta i njegovog potencijalnog uticaja na smanjenje štetnog dejstva fluorida može biti od velike koristi u kliničkoj praksi za suzbijanje nastanka faktora rizika za fluorozu zuba. Istraživanje je od značaja sa aspekta javnog zdravlja, imajući u vidu široko rasprostranjenu upotrebu fluorida kao i visoku prevalencu fluoroze kako u nerazvijenim, tako i razvijenim zemljama.

Za obavljanje istraživanja dobijena je saglasnost Etičkog odbora Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu (br.36/2 od 07.februara 2019. godine).

Zaključak

Cilj koji je kandidat postavio u predlogu teme doktorske disertacije aktuelan je i nedovoljno stručno i naučno obrađen. Predložena metodologija obećava kvalitetne rezultate istraživanja koji bi mogli biti od koristi kako sa naučnog tako i sa stručnog aspekta. Na osnovu priložene biografije kandidata, obrazloženja teme i plana istraživanja komisija je zaključila da su ispunjeni svi potrebni uslovi za izradu doktorske disertacije, pa predlažemo Nastavno-naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu da odobri izradu doktorske disertacije dr Jeleni Radovanović pod nazivom „**Antioksidativni efekat selena na genotoksičnost fluorida**“.

Predlog mentora doktorske disertacije

Kolegijum Klinike za dečju i preventivnu stomatologiju i Katedra za preventivnu stomatologiju Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu predložili su dr Zorana Mandinića, docenta Stomatološkog fakulteta u Beogradu za NO Kliničke stomatološke nauke: Preventivna i dečja stomatologija, za mentora i dr Biljanu Antonijević redovnog profesora sa Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Katedra za toksikologiju „Akademik Danilo Soldatović“ za komentora pri izradi doktorske disertacije dr Jelene Radovanović.

LITERATURA

1. Aoba T. and Fejerskov O: Dental fluorosis, chemistry and biology. *Crit Rev Oral Biol Med* 13(2): 155-170, (2002).
2. Beck M.A., Handy J, Levander OA. Host nutritional status: the neglected virulence factor. *Trends Microbiol* ;12:417-3(2004).
3. Bian JC, Cheng SM, Ye P. Selenium on fluoride induced experimental study on the protective effect in organism injury. *Chinese Journal of Control of Endemic Diseases* ;19(5):257-60(2004).
4. Bonassi S., Znaor A., Ceppi M., Lando C., Chang W.P., Holland N., et al., An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans, *Carcinogenesis* 28, 625-631(2006).
5. Campos-Pereira F.D., Lopes-Aguiar L., Renosto F.L. Nogueira G.A.S., Genotoxic effect and rat hepatocyte death occurred after oxidative stress induction and antioxidant gene downregulation caused by long term fluoride exposure; *Chemico-Biological Interactions* 264, 25-33(2017).
6. Choubisa S.L., Status of fluorosis in animals, *Proc. Natl. Acad. Sci., India, Sect. B Biol. Sci.* (July–September) 82(3):331–339 (2012).
7. Chouhan S. Effects of fluoride on the tissue oxidative stress and apoptosis in rats: Biochemical assays supported by IR spectroscopy data. *Toxicology* ;254:61-67(2008).
8. Czarnowski W, Krechniak J. Fluoride in the urine, hair, and nails of a phosphate fertilizer workers. *Br J Ind Med* ;47:349–51(1990).
9. Dec K, Łukomska A, Maciejewska D, Jakubczyk K, Baranowska-Bosiacka I, Chlubek D, Wąsik A and Gutowska I: The influence of fluorine on the disturbances of homeostasis in the central nervous system. *Biol Trace Elem Res* 177(2): 224-234,(2017).
10. Everett ET: Fluoride's effects on the formation of teeth and bones, and the influence of genetics. *J Dent Res* 90(5): 552-560, (2011).
11. Feng, P., Wei, J.R., Zhang, Z.G., Intervention of selenium on chronic fluorosis-induced injury of blood antioxidant capacity in rat. *Biol. Trace Elem. Res.* 144, 1024–1103, 2011.
12. Ge Y., Ning H., Wang S., Shanxi J.W.: Comet assay of DNA damage in brain cells of adult rats exposed to high fluoride and low iodine; *Fluoride* 38(3):209-214, (2005).
13. Guo Hua Song & Ji Ping Gao & Chun Fang Wang & Chao Yang Chen & Xiao Yan Yan & Min Guo & Yu Wang & Fu Bing Huang; Sodium fluoride induces apoptosis in the kidney of rats through caspase-mediated pathways and DNA damage, *J Physiol Biochem* 70:857–868(2014).

14. Han, B., Yoon, S.S., Wu, P.F., et al., Role of selenium in alteration of erythrocyte parameters in bovine fluorosis. *Asian Aust. J. Anim.* 19, 865–872, (2006).
15. James A. Lalumandi, R. Gary Rozier; The prevalence and risk factors of fluorosis among patients in a pediatric dental practice, *Pediatric Dentistry* - 17:1, (1995).
16. Keke Miao, Lei Zhang and authors, Intervention of selenium on apoptosis and Fas/FasL expressions in the liver of fluoride-exposed rats, *environmental toxicology and pharmacology* 36, 913–920, (2013).
17. Mandinic Z., Curcic M., Antonijevic B., Lekic C.P., Carevic M.: Relationship between fluoride intake in Serbian children living in two areas with different natural levels of fluorides and occurrence of dental fluorosis. *Food and Chemical Toxicology* 47 : 1080–1084, (2009).
18. Manivannan J a, Sonali Sinhab, Manosij Ghoshb, Anita Mukherjee; Evaluation of multi-endpoint assay to detect genotoxicity and oxidative stress in mice exposed to sodium fluoride; *Mutation Research* 751 : 59– 65(2013).
19. Palmieri B., Sblendorio V., Oxidative stress tests: overview onreliability and use, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2007; 11: 309-342
20. Ri-an YU and authors, Effects of Selenium and Zinc on Renal Oxidative Stress and Apoptosis Induced by Fluoride in Rats, *Biomedical and enviromental sciences* 19, 439-444 (2006)
21. Patil M.M., Bhavana B. Lakhkar, Shailaja S. , Curse of Fluorosis; *The Indian Journal of Pediatrics* 85(5):375–383 (Maj 2018) <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2574-z>
22. Pendrys DG. Risk of enamel fluorosis in nonfluoridated and optimally fluoridated populations: considerations for the dental professional. *JADA* 131:746–55(2000).
23. Ribeiro D.A ,Cardoso C.M and aut. Fluoride induces apoptosis in mammalian cells :in vitro and in vivo studies. *Anticancer Research* 37: 4767-4777 (2017).
24. Ribeiro D.A., Quispe Yujra V., Pereira da Silva V.H., Rangel Claudio S., Estadella D., Barros Viana M., Fujiyama Oshima C.T.; Putative mechanisms of genotoxicity induced by fluoride:a comprehensive review; *Environ Sci Pollut Res* 24:15254–15259, (2017).
25. Ribeiro DA . Cytogenetic biomonitoring in oral mucosa cells following dental X-ray. *Dentomaxillofac Radiol* 41(3):181–184(2012).
26. Sharma D., Singh A., Verma K. and aut. Fluoride: a review of pre-clinical and clinical studies: *Environmental Toxicology and Pharmacology* 56 : 297–313, (2017).
27. Shulman JD, Wells LM , Acute fluoride toxicity from ingesting home-use dental products in children, birth to 6 years of age. *J Public Health Dent* 57:150–158(1997).

28. Stawiarska-Pie B., Paszczela A., Grucka-Mamczar E., Szaflarska-Stojko E., Birkner E., The effect of antioxidative vitamins A and E and coenzyme Q on the morphological picture of the lungs and pancreata of rats intoxicated with sodium fluoride, *Food and Chemical Toxicology* 47: 2544–2550 (2009).
29. Swaran J. S. FLORA , Megha M., Preventing Fluoride Toxicity with Selenium, chapter 18,(2015).
30. Trivedi N.J., Verma M.H. , Chinoy R.J., Amelioration by black tea of sodium fluoride-induced effects on DNA, RNA and protein contents of liver and kidney and on serum transaminase activities in swiss albino mice, *Fluoride* 41 (2008)
31. Tvarijonaviciute A. ,Aznar-Cayuela C., Rubio C.P. , Tecles F., Ceron J.J. , López-Jornet P., Salivary Antioxidant Status in Patients with Oral Lichen Planus: Correlation with Clinical Signs and Evolution during Treatment with Chamaemelum nobile, *Hindawi BioMed Research International* Volume 2018, Article ID 5187549, 5 pages <https://doi.org/10.1155/2018/5187549>
32. Vulović M. Preventivna stomatologija. Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu. Elit Medica, Beograd;(2005).
33. World Health Organization. Guidelines for Drinking-Water Quality, 4th ed. Geneva: WHO; p. 94–373(2011).
34. Xiangren Zheng and au. Molecular mechanism of brain impairment caused bydrinking-acquired fluorosis and selenium intervention, *Environmental Toxicology and Pharmacology* 43 (2016) 134–139
35. Zhang Rui,Liao Qiu-xia, Ke Lu-lu, Ouyang Wei, Zhang Zi-guia, Zhejiang, People's, The molecular mechanisms of the renal injury in fluorosis induced by drinking water with a high fluoride ion content and effects of selenium intervention, *Research report Fluoride* 50 (1 Pt 2)105–120 January-March (2017).

REFERENCE MENTORA

Doc. dr Zoran Mandinić

1. Mandinic Z, Curcic M, Antonijevic B,Lekic CP,Carevic M. Relationship between fluoride intake in Serbian children living in two areas with different natural levels of fluorides and occurrence of dental fluorosis. *Food and Chemical Toxicology*, Volume 47, Issue 6, June 2009, Pages 1080-1084 **(M21)**
2. Mandinic Z, Curcic M, Antonijevic B, Carevic M., Mandic J, Djukic-Cosic D, Lekic C.P. Fluoride in drinking water and dental fluorosis. *Sci Total Environ* 2010; 408: 3507–3512. **(M21)**

3. Mandinić Z, Vulicevic RZ, Beloica M, Radović I, Mandić J, Carević M, Tekić J. The application of air abrasion in dentistry. Srp Arh Cel Lek. 2014 Jan-Feb;142(1-2):99-105. **(M 23)**

4. Vukovic A, Vukovic R, Markovic D, Soldatovic I, Mandinic Z, Beloica M, Stojan G. After-Hours Versus Office-Hours Dental Injuries in Children: Does Timing Influence Outcome? Clin Pediatr (Phila). 2016 Jan;55(1):29-35. doi: 10.1177/0009922815584214. . Epub 2015 Apr 29. PMID:25926667 **(M23)**

Antonijevic E, Mandinic Z, Curcic M, Djukic-Cosic D, Milicevic N, Ivanovic M, Carevic M, Antonijevic B. "Borderline" fluorotic region in Serbia: correlations among fluoride in drinking water, biomarkers of exposure and dental fluorosis in schoolchildren. Environ Geochem Health. 2015 Sep 30. DOI 10.1007/s10653-015-9769-x **(M21)**

U Beogradu,

26.02.2019.

Doc. dr Zoran Mandinić (Univerzitet u Beogradu-Stomatološki fakultet)

Prof. dr Momir Carević (Univerzitet u Beogradu-Stomatološki fakultet)

Prof. dr Jelena Mandić (Univerzitet u Beogradu-Stomatološki fakultet)

Prof. dr Zorica Bulat (Univerzitet u Beogradu- Farmaceutski fakultet)

Doc. dr Marijana Ćurčić (Univerzitet u Beogradu- Farmaceutski fakultet)

Na osnovu člana 53. Statuta Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Nastavno naučno veće Stomatološkog fakulteta, na V redovnoj sednici u školskoj 2018/19. godini, održanoj 09.04.2019. godine, donelo je sledeću

O D L U K U

Usvaja se pozitivan izveštaj stručne komisije za ocenu predloga teme doktorske disertacije **dr Jelene Radovanović**, pod korigovanim nazivom: **ANTIOKSIDATIVNI EFEKAT SELENA NA GENOTOKSIČNOST FLUORIDA.**

Utvrđuje se da kandidat može pristupiti radu na doktorskoj disertaciji pod korigovanim nazivom, pod uslovom da se sa izveštajem komisije i odlukom ovog Veća saglasi Veće naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu.

Za mentore kandidatu imenuju se doc. dr Zoran Mandinić i prof. dr Biljana Antonijević (Farmaceutski fakultet u Beogradu).

Odluku dostaviti:

- Veću naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu
- Imenovanom/oj,
- Mentorima (2),
- Veću,
- Odseku za nastavu,
- Pisarnici.

Referent kadrovskog odseka
Violeta Rastović

Dekan
Stomatološkog fakulteta

Prof. dr Aleksa Marković

**Стоматолошки факултет
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

(Број захтева)

26.02.2019.

Датум

Веће научних области медицинских наука

(Назив већа научне области коме се захтев упућује)

**Београд,
Студентски трг бр.1**

ЗАХТЕВ

**за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације и о
одређивању ментора**

Молимо да, сходно члану 48. ст. 5. тач. 4. Статута Универзитета у Београду ("Гласник
Универзитета", број 201. од 28.2.2018. године), дате сагласност на одлуку о теме докторске
дисертације:

Antioksidativni efekat selena na genotoksičnost fluorida
(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ: СТОМАТОЛОШКЕ НАУКЕ

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног од родитеља и презиме кандидата:

Jelena, Nikola, Radovanović

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

Stomatološki fakultet Univerzitet u Beogradu, osnovne integrisane studije

3. Година завршетка претходног нивоа студија **2014**

4. Година уписа на докторске студије:

2015/2016

5. Назив студијског програма докторских студија:

Базична и клиничка истраживања у стоматологији

Подаци о ментору

Име и презиме ментора:
Зоран Мандинић

Звање: доцент

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Mandinic Z, Curcic M, Antonijevic B, Lekic CP, Carevic M. Relationship between fluoride intake in Serbian children living in two areas with different natural levels of fluorides and occurrence of dental fluorosis. Food and Chemical Toxicology, Volume 47, Issue 6, June 2009, Pages 1080-1084 (M21)
2. Mandinic Z, Curcic M, Antonijevic B, Carevic M., Mandic J, Djukic-Cosic D, Lekic C.P. Fluoride in drinking water and dental fluorosis. Sci Total Environ 2010; 408: 3507–3512. (M21)
3. Mandinić Z, Vulicevic RZ, Beloica M, Radović I, Mandić J, Carević M, Tekić J. The application of air abrasion in dentistry. Srp Arh Cel Lek. 2014 Jan-Feb;142(1-2):99-105. (M 23)
4. Vukovic A, Vukovic R, Markovic D, Soldatovic I, Mandinic Z, Beloica M, Stojan G. After-Hours Versus Office-Hours Dental Injuries in Children: Does Timing Influence Outcome? Clin Pediatr (Phila). 2016 Jan;55(1):29-35. doi: 10.1177/0009922815584214. . Epub 2015 Apr 29. PMID:25926667 (M23)
5. Antonijevic E, Mandinic Z, Curcic M, Djukic-Cosic D, Milicevic N, Ivanovic M, Carevic M, Antonijevic B. "Borderline" fluorotic region in Serbia: correlations among fluoride in drinking water, biomarkers of exposure and dental fluorosis in schoolchildren. Environ Geochem Health. 2015 Sep 30. DOI 10.1007/s10653-015-9769-x (M21)

Обавештавамо вас да је

Наставно научно веће

(назив надлежног тела факултета)

на седници одржаној 19.02.2019 размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Алекса Марковић

Прилог:

- 1. Одлука Наставно-научног већа о прихватању теме и одређивању ментора,**
- 2. Извештај комисије о научној заснованости теме докторске дисертације.**

Напомена: Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми и у једном писаном примерку за архиви Универзитета

Година LIV, број 191, 24. мај 2016. године

Образац 3.

**Стоматолошки факултет
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

(Број захтева)

Датум

Веће научних области медицинских наука

(Назив већа научне области коме се захтев упућује)

**Београд,
Студентски трг бр.1**

ЗАХТЕВ

**за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације и о
одређивању ментора**

Молимо да, сходно члану 48. ст. 5. тач. 4. Статута Универзитета у Београду ("Гласник
Универзитета", број 201. од 28.2.2018. године), дате сагласност на одлуку о теме докторске
дисертације:

Антиоксидативни ефекат селена на генотоксичност флуорида

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ: СТОМАТОЛОШКЕ НАУКЕ

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног од родитеља и презиме кандидата:

Јелена, Никола Радовановић

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

Стоматолошки факултет Универзитета у Београду, основне интегрисане студије

3. Година завршетка претходног нивоа студија **2014**

4. Година уписа на докторске студије: **2015/2016**

5. Назив студијског програма докторских студија:

Базична и клиничка истраживања у стоматологији

Подаци о ментору

Име и презиме ментора:
Биљана Антонијевић

Звање:

Редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

- Antonijević E, Mandinić Z, Ćurčić M, Đukić-Čosić D, Milićević N, Ivanovic M, Carevic M, Antonijević B. "Borderline" fluorotic region in Serbia: correlations among fluoride in drinking water, biomarkers of exposure and dental fluorosis in schoolchildren. *Environ Geochem Health* 2016; 38(3): 885-896.
1. Mandinić Z, Ćurčić M, Antonijević B, Carevic M, Mandić J, Djukić-Cosić D, Lekić PC. Fluoride in drinking water and dental fluorosis. *Sci Total Environ* 2010; 408: 3507-3512.
2. Buha A, Antonijević B, Milovanović V, Janković S, Bulat Z, Matović V. Polychlorinated biphenyls as oxidative stress inducers in liver of subacutely exposed rats: Implication for dose-dependence toxicity and benchmark dose concept. *Environ Res* 2015; 136: 309-317.
3. Antonijević E, Kotur Stevuljević J, Musilek K, Kosvancova Andrea, Kuca K, Djukić-Cosić D, Spasojević Kalimanovska V, Antonijević B. Effect of six oximes on acutely anticholinesterase inhibitor induced oxidative stress in rat plasma and brain. *Arch Toxicol* 2018; 92(2):745-757.
4. Antonijević E, Musilek K, Kuca K, Djukić-Cosić D, Ćurčić M, Miladinović DC, Bulat Z, Antonijević B. DOSE-RESPONSE modeling of reactivating potency of oximes K027 and K203 against a direct acetylcholinesterase inhibitor in rat erythrocytes. *Food Chem Toxicol* 2018; 121: 224-230.
- 5.

Обавештавамо вас да је

Наставно научно веће

(назив надлежног тела факултета)

на седници одржаној 19.02.2019. размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Алекса Марковић

Прилог:

1. Одлука Наставно-научног већа о прихватању теме и одређивању ментора,
2. Извештај комисије о научној заснованости теме докторске дисертације.

Напомена: Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми и у једном писаном примерку за архиви Универзитета