

Факултет Фармацеутски

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

01 број 2258/1-1
(Број захтева)Већу научних области медицинских наука
(Назив већа научне области коме се захтев упућује)10.09.2026.
(Датум)**ЗАХТЕВ**

за давање сагласности на одлуке о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и о именовању комисије за одбрану

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 4. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 186/15-пречишћени текст и 189/16), дате сагласност на одлуку о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације:

КАНДИДАТ НИНА (БОРИСЛАВ) УМИЋЕВИЋ
(име, име једног од родитеља и презиме)

студент докторских студија на студијском програму ДОКТОРСКЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ, ФАРМАЦЕУТСКЕ НАУКЕ, ТОКСИКОЛОГИЈА

пријавио је докторску дисертацију под називом:

„Биомаркери ефеката органских растварача код запослених у индустрији обуће“

из научне области: ТОКСИКОЛОГИЈА

Универзитет је дана 07.06.2022.године својим актом под бр. 02-01 број 61206-2078/2-22 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

„Биомаркери ефеката органских растварача код запослених у индустрији обуће“

Име и презиме ментора : Др сц. Биљана Антонијевић, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет (Ужа научна област: Токсикологија)

Комисија за оцену докторске дисертације именована је на седници одржаној 14.05.2026.године одлуком факултета под бр. 01 бр.1115/2, у саставу:

Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
---------------------------------	-------	---------------	---------------------------------

1. Др сц. Данијела Ђукић-Ћосић, редовни професор, Универзитет у Београду — Фармацеутски факултет (Ужа научна област: Токсикологија), председник
2. Др сц. Петар Булат, редовни професор, Универзитет у Београду — Медицински факултет (Ужа научна област: Медицина рада)
3. Др сц. Милош Стојиљковић, редовни професор, Универзитет у Бањој Луци — Медицински факултет (Ужа научна област: Фармакологија и токсикологија)

Напомена: уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.

Датум стављања извештаја Комисије и докторске дисертације на увид јавности: 18.06.2026.године.

Наставно-научно веће факултета усвојило је извештај Комисије за оцену докторске дисертације наследници одржаној дана 10.09.2026.године.

Комисија за одбрану докторске дисертације именована је на седници одржаној 14.05.2026.године

одлуком факултета под бр. 01 број 1115/2, у саставу:

Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1. <u>Др сц. Данијела Ђукић-Ћосић, редовни професор, Универзитет у Београду — Фармацеутски факултет (Ужа научна област: Токсикологија), председник</u>			
2. <u>Др сц. Петар Булат, редовни професор, Универзитет у Београду — Медицински факултет (Ужа научна област: Медицина рада)</u>			
3. <u>Др сц. Милош Стојиљковић, редовни професор, Универзитет у Бањој Луци — Медицински факултет (Ужа научна област: Фармакологија и токсикологија)</u>			

Напомена: уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

- Прилози:
1. Одлука Наставно-научног већа о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и одлука о именовању Комисије за одбрану докторске дисертације
 2. Извештај Комисије о оцени докторске дисертације
 3. Примедбе на извештај Комисије о оцени докторске дисертације (уколико их је било) и мишљење Комисије о примедбама

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

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
11000 - БЕОГРАД
Ул. Војводе Степе 450.
01. број 2258/1
10.09.2026. године

На основу члана 28. Статута и предлога Комисије за последипломске студије – докторске студије, Наставно-научно веће Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета на седници одржаној 10.09.2026.године, донело је

О Д Л У К У

ПРИХВАТА СЕ позитиван извештај Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације, кандидата **дипл.фармације Умићевић Нина** под насловом: „**Биомаркери ефеката органских растварача код запослених у индустрији обуће**“ и упућује Већу научних области медицинских наука на усвајање, а по добијеној писаној сагласности одобрава јавна одбрана пред Комисијом у саставу:

1. Др сц. Данијела Ђукић-Ћосић, редовни професор, Универзитет у Београду — Фармацеутски факултет (Ужа научна област: Токсикологија), председник
2. Др сц. Петар Булат, редовни професор, Универзитет у Београду — Медицински факултет (Ужа научна област: Медицина рада)
3. Др сц. Милош Стојиљковић, редовни професор, Универзитет у Бањој Луци — Медицински факултет (Ужа научна област: Фармакологија и токсикологија)

Универзитет је дана 07.06.2022.године својим актом бр.: 02-01 бр: 61206-2078/2-22 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације.

Кандидат дипл. фарм. Нина Умићевић, објавила је резултате из ове докторске дисертације у два рада категорије M22 у међународним часописима са СЦИ листе:

1. **Umicevic, N., Kotur-Stevuljevic, J., Paleksic, V., Djukic-Cosic, D., Antonijevic Miljakovic, E., Buha Djordjevic, A., Curcic, M., Bulat, Z. and Antonijevic, B. (2022).** Liver function alterations among workers in the shoe industry due to combined low-level exposure to organic solvents. *Drug and Chemical Toxicology*, 45(4), 1907–1914.
IF (2022) = 2,8; Toxicology (82/106) M22
2. **Umićević, N., Kotur-Stevuljević, J., Baralić, K., Đukić-Ćosić, D., Antonijević Miljković, E., Buha Đorđević, A., Ćurčić, M., Bulat, Z. and Antonijević, B. (2024).** Increased oxidative stress in shoe industry workers with low-level exposure to a mixture of volatile organic compounds. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology / Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 75, 51–60.
IF (2022) = 2,3; Public, Environmental & Occupational Health (223/405) M22

Одлуку доставити: кандидату, Универзитету, члановима комисије, декану, секретару, продекану за последипломске студије, Одсеку за наставу и студентска питања, Одсеку

за правне и опште послове, пословном секретару, ментору и председнику Комисије за последипломске студије – докторске студије (Проф. др Биљана Антонијевић) и архиви.

**ПРЕДСЕДНИК
НАСТАВНО-НАУЧНОГ ВЕЋА
ФАРМАЦЕУТСКОГ
ФАКУЛТЕТА**

**Проф. др Наташа Богавац
Станојевић**

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ – ФАРМАЦЕУТСКОГ ФАКУЛТЕТА
КОМИСИЈИ ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ – ДОКТОРСКЕ СТУДИЈЕ

Наставно-научно веће Фармацеутског факултета, Универзитета у Београду, на седници одржаној 14.05.2026. године именовало је Комисију за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Нине Умићевић (одлука 01. број 1115/2), дипломираног фармацеута, студента докторских академских студија, модул Токсикологија, пријављене и одобрене за израду под насловом:

„Биомаркери ефеката органских растварача код запослених у индустрији обуће“

Ментор:

др сц. Биљана Антонијевић, редовни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

Комисија у саставу:

1. др сц. Данијела Ђукић-Ћосић, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
2. др сц. Петар Булат, редовни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет
3. др сц. Милош Стојиљковић, редовни професор, Универзитет у Бањој Луци – Медицински факултет

прегледала је приложену дисертацију и пратећу документацију и подноси Наставно-научном већу Фармацеутског факултета Универзитета у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација кандидата Нине Умићевић под насловом „Биомаркери ефеката органских растварача код запослених у индустрији обуће“ написана је јасно и прегледно. Дисертација обухвата истраживање раних биолошких ефеката професионалне изложености смешама органских растварача код запослених у индустрији обуће, уз примену сета биомаркера ефекта и *in silico* токсикогеномичке анализе.

Докторска дисертација је написана на 160 страна. У оквиру рада приказано је 66 табела, 5 слика и 483 библиографске јединице. Дисертација садржи следећа поглавља: Увод, Хипотеза и циљеви истраживања, Материјали и методе, Резултати истраживања, Дискусија, Закључци и Литература. На почетку дисертације приказани су сажети на српском и енглеском језику, кључне речи, научна област и ужа научна област, док се на крају налазе биографија аутора и потписане изјаве о ауторству, истовестности штампане и електронске верзије докторског рада и коришћењу докторске дисертације.

Уводно поглавље састоји се из шест тематских целина: (1) професионална изложеност органским растварачима, (2) токсичност органских растварања, (3) интеракције између растварања у смеси, (4) токсикологија смеше и процена комбиноване изложености, (5) механизми токсичности органских растварања и (6) биомаркери ефекта у процени раних биолошких промена код професионално изложених радника.

На почетку уводног дела дат је осврт на широку индустријску примену органских растварања, са посебним нагласком на индустрију обуће као радну средину у којој су запослени најчешће изложени комплексним смешама испарљивих органских једињења.

У наставку су обрађене најважније групе органских растварања присутне у радној средини, укључујући ароматичне, алифатичне и цикличне угљоводонике, алкоhole, кетоне, алдехиде, карбоксилне киселине и друга органска једињења. За појединачне растварање приказани су основни токсиколошки профили, циљни органи дејства и доминантни механизми токсичности.

Посебна пажња посвећена је интеракцијама између растварања у смеси, са освртом на токсикокинетичке и токсикодинамичке интеракције, укључујући конкуренцију за заједничке метаболичке путеве, инхибицију или индукцију ензима биотрансформације, нарочито ензимског система цитохрома *CYP2E1*, као и могућност појачања оксидативног и инфламаторног оптерећења. Размотрени су и савремени концепти процене кумулативне и комбиноване изложености, укључујући дозу, односно концентрациону адитивност, независно деловање, синергизам, потенцирање и антагонизам, као и примену еквивалента експозиције смеси.

У завршном делу уводног поглавља указано је на значај биомаркера ефекта у процени раних биолошких промена код професионално изложених радника. Обрађени су хематолошки биомаркери, биомаркери функције јетре, показатељи редокс статуса и биоелементи у редокс регулацији. Наглашено је да интегрисано праћење ових параметара може допринети препознавању раних, субклиничких и неспецифичних промена пре развоја клинички манифестних поремећаја, као и прецизнијој процени здравственог ризика у условима изложености реалним смешама органских растварања.

У поглављу **Хипотеза и циљеви истраживања** јасно је дефинисана полазна претпоставка да хронична професионална изложеност ниским концентрацијама смеше органских растварања код запослених у индустрији обуће може довести до мерљивих промена хематолошких,

биохемијских, редокс и молекуларних показатеља, чак и када концентрације појединачних растварача не прелазе дозвољене граничне вредности.

Хипотеза истраживања заснива се на претпоставци да смеше органских растварача могу изазвати ране и субклиничке биолошке ефекте путем заједничких механизма токсичности, укључујући оксидативни стрес, инфламацију и регулацију ћелијске смрти. У складу с тим, основни циљ дисертације био је да се испита токсични потенцијал смеше органских растварача код запослених у индустрији обуће применом интегрисаног приступа који обухвата процену професионалне изложености, анализу биомаркера ефекта и *in silico* токсикогеномичку анализу.

Циљеви истраживања обухватили су процену концентрација органских растварача у ваздуху радне средине и ризика од изложености смеши, анализу хематолошких, биохемијских, редокс параметара и концентрација биоелемената у биолошким узорцима, као и *in silico* анализу гена, мрежа интеракција, биолошких процеса, сигналних путева и обољења повезаних са испитиваним растварачима. Интеграцијом ових резултата омогућено је повезивање молекуларних механизма деловања смеше са мерљивим биолошким променама код професионално изложених радника.

У поглављу **Материјали и методе** детаљно су описани испитивана популација, критеријуми за укључивање и искључивање испитаника, процена професионалне изложености органским растварачима, узорковање и обрада биолошког материјала, лабораторијске методе за одређивање хематолошких, биохемијских и редокс параметара, одређивање концентрација биоелемената, израчунавање изведених индекса, методе коришћене за *in silico* токсикогеномичку анализу, као и статистичка обрада података.

Истраживање је спроведено у фабрици обуће „Спортек“ у Котор Вароши, Босна и Херцеговина, у две производне јединице, означене као погон А и погон Б, у којима су запослени током редовног осмочасовног радног времена били изложени смеши органских растварача коришћених у процесу производње обуће. У истраживање је укључен 71 здрав радник старости од 20 до 55 година, са најмање једном годином радног стажа у условима професионалне изложености органским растварачима. Испитивану групу чинило је 16 мушкараца запослених у Погону А и 55 жена запослених у Погону Б, док је контролну групу чинило 60 здравих испитаника, 30 мушкараца и 30 жена, запослених на административним пословима, без професионалне изложености хемијским агенсима.

У овом поглављу наведени су и критеријуми за искључивање из студије, који су обухватили хронична оболења, употребу терапије, трудноћу и статус бивших пушача. Сви испитаници били су информисани о циљевима истраживања и дали су писани информисани пристанак. Истраживање је спроведено у складу са етичким принципима дефинисаним у најновијем амандману Хелсиншке декларације и одобрено је од стране Етичког одбора за истраживања на људима и биолошком материјалу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци (одлука бр. 18/4.140/21), као и Етичког комитета за биомедицинска истраживања Фармацеутског факултета Универзитета у Београду (одлука бр. 249/1).

Процена професионалне изложености извршена је мерењем концентрација хемијских супстанци у ваздуху радне средине у обе производне јединице, у условима редовног рада технолошких капацитета. Мерења су спроведена помоћу преносног *FTIR* анализатора *GASMET Dx-4000*, а идентификација и квантификација појединачних компоненти вршене су инфрацрвеном спектрометријом. Укупна изложеност смеши органских растварача процењена је применом концепта еквивалента експозиције смеши (*Em*), на основу односа измерених концентрација појединачних растварача и њихових одговарајућих граничних вредности према различитим међународним и националним референтним системима. Као референтне вредности коришћене су препоручене границе изложености Националног института за безбедност и здравље на раду (*NIOSH REL*), дозвољене границе изложености Управе за безбедност и здравље на раду (*OSHA*

PEL), граничне вредности временски пондерисаног просека Америчке конференције владиних индустријских хигијеничара (ACGIH TLV-TWA), максимално дозвољене концентрације према немачкој DFG MAK комисији, као и граничне вредности изложености на радном месту прописане важећим правилницима Републике Србије и Републике Српске.

Узорци венске крви прикупљани су у јутарњим часовима, након ноћног гладовања, у оквиру редовних систематских прегледа испитаника.

Хематолошки параметри одређени су помоћу аутоматског хематолошког анализатора Sysmex XP-300 (Sysmex Corporation, Кобе, Јапан), у лабораторији Завода за медицину рада и спорта Републике Српске у Бањој Луци (Босна и Херцеговина), у складу са акредитованим лабораторијским процедурама. Хематолошки параметри обухватили су: број еритроцита (енг. *red blood cells*, RBC), хемоглобин (HGB), хематокрит (HCT), просечан волумен еритроцита (енг. *mean corpuscular volume*, MCV), просечан садржај хемоглобина у еритроциту (енг. *mean corpuscular hemoglobin*, MCH), просечна концентрација хемоглобина у 1L еритроцита (енг. *mean corpuscular hemoglobin concentration*, MCHC), расподела еритроцита по волумену (енг. *red cell distribution width*, RDW), број леукоцита (енг. *white blood cells*, WBC), апсолутни и релативни (процентуални) број лимфоцита (LYM# и LYM%), апсолутни и релативни број неутрофила (NEUT# и NEUT%), збирни апсолутни и релативни број моноцита, еозинофила и базофила (MXD# и MXD%), број тромбоцита (енг. *platelets*, PLT), просечан волумен тромбоцита (енг. *mean platelet volume*, MPV), тромбокрит (енг. *plateletcrit*, PCT), расподела тромбоцита по волумену (енг. *platelet distribution width*, PDW). Додатно је израчунат однос неутрофила и лимфоцита (NLR).

Биохемијски параметри одређени су помоћу семи-аутоматског анализатора Microlab-300 (ELITech Group, Puteaux, Француска), употребом комерцијалних реагенс-китова (Merck Millipore Corporation, Дармштадт, Немачка), применом стандардних спектрофотометријских метода, и обухватили су: укупни билирубин, директни билирубин, глукозу, уреу, креатинин, аспартат аминотрансферазу (AST), аланин аминотрансферазу (ALT) и гама-глутамилтрансферазу (GGT) и укупну концентрацију протеина у плазми.

Ради интегрисане процене функционалног стања јетре израчунати су скор ризика од оштећења јетре, De Ritis коефицијент, индекс односа аспартат аминотрансферазе и броја тромбоцита (APRI) и индекс хепатичне стеатозе (HSI). Ови индекси омогућили су додатну процену хепатоцелуларног оштећења, као и свеобухватније сагледавање субклиничких промена функције јетре код професионално изложених радника.

У циљу процене редокс статуса одређени су узапредовали продукти оксидације протеина (AOPP), супероксидни ањон-радикал ($O_2^{\bullet-}$), укупни оксидативни статус (TOS) и прооксидативно-антиоксидативни баланс (PAB), као и параметри антиоксидативне заштите: супероксид-дисмутаза (SOD), параоксоназа 1 (PON1), укупни антиоксидативни статус (TAS) и укупне сулфхидрилне групе (SH групе). Мерења су вршена у лабораторији Катедре за медицинску биохемију, Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета.

На основу наведених параметара формиран су изведени редокс индекси: индекс оксидативног стреса (OSI), прооксидативни скор, антиоксидативни скор и оксидативно-стресни скор, чиме је омогућена интегративна процена односа између прооксидативног оптерећења и антиоксидативне заштите.

Концентрације биоелемената, укључујући гвожђе (Fe), магнезијум (Mg), цинк (Zn), бакар (Cu) и манган (Mn), одређене су методом индуктивно спрегнуте плазме са оптичком емисионом спектрометријом (ICP-OES), на инструменту PerkinElmer Optima 8000, након одговарајуће припреме и минерализације узорака. Анализе биоелемената спроведене су у истраживачкој лабораторији Технолошког факултета Универзитета у Бањој Луци.

In silico токсикогеномичка анализа спроведена је коришћењем јавно доступних база података и биоинформатичких алата, укључујући *Comparative Toxicogenomics Database*, *GeneMANIA* и *ToppGene Suite*. Анализа је изведена одвојено за раствараче идентификоване у Погону А и Погону Б, а обухватила је прикупљање података о интеракцијама растварача са генима, идентификацију заједничких гена, анализу мрежа интеракција, функционалну анализу биолошких процеса, молекуларних функција, ћелијских компоненти, сигналних путева и болести, као и посебну анализу гена повезаних са хепатотоксичношћу и хематотоксичношћу.

У делу који се односи на статистичку обраду података наведено је да је анализа извршена коришћењем софтверског пакета *IBM SPSS Statistics*, верзија 25.0. Нормалност дистрибуције испитана је *Shapiro–Wilk* и *Kolmogorov–Smirnov* тестом. У зависности од расподеле података коришћени су одговарајући параметријски и непараметријски тестови, χ^2 тест, *Spearman*-ова корелациона анализа и бинарна логистичка регресиона анализа. Вредности $p < 0,05$ сматране су статистички значајним.

У поглављу **Резултати истраживања** табеларно и графички приказани су оригинални резултати добијени у истраживању. Дат је детаљан приказ резултата процене професионалне изложености органским растварачима у производним погонима А и Б, укључујући концентрације појединачних растварача у ваздуху радне средине и процену укупне изложености смеси применом еквивалента експозиције. Приказани су резултати хематолошких, биохемијских и редокс параметара, концентрација биоелемената, као и изведених индекса функције јетре и редокс статуса код професионално изложених радника и контролних испитаника. Посебно су приказани резултати анализа према пушачком статусу и дужини професионалне изложености. У овом поглављу приказани су и резултати логистичке регресионе анализе и корелационе анализе, као и резултати *in silico* токсикогеномичке анализе, усмерени на идентификацију гена, биолошких процеса, молекуларних функција, сигналних путева и болести повезаних са испитиваним смешама органских растварача.

У поглављу **Дискусија** приказана је детаљна анализа добијених резултата ове дисертације у контексту доступних литературних података. Дискутовани су резултати процене професионалне изложености, промене хематолошких и биохемијских показатеља, биомаркера функције јетре, редокс статуса и биоелемената, као и њихов значај у процени раних биолошких ефеката код радника изложених смешама органских растварача. Посебно су размотрени резултати изведених индекса, укључујући индексе функције јетре и интегративне редокс индексе, као и налази логистичке регресије и корелационе анализе. Резултати *in silico* токсикогеномичке анализе дискутовани су у циљу појашњења могућих молекуларних механизма токсичности смеша органских растварача.

У поглављу **Закључци** изнесени су релевантни закључци који произилазе из резултата спроведеног истраживања и њихове анализе, посебно у погледу процене професионалне изложености смешама органских растварача, идентификације раних биолошких ефеката, значаја биомаркера ефекта и могућих молекуларних механизма токсичности. Закључци указују на значај интегрисаног приступа који обухвата мерење изложености, анализу биолошких показатеља и *in silico* токсикогеномичку анализу у процени здравственог ризика код запослених у индустрији обуће.

У поглављу **Литература** наведене су референце које су коришћене током израде ове докторске дисертације.

Б. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

У поглављу **Резултати истраживања** приказани су оригинални резултати који се односе на опште карактеристике испитиване популације, концентрације органских растварача у радној атмосфери, процену еквивалента експозиције смеши, хематолошке и биохемијске параметре, индексе функције јетре, параметре редокс статуса, концентрације биоелемената, утицај пушачког статуса и дужине професионалне изложености, корелационе анализе, логистичке регресионе моделе и резултате *in silico* токсикогеномичке анализе.

У првом делу резултата приказане су опште карактеристике професионално изложених радника и контролних испитаника. Испитаници запослени у производном погону А били су мушког пола, док су у производном погону Б биле запослене раднице. Изложене и контролне групе биле су добро упоредиве према старости, индексу телесне масе и пушачком статусу, што омогућава поузданије сагледавање разлика повезаних са професионалном изложеношћу органским растварачима.

У наставку су приказани резултати мерења органских растварача у радној атмосфери производних погона А и Б. У погону А одређени су циклохексан, толуен, стирен, ацеталдехид, метанска и ацетатна киселина, формалдехид, етанол, бутанол, ацетон, изопропанол, метил-етил-кетон и метил-изобутил-кетон, док су *m*-ксилен, *o*-ксилен, *n*-хексан, *n*-хептан, диметил-сулфид и диметил-дисулфид били испод границе детекције. У погону Б детектовани су *m*-ксилен, *o*-ксилен, *n*-хексан, *n*-хептан, циклохексан, толуен, ацеталдехид, метанска и ацетатна киселина, етанол, ацетон, изопропанол, метил-етил-кетон, метил-изобутил-кетон, диметил-сулфид и диметил-дисулфид, док стирен, формалдехид и бутанол нису детектовани.

Све измерене концентрације појединачних растварача у оба погона биле су испод прописаних граничних вредности професионалне изложености. Међутим, процена комбиноване изложености применом еквивалента експозиције смеши показала је да збирни показатељи изложености у оба погона према појединим референтним системима прелазе вредност 1. У погону А највиша вредност добијена је према *NIOSH* критеријуму, где је *Em* износио 8,77, док су вредности веће од 1 утврђене и према *ACGIH* критеријуму, немачком *MAK*-у и правилнику Републике Србије. У погону Б вредности *Em* прелазиле су 1 према *NIOSH* и *ACGIH* критеријумима. Ови налази указују на нужност сагледавања комбиноване изложености органским растварачима.

У оквиру хематолошких анализа, код радника није било значајних разлика у укупном броју *WBC*, *RBC*, концентрацији *HGB*, *HCT*, броју *PLT* и релативним вредностима леукоцитних субпопулација у односу на контролну групу. Ипак, уочене су значајне промене еритроцитних индекса: вредности *MCV* биле су ниже, а *MCHC* више код изложених радника. Додатно, апсолутни број *NEUT#* био је значајно нижи код изложених радника. Код радница су забележене суптилне, али значајне промене еритроцитне линије, првенствено ниже вредности *HCT* и више вредности *MCHC*, док је у тромбоцитној линији утврђен пораст *PCT*.

Логистичка регресиона анализа додатно је потврдила значај ових налаза. Код радника су *MCV* и *MCHC* били значајно повезани са професионалном изложеношћу у униваријантном моделу, док је *MCHC* задржао независни предиктивни значај у мултиваријантном моделу. Код радница су *HCT* и *MCV* били значајни униваријантни предиктори, док је *HCT* остао независан предиктор професионалне изложености. Укупно посматрано, хематолошки налази не указују на изражене поремећаје крвне слике, али указују на ране, селективне и субклиничке промене хематолошког профила код професионално изложених испитаника.

Биохемијски резултати показали су промене које се првенствено односе на показатеље функције јетре. Код радника су вредности укупног и директног билирубина, *AST*, *GGT* и укупних протеина биле значајно више у односу на контролну групу, док је активност *ALT* била виша, али без статистичке значајности. Код радника су забележене више вредности укупног и директног билирубина, глукозе, урее, *AST*, *GGT* и укупних протеина, уз ниже вредности креатинина. Анализа вредности изнад референтних интервала показала је да су одступања биохемијских параметара била израженија код радника, при чему су код дела изложених радника вредности *ALT* и *GGT* достигале и до три пута више вредности од горње референтне границе.

Посебно су анализирани индекси функције јетре: *Z*-скор оштећења јетре, *De Ritis* коефицијент, *APRI* индекс и *HSI*. Код радника су вредности *Z*-скора оштећења јетре и *APRI* индекса биле значајно више у односу на контролну групу, док *AST/ALT* однос и *HSI* нису показали значајне разлике. Код радника су *Z*-скор оштећења јетре, *AST/ALT* однос и *APRI* индекс били значајно виши, док је *HSI* показивао гранични тренд. У логистичким регресионим моделима *Z*-скор оштећења јетре се код оба пола издвојио као независан предиктор професионалне изложености. Овај налаз посебно истиче вредност интегративних индекса у препознавању раних хепатотоксичних ефеката у условима изложености смешама органских растварача.

Један од најизраженијих налаза дисертације односи се на параметре редокс статуса. Код радника је утврђен помак редокс равнотеже ка прооксидативном статусу, са значајно вишим вредностима $O_2^{\bullet-}$, *TOS* и *PAB*. Истовремено су забележене више вредности *SOD* и укупних *SH* група, што указује на активацију појединих компоненти антиоксидативног одговора. Интегрисани редокс индекси, укључујући *OSI*, прооксидативни скор, антиоксидативни скор и оксидативно-стресни скор, били су значајно виши код изложених радника, потврђујући поремећај редокс хомеостазе. Код радника је поремећај редокс статуса био још израженији. Вредности *AOPP*, $O_2^{\bullet-}$, *TOS* и *PAB* биле су значајно више у односу на контроле, што указује на повећано оксидативно оптерећење и оксидативну модификацију биомолекула. Активност *SOD*, вредности *TAS* и укупних *SH* група такође су биле више, док је активност *PON1* била значајно нижа. Сви интегрисани редокс индекси били су значајно повишени код изложених радника, чиме је потврђена доминација прооксидативног обрасца.

Логистичка регресиона анализа додатно је указала на предиктивни значај редокс параметара. Код радника су $O_2^{\bullet-}$, *TOS*, *PAB*, *SOD* и укупне *SH* групе били значајни униваријантни предиктори, док су *PAB* и *SOD* задржали независни значај у мултиваријантном моделу. Код радника су *AOPP*, *TOS*, *TAS*, *SOD* и *PON1* били значајни униваријантни предиктори, а *AOPP* и *SOD* су остали независни предиктори професионалне изложености. Посебно су се издвојили интегрисани редокс индекси: *OSI* и антиоксидативни скор код оба пола остали су независни предиктори професионалне изложености. Ови резултати потврђују да оксидативни стрес представља један од кључних раних биолошких ефеката изложености смешама органских растварача.

У оквиру анализе биоелемената утврђене су промене које додатно указују на поремећај редокс и метаболичке хомеостазе. Код радника су концентрације *Fe* и *Mg* биле значајно више, док је концентрација *Cu* била значајно нижа у односу на контролну групу. Код радника су утврђене више вредности *Fe*, уз ниже концентрације *Mg*, *Zn* и *Cu*. Концентрација *Mn* у узорцима изложених радника и радница била је испод границе детекције. У логистичким регресионим моделима *Mg* је код радника задржао независни предиктивни значај, док код радница ниједан биоелемент није остао независан предиктор након мултиваријантне анализе. Најдоследнији налаз у обе изложене групе био је пораст *Fe* и снижење *Cu*, што може имати значај у контексту оксидативног стреса и антиоксидативне заштите.

У наставку резултата анализиран је утицај пушачког статуса. Стратификација је показала да се основни обрасци хематолошких, биохемијских, редокс и промена концентрације биоелемената, углавном одржавају и након поделе испитаника на пушаче и непушаче. Код радника су повишене

вредности *МНС*, директног билирубина, *AST*, укупних протеина, *Z*-скора оштећења јетре, као и промене редокс параметара, биле присутне у оба пушачка страта. Код радница су снижене вредности *HCT*, повишени билирубин, укупни протеини, *Z*-скор оштећења јетре и поремећаји редокс статуса такође регистровани и код радница пушача и непушача. Иако је пушачки статус модификовао поједине параметре, нарочито део биохемијског профила код радница и *PAB* код радника, није у потпуности објашњавао разлике између изложених и контролних група.

Анализа према дужини професионалне изложености показала је да радни стаж није био значајно повезан са већином хематолошких и биохемијских параметара, нити са концентрацијама биоелемената. Најважније разлике односиле су се на редокс статус. Код радника су вредности $O_2^{\bullet-}$ биле више код особа са дужим радним стажом. Код радница су разлике биле израженије: раднице са стажом од 5 година и више имале су више вредности $O_2^{\bullet-}$, прооксидативног скорa и оксидативно-стресног скорa, уз ниже вредности *SOD* и антиоксидативног скорa. Ови налази указују да дуже трајање професионалне изложености може бити повезано са појачаним прооксидативним оптерећењем, нарочито код радница.

Корелационе анализе додатно су повезале налазе редокс статуса, биохемијских параметара и биоелемената. Код радника су прооксидативни параметри били повезани са показатељима функције јетре и метаболизма глукозе: *TOS* је позитивно корелирао са *AST*, *ALT* и *GGT*, док је *OSI* био повезан са глукозом, *ALT* и *APRI* индексом. Код радница су редокс параметри били повезани са билирубинским метаболизмом, *ALT*, *HSI* индексом и дужином радног стажа. Посебно је значајан налаз да су године радног стажа код радница биле позитивно повезане са $O_2^{\bullet-}$, прооксидативним и оксидативно-стресним скором, а негативно са антиоксидативним скором и укупним *SH* групама. Ови резултати потврђују међусобну повезаност трајања изложености, оксидативног стреса и раних биохемијских промена.

У завршном делу резултата приказана је *in silico* токсикогеномичка анализа органских растварача идентификованих у погонима А и Б. Код растварача присутних у погону А идентификовани су заједнички гени *CASP3*, *CXCL8*, *HMOX1* и *MAPK1*. Функционална анализа указала је на процесе повезане са одговором на реактивне врсте кисеоника (*ROS*), инфламаторном сигнализацијом, регулацијом миграције леукоцита и ћелијском смрћу. Анализа збирног скупа гена додатно је издвојила регулацију програмиране ћелијске смрти, апоптотске процесе, међућелијску сигнализацију, метаболизам, *VEGFA-VEGFR2* сигнализацију, интерлеукинску сигнализацију и путеве повезане са карциногенезом.

У оквиру анализе хепатотоксичности за погон А издвојени су гени *CAT*, *GSTP1*, *HMOX1*, *IL1B*, *IL6*, *PTGS2* и *TNF*, који упућују на механизме антиоксидативне одбране, оксидативног стреса, инфламаторног одговора и регулације ћелијског оштећења. Сигнални путеви укључивали су *Nrf2*-посредоване одговоре, *NF-κB* сигнализацију и интерлеукинску сигнализацију, што је у складу са експериментално добијеним налазима о променама биомаркера функције јетре и редокс статуса. У анализи хематотоксичности за погон А издвојени су *IL1B* и *PTGS2*, док је збирни скуп гена указао на хематопоезу, активацију ћелија, регулацију имунског одговора и апоптозу.

Код растварача присутних у погону Б идентификовани су заједнички гени *CXCL8*, *CYP1A1*, *CYP2E1* и *HMOX1*. Функционална анализа ових гена указала је на оксидоредуктазну и монооксигеназну активност, везивање за хем, метаболизам угљоводоника, *P450* епоксигеназни пут, хидроксилацију липида, митохондријску мембрану и мембрану ендоплазматског ретикулума. Посебно је значајан *CYP2E1*, који је у анализи хепатотоксичности и хематотоксичности за погон Б издвојен као заједнички ген, имајући у виду његову улогу у оксидативном метаболизму органских растварача, биотрансформацији ксенобиотика и стварању *ROS*.

Укупно посматрано, резултати *in silico* анализе допунили су експерименталне налазе и омогућили шири увид у могуће молекуларне механизме деловања меша органских растварача. Код погона

А издвојени су гени и путеви повезани са оксидативним стресом, инфламацијом, регулацијом ћелијске смрти, хепатотоксичношћу и хематотоксичношћу, док су код погона Б посебно истакнути *CYP*-посредована биотрансформација, оксидоредуктазна активност, митохондријско-ендоплазматске компоненте и метаболизам ксенобиотика.

Приказани резултати указују да је професионална изложеност смешама органских растварача у индустрији обуће повезана са раним, субклиничким променама хематолошких, биохемијских и редокс показатеља, као и са променама хомеостазе биоелемената, чак и у условима када концентрације појединачних растварача не прелазе прописане граничне вредности. Интеграција података о изложености, биомаркера ефекта, резултата корелационих и регресионих анализа и налаза *in silico* токсикогеномичке анализе, омогућила је свеобухватније сагледавање потенцијалних механизма токсичности смеша органских растварача и идентификацију показатеља од значаја за процену здравственог ризика код професионално изложених радника.

В. УПОРЕДНА АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ СА ПОДАЦИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

В.1. Процена професионалне изложености смеши органских растварача

Резултати ове докторске дисертације показали су да професионална изложеност органским растварачима у индустрији обуће представља комплексну комбиновану изложеност смешама испарљивих органских једињења, при чему су квалитативни и квантитативни састав смеше зависили од технолошког процеса и радног окружења. У оба производна погона концентрације појединачних органских растварача биле су унутар дозвољених граничних вредности професионалне изложености према релевантним регулаторним критеријумима. Међутим, процена еквивалента експозиције смеши показала је да су збирне вредности *Em* у оба погона према појединим критеријумима прелазиле референтну вредност 1, упркос одсуству појединачних прекорачења.

Посебно изражено кумулативно оптерећење регистровано је у производном погону А, гдје је вредност *Em* према *NIOSH* критеријумима износила приближно 9, док су вредности веће од 1 утврђене и према другим регулаторним критеријумима. У производном погону Б вредности *Em* биле су ниже, али су према *NIOSH* и *ACGIH* критеријумима такође прелазиле референтну вредност. Ови налази потврђују да процена професионалног ризика заснована искључиво на концентрацијама појединачних растварача може потценити стварни значај комбиноване изложености хемијским смешама (Meek и сар., 2011; *ACGIH*, 2024).

Ови налази су у складу са савременим концептима процене комбиноване изложености, према којима истовремена експозиција већем броју хемикалија може имати биолошки значај чак и када појединачне компоненте не прелазе сопствене граничне вредности. Истовремено, *Em* индекс представља регулаторну апроксимацију засновану на моделу адитивног деловања и не обухвата у потпуности могуће интеракције између компоненти смеше (*ACGIH*, 2024).

Добијени резултати су у складу са литературним подацима који указују да изложеност смешама испарљивих органских једињења (енг. *volatile organic compounds, VOC*) може бити повезана са променама биомаркера ефекта чак и при релативно ниским или појединачно дозвољеним нивоима изложености, при чему се оксидативни стрес, метаболичка биоактивација и интеракције између компоненти смеше сматрају кључним механизмима токсичности (Chang и сар., 2013; Wahlang и сар., 2022; Liu и сар., 2023).

Резултати ове докторске дисертације потврђују значај интегрисане процене професионалне изложености смешама органских растварача и указују на ограничења приступа заснованог искључиво на појединачним граничним вредностима професионалне експозиције.

В.2. Хематолошки ефекти професионалне изложености смеши органских растварача

У оквиру Дискусије анализирани су хематолошки ефекти хроничне професионалне изложености смешама органских растварача код запослених у индустрији обуће, са посебним освртом на могуће субклиничке промене хематолошких параметара.

Добијени резултати показали су да професионална изложеност комплексним *VOC* смешама при концентрацијама које појединачно не прелазе дозвољене граничне вредности може бити повезана са селективним и субклиничким хематолошким променама. Код радника нису регистроване значајне разлике у укупном броју *WBC*, *RBC*, *HGB*, *HCT* и *PLT*, али су утврђене ниже вредности *MCV*, више вредности *MCHC* и нижи апсолутни број *NEUT#*. Код радница су забележене ниже вредности *HCT*, више вредности *MCHC* и *PCT*, уз очуване основне хематолошке параметре.

Овакви налази у складу су са студијама које показују да хронична професионална изложеност органским растварачима при ниским или дозвољеним концентрацијама чешће доводи до дискретних и линијски-специфичних промена него до манифестних цитопенија или изражене хематолошке супресије (Doherty и сар., 2017; Salem и сар., 2024; Zhuang и сар., 2024). Промене еритроцитних индекса могу бити повезане са оксидативним стресом, инфламаторним одговором и променама мембранске стабилности еритроцита (Becatti и сар., 2016; Orrico и сар., 2023), док нижи апсолутни број *NEUT#* може указивати на селективну осетљивост гранулоцитне лозе на дуготрајну хемијску експозицију (Sancini и сар., 2014).

Резултати логистичке регресионе анализе додатно су потврдили предиктивни значај појединих хематолошких параметара. Код радника се *MCHC* издвојио као независан предиктор професионалне изложености, док је код радница *HCT* задржао независни предиктивни значај. Ови налази указују да хронична изложеност смешама органских растварача пре доводи до суптилних промена морфолошких особина еритроцита и редистрибуције еритроцитне масе него до развоја изражене хематотоксичности.

Резултати ове докторске дисертације указују да професионална изложеност смешама органских растварача може бити повезана са раним и субклиничким хематолошким променама, које се првенствено манифестују кроз промене еритроцитних индекса и појединих леукоцитних параметара. Добијени налази указују да хематолошки одговор на хроничну *VOC* експозицију има претежно адаптивни карактер, али истовремено потврђују осетљивост хематолошких биомаркера за детекцију раних ефеката професионалне изложености.

В.3. Хепатотоксични ефекти професионалне изложености смеши органских растварача

У оквиру Дискусије анализирани су хепатотоксични ефекти професионалне изложености смешама органских растварача код запослених у индустрији обуће. Јетра представља један од главних циљних органа *VOC* експозиције због централне улоге у биотрансформацији ксенобиотика, при чему органски растварачи могу индуковати оксидативни стрес, поремећај функције цитохрома *P450*, митохондријску дисфункцију и инфламаторни одговор (Malaguarnera и сар., 2012; Lang и Beier, 2018; Wahlang и сар., 2023).

Код радника су регистроване значајно више вредности укупног и директног билирубина, *AST*, *GGT* и укупних протеина, док су код радница забележене више вредности укупног и директног билирубина, *AST*, *GGT*, глукозе, урее и укупних протеина, уз ниже вредности креатинина. Посебно је значајно да су код дела професионално изложених испитаника вредности појединих биомаркера функције јетре прелазиле референтне границе, што указује на стварна биохемијска одступања, а не само на померање дистрибуције вредности.

Добијени резултати су у складу са студијама које показују да професионална изложеност смешама може бити повезана са променама биомаркера функције јетре чак и при релативно ниским нивоима експозиције (Chang и сар., 2013; Grešner и сар., 2021). Истовремено, интензитет одговора вероватно зависи од састава смеше, трајања експозиције и индивидуалних метаболичких карактеристика (Beier и сар., 2025).

Посебан значај у овој дисертацији имају интегративни индекси функције јетре. Код радника су *Z*-скор оштећења јетре и *APRI* индекс били значајно виши у односу на контролну групу, док су код радница значајно више вредности показали *Z*-скор, *APRI* и *AST/ALT* однос. Логистичка регресиона анализа показала је да је *Z*-скор оштећења јетре код оба пола задржао независни предиктивни значај за професионалну изложеност. Овај налаз указује да интегративни индекси јетре могу имати већу осетљивост у препознавању раних и субклиничких хепатотоксичних промена од појединачних биохемијских параметара (Lin и сар., 2011; EASL, 2019).

Посебно је значајно да су директни билирубин код радника, односно *AST* и директни билирубин код радница, издвојени као независни предиктори професионалне изложености. Овакав образац указује на могући значај раних поремећаја хепатобилијарног транспорта и благог хепатоцелуларног одговора у условима дуготрајне изложености смешама органских растварача. Истовремено, одсуство значајних промена *HSI* индекса указује да регистроване промене пре одражавају ране функционалне поремећаје него развијене структурне промене јетре.

Укупно посматрано, резултати ове докторске дисертације указују да професионална изложеност смешама органских растварача може бити повезана са раним и субклиничким променама биомаркера функције јетре, чак и при концентрацијама појединачних растварача које не прелазе дозвољене граничне вредности професионалне експозиције. Посебан допринос дисертације огледа се у примени интегративних индекса јетре, који су показали већу осетљивост за идентификацију раних ефеката професионалне *VOC* експозиције од појединачних биохемијских показатеља.

В.4. Поремећаји редокс хомеостазе и хомеостазе биоелемената при професионалној изложености смешама органских растварача

У оквиру Дискусије посебно су анализирани поремећаји редокс хомеостазе и промене концентрација биоелемената код професионално изложених радника и радница, имајући у виду да се оксидативни стрес сматра једним од централних механизма токсичности органских растварача и њихових метаболита (Rahal и сар., 2014; Sies и Jones, 2020). Добијени резултати показали су да је хронична професионална изложеност смешама органских растварача била повезана са израженим помаком редокс равнотеже ка прооксидативном стању, упркос томе што су појединачне концентрације растварача биле испод дозвољених граничних вредности.

Код радника су најизраженије промене укључивале значајно више вредности $O_2^{\bullet-}$, укупног оксидативног статуса и прооксидативно-антиоксидативног баланса, што указује на појачану продукцију *ROS* и пораст укупног оксидативног оптерећења. Истовремено је регистрована повећана активност *SOD* и више вредности укупних *SH* група, што указује на активацију компензаторних антиоксидативних механизма. Значајно повећан индекс оксидативног стреса додатно је потврдио нето помак редокс равнотеже ка оксидативном стресу. Овакав образац у складу је са литературним подацима који показују да професионална изложеност *VOC* смешама може довести до активације оксидативног стреса, поремећаја редокс сигнализације и адаптивног антиоксидативног одговора (Cavallo и сар., 2021; Ogbodo и сар., 2024; Shen и сар., 2024).

Код радница је поремећај редокс хомеостазе био још израженији. Поред значајно виших вредности $O_2^{\bullet-}$, *TOS*, *PAB* и *OSI*, код радница су регистровани и значајно повећани *AOPP*, што указује на израженију протеинску оксидацију и оксидативно оштећење биомолекула.

Истовремено су више вредности *SOD*, *TAS* и укупних *SH* група указивале на активацију антиоксидативне заштите, док је значајно нижа активност *PON1* указивала на поремећај *HDL*-зависног антиоксидативног система. Добијени налази одговарају моделу израженог, делимично декомпензованог оксидативног стреса, који је већ описан код професионално изложених популација у индустријама са хроничном *VOC* експозицијом (Xiong и сар., 2016; Sisto и сар., 2020; Ghahri и сар., 2024).

Посебан значај у овој дисертацији имају интегративни редокс индекси. Код оба пола прооксидативни, антиоксидативни и оксидативно-стресни скор били су значајно виши код професионално изложених испитаника, потврђујући да се редокс одговор не може сагледати кроз један изоловани параметар. Логистичка регресиона анализа показала је да су код радника *PAB* и *SOD*, а код радница *AOPP* и *SOD* били независни предиктори професионалне изложености. Додатно, *OSI* и антиоксидативни скор код оба пола издвојили су се као независни предиктори професионалне изложености, што указује да интегративни редокс индекси могу имати већу осетљивост и предиктивну вредност од појединачних биомаркера у процени раног биолошког одговора на смеше органских растварача (Rahal и сар., 2014; Sies и сар., 2017).

Резултати ове докторске дисертације додатно потврђују да оксидативни стрес представља један од кључних механизма токсичности органских растварача. Добијени налази су у складу са савременим експерименталним и биомониторинг студијама које показују да хронична професионална изложеност *VOC* смешама може довести до поремећаја редокс равнотеже, инфламаторне активације и оксидативног оштећења биомолекула, чак и при релативно ниским концентрацијама појединачних компоненти смеше (Sies и Jones, 2020; Ogbodo и сар., 2024; Shen и сар., 2024).

У Дискусији су анализирани и промене хомеостазе биоелемената код професионално изложених испитаника, имајући у виду значај *Fe*, *Mg*, *Zn*, *Cu* и *Mn* у регулацији редокс хомеостазе, функцији антиоксидативних ензима и одржавању ћелијског метаболизма (Wołosz i sар., 2016; Jomova и сар., 2025). Код радника су регистроване више концентрације *Mg* и *Zn*, уз ниже концентрације *Cu*, док *Fe* није показао значајну разлику у односу на контролну групу. Код радница је утврђен другачији образац, са значајно вишим вредностима *Fe* и нижим концентрацијама *Mg*, *Zn* и *Cu*. Концентрације *Mn* код професионално изложених испитаника биле су испод границе детекције. Повишене концентрације *Mg* и *Zn* код радника могу представљати део адаптивног одговора на хронично оксидативно оптерећење, с обзиром на њихову улогу у стабилности ћелијских мембрана, функцији митохондрија и антиоксидативној заштити (Barbagallo и Dominguez, 2010; Lee, 2018). Насупрот томе, снижене концентрације *Cu* могу указивати на поремећај хомеостазе бакра услед појачане потрошње и редистрибуције у условима хроничног оксидативног стреса (Yang и сар., 2024). Код радница је посебно значајан налаз повишеног *Fe*, имајући у виду да вишак слободног гвожђа може појачати формирање хидроксилних радикала путем Фентонових реакција и додатно интензивирати оксидативно оштећење биомолекула (Papanikolaou и Pantopoulos, 2005; Ru и сар., 2024). Истовремено, снижене концентрације *Mg*, *Zn* и *Cu* могу додатно допринети прооксидативном помаку и смањењу ефикасности антиоксидативне заштите.

Добијени резултати су у складу са студијама које указују да професионална изложеност органским растварачима и другим комплексним хемијским смешама може довести до поремећаја хомеостазе биоелемената, иако су налази различитих професионалних кохорти хетерогени и зависе од састава смеше, интензитета изложености и индивидуалних метаболичких карактеристика (Mahmood, 2012; Maksoud и сар., 2019). Управо ова варијабилност подржава тумачење да промене биоелемената представљају интегрисани одговор организма на комплексну *VOC* експозицију, а не изоловани поремећај појединачног елемента.

Логистичка регресиона анализа показала је да је *Mg* код радника задржао независни предиктивни значај за професионалну изложеност, што указује да поремећај хомеостазе магнезијума може

представљати осетљив показатељ раних редокс и метаболичких промена при хроничној VOC експозицији (Kolisek и сар., 2017; Liu и Dudley, 2020). Код радница ниједан појединачни биоелемент није задржао независни предиктивни значај у мултиваријантном моделу, што сугерише да се њихов ефекат вероватно испољава кроз међусобно повезани образац поремећаја хомеостазе биоелемената.

Укупно посматрано, резултати ове докторске дисертације указују да професионална изложеност смешама органских растварача може бити повезана са израженим поремећајем редокс хомеостазе и променама концентрација биоелемената, чак и при концентрацијама појединачних растварача које не прелазе дозвољене граничне вредности. Посебан допринос дисертације огледа се у интегрисаном сагледавању појединачних редокс биомаркера и изведених редокс индекса, заједно са променама хомеостазе биоелемената, чиме је омогућена осетљивија процена раних и субклиничких биолошких ефеката хроничне професионалне VOC експозиције.

В.5. Утицај пушачког статуса на хематолошке, биохемијске, редокс параметре и концентрације биоелемената

У оквиру Дискусије анализиран је утицај пушачког статуса као потенцијалног модификатора биолошког одговора на професионалну изложеност смешама органских растварача. Будући да дувански дим представља додатни извор испарљивих органских једињења и ROS, пушење може утицати на хематолошке, биохемијске и редокс параметре, као и на хомеостазу биоелемената (Messner и Bernhard, 2014; Caliri и сар., 2021).

Резултати су показали да се основни обрасци хематолошких, биохемијских, редокс параметара и промена у концентрацијама биоелемената углавном одржавају и након стратификације према пушачком статусу. Иако су поједини параметри показивали различит степен статистичке изражености код пушача и непушача, није идентификован јасан образац који би указивао да пушење представља доминантан узрок регистрованих промена. Овакви налази су у складу са литературом која указује да се ефекти VOC експозиције и пушења често међусобно преплићу и зависе од интензитета експозиције и индивидуалне осетљивости испитаника (Doherty и сар., 2017; Watson и сар., 2021).

Посебно је значајно да су кључне промене биомаркера функције јетре, укључујући билирубин, AST и Z-скор оштећења јетре, регистроване и код пушача и код непушача, што указује да се основни биохемијски одговор одржава независно од пушачког статуса. Слично томе, повишене вредности прооксидативних параметара и поремећај редокс хомеостазе били су присутни у обе подгрупе професионално изложених испитаника. Овакви налази потврђују да професионална изложеност смешама органских растварача остаје доминантан фактор повезан са поремећајем редокс равнотеже, док пушење вероватно модификује интензитет појединих промена, али не мења основни прооксидативни образац (Cakmak и сар., 2020; Cavallo и сар., 2021).

Сличан образац регистрован је и за биоелементе. Основне промене концентрација *Fe*, *Mg*, *Zn* и *Si* углавном су се одржавале и након стратификације према пушачком статусу, што указује да пушење није било главни детерминирајући фактор поремећаја хомеостазе биоелемената у испитиваној популацији (Marteiro и сар., 2017; Mohammed и сар., 2023).

Укупно посматрано, резултати ове докторске дисертације указују да пушачки статус може модификовати интензитет појединих хематолошких, биохемијских, редокс параметара и промена концентрације биоелемената, али не мења основни образац биолошког одговора повезаног са професионалном изложеношћу смешама органских растварача. Добијени налази подржавају тумачење да се регистроване промене пре свега могу посматрати као последица хроничне експозиције смеси органских растварача, уз додатни допринос индивидуалних фактора и пушачког статуса.

В.6. Утицај дужине професионалне изложености на хематолошке, биохемијске, редокс параметре и концентрације биоелемената

У оквиру Дискусије анализиран је утицај дужине професионалне изложености органским растварачима, процењене на основу радног стажа у фабрици обуће. Испитаници су подељени на групе са краћом (<5 година) и дужом професионалном изложеношћу (≥5 година), са циљем сагледавања могућих кумулативних ефеката хроничне експозиције смеши органских растварача. Резултати су показали да дужина професионалне изложености није била повезана са израженим прогресивним променама већине хематолошких параметара ни код радника ни код радница. Уочени су само дискретни помаци појединих леукоцитних показатеља, што може указивати на благо инфламаторно оптерећење при дужој изложености, али без знакова изражене хематотоксичности (Forget и сар., 2017; Meng и сар., 2021).

Код биохемијских параметара такође није регистрован јасан образац прогресивног погоршања функције јетре са порастом радног стажа. Једини значајан налаз била је виша концентрација глукозе код радница са дужом професионалном изложеношћу, што је у складу са студијама које повезују хроничну експозицију растварачима са поремећајем метаболичке хомеостазе и глукорегулације (Hosseininejad и сар., 2021; Wang и сар., 2023).

Најизраженији ефекти дужине професионалне изложености регистровани су код параметара редокс статуса. Код радника је дужи радни стаж био повезан са вишим вредностима $O_2^{\bullet-}$ и израженијим прооксидативним одговором, док су код радница регистроване више вредности $O_2^{\bullet-}$, прооксидативног и оксидативно-стресног скорa, уз ниже вредности SOD и антиоксидативног скорa. Овакав образац указује на постепено померање редокс равнотеже ка прооксидативном профилу са дужим трајањем професионалне изложености и потврђује значај оксидативног стреса као једног од централних механизма биолошког одговора на VOC смеше (Grešner и сар., 2015; Cetintepe и сар., 2023).

За разлику од редокс параметара, концентрације биоелемената нису показале јасне прогресивне промене у односу на дужину професионалне изложености. Добијени налази указују да се ефекти дуготрајније VOC експозиције пре одражавају кроз функционалне промене редокс хомеостазе него кроз изражене поремећаје концентрација појединачних биоелемената (Prasad, 2014; Marreiro и сар., 2017).

Резултати ове докторске дисертације указују да дужина професионалне изложености мешама органских растварача није била повезана са израженим прогресивним хематолошким или биохемијским поремећајима, али јесте са померањем редокс равнотеже ка прооксидативном профилу. Овакав образац подржава концепт да оксидативни стрес представља један од раних и централних механизма биолошког одговора на хроничну професионалну изложеност мешама органских растварача.

В.7. Корелационе анализе између редокс, биохемијских параметара и концентрација биоелемената

У оквиру Дискусије анализирани су корелационе повезаности између параметара редокс статуса, биохемијских показатеља функције јетре и метаболизма, као и концентрација биоелемената, са циљем сагледавања међусобних односа између оксидативног стреса, метаболичког одговора и хомеостазе биоелемената при професионалној изложености мешама органских растварача. Добијени резултати указали су да оксидативни стрес представља важан механизам који повезује VOC експозицију са биохемијским и метаболичким променама код професионално изложених испитаника.

Код професионално изложених радника утврђене су позитивне корелације *TOS* и *OSI* са *AST*, *ALT* и *GGT*, као и повезаност *AOPP* са *ALT* и глукозом. Овакав образац указује да пораст системског оксидативног оптерећења прати израженији хепатоцелуларни одговор и неповољнији метаболички профил. Добијени налази су у складу са познатим механизмима биотрансформације органских растварача, нарочито путем *CYP2E1* зависног метаболизма, при чему настају *ROS* које могу допринети липидној пероксидацији, митохондријској дисфункцији и оштећењу хепатоцита (Cao и Cederbaum, 2004; Lu и Cederbaum, 2008; Malaguarnera и сар., 2012; Brauner и сар., 2020). Посебно је значајна позитивна корелација *OSI* са *APRI* индексом, јер указује да редокс-дисбаланс може бити повезан и са показатељима раног оштећења јетре. Иако је *APRI* примарно развијен за процену фиброзе у клиничким популацијама, његова повезаност са оксидативним стресом у овој кохорти подржава претпоставку да *ROS* и инфламаторни механизми могу учествовати у раним механизмима оштећења јетре (Parola и Robino, 2001; Wai и сар., 2003; Tan и сар., 2021). Истовремено, негативне корелације *TAS* са глукозом и *APRI* указују да нижи укупни антиоксидативни капацитет прати неповољнији метаболички профил и веће оптерећење јетре, што је у складу са савременим моделима оксидативног стреса, инсулинске резистенције и инфламације (Furukawa и сар., 2004; Hotamisligil, 2006; Allameh и сар., 2023).

Код професионално изложених радница корелациони образац био је делимично другачији и указивао је на израженију повезаност параметара оксидативног стреса са билирубинским метаболизмом, глукозом и параметрима који указују на стеатотске промене јетре. Негативне корелације $O_2^{\bullet-}$, *PAB*, прооксидативног и оксидативно-стресног скор са директним билирубином, уз позитивне корелације директног билирубина са *TAS*, *SH* групама и антиоксидативним скором, указују да билирубин у овој кохорти вероватно делује као део ендогеног антиоксидативног система, што је у складу са његовом познатом антиоксидативном и цитопротективном улогом (Vitek, 2012; Bellarosa и Tiribelli, 2022).

Истовремено, позитивне корелације *TOS* и *OSI* са *ALT*, као и повезаност $O_2^{\bullet-}$, *TOS*, *OSI* и прооксидативног скор са *HSI* индексом, указују да пораст оксидативног оптерећења прати неповољнији метаболички и јетрени профил. Овакви налази сугеришу да се код жена корелациони образац у већој мери односи на метаболичко-функционалне промене јетре него на израженије фиброинфламаторне процесе, што је у складу са одсуством значајнијих корелација са *APRI* индексом (Lee и сар., 2010; Nassir и Ibdah, 2014; Eslam и сар., 2020; Younossi и сар., 2023). Додатно, позитивна корелација година радног стажа са глукозом подржава претпоставку да дуготрајна *VOC* експозиција може доприносити поремећају глукозне хомеостазе и метаболичкој дисфункцији путем оксидативног стреса, инфламације и митохондријске дисфункције (Tilg и Moschen, 2010; Rochette и сар., 2014).

Анализа повезаности редокс параметара и биоелемената код радника указала је на кохерентан образац оксидативног стреса. Позитивна корелација радног стажа са $O_2^{\bullet-}$ додатно потврђује да дужа професионална изложеност прати појачану продукцију *ROS*. Истовремено, позитивне корелације *AOPP* са *TOS* и нарочито са *OSI* указују на повезаност протеинске оксидације и укупног оксидативног оптерећења. Негативне корелације *TAS* са *AOPP*, *OSI*, прооксидативним и оксидативно-стресним скором указују да пораст оксидативног оптерећења прати слабљење укупног антиоксидативног капацитета, док позитивна повезаност *SOD* и *PON1* са антиоксидативним скором вероватно одражава активацију заштитних антиоксидативних механизма (Erel, 2004; Cichoż-Lach и Michalak, 2014).

Повезаност биоелемената са редокс параметрима код радника била је ограничена. Статистички значајна корелација регистрована је само између *Mg* и *TOS*, док *Fe*, *Zn* и *Cu* нису показали доследне повезаности са параметрима редокс статуса. Овакав налаз указује да концентрације биоелемената у овој кохорти вероватно не одражавају директно интензитет оксидативног стреса, већ пре представљају део ширег метаболичког и адаптивног одговора организма.

Код радница је регистрован израженији системски редокс-дисбаланс. Позитивне корелације радног стажа са $O_2^{\bullet-}$, прооксидативним и оксидативно-стресним скором, уз негативне корелације са *SH* групама и антиоксидативним скором, указују да дужа професионална изложеност прати појачану продукцију *ROS* и постепено слабљење антиоксидативне одбране. Снажне корелације $O_2^{\bullet-}$ са прооксидативним и оксидативно-стресним скором додатно потврђују централну улогу $O_2^{\bullet-}$ у формирању редокс-дисбаланса, док негативне корелације *TAS* и *SH* група са $O_2^{\bullet-}$, *PAB* и *OSI* указују на исцрпљивање неензимске антиоксидативне заштите током хроничне *VOC* експозиције (Brauner и сар., 2020; Dehghan Haghighi и сар., 2022).

Код радница су и повезаности биоелемената са редокс параметрима биле израженије него код радника. Негативне корелације *Fe*, *Mg* и *Zn* са *SOD*, као и *Mg* и *Zn* са антиоксидативним скором, могу указивати на поремећај или прераспodelу хомеостазе биоелемената у условима хроничног оксидативног оптерећења. Позитивна корелација *Cu* са *PAB* сугерише могућу повезаност овог биоелемента са израженијим прооксидативним окружењем. Овакви налази указују да промене хомеостазе биоелемената код професионално изложених радница могу бити повезане са поремећајем редокс равнотеже и другим адаптивним механизмима организма изазваним хроничном изложеношћу смешама органских растварача.

Корелационе анализе између биохемијских параметара и биоелемената показале су селективне повезаности. Код радника су *Mg* и *Zn* позитивно корелирали са уреом, док је *Cu* био повезан са глукозом. Ове повезаности могу се посматрати у оквиру улоге биоелемената у енергетском метаболизму, ћелијској сигнализацији и антиоксидативној заштити (Barbagallo и Dominguez, 2010; Prasad, 2014; Maret, 2019). Код радница су *Fe* и *Zn* позитивно корелирали са укупним билирубином, док је *Zn* показао позитивну повезаност и са *Z*-скором оштећења јетре. Овакви налази указују да биоелементи могу учествовати у модулацији хепатобилијарног и редокс одговора код професионално изложених испитаница (Papanikolaou и Pantopoulos, 2005; Himoto и Masaki, 2020; Prasad, 2014).

Укупно посматрано, корелационе анализе показале су да постоји међусобна повезаност оксидативног стреса, биохемијских показатеља функције јетре, метаболичких параметара и хомеостазе биоелемената код професионално изложених испитаника. Добијени налази додатно подржавају тумачење да оксидативни стрес представља један од кључних механизма који повезује професионалну *VOC* експозицију са раним биохемијским и метаболичким променама.

V.8. *In silico* токсикогеномичка анализа података

У оквиру Дискусије анализирани су резултати *in silico* токсикогеномичке анализе органских растварача идентификованих у производним погонима А и Б, са циљем сагледавања молекуларних механизма који могу повезати професионалну *VOC* експозицију са експериментално регистрованим променама биомаркера ефекта. Добијени резултати показали су да се биолошки одговор на смеше органских растварача доминантно може повезати са међусобно повезаним механизмима оксидативног стреса, инфламације, биотрансформације ксенобиотика и поремећаја ћелијске хомеостазе.

Код производног погона А идентификовани су заједнички гени *CASP3*, *CXCL8*, *HMOX1* и *MAPK1*, док су код производног погона Б издвојени *CXCL8*, *CYP1A1*, *CYP2E1* и *HMOX1*. Ови гени повезани су са инфламаторним одговором, биотрансформацијом ксенобиотика, регулацијом оксидативног стреса и механизмима ћелијског преживљавања (Loboda и сар., 2016; Zanger и Schwab, 2013; Ryter, 2022). Добијени налази добро се уклапају са експериментално регистрованим променама редокс биомаркера и биомаркера функције јетре, укључујући пораст $O_2^{\bullet-}$, *TOS*, *PAB* и *OSI*, као и промене *AST*, *GGT* и билирубина.

Функционална анализа додатно је издвојила процесе повезане са одговором на ROS, инфламаторном сигнализацијом, метаболизмом ксенобиотика и оксидоредуктазном активношћу, потврђујући централну улогу оксидативног стреса и биотрансформације у одговору на смеше органских растварача (Sies и сар., 2017; Nebert, 2017). Посебно је значајно издвајање *HMOX1* и *CYP2E1*, имајући у виду улогу *HMOX1* у цитопротективном одговору на оксидативни стрес и *CYP2E1* у метаболизму органских растварача. Укупно посматрано, резултати *in silico* токсикогеномичке анализе подржавају тумачење да се токсични потенцијал смеша органских растварача заснива на међусобно повезаној мрежи оксидативног стреса, инфламације и *CYP* посредоване биотрансформације. Интеграција биомониторинга заснованог на биомаркерима ефекта са *in silico* токсикогеномичком анализом представља методолошки снажан приступ за процену раних и субклиничких ефеката професионалне изложености смешама органских растварача.

Литература:

- Allameh, A., Niayesh-Mehr, R., Aliarab, A., Sebastiani, G., and Pantopoulos, K. (2023). Oxidative stress in liver pathophysiology and disease. *Antioxidants*, 12(9), 1653.
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (2024). 2024 TLVs and BEIs: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
- Barbagallo, M., and Dominguez, L. J. (2010). Magnesium and aging. *Current Pharmaceutical Design*, 16(7), 832–839.
- Becatti, M., Marcucci, R., Gori, A.M., Mannini, L., Grifoni, E., Liotta, A.A., et al. (2016). Erythrocyte oxidative stress is associated with cell deformability in patients with retinal vein occlusion. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 14(11), 2287–2297.
- Beier, J.I., Luo, J., Vanderpuye, C.M., Brizendine, P., Muddasani, P., Bolatimi, O., et al. (2025). Environmental pollutants, occupational exposures, and liver disease. *Seminars in Liver Disease*, 45(2), 148–166.
- Bellarosa, C., and Tiribelli, C. (2022). Bilirubin 2022: The past, the present and the future. *Antioxidants*, 11(9), 1632.
- Brauner, C., Joveleviths, D., Álvares-da-Silva, M.R., Marroni, N., Bona, S., Schemitt, E. et al. (2020). Exposure to organic solvents and hepatotoxicity. *Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances & Environmental Engineering*, 55(10), 1173–1178.
- Cakmak, S., Cole, C., Hebborn, C., Andrade, J., and Dales, R. (2020). Associations between blood volatile organic compounds, and changes in hematologic and biochemical profiles, in a population-based study. *Environment International*, 145, 106121.
- Caliri, A. W., Tommasi, S., and Besaratinia, A. (2021). Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 787, 108365.
- Caro, A. A., and Cederbaum, A. I. (2004). Oxidative stress, toxicology, and pharmacology of CYP2E1. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 44, 27–42.
- Cavallo, D., Ursini, C. L., Fresegna, A. M., Ciervo, A., Maiello, R., Buresti, G., et al. (2021). Occupational exposure in industrial painters: Sensitive and noninvasive biomarkers to evaluate early cytotoxicity, genotoxicity and oxidative stress. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9), 4645.
- Cetintepe, S.P., Hazar, M., Bilinmiş, I., Dilsiz, S.A. and Basaran, N. (2023). Evaluation of genotoxicity, oxidative stress and immune parameters of auto-paint workers. *Environmental Research*, 237, 116970.

- Chang, W. J., Joe, K. T., Park, H. Y., Jeong, J. D., and Lee, D. H. (2013). The relationship of liver function tests to mixed exposure to lead and organic solvents. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 25, 5.
- Cichoż-Lach, H., and Michalak, A. (2014). Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 20(25), 8082–8091.
- Dehghan Haghighi, J., Hormozi, M., and Payandeh, A. (2022). Blood serum levels of selected biomarkers of oxidative stress among printing workers occupationally exposed to low-levels of toluene and xylene. *Toxicology and Industrial Health*, 38(5), 299–307.
- Doherty, B. T., Kwok, R. K., Curry, M. D., Ekenga, C., Chambers, D., Sandler, D. P., et al. (2017). Associations between blood BTEX concentrations and hematologic parameters among adult residents of the US Gulf States. *Environmental Research*, 156, 579–587.
- Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37(4), 277–285.
- Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., et al. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*, 73(1), 202–209.
- European Association for the Study of the Liver (EASL). (2019). EASL Clinical Practice Guideline: Occupational liver diseases. *Journal of Hepatology*, 71(5), 1022–1037.
- Forget, P., Khalifa, C., Defour, J. P., Latinne, D., Van Pel, M. C., and De Kock, M. (2017). What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*, 10, 12.
- Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., et al. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 114(12), 1752–1761.
- Ghahri, A., Seydi, P., Ranjbar, A., Hatami, H., Beheshti, T., and Seydi, E. (2024). Evaluation of exposure to volatile organic compounds (BTEX) and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in gas station workers and oxidative stress assessment in Karaj city. *Toxicology Reports*, 13, 101767.
- Grešner, P., Król, M.B., Świercz, R. and Gromadzińska, J. (2021). Blood plasma levels of biomarkers of liver status and lipid profile among nail technicians occupationally exposed to low-level mixture of volatile organic compounds. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 94(3), 487–494.
- Grešner, P., Stępnik, M., Król, M. B., Świercz, R., Smok-Pieniążek, A., Twardowska, E., et al. (2015). Dysregulation of markers of oxidative stress and DNA damage among nail technicians despite low exposure to volatile organic compounds. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 41(6), 579–593.
- Himoto, T. and Masaki, T. (2020). Current trends of essential trace elements in patients with chronic liver diseases. *Nutrients*, 12(7), 2084.
- Hosseininejad, M., Mirzamohammadi, E., Mohsenizadeh, S. A., and Mohammadi, S. (2021). The relationship between occupational exposure to organic solvents and metabolic syndrome in petroleum refinery workers in Tehran, Iran. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 15(5), 102223.
- Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860–867.
- Jomova, K., Alomar, S.Y., Valko, R., Nepovimova, E., Kuca, K. and Valko, M. (2025). The role of redox-active iron, copper, manganese, and redox-inactive zinc in toxicity, oxidative stress, and human diseases. *EXCLI Journal*, 24, 880–954.
- Kolisek, M., Touyz, R. M., Romani, A., and Barbagallo, M. (2017). Magnesium and other biometals in oxidative medicine and redox biology. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 7428796.
- Lang, A.L. and Beier, J.I. (2018). Interaction of volatile organic compounds and underlying liver disease: a new paradigm for risk. *Biological Chemistry*, 399(11), 1237–1248.

- Lee, J. H., Kim, D., Kim, H. J., Lee, C. H., Yang, J. I., Kim, W., et al. (2010). Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*, 42(7), 503–508.
- Lee, S. R. (2018). Critical role of zinc as either an antioxidant or a prooxidant in cellular systems. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 9156285.
- Lin, Z.H., Xin, Y.N., Dong, Q.J., Wang, Q., Jiang, X.J., Zhan, S.H., et al. (2011). Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*, 53(3), 726–736.
- Liu, M., and Dudley, S. C. Jr. (2020). Magnesium, oxidative stress, inflammation, and cardiovascular disease. *Antioxidants*, 9(10), 907.
- Liu, W., Cao, S., Shi, D., Yu, L., Qiu, W., Chen, W. and Wang, B. (2023). Single-chemical and mixture effects of multiple volatile organic compounds exposure on liver injury and risk of non-alcoholic fatty liver disease in a representative general adult population. *Chemosphere*, 339, 139753.
- Loboda, A., Damulewicz, M., Pyza, E., Jozkowicz, A., and Dulak, J. (2016). Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: An evolutionarily conserved mechanism. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(17), 3221–3247.
- Lu, Y., and Cederbaum, A.I. (2008). CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. *Free Radical Biology and Medicine*, 44(5), 723–738.
- Mahmood, N.M.A. (2012). Relationship between exposure to petrol products and the trace metal status, liver toxicity and hematological markers in gasoline filling workers in Sulaimani city. *Journal of Environmental and Occupational Science*, 1(1), 6–11.
- Maksoud, H. A., Elharif, M. G., Mahfouz, M. K., Omnia, M. A., Abdullah, M. H., and Eltabey, M. E. (2019). Biochemical study on occupational inhalation of benzene vapours in petrol station. *Respiratory Medicine Case Reports*, 27, 100836.
- Malaguarnera, G., Cataudella, E., Giordano, M., Nunnari, G., Chisari, G. and Malaguarnera, M. (2012). Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents. *World Journal of Gastroenterology*, 18(22), 2756–2766.
- Maret, W. (2019). The redox biology of redox-inert zinc ions. *Free Radical Biology and Medicine*, 134, 311–326.
- Marreiro, D.D.N., Cruz, K.J.C., Morais, J.B.S., Beserra, J.B., Severo, J.S., and De Oliveira, A.R.S. (2017). Zinc and oxidative stress: Current mechanisms. *Antioxidants*, 6(2), 24.
- Meek, M.E., Boobis, A.R., Crofton, K.M., Heinemeyer, G., van Raaij, M. and Vickers, C. (2011). Risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: a WHO/IPCS framework. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 60(2 Suppl.), S1–S14.
- Meng, Y., Wang, K., Wang, T., Tu, Y., Gong, S., Zhang, Y., et al. (2021). Early occupational exposure to lead on neutrophil-to-lymphocyte ratio and genotoxicity. *Environment International*, 151, 106448.
- Messner, B., and Bernhard, D. (2014). Smoking and cardiovascular disease: Mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(3), 509–515.
- Mohammed, A. M., Hashish, A. F., and El-Saeed, G. S. (2023). Studying the association between cigarette smoking and serum copper, zinc, and magnesium concentrations: A cross-sectional study. *Journal of Public Health and Primary Care*, 4(1), 42–47.
- Nassir, F., and Ibdah, J. A. (2014). Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(5), 8713–8742.
- Nebert, D. W. (2017). Aryl hydrocarbon receptor (AHR): “Pioneer member” of the basic-helix/loop/helix Per-Arnt-Sim (bHLH/PAS) family of “sensors” of foreign and endogenous signals. *Progress in Lipid Research*, 67, 38–57.

- Ogbodo, J.O., Egba, S.I., Ogbodo, C.G., Onwurah, I.E. and Njoku, O.U. (2024). Effects of exposure to volatile organic compounds (VOCs) content from paint on automobile paint workers in Nsukka, South Eastern Nigeria. *Heliyon*, 10(17), e37015.
- Orrico, F., Laurance, S., Lopez, A.C., Lefevre, S.D., Thomson, L., Möller, M.N., et al (2023). Oxidative stress in healthy and pathological red blood cells. *Biomolecules*, 13(8), 1262.
- Papanikolaou, G., and Pantopoulos, K. (2005). Iron metabolism and toxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 202(2), 199–211.
- Parola, M., and Robino, G. (2001). Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *Journal of Hepatology*, 35(2), 297–306.
- Prasad, A. S. (2014). Zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent: Its role in human health. *Frontiers in Nutrition*, 1, 14.
- Rahal, A., Kumar, A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, R., Chakraborty, S. et al. (2014). Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *BioMed Research International*, 2014, 761264.
- Rochette, L., Zeller, M., Cottin, Y., and Vergely, C. (2014). Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta — General Subjects*, 1840(9), 2709–2729.
- Ru, Q., Li, Y., Chen, L., Wu, Y., Min, J., and Wang, F. (2024). Iron homeostasis and ferroptosis in human diseases: Mechanisms and therapeutic prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9, 271.
- Ryter, S. W. (2022). Heme oxygenase-1: An anti-inflammatory effector in cardiovascular, lung, and related metabolic disorders. *Antioxidants*, 11(3), 555.
- Salem, G. M., Shaboun, S., Algamodei, Y. M., Almalyan, M. F., Althwadi, E. M., Zaid, A. A., et al. (2024). Effect of occupational exposure on hematological and biochemical parameters in workers at oil and gas companies. *Mediterranean Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 95–102.
- Sancini, A., Caciari, T., Chighine, A., Gioffrè, P.A., Andreozzi, G., Sacchi, L., et al. (2014). Workers of the printing industry and hepatic damage. *Annali di Igiene*, 26(4), 321–329.
- Shen, Q., Liu, Y., Li, G. and An, T. (2024). A review of disrupted biological response associated with volatile organic compound exposure: insight into identification of biomarkers. *Science of the Total Environment*, 948, 174924.
- Sies, H., and Jones, D. P. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(7), 363–383.
- Sies, H., Berndt, C., and Jones, D. P. (2017). Oxidative stress. *Annual Review of Biochemistry*, 86, 715–748.
- Sisto, R., Capone, P., Cerini, L., Paci, E., Pignini, D., Gherardi, M. et al. (2020). Occupational exposure to volatile organic compounds affects microRNA profiling: towards the identification of novel biomarkers. *Toxicology Reports*, 7, 700–710.
- Tan, Z., Sun, H., Xue, T., Gan, C., Liu, H., Xie, Y., et al. (2021). Liver fibrosis: Therapeutic targets and advances in drug therapy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 730176.
- Tilg, H., and Moschen, A. R. (2010). Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*, 52(5), 1836–1846.
- Vítek, L. (2012). The role of bilirubin in diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 3, 55.
- Wahlang, B., Gao, H., Rai, S. N., Keith, R. J., McClain, C. J., Srivastava, S., et al. (2023). Associations between residential volatile organic compound exposures and liver injury markers: The role of biological sex and race. *Environmental Research*, 221, 115228.
- Wahlang, B., Gripshover, T. C., Gao, H., Krivokhizhina, T., Keith, R. J., Sithu, I. D., et al. (2022). Associations between residential exposure to volatile organic compounds and liver injury markers. *Toxicological Sciences*, 185(1), 50–63.

- Wai, C. T., Greenson, J. K., Fontana, R. J., Kalbfleisch, J. D., Marrero, J. A., Conjeevaram, H. S., et al. (2003). A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38(2), 518–526.
- Wang, X., He, W., Wu, X., Song, X., Yang, X., Zhang, G., et al. (2023). Exposure to volatile organic compounds is a risk factor for diabetes: A cross-sectional study. *Chemosphere*, 338, 139424.
- Watson Vaughan, C., Naik, S., Lewin, M., Ragin-Wilson, A., and Irvin-Barnwell, E. (2021). Associations between select blood VOCs and hematological measures in NHANES 2005–2010. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 31(2), 366–376.
- Wołonciej, M., Milewska, E., and Roszkowska-Jakimiec, W. (2016). Trace elements as an activator of antioxidant enzymes. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, 70, 1483–1498.
- Xiong, F., Li, Q., Zhou, B., Huang, J., Liang, G., Zhang, L. et al. (2016). Oxidative stress and genotoxicity of long-term occupational exposure to low levels of BTEX in gas station workers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(12), 1212.
- Yang, Y., Wu, J., Wang, L., Ji, G., and Dang, Y. (2024). Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease. *MedComm*, 5(10), e724.
- Younossi, Z. M., Golabi, P., Paik, J. M., Henry, A., Van Dongen, C., and Henry, L. (2023). The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review. *Hepatology*, 77(4), 1335–1347.
- Zanger, U. M., and Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology and Therapeutics*, 138(1), 103–141.
- Zhuang, Y., Li, L., Zhang, Y., Liu, X., Zeng, B., Zhu, B., and Dai, F. (2024). Single and mixed effects of multiple volatile organic compounds exposure on hematological parameters in the US adult population. *Chemosphere*, 355, 141825.

Г. ОБЈАВЉЕНИ РАДОВИ И САОПШТЕЊА

Резултати истраживања из докторске дисертације кандидата Нине Умићевић објављени су у целини у два рада у међународним научним часописима, као и у виду саопштења на међународним и националним научним скуповима.

Радови објављени у међународним часописима (M22)

1. **Umicevic, N.,** Kotur-Stevuljevic, J., Paleksic, V., Djukic-Cosic, D., Antonijevic Miljakovic, E., Buha Djordjevic, A., Curcic, M., Bulat, Z. and Antonijevic, B. (2022). Liver function alterations among workers in the shoe industry due to combined low-level exposure to organic solvents. *Drug and Chemical Toxicology*, 45(4), 1907–1914.
IF (2022) = 2,8; Toxicology (82/106) M22
2. **Umićević, N.,** Kotur-Stevuljević, J., Baralić, K., Đukić-Ćosić, D., Antonijević Miljaković, E., Buha Đorđević, A., Ćurčić, M., Bulat, Z. and Antonijević, B. (2024). Increased oxidative stress in shoe industry workers with low-level exposure to a mixture of volatile organic compounds. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology / Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 75, 51–60.
IF (2022) = 2,3; Public, Environmental & Occupational Health (223/405) M22

Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34)

1. Umicevic, N., Kotur-Stevuljevic, J., Antonijevic, E., Djukic-Cosic, D. and Antonijevic, B. Effects of low-level exposure to a mixture of organic solvents on oxidative stress in workers in the shoe industry. 6th Croatian Congress of Toxicology, October 3–6, 2021, Rabac, Croatia. *Book of Abstracts*.
2. Umicevic, N., Baralic, K., Djukic-Cosic, D., Miljakovic Antonijevic, E., Djordjevic Buha, A., Curcic, M., Bulat, Z. and Antonijevic, B. Toxicity of a mixture of toluene, xylene, ethanol and acetaldehyde: in silico toxicogenomic data-mining. 13th International Congress of the Serbian Society of Toxicology and 1st TOXSEE Regional Conference, May 10–12, 2023, Belgrade, Serbia. *Book of Abstracts*.
3. Umicevic, N., Kotur-Stevuljevic, J., Baralic, K., Djukic-Cosic, D., Miljakovic Antonijevic, E., Djordjevic Buha, A., Curcic, M., Bulat, Z. and Antonijevic, B. Correlation of oxidative stress parameters and liver function in workers employed in the shoe industry. 13th International Congress of the Serbian Society of Toxicology and 1st TOXSEE Regional Conference, May 10–12, 2023, Belgrade, Serbia. *Book of Abstracts*.
4. Umicevic, N., Kotur-Stevuljevic, J., Baralic, K., Djukic-Cosic, D., Miljakovic Antonijevic, E., Djordjevic Buha, A., Curcic, M., Bulat, Z. and Antonijevic, B. Oxidative stress parameters in workers exposed to a mixture of low-level organic solvents. 13th International Congress of the Serbian Society of Toxicology and 1st TOXSEE Regional Conference, May 10–12, 2023, Belgrade, Serbia. *Book of Abstracts*.

Саопштења са скупова националног значаја штампана у изводу (M64)

1. Umićević, N., Kotur-Stevuljević, J., Đukić-Ćosić, D., Bogavac-Stanojević, N., Antonijević, E. and Antonijević, B. Efekat organskih rastvarača na parametre funkcije jetre kod radnika u industriji obuće. 6. Hrvatski kongres farmacije, 4–7. april 2019, Dubrovnik, Hrvatska. *Knjiga sažetaka*.

2. Umicevic, N., Baralić, K., Djukić-Ćosić, D., Miljaković Antonijeвић, E., Djordjeвић Buha, A., Ćurčić, M., Bulat, Z. and Antonijeвић, B. Hepatotoksični potencijal smješe toluena, stirena i etanola: *in silico* toksikogenomička analiza. VIII Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem. *Arhiv za farmaciju*, 72(Suppl. 4), 2022.

Наведени радови и саопштења непосредно су проистекли из истраживања спроведених у оквиру докторске дисертације и обухватају њене кључне научне аспекте, укључујући процену професионалне изложености смешама органских растварача, промене биомаркера функције јетре, поремећаје редокс хомеостазе, повезаност оксидативног стреса и параметара функције јетре, као и *in silico* токсикогеномичку анализу токсичног потенцијала смеша органских растварача. Објављивање резултата у међународним научним часописима и њихово саопштавање на националним и међународним научним скуповима потврђују научну утемељеност, актуелност и значај резултата ове докторске дисертације.

Д. ЗАКЉУЧАК – ОБРАЗЛОЖЕЊЕ НАУЧНОГ ДОПРИНОСА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација кандидата Нине Умићевић представља оригиналан научни допринос у области токсикологије професионалне изложености смешама органских растварача. Посебан значај ове дисертације огледа се у томе што је показано да се мерљиве промене биомаркера ефекта могу јавити и у условима када концентрације појединачних органских растварача не прелазе прописане граничне вредности професионалне изложености.

Овај налаз посебно наглашава ограничења процене ризика засноване искључиво на токсиколошким својствима појединачних супстанци и потврђује потребу за проценом реалних хемијских смеша у радној средини.

Дисертација даје значајан допринос и кроз идентификацију раних, субклиничких хематолошких, биохемијских и редокс промена код професионално изложених радника и радница. Као независни предиктори професионалне изложености издвојили су се *MCHC* код радника и *HCT* код радница. Истовремено, директни билирубин, *AST*, *Z*-скор оштећења јетре, *PAB*, *SOD*, *AOPP*, *OSI* и антиоксидативни скор издвојили су се као значајни показатељи професионалне изложености и потврдили осетљивост ових параметара за детекцију раних биолошких ефеката. Ови налази указују да интегрисани сет биомаркера ефекта може представљати прецизнији приступ процени раних биолошких промена од праћења појединачних рутинских параметара.

Посебан научни допринос дисертације огледа се у потврђивању централне улоге поремећаја редокс хомеостазе у раном биолошком одговору на хроничну професионалну изложеност смешама органских растварача. Добијени резултати указали су да интегрисани редокс индекси, нарочито *OSI* и антиоксидативни скор, имају значајну вредност у препознавању раног оксидативног одговора и могу допринети прецизнијој процени здравственог ризика.

Додатни научни допринос представља анализа концентрација биоелемената, којом је показано да професионална изложеност смешама органских растварача може бити повезана са променама хомеостазе *Fe*, *Mg*, *Zn*, *Cu* и *Mn*. Ови налази проширују тумачење редокс и метаболичког одговора, посебно имајући у виду улогу биоелемената у антиоксидативној заштити, ензимским реакцијама и одржавању ћелијске хомеостазе.

Значајан допринос дисертације огледа се и у интеграцији експерименталних биомониторинг резултата са *in silico* токсикогеномичком анализом. Идентификовани гени и сигнални путеви, укључујући *CASP3*, *CXCL8*, *HMOX1*, *MAPK1*, *CYP1A1*, *CYP2E1*, *CAT*, *GSTP1*, *IL1B*, *IL6*, *PTGS2* и *TNF*, указали су на механизме повезане са оксидативним стресом, инфламацијом, метаболизмом

ксенобиотика, хепатотоксичношћу, хематотоксичношћу, апоптозом и регулацијом програмиране ћелијске смрти. На тај начин *in silico* анализа додатно је подржала и механистички објаснила промене уочене у биолошким узорцима професионално изложених испитаника.

Укупно посматрано, резултати ове докторске дисертације представљају оригиналан научни допринос у области професионалне токсикологије и процене ризика од изложености хемијским смешама. Посебан значај дисертације огледа се у интеграцији процене изложености, биомаркера ефекта, изведених индекса и *in silico* токсикогеномичког приступа, чиме је омогућено свеобухватније сагледавање механизма токсичности смеша органских растварача и унапређена научна основа за процену здравственог ризика код професионално изложених радника. Добијени резултати имају научни значај и могу представљати основу за даља истраживања и унапређење биомониторинга професионално изложених популација.

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, као и увида у налаз из извештаја програма iThenticate, којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Биомаркери ефеката органских растварача код запослених у индустрији обуће“, аутора Нине Умићевић, утврђујем да степен текстуалног подудараности износи 12%. Овај проценат подударности произилази из употребе термина који се односе на: називе испитиваних биомаркера, називе и описе аналитичких метода, називе и појмове статистичких поступака, медицинске изразе, опште појмове и податке, као и резултате који су претходно публиковани и који потичу из ове докторске дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника.

Полазећи од наведених чињеница и у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, констатујемо да извештај потврђује оригиналност докторске дисертације, те да се прописана процедура њене припреме за одбрану може несметано наставити.

Ћ. МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Детаљном анализом приложене докторске дисертације Комисија је констатовала да је дисертација написана јасно, прегледно и научно утемељено, као и да су постављени циљеви истраживања у потпуности реализовани. Резултати докторске дисертације кандидата Нине Умићевић представљају оригиналан научни допринос процени раних биолошких ефеката професионалне изложености смешама органских растварача код запослених у индустрији обуће, применом интегрисаног приступа који обухвата процену изложености, анализу биомаркера ефекта и *in silico* токсикогеномичку анализу.

Свему наведеном у прилог говори и чињеница да су резултати ове докторске дисертације публиковани у међународним научним часописима и саопштени на међународним научним скуповима.

На основу свега изложеног, Комисија сматра да је кандидаткиња испунила постављене захтеве у докторској дисертацији под називом „Биомаркери ефеката органских растварача код запослених у индустрији обуће“ и предлаже Наставно-научном већу Фармацеутског факултета Универзитета у Београду да прихвати Извештај и упуту га Већу научних области медицинских наука Универзитета у Београду ради добијања сагласности за јавну одбрану докторске дисертације.

У Београду, 11.06.2026. године

Чланови комисије

др сц. Данијела Ђукић-Ћосић, редовни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
(ужа научна област: Токсикологија)

др сц. Петар Булат, редовни професор
Универзитет у Београду – Медицински факултет
(ужа научна област: Медицина рада)

др сц. Милош Стојиљковић, редовни професор
Универзитет у Бањој Луци – Медицински факултет
(ужа научна област: Фармакологија и токсикологија)

ОЦЕНА ИЗВЕШТАЈА О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, као и увида у налаз из извештаја програма iThenticate, којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Биомаркери ефеката органских растварача код запослених у индустрији обуће“, аутора Нине Умићевић, утврђујем да степен текстуалног подударања износи 12%. Овај проценат подударности произилази из употребе термина који се односе на: називе испитиваних биомаркера, називе и описе аналитичких метода, називе и појмове статистичких поступака, медицинске изразе, опште појмове и податке, као и резултате који су претходно публиковани и који потичу из ове докторске дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника.

Полазећи од наведених чињеница и у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, констатујем да извештај потврђује оригиналност докторске дисертације, те да се прописана процедура њене припреме за одбрану може несметано наставити.

10.06.2026. год.

Ментор



Др.сц. Биљана Антонијевић, редовни професор
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

Biomarkeri efekata organskih rastvarača kod zap...

By: Nina Umićević

As of: Jun 10, 2026 12:02:01 PM
74,582 words - 665 matches - 263 sources

Similarity Index

12%

Mode: Summary Report ▼

sources:

292 words / 1% - from 29-May-2024 12:00AM

sciendo.com

256 words / < 1% match - Internet

[Anđelković, Milena. "Influence of cadmium and lead on bioelements homeostasis and oxidative stress parameters in patients with breast, prostate and testis cancer", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2022](#)

184 words / < 1% match - Internet

[Baralić, Katarina. "Toxicity of phthalate and bisphenol a mixture and assessment of the protective effect of probiotic on rat and zebrafish models", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2022](#)

9 words / < 1% match - Internet

[Pilipović, Ivan. "Kateholamini kao medijatori delovanja muških polnih hormona na timopoezu:", Univerzitet u Beogradu, Biološki fakultet, 2012](#)

7 words / < 1% match - Internet

[Ristić, Bojan S. "A use of Cournot's competition model in oligopolistic markets in the terms of limited capacities", Универзитет у Београду, Економски факултет, 2017](#)

87 words / < 1% match - Internet

[Perović Blagojević, Iva M.. "Impact of redox imbalance and inflammation on activity of paraoxonase 1 and its distribution in high density lipoprotein in polycystic ovary syndrome - effect on cardiovascular risk", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2018](#)

83 words / < 1% match - Internet

[Miljković, Milica M.. "Oxidative stress status in blood and lipoprotein fractions in patients with chronic kidney disease", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2018](#)

31 words / < 1% match - Internet

[Đurić, Ana. "The effect of disulfiram on ethanol and/or cadmium subacute reproductive toxicity mechanisms in male rats", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2017](#)

29 words / < 1% match - Internet

[Pisinov, Boris. "Physico-chemical, nutritional and sensory properties of sausages in the type of frankfurter of culled goat meat", Универзитет у Београду, Пољопривредни факултет, 2021](#)

22 words / < 1% match - Internet

[Gazibara, Tatjana M.. "Frequency, risk factors and outcomes of falls in patients with Parkinson's disease", Универзитет у Београду, Медицински факултет, 2013](#)

18 words / < 1% match - Internet

[Vidović, Bojana B.. "The effect of alpha-lipoic acid supplementation on oxidative stress markers and antioxidative defense in patients with schizophrenia", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2014](#)

9 words / < 1% match - Internet

[Rakočević, Jelena T.. "Impact of circulating vascular endothelial growth factor level and the angiogenesis degree of the aspirated coronary thrombi on angiographic and clinical outcome of patients with acute ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention", Универзитет у Београду, Медицински факултет, 2018](#)

64 words / < 1% match - Internet

[Vladimirov, Sandra. "Assessment of biomarkers of cholesterol homeostasis and vitamin D metabolism in patients with colorectal cancer", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2019](#)

58 words / < 1% match - Internet from 11-Feb-2019 12:00AM

fedorabg.bg.ac.rs

43 words / < 1% match - Internet

[Jovetić, Branko. "The influence of tannins additives on metabolic profile, production and reproductive performances of Holstein-Friesian cows", Универзитет у Београду, Пољопривредни факултет, 2021](#)

30 words / < 1% match - from 06-Apr-2026 12:00AM

fedorabg.bg.ac.rs

18 words / < 1% match - Internet

[Resanović, Ivana. "Effect of hyperbaric oxygen therapy on level and composition of fatty acid in plasma, and regulation of expression and activity of inducible nitric oxide synthase in lymphocytes of patients with insulin-dependent diabetes", Универзитет у Београду, Биолошки факултет, 2019](#)

9 words / < 1% match - Internet from 15-Apr-2021 12:00AM

fedorabg.bg.ac.rs

8 words / < 1% match - from 01-Jun-2026 12:00AM

fedorabg.bg.ac.rs

8 words / < 1% match - Internet from 29-Oct-2022 12:00AM
fedorabg.bg.ac.rs

8 words / < 1% match - Internet
[Arsovski, Violeta M.. "Experimental and quantum-chemical studies of quinolone azo dyes and their precursors.", Универзитет у Београду, Технолошко-металуршки факултет, 2017](#)

8 words / < 1% match - Internet from 11-Jul-2018 12:00AM
fedorabg.bg.ac.rs

8 words / < 1% match - from 19-May-2023 12:00AM
fedorabg.bg.ac.rs

6 words / < 1% match - Internet
[Mijanović, Radovan B.. "Examination of clinical, immunoserologic, immunophenotypic and cytokine profiles of patients with common variable immunodeficiency", Универзитет у Београду, Медицински факултет, 2018](#)

235 words / < 1% match - Internet
[Oalđe Pavlović, Mariana. "Biological activity of commercial medicinal Lamiaceae plant extracts from Serbia", Универзитет у Београду, Биолошки факултет, 2022](#)

228 words / < 1% match - ProQuest
[Stanojković, Ivana D.. "Pokazatelji Oksidativnog Stresa i Inflamacije kod Pacijenata sa Hroničnom Opstruktivnom Bolešću Pluća i Komorbiditetom", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

224 words / < 1% match - Crossref
[Ewa Dudzińska, Magdalena Gryzinska, Katarzyna Ognik, Paulina Gil-Kulik, Janusz Kocki. "Oxidative Stress and Effect of Treatment on the Oxidation Product Decomposition Processes in IBD", Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018](#)

219 words / < 1% match - Crossref
[Nina Umicevic, Jelena Kotur-Stevuljevic, Vesna Paleksic, Danijela Djukic-Cosic et al. "Liver function alterations among workers in the shoe industry due to combined low-level exposure to organic solvents", Drug and Chemical Toxicology, 2021](#)

196 words / < 1% match - from 02-Jan-2024 12:00AM
zir.nsk.hr

11 words / < 1% match - from 01-Jul-2024 12:00AM
zir.nsk.hr

192 words / < 1% match - Internet

[Javorac, Dragana. "Toxic effects of low doses of lead in subacute exposure rat model", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2022](#)

157 words / < 1% match - ProQuest

[Tenodi, Slaven. "Razvoj holističkog modela za prioritizaciju deponija za sanaciju I/ili zatvaranje na osnovu procene uticaja na životnu sredinu", University of Novi Sad \(Serbia\), 2023](#)

138 words / < 1% match - ProQuest

[Živančević, Katarina S.. "Toksični efekti smeše olova, kadmijuma, žive i arsena na modelu subakutne izloženosti pacova: protektivno dejstvo probiotika.", University of Belgrade \(Serbia\)](#)

99 words / < 1% match - Internet from 06-Nov-2020 12:00AM

[repozitorij.pharma.unizg.hr](#)

29 words / < 1% match - Internet from 24-Nov-2020 12:00AM

[repozitorij.pharma.unizg.hr](#)

108 words / < 1% match - Internet

[Mandac Rogulj, Inga. "Izražaj cirkulirajućih mikronaRNA \(miR-125a, miR-125b, miR-126, miR-99b, miR-let7a\) u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom \[Expression of circulating microRNA \(miR-125a, miR-125b, miR-126, miR-99b, miR-let7a\) in myelodysplastic syndrome patients\]", 2020](#)

17 words / < 1% match - Internet from 17-Oct-2022 12:00AM

[medlib.mef.hr](#)

104 words / < 1% match - from 04-Aug-2024 12:00AM

[fedora.unibl.org](#)

16 words / < 1% match - from 12-Aug-2024 12:00AM

[fedora.unibl.org](#)

59 words / < 1% match - Internet

[Ivanišević, Jasmina M.. "The examination of inflammatory, oxidative stress and lipid status parameters in sarcoidosis patients", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2016](#)

27 words / < 1% match - Internet

[Stanić, Dušanka D.. "Effects of oxytocin on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and behavior of rats", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2017](#)

9 words / < 1% match - Internet

[Stanišić, Nikola Z.. "The effects of using conjugated linoleic acid in the diet of pigs on fattening performance, carcass composition and quality of muscle and fat tissue", Универзитет у Београду, Пољопривредни факултет, 2013](#)

9 words / < 1% match - Internet

[Marković, Ivan Z.. "Sentinel lymph node biopsy in differentiated thyroid carcinoma in decision for selective modified lateral neck dissection", Универзитет у Београду, Медицински факултет, 2014](#)

8 words / < 1% match - Internet

[Marić, Vesna D.. "Assessment of predictors for the development of pseudoexfoliative glaucoma", Универзитет у Београду, Медицински факултет, 2019](#)

36 words / < 1% match - Internet from 15-Mar-2022 12:00AM

uvidok.rcub.bg.ac.rs

29 words / < 1% match - from 25-Apr-2026 12:00AM

uvidok.rcub.bg.ac.rs

22 words / < 1% match - Internet from 17-Mar-2022 12:00AM

uvidok.rcub.bg.ac.rs

9 words / < 1% match - Internet from 24-Nov-2016 12:00AM

uvidok.rcub.bg.ac.rs

76 words / < 1% match - Crossref

[Liu, Rui, Jingbo Wang, Yan Yang, Inamullah Khan, and Naishuo Zhu. "Rabies virus lipopeptide conjugated to a TLR7 agonist improves the magnitude and quality of the Th1-biased humoral immune response in mice", Virology, 2016.](#)

71 words / < 1% match - ProQuest

[Vasiljević, Sanja. "Uticaj uslova koagulacionog procesa na efikasnost uklanjanja mikroplastike u tretmanu voda.", University of Novi Sad \(Serbia\)](#)

70 words / < 1% match - Internet from 27-Nov-2020 12:00AM

www.paragraf.ba

48 words / < 1% match - Internet from 28-Nov-2020 12:00AM

repozitorij.unios.hr

12 words / < 1% match - Internet

[Kanis, Laura. "Fluorometric determination of selenium in eggs", Josip Juraj Strossmayer University of Osijek. Department of Chemistry. Department of Analytical, Organic and Applied Chemistry., 2019](#)

8 words / < 1% match - Internet from 27-Nov-2020 12:00AM

repozitorij.unios.hr

63 words / < 1% match - ProQuest

[Теноди, Кристиана Зрнић. "Karakterizacija i Unapređenje Procesu Elektrokoagulacije u Tretmanu Voda sa Visokim Sadržajem Arsena", University of Novi Sad \(Serbia\), 2025](#)

60 words / < 1% match - Internet from 21-Nov-2012 12:00AM

www.ache.org.rs

24 words / < 1% match - from 16-Aug-2025 12:00AM

phaidravg.bg.ac.rs

18 words / < 1% match - from 16-Dec-2024 12:00AM

phaidravg.bg.ac.rs

16 words / < 1% match - from 16-Dec-2024 12:00AM

phaidravg.bg.ac.rs

54 words / < 1% match - Internet from 01-Feb-2023 12:00AM

www.mdpi.com

52 words / < 1% match - Crossref

[Jovana Bogdanović, Marija Dukić, Tijana Gmizić, Marija Branković. "Prognostic value of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio in decompensated liver cirrhosis", Medicinski podmladak, 2025](#)

51 words / < 1% match - ProQuest

[Jakovljević, Ana. "Prognostički značaj laboratorijskih pokazatelja uteroplacentalne cirkulacije kod trudnica sa hipertenzijom i preeklampsijom", University of Novi Sad \(Serbia\), 2024](#)

50 words / < 1% match - ProQuest

[Majkić, Tatjana. "Modulatori Metabolizma Arahidonske Kiseline u Procesu Inflamacije: Uticaj Odabranih Polifenola na Produkciju Prostaglandina E2 i Tromboksana A2", University of Novi Sad \(Serbia\), 2021](#)

48 words / < 1% match - ProQuest

[Ristić, Snežana Stojanović. "Prediktivni Značaj Prisustva Aleksitimije u Proceni Anksioznosti i Depresivnosti Kod Studenata Obolelih od Bronhijalne Astme", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

47 words / < 1% match - Internet

[Antonijević, Evica. "Antidotal efficacy of newly synthesized oximes K203 and K027 in rats acutely exposed to dichlorvos", Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет, 2019](#)

45 words / < 1% match - ProQuest

[Grubač, Željko Z.. "Fragmentacija Spavanja Izazvana Eksperimentalno Po Modelu Apneje u Spavanju: Bihevioralne, Elektrofiziološke, Biohemijske i Strukturne Promene", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

45 words / < 1% match - ProQuest

[Đorđević, Miloš M. "Molekularni Mehanizmi Antioksidativnog Dejstva Ekstrakta kičice \(Centaurium Erythraea Rafn\) u Eksperimentalnom Modelu Dijabetesa Pacova", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

44 words / < 1% match - ProQuest

[Baralić, Ivana R. "Uticaj Suplementacije Astaksantinom na Nivo Markera Oksidativnog Stresa i Nivo Sekretornog IgA u Salivi kod Mladih Fudbalera", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

44 words / < 1% match - ProQuest

[Dimitrijević, Jelena N. Radovanović. "Subakutna Toksičnost Fluorida i Protektivni Efekat Seleno Kod Eksperimentalnog Životinjskog Modela", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

43 words / < 1% match - ProQuest

[Savić, Aleksandra R. "Etnobotanička Istraživanja Sorti Kruške \(Pyrus Communis L.\) Centralne i Jugozapadne Srbije i Biološka Aktivnost Ekstrakata Plodova", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

24 words / < 1% match - Internet from 06-Nov-2020 12:00AM

repozitorij.fazos.hr

9 words / < 1% match - Internet from 03-Dec-2020 12:00AM

repozitorij.fazos.hr

8 words / < 1% match - Internet from 24-Nov-2020 12:00AM

repozitorij.fazos.hr

40 words / < 1% match - ProQuest

[Vukićević, Petar S. "Uticaj različitih Operativnih Tehnika Tokom hirurške Revaskularizacije Miokarda Na Oksidativni Stres i Antioksidativnu zaštitu", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

39 words / < 1% match - Crossref

[Marija Bozovic, Barbara Ostanek, Jelena Kotur-Stevuljević, Janja Marc, Filiz Mercantepe, Aleksandra Klisic. "Oxidative stress in adolescents with overweight/obesity", Journal of Medical Biochemistry, 2025](#)

22 words / < 1% match - Internet from 30-Sep-2022 12:00AM

repozitorij.mefst.unist.hr

17 words / < 1% match - Internet from 30-Sep-2022 12:00AM

repozitorij.mefst.unist.hr

38 words / < 1% match - ProQuest

[Vuković, Miloš. "Evaluation of Changes in the Neurobiochemical Profile of the Brain in Obese Individuals Using the Multi-Voxel Magnetic Resonance Spectroscopy Study.", University of Novi Sad \(Serbia\).](#)

37 words / < 1% match - ProQuest

[Arsić, Aleksandra Č.. "Uticaj hroničnog intenzivnog treninga na parametre oksidativnog stresa i masnokiselinski profil plazme i eritrocita kod sportistkinja", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

37 words / < 1% match - ProQuest

[Savić, Jelena S.. "Dizajniranje, Sinteza, Fizičko-hemijske i Biološke Karakteristike Derivata \$\beta\$ -Hidroksi- \$\beta\$ -Arlalkanskih Kiselina", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

36 words / < 1% match - Publications

0354-3447, 2004

35 words / < 1% match - ProQuest

[Milenković, Marina Ž.Roksandić. "Odnos Serumskih Parametara Sistemske Inflamacije, Oksidativnog Stresa i Lipidnog Statusa Kao Zajedničkih Biomarkera za Idiopatsku Plućnu Fibrozu i Nesitnoćelijski Karcinom Pluća", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

33 words / < 1% match - ProQuest

[Božić, Iva D.. "Antiinflamatorna i Antioksidativna Svojstva Benfotiamina u Aktiviranoj Liniji Mikroglialskih Čelija Miša: Uloga Proinflamatornih Signalnih Puteva", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

33 words / < 1% match - ProQuest

[Marković, Gorica S.. "Biomarkeri inflamacije i kvalitativne i kvantitativne karakteristike lipoproteina visoke gustine u proceni rizika za razvoj preeklampsije.", University of Belgrade \(Serbia\).](#)

30 words / < 1% match - ProQuest

[Zmijanac, Tamara N.. "Uticaj vezivanja antipsihotika klopapina, ziprazidona i sertindola na sadržaj i reaktivnost tiolne grupe Cys34 humanog serum-albumina.", University of Belgrade \(Serbia\).](#)

29 words / < 1% match - ProQuest

[Kardum, Nevena Đ.. "Uticaj Soka Ploda Aronije Na Markere Oksidativnog Statusa i Profil Masnih Kiselina Kod Zdravih Osoba Sa i Bez Faktora Rizika Za Nastanak Kardiovaskularnih Bolesti", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

29 words / < 1% match - ProQuest

[Petrović, Stanislava M.. "Dijagnostički i Ekonomski Značaj Određivanja Biomarkera Akutnog Oštećenja Bubrega kod Dece", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

27 words / < 1% match - ProQuest

[Antonić Krejović, Tamara D.. "Markeri sinteze i apsorpcije holesterola i sfingolipidni profil u preeklampsiji.", University of Belgrade \(Serbia\).](#)

27 words / < 1% match - Internet from 28-Jul-2021 12:00AM
repozitorij.sfzg.unizg.hr

26 words / < 1% match - ProQuest
[Krsmanović, Nenad. "Potencijal Lignikolnih Vrsta Gljiva Schizophyllum Commune Fr. 1815., Flammulina Velutipes \(Curtis\) Singer 1951., Trametes Versicolor \(L.\) Lloyd 1921, I Pleurotus Ostreatus \(Jacq. Ex Fr.\) P.kumm. \(1871\) za Proizvodnju Biomaterijala I Funkcionalne Hrane", University of Novi Sad \(Serbia\), 2025](#)

26 words / < 1% match - ProQuest
[Ljubisavljević, Srđan. "Protektivno Dejstvo Modulatora Oksidativnog i Nitrozativnog Stresa u Neuroinflamaciji - Eksperimentalna i klinička Studija", University of Nis \(Serbia\), 2024](#)

26 words / < 1% match - ProQuest
[Nikolic, Stanislava. "Uticaj metformina na nastanak deficita vitamina B12 kod pacijenata sa tipom 2 dijabetes melitusa", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

25 words / < 1% match - ProQuest
[Belevska, Maja K.. "Procena Kvaliteta Žlvota i Uticaj Psihosocijalnih Faktora Radne Sredine na Radnu Sposobnost Slabovidih Osoba", University of Nis \(Serbia\), 2024](#)

25 words / < 1% match - ProQuest
[Jovanović, Ivana Z.. "Analiza Odnosa Rezerve Koronarnog Protoka, TIMI Protoka i Indeksa Naprezanja Leve Komore kod Bolesnica sa Sindromom X", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

25 words / < 1% match - ProQuest
[Radak, Boris. "Morfoloska varijabilnost vrsta roda Anacamptis Rich. \(Orchidoideae, Orchidaceae\) na podruaju Balkanskog poluostrva i Panonske nizije.", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

24 words / < 1% match - ProQuest
[Kovačević, Mila. "Uticaj poremećaja Acidobaznog Statusa Na Tok i Prognozu Akutnog Infarkta Miokarda Sa Elevacijom St Segmenta", University of Novi Sad \(Serbia\), 2023](#)

24 words / < 1% match - ProQuest
[Stojićević, Aleksandra S.. "Stabilizacija Hladno Presovanog Suncokretovog Ulja Primenom Etarskih Ulja i Ekstrakata Odabranih Vrsta Lekovitog i Začinskog Bilja", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

24 words / < 1% match - ProQuest
[Vukajlović, Jadranka M. Miletić. "Ispitivanje Zavisnosti Lipidnog Sastava Plazme i Parametara Lipidne Peroksidacije od Stadijuma i Dužine Trajanja Parkinsonove Bolesti i Primene Terapije", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

23 words / < 1% match - Internet
[Đorđević, Branka S.. "Efekat melatonina na parametre oksidativnog oštećenja, inflamacije i neoangiogeneze u retini pacova sa dijabetesom melitusom tip 2 izazvanim streptozotocin-nikotinamidom", Универзитет у Нишу, Медицински факултет, 2019](#)

22 words / < 1% match - ProQuest

[Maletin, Marija Ž.. "Synthesis, Characterization and Application of New Adsorbents and Ion Exchange Materials for Nickel Removal From Water.", University of Novi Sad \(Serbia\).](#)

21 words / < 1% match - ProQuest

[Petrovic, Jelena M.. "Uticaj Magnezijuma na Ponašanje, Neuroendokrine i Poromene na Miokardu Uzrokovane Hiperaktivnošću Osovine Hipotalamus-Hipofiza-Nadbubreg kod Pacova.", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

21 words / < 1% match - from 14-Feb-2026 12:00AM

www.rsu.lv

20 words / < 1% match - ProQuest

[Micunovic, Milana Ilic. "Model za evaluaciju rezultata merenja karakteristika praskastih materija zasnovan na elektronskoj mikroskopiji", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

20 words / < 1% match - ProQuest

[Nastić, Katarina D.. "Vortiksetin u inflamatornim modelima bola: Mehanizam dejstva, uticaj na kognitivne sposobnosti i oksido-redukциони status kardiomiocita.", University of Belgrade \(Serbia\).](#)

20 words / < 1% match - ProQuest

[Stojanović, Dijana. "Kliničko-Biohemijski Pokazatelji Endotelne Disfunkcije i Inflamacije kod Pacijenata sa Transplantiranim Bubregom", University of Nis \(Serbia\), 2024](#)

20 words / < 1% match - ProQuest

[Tatović, Anđelina Z.. "Uticaj pastrmskog ribnjaka na antioksidativni status odabranih vrsta akvatičnih beskičmenjaka.", University of Belgrade \(Serbia\).](#)

19 words / < 1% match - ProQuest

[Aleksić, Jelena M.. "Parametri Koštane Strukture i Snage u Proceni Rizika za Prelom kod Žena u Postmenopauzalnom Periodu", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

19 words / < 1% match - ProQuest

[Božović, Anja V. Ilić. "Pokazatelji Sistemske Inflamacije i Nivo Homocistena kod Pasa sa Atopijskim Dermatitisom.", University of Belgrade \(Serbia\).](#)

19 words / < 1% match - ProQuest

[Franeta, Filip M.. "Uticaj Insekticida na Mortalitet i Fiziološki Stres Gusenica Kukuruznog Plamenca \(Ostrinia Nubilalis Hbn\) i Pojavu Sekundarnih Gljivičnih Infekcija na Kukuruzu", University of Novi Sad \(Serbia\), 2024](#)

19 words / < 1% match - ProQuest

[Jovanović, Marina I.. "Antimikrobni i Citotoksični Potencijal Etanolnih Ekstrakata Odabranih Predstavnika Podfamilije Polygonoideae i Njihov Efekat u Kombinaciji sa Streptomycinom i Doksorubicinom", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

19 words / < 1% match - ProQuest

[Pantelic, Dijana. "Potencijal sekundarnih metabolita cijanobakterija kao biomarkera u paleoklimatskoj rekonstrukciji.", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

18 words / < 1% match - ProQuest

[Beljakaš, Milan T.. "Određivanje strukture farmakofore, dizajn, sinteza i in vitro ispitivanje dualnih inhibitora histon deacetilaza \(HDAC\) i Rho-vezanih protein kinaza \(ROCK\).", University of Belgrade \(Serbia\)](#)

18 words / < 1% match - ProQuest

[Michaličkova, Danica M.. "Uticaj Suplementacije Sojem Lactobacillus Helveticus L10 na Markere Imunskog i Oksidativnog Statusa Vrhunskih Sportista", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

18 words / < 1% match - ProQuest

[Osmanović Omerdić, Ehlimana F.. "Uticaj vrste i udela hidrofilnih polimera na farmaceutsko-tehnološke i biofarmaceutske karakteristike čvrstih disperzija sa klopidogrel-hidrogensulfatom.", University of Belgrade \(Serbia\)](#)

18 words / < 1% match - ProQuest

[Sarić Matutinović, Marija J.. "Klinička Vrednost Antitela na TSH Receptore Kod Pacijenata sa Graves-Ovom Oftalmopatijom/Orbitopatijom", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

18 words / < 1% match - ProQuest

[Stankovic, Nikola R.. "Uticaj Fitoplanktona na Bentosne Makrobeskičmenjake Slatkovodnih Ekosistema u Multistres Uslovima: Laboratorijsko Testiranje Toksičnog Efekta Cijanobakterija i Zelenih Mikroalgi na Jedinke Vrste Chironomus Riparius.", University of Nis \(Serbia\), 2024](#)

18 words / < 1% match - ProQuest

[Stefanović, Nikola Z.. "Značaj Genskog Polimorfizma Citohroma P450 3A5 i Enzima Antioksidativne Zaštite kod Pacijenata sa Transplatiranim Bubrežom na Terapiji Takrolimusom", University of Nis \(Serbia\), 2024](#)

18 words / < 1% match - Internet from 20-Nov-2020 12:00AM

doczz.net

18 words / < 1% match - Internet

[Pijls, Kirsten Evelyn. "Gut liver axis in liver cirrhosis", Maastricht University, 2016](#)

18 words / < 1% match - ProQuest

[Šatrić, Ana. "Karakterizacija svojstava kačkavalja sa smanjenim sadržajem natrijum-hlorida tokom zrenja.", University of Belgrade \(Serbia\)](#)

18 words / < 1% match - ProQuest

[Šutulović, Nikola B.. "Funkcionalne i Biohemijske Promene Centralnog Nervnog Sistema u Eksperimentalnom Modelu Hroničnog Pelvičnog Bola", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

17 words / < 1% match - ProQuest

[Petričević, Maja S.. "Kvalitet Trupova i Mesa Junadi u Funkciji Korišćenja Semena Lana u Ishrani", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

17 words / < 1% match - ProQuest

[Roklicer, Roberto. "Efekti akutne redukcije telesne mase na motoričke sposobnosti i biohemijske markere mišićnih funkcija", University of Novi Sad \(Serbia\), 2023](#)

17 words / < 1% match - Internet

[Stošić, Milena. "Effect of acrylamide treatment on endocrine pancreas of the rats", Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет, 2018](#)

17 words / < 1% match - ProQuest

[Лукић, Наташа. "Efekti Vodnog Deficita i Suficita na Antioksidativni Sistem Zaštite kod dva Hibrida Kukuruz \(Zea Mays L.\)", University of Novi Sad \(Serbia\), 2024](#)

16 words / < 1% match - ProQuest

[Marjanović, Vladimir Z.. "Interakcija Ivermektina sa Lekovima Modulatorima Aktivnosti P-glikoproteinskih Transportnih Sistema i Enzima Citohroma P450 kao uzrok Ispoljavanja Njegove Toksičnosti", University of Belgrade \(Serbia\), 2025](#)

16 words / < 1% match - ProQuest

[Mijatovic, Ratko. "Reproduktivne performanse krava sa razlicitim odnosom sadrzaja masti i proteina u mlijeku do uspostavljanja gravidnosti.", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

16 words / < 1% match - from 15-Jun-2024 12:00AM

dabar.srce.hr

16 words / < 1% match - Internet

[Petrović, Sandra. "Influence of an in vivo prooxidant state of lymphocytes on the radiobiological response in vitro in bone marrow failure patients", Univerzitet u Beogradu, Biološki fakultet, 2011](#)

16 words / < 1% match - Internet from 06-Jun-2016 12:00AM

www.skolegijum.ba

16 words / < 1% match - ProQuest

[Čolak, Emina S.. "Povezanost Oksidativnog Stresa, Inflamacije i Dislipidemije u Patogenezi Senilne Degeneracije Makule", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

15 words / < 1% match - ProQuest

[Cojić, Milena M.. "Efekti Suplementacije Vitaminom D na Glikoregulaciju i Parametre Oksidativnog Stresa kod Pacijenata sa Dijabetesom Melitusom Tipa 2 na Terapiji Metforminom", University of Nis \(Serbia\), 2024](#)

15 words / < 1% match - ProQuest

[Došenović, Milan. "Ispitivanje uticaja endoskopske dijagnostike u opštoj anesteziji na parametre oksidativnog stresa i stepen oštećenja DNK kod crvenouhих kornjača \(Trachemys scripta elegans\).", University of Belgrade \(Serbia\)](#)

15 words / < 1% match - ProQuest

[J. Kraguljac-Kurtović, Nada. "Imunofenotipska Karakterizacija Celijske Akutne Mijeloidne Leukemije Kod Odraslih i Njena Uloga u Dijagnozi, Praćenju i Prognozi Bolesti", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

15 words / < 1% match - ProQuest

[Jorgačević, Bojan. "Uloga Kanabinoidnih CB1 Receptora u Patogenezi Nealkoholne Masne Bolesti Jetre Izazvane Dijetom Bogatom Mastima Kod Miševa", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

15 words / < 1% match - ProQuest

[Novak, Sonja M.. "Značaj i Uticaj menadžmenta na ključne Pokazatelje Aktivnosti hirurških Klinika", University of Nis \(Serbia\), 2024](#)

15 words / < 1% match - ProQuest

[Tasić, Danijela D.. "Klinički Modaliteti Kardiorenalnog Sindroma i Značaj Pojedinih Biomarkera u Njihovoj Proceni", University of Nis \(Serbia\), 2024](#)

15 words / < 1% match - ProQuest

[Tirmenštajn Janković, Biserka H.. "Dijagnostički i Prognostički Značaj Kardijalnih Biomarkera Kod Asimptomatskih Bolesnika sa Hroničnom Bubrežnom Insuficijencijom", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

15 words / < 1% match - ProQuest

[Todorović, Nevena R.. "Efekti Fluoksetina i Klorzapina na Antioksidativni Sistem i Parametre Inflamacije u Mozgu i Jetri Pacova u Uslovima Hronične Izolacije", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

15 words / < 1% match - ProQuest

[Мандић-Стојменовић, Горана Б.. "Клиничке Генетске И Морфолошке Карактеристике Болесника Са Деменцијом Раног Почетка", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

14 words / < 1% match - ProQuest

[Bojanin, Dragana V.. "Rani Lipidni i Inflamatorni Markeri Ateroskleroze Kod Dece sa Tipom 1 Dijabetes Melitusa: Uticaj Metaboličke Kontrole i Komorbiditeta", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

14 words / < 1% match - ProQuest

[Pintac, Diandra. "Hemijska Karakterizacija i Biološka Aktivnost Soka od grozda i Vina iz Vinogorja Fruske Gore", University of Novi Sad \(Serbia\), 2021](#)

14 words / < 1% match - Crossref

[Radica Bojičić, Marko Pavlović, Biljana Stojanović-Višić. "Zadovoljstvo poslom u EU, Rusiji i Srbiji - komparativna analiza", Vojno delo, 2018](#)

13 words / < 1% match - ProQuest

[Kojadinović, Milica I.. "Biološko Delovanje Polifenola Nara \(Punica Granatum L\) na Parametre Oksidativnog Stresa I Masnokiselinski Profil Fosfolipida Plazme I Eritrocita Osoba sa Metaboličkim Sindromom", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

13 words / < 1% match - ProQuest

[Maksić, Jelena Đ.. "Karakterizacija Sistema Tečne Hromatografije Hidrofilnih Interakcija Sa UV i Ms/Ms Detekcijom u Analitici i Bioanalitici Olopatadina", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

13 words / < 1% match - ProQuest

[Miler, Marko Š.. "Uticaj Citrusnih Flavanona na Tireoidnu Homeostazu i Lipidni Status Starih Pacova", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

12 words / < 1% match - ProQuest

[Božić-Antić, Ivana B.. "Analiza Fenotipova Sindroma Policističnih Jajnika i Njihov Uticaj na Metaboličke Promene", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

12 words / < 1% match - ProQuest

[Dimitrijević, Blagoje P.. "Ispitivanje Mogućnosti Korišćenja Izoenzimskih Oblika Superoksid Dizmutaze 1 Kao Biomarkera Intenziteta Parazitskih Infekcija Kod Ovaca", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

12 words / < 1% match - ProQuest

[Ivanišević, Jasmina M.. "Ispitivanje Pokazatelja Inflamacije, Oksidativnog Stresa i Lipidnog Statusa kod Pacijenata sa Sarkoidozom", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

12 words / < 1% match - Crossref

[Nina Umićević, Jelena Kotur-Stevuljević, Katarina Baralić, Danijela Đukić-Ćosić et al. "Increased oxidative stress in shoe industry workers with low-level exposure to a mixture of volatile organic compounds", Archives of Industrial Hygiene and Toxicology, 2024](#)

12 words / < 1% match - ProQuest

[Ranković, Slavica G.. "Uticaj Različitih Vrsta Hrane na Parametre Oksidativnog Stresa i Masnokiselinski Profil Fosfolipida Jetre Pacova", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

11 words / < 1% match - ProQuest

[Jović, Snežana Ž.. "Faktorska Analiza i Povezanost Lipidnih, Inflamatornih, Srčanih i Bubrežnih Biomarkera sa C-Reaktivnim Proteinom u Kategorizaciji Kardiovaskularnog Rizika", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

11 words / < 1% match - Crossref

[Marijana Jandrić-Kočić. "Risk factors and comorbidities that predispose to atrial fibrillation", PONS - medicinski casopis, 2020](#)

11 words / < 1% match - ProQuest

[Matić, Sanja D.. "Uticaj Polimorfizama Gena za Inflamatorne Citokine i Njihove Receptore na Nivo Cirkulišućih Citokina i kliničke Parametre Kod Pacijenata sa Hroničnom Parodontopatijom i Dijabetes Melitusom Tipa 2", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

11 words / < 1% match - ProQuest

[Samardžić, Stevan S. "Uporedno Hemijsko i Farmakološko Ispitivanje Liofilizovanih Infuza Cvasti Predstavnik Roda Filipendula Miller u Srbiji", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

11 words / < 1% match - Crossref

[Tamara Milošević, Miron Sopić, Jelena Vekić, Azra Guzonjić et al. "The influence of Klotho protein and prooxidant-antioxidant balance combination on the mortality of HD patients", International Urology and Nephrology, 2023](#)

11 words / < 1% match - from 12-Apr-2026 12:00AM

[camplejeunecourtinfo.com](#)

11 words / < 1% match - from 15-Dec-2024 12:00AM

[vnras.com](#)

11 words / < 1% match - from 23-Aug-2023 12:00AM

[www.researchsquare.com](#)

10 words / < 1% match - Crossref

[Abdullah Alabdulhadi, Ashraf Ramadan, Peter Devey, May Boggess, Maya Guest. "Inhalation exposure to volatile organic compounds in the printing industry", Journal of the Air & Waste Management Association, 2019](#)

10 words / < 1% match - ProQuest

[Memon, Lidija A.. "Značaj Određivanja Simetričnog Dimetil-L-Arginina i N-Terminalnog Fragmenta Natriuretskog Propeptida B Tipa Kod Bolesnika sa Hroničnom Bubrežnom Insuficijencijom i Transplantiranim Bubrežom", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

10 words / < 1% match - Crossref

[Milena Andjelkovic, Aleksandra Buha Djordjevic, Evica Antonijevic, Biljana Antonijevic et al. "Toxic Effect of Acute Cadmium and Lead Exposure in Rat Blood, Liver, and Kidney", International Journal of Environmental Research and Public Health, 2019](#)

10 words / < 1% match - ProQuest

[Nikolic, Tatjana. "Molekularne osnove odgovora medonosne pcele \(Apis mellifera, L.\) nastres izazvan jonima teskih metala.", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

10 words / < 1% match - ProQuest

[Nikolić, Aleksandra M.. "Faktori Rizika za Nastanak Zavisnosti od Pametnih Mobilnih Telefona Kod Studenata Medicine", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

10 words / < 1% match - ProQuest

[Pericevic, Medic Sonja. "Uticaj Starosti i duzine Radnog staza Na Reakciono Vreme Kod Profesionalnih vozaca", University of Novi Sad \(Serbia\), 2021](#)

10 words / < 1% match - ProQuest

[Radović, Jelena M.. "Zastupljenost Mutacija i R202Q Polimorfizma Gena za Porodičnu Mediteransku Groznicu i Njihov Uticaj na Oksidativni Stres i Kliničke Zapaljenske Manifestacije", University of Nis \(Serbia\), 2024](#)

10 words / < 1% match - ProQuest

[Savković, Miljan M.. "Značaj Određivanja Hepcidina-25 i Odabranih Genetskih Varijanti u lečenju Anemije Kod Pacijenata u Terminalnoj bubrežnoj Slabosti", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

10 words / < 1% match - ProQuest

[Vunduk, Jovana Đ.. "Hemijska Karakterizacija i Biološka Svojstva Polisaharidnih Ekstrakata Gljiva Fomes Fomentarius, Auricularia Auricula-Judae i Sparassis Crispa", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

10 words / < 1% match - Internet from 13-Dec-2022 12:00AM

theses.gla.ac.uk

10 words / < 1% match - ProQuest

[Đorđević Aleksić, Jelena Z.. "Biološka Aktivnost Alkiltio I Ariltio Derivata 2-terc-butil-1,4-benzohinona", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

10 words / < 1% match - ProQuest

[Zubiћ, Ivana M.. "Usklaђеност Професионалних Интересовања Особе И Околине Као Корелат Изгарања И Задовољства Послом", University of Nis \(Serbia\), 2024](#)

10 words / < 1% match - ProQuest

[Тењи, Дина | Tenji, Dina. "Biomarkeri Kod Riba u Monitoringu Statusa akvatičnih Ekosistema i Identifikaciji Efekata Hemijskog Stresa in Situ", University of Novi Sad \(Serbia\), 2022](#)

9 words / < 1% match - ProQuest

[Blagojev, Nevena. "Modelovanje i optimizacija kontinualne biosorpcije jona teskih metala iz vode.", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

9 words / < 1% match - ProQuest

[Bojanić, Novica Z.. "Protektivni Efekat Blokatora Kalcijumovih Kanala na Intoksikaciju Aluminijumom - Eksperimentalni Model", University of Nis \(Serbia\), 2024](#)

9 words / < 1% match - ProQuest

[Bojic, Suzana C.. "Značaj ranog predviđanja akutnog oštećenja bubrega kod bolesnika sa sepsom posle hirurških intervencija", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

9 words / < 1% match - ProQuest

[Crnogorac, Marija J. Đorđić. "Značaj Razlika Nivoa Imunoglobulina Specifičnih za Melanin i Tirozinazu u Antitumorskoj Imunosti Bolesnika sa Melanomom", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

9 words / < 1% match - ProQuest

[Krneta, Slavica S. Mutavdžin. "Efekti Vitamina B6 i Folne Kiseline na Kardiovaskularni Sistem Pacova sa Dijabetes Melitusom Indukovanim Streptozotocinom", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

9 words / < 1% match - ProQuest

[Malbasa, Jelena dekić. "Risk Factors and the Impact of Bloodstream Infections Caused by Multi-Drug Resistant Bacteria Acinetobacter spp. on Public Health", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

9 words / < 1% match - ProQuest

[Malić, Živka D.. "Faktori Rizika za Nastanak i Razvoj Hronične Opstruktivne Bolesti Pluća Povezani sa Oksidativnim Stresom u Populaciji Srbije", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

9 words / < 1% match - ProQuest

[Mojicevic, Marija. "Antifungalni potencijal streptomiceta izolovanih iz rizosfera medicinski značajnih biljaka: karakterizacija i optimizacija biosinteze staurosporina, produkta metabolizma Streptomyces sp. BV410.", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

9 words / < 1% match - ProQuest

[Nikolić, Valentina. "Uticaj genske varijabilnosti adrenergičkih receptora I citohroma p450 oksidaze na farmakokinetiku I terapijsku efikasnost beta blokatora kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom", University of Nis \(Serbia\), 2024](#)

9 words / < 1% match - ProQuest

[Petković, Ivan Z.. "Prediktivni značaj Biomarkera bcl2, bcl6, CD10 i MUM1 kod Difuznih b krupnoćelijskih Limfoma", University of Nis \(Serbia\), 2024](#)

9 words / < 1% match - ProQuest

[Popović, Tamara B.. "Masnokiselinski Profili Fosfolipida i Parametri Oksidativnog Stresa u Krvi i Jetri Pacova Wistar Soja Tretiranih Ribljim Uljem", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

9 words / < 1% match - ProQuest

[Savić, Sanela M.. "Parenteralne Nanoemulzije sa Slabo Rastvorljivim Psihofarmakološkim Lekovima: Formulacija, Optimizacija i in Vivo Procena", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

9 words / < 1% match - ProQuest

[Sević, Radoslav. "Zdravstveno stanje i kvalitet mesa svinja rase mangulica i meleza između rase mangulica i duroka", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

9 words / < 1% match - ProQuest

[Spasevski, Nedeljka. "Uticaj primene različitih izvora prirodnih pigmenata na boju zumanca i ko-ekstrudata na bazi semena lana, lanika i konoplje na profil masnih kiselina u jajima", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

9 words / < 1% match - ProQuest

[Trifković, Julijana. "Određivanje Parametara Fiziološkog Statusa Novorođene Teladi Poreklom od Majki Izloženih Toplotnom Stresu Tokom Kasnog Graviditeta", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

9 words / < 1% match - ProQuest

[Vučurević, Mara T.. "Učestalost Depresivnosti u Primarnoj Zdravstvenoj Zaštiti i Mogućnosti Ranog Prepoznavanja", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

9 words / < 1% match - Internet from 24-Feb-2023 12:00AM

acikbilim.yok.gov.tr

9 words / < 1% match - from 10-Jul-2023 12:00AM

fedora.ucg.ac.me

9 words / < 1% match - from 13-Dec-2024 12:00AM

lib.yhn.edu.vn

9 words / < 1% match - Internet from 11-Mar-2014 12:00AM

www.oie-res.me

8 words / < 1% match - Crossref

[Ana Radović, Neda Milinković, Milan Stošović, Violeta Dopsaj, Svetlana Ignjatović. "The relationship between uric acid concentration and cardiovascular risk: Retrospective analysis of patients on hemodialysis", Arhiv za farmaciju, 2019](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Anojaic, Jasmina. "Voltametrijske metode zasnovane na primeni jednostavnih i savremenih elektroda/senzora na bazi ugljenianih materijala za određivanje vodonik-peroksida u odabranim uzorcima.", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Arsikin Csordás, Katarina M.. "Uloga Kinaze Aktivirane Adenozin Monofosfatom i Mitogenom Aktivirane Protein Kinaze P38 u Indukciji Autofagije i Smrti u Čelijama Neuroblastoma Tretiranim Oksidopaminom u Uslovima in Vitro", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Božanić, Milenka Lj.. "Praćenje Uticaja Pastrmskog Ribnjaka na Nivo Aktivnosti Antioksidativnih Enzima kod Larve Ephemera Danica \(Insecta, Ephemeroptera\)", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Buha, Aleksandra A.. "Toksični Efekti Produžene Izloženosti Kadmijumu I/ili Polihlorovanim Bifenilima u Pacova", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Buljovčić, Maja. "Teški Elementi i Novootkrivena Organska Zagađujuća Jedinjenja u Izabranim Matriksima Životne Sredine i Procena Rizika", University of Novi Sad \(Serbia\), 2022](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Crnjanski, Tatjana D.. "Razvoj i Primena Instrumenata za Procenu Učestalosti i Stepene Težine Etičkih Pitanja Koja se Javljaju u Farmaceutskoj Praksi Javnih Apoteka u Srbiji", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Denić, Kristina Z.. "Hepatotoksičnost Citotoksične Kombinovane Hemioterapije sa Biološkom Terapijom ili bez nje kod Bolesnika sa Metastatskim Kolorektalnim Karcinomom", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Filipović, Aleksandra Z.. "Fiziološko prilagođavanje larvi gubara, *Lymantria dispar* L., I žutotrbe, *Euproctis chrysorrhoea* L., \(Lepidoptera\) na delovanje fluorantena", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Galić, Ivan. "Upotreba antioksidanasa u ishrani i njihov uticaj na parametre razređene sperme i oksidativni status spermalne plazme priplodnih nerastova.", University of Novi Sad \(Serbia\)](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Jovanović, Maja V.. "Hemijski Sastav i Oksidativni Potencijal Respirabilnih Čestica u Urbanoj Sredini i u Industrijskom Okruženju", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Jovanović, Marija N.. "Identifikacija i Kvantifikacija Faktora Varijabilnosti Topiramata Kod Odraskih Pacijenata sa Epilepsijom", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Kalinović, Jelena V.. "Mogućnosti Korišćenja Šipurka, Gloga i Trnjine u Biomonitoringu i Fitoremedijaciji", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - Crossref

[Katarina Baralić, Jovana Jerotijević, Marta Pantelić, Jovana Živanović, Danijela Đukić-Ćosić. "Computational profiling of toxic mixtures associated with type 2 diabetes mellitus development: identification of key protective agents", Food and Chemical Toxicology, 2026](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Knezevic, Violeta. "Uticaj parametara osmotske dehidracije na kinetiku, funkcionalne i antioksidativne karakteristike lista koprive \(*Urtica dioica*\)", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Lončarević, Goranka M.. "Ispitivanje Prediktora Vakcinalnog Statusa Povezanog sa Imunizacijom Protiv Malih Boginja, Zaušaka i Rubele na Teritoriji Srbije", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Matejić, Jelena S.. "Biološka aktivnost etarskih ulja I ekstrakata odabranih vrsta iz familije Apiaceae", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Miljković, Radmila D.. "Profilaktičko dejstvo rekombinantne izoforme lektina banane u zapaljenkim bolestima creva: ispitivanje na modelu hemijski-indukovanog kolitisa u miša.", University of Belgrade \(Serbia\)](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Munjas, Jelena D.. "Određivanje Nivoa Genske Ekspresije Rezistina i Receptora za Rezistin i Koncentracije Rezistina u Krvi Pacijenata sa Ishemijskom Bolesti Srca", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Opanković, Ana M.. "Povezanost Nivoa Jonizovanog Magnezijuma, Pokazatelja Oksidativnog Stresa i Specifičnih Medijatora Zapaljenja kod Pacijenata sa Anksioznim i Depresivnim Poremećajima", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Petrović, Ivana P.. "Efekat Suše na Fiziološke i Biohemijske Pokazatelje Kvaliteta Plodova Paradajza \(Lycopersicon Esculentum L.\)", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Pogrmić, Kristina. "Mehanizmi delovanja atrazina na steroidogenu aktivnost Leydig-ovih celija peripubertalnih pacova.", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Popić, Mia M.. "Uticaj Individualnih Protektivnih Faktora na Pregovaračku Asertivnost Žena u Situaciji Pretnje Rodnim Stereotipom.", University of Belgrade \(Serbia\)](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Reis, André Miguel Souto. "Doenças neurodegenerativas associadas à exposição ao n-hexano", Egas Moniz School of Health & Science \(Portugal\), 2023](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Savić, Đorđe B.. "Uticaj Prepartalne Aplikacije Propiltiouracila na Endokrini i Metabolički Status Junica Holštajn Rase", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Stanković, Sanja Đ.. "Prognostički Značaj Biohemijskih Pokazatelja Kod Pacijenata sa Infarktom Miokarda sa st Elevacijom Lečenih Primarnom Perkutanom Koronarnom Intervencijom", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Vidović, Vanja D.. "Povezanost Polimorfizama Gena Značajnih za Diferencijaciju i Aktivaciju Mrkog Masnog Tkiva sa Indeksom Telesne Mase Glikemijom i Lipidnim Statusom Adolescenata", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Vladić, Jelena. "Savremene Metode Ekstrakcije Rtanjskog Čaja \(Satureja Montana L.\), Hemijski Sastav I Biološka Aktivnost Dobijenih Ekstrakata", University of Novi Sad \(Serbia\), 2023](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Vujnić, Milorad. "Ispitivanje Prisustva i Značaja Metaboličkog Sindroma Kod Bolesnika sa Miotoničnim Distrofijama", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Zupan, Boris. "UTICAJ DODATKA LANENOG ULJA U HRANI NA PROMENU SADRZAJA MASNIH KISELINA U MISICNOM TKIVU SARANA.", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

8 words / < 1% match - Internet from 30-Nov-2019 12:00AM

nugs.rs

8 words / < 1% match - Internet from 21-Nov-2020 12:00AM

repozitorij.unizg.hr

8 words / < 1% match - Internet from 08-Jan-2014 12:00AM

www.sgs.rs

8 words / < 1% match - ProQuest

[Đurić, Marko D.. "Mehanizmi Kardiodinamskih i Vazoaktivnih Efekata Propofola kod Pacova: Značaj Oksidativnog Stresa, Gasotransmitera i Kardiovaskularnih Biomarkera", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Živković, Marija M.. "Sadržaj i Sastav Unutrašnjeg I Spoljašnjeg Aerozagađenja u Školskim Sredinama u Srbiji", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Сафије, Теодора И.. "Синдром Сагоревања На Раду И Ментално Здравље Код Здравствених Радника Током Пандемије Covid-19", University of Kragujevac \(Serbia\), 2024](#)

8 words / < 1% match - ProQuest

[Сања, Сања С.. "Asocijacija Promena Antropometrijskih i Metaboličkih Parametara i Aktivnosti Enzima Antioksidativne Zaštite sa Polimorfizmom LEP G2548a u Genu za Leptin Kod Gojaznih Osoba u Srbiji", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

7 words / < 1% match - ProQuest

[Antić, Milutin. "Povezanost Koncentracije Proteina Akutne Faze i Faktora Koji Utiču na Funkciju Endotela Kod Pasa Prirodno Inficiranih Protozoon Leishmania Spp.", University of Belgrade \(Serbia\)](#)

7 words / < 1% match - ProQuest

[Jovanović, Katarina Z.. "Opravdanost primene hlorheksidin-diglukonata u okviru konzervativnog lečenja obolelih od parodontitisa - klinička, biohemijska i mikrobiološka studija.", University of Belgrade \(Serbia\)](#)

7 words / < 1% match - ProQuest

[Kovačević, Jovana N.. "Farmaceutski Razvoj Gastrozistentnih Peleta Primenom Koncepta Dizajna Kvaliteta i Tehnika Veštačke Inteligencije", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

7 words / < 1% match - ProQuest

[Kutlešić, Marija S.. "Efekat Remifentanila na Hemodinamiku, Metabolizam Adenozina i Oksidativni Stres Toko Carskog Reza", University of Nis \(Serbia\), 2024](#)

7 words / < 1% match - ProQuest

[Maksimović, Nevena Lj.. "Ocena Varijabilnosti Koncentracije Testosterona i Povezanosti sa Primarnim i Sekundarnim Polnim Osobinama i Ponašanjem Ovova", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

7 words / < 1% match - ProQuest

[Milankov, Andrijana. "Povezanost estara ftalne kiseline i sindroma policistinih jajnika.", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

7 words / < 1% match - ProQuest

[Milenković, Svetlana J.. "Povezanost Nivoa Leptina i Adiponektina sa Somatskim i Metaboličkim Parametrima Diskordantnih Blizanaca", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

7 words / < 1% match - ProQuest

[Miljkovic, Dejan. "Histomorfoloske, imunohistohemijske i biohemijske karakteristike ostecenja bubrega kod miseva u modelu toksiane nefropatije izazvane aristolohianom kiselinom I.", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

7 words / < 1% match - ProQuest

[Novakovic, Aleksandra. "Biopotencijal autohtonih gljiva u funkciji nutraceutika.", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

7 words / < 1% match - ProQuest

[Petrović, Bojana M. Rankov. "Prenatalna Hiperandrogenizacija Ženki Pacova Testosteron Undekanoatom: Kognitivne Elektroencefalografske i Metaboličke Promene", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

7 words / < 1% match - ProQuest

[Radomirović, Mirjana Ž.. "Kovalentne modifikacije globularnih proteina fikocijanobilinom i karakterizacija dobijenih konjugata.", University of Belgrade \(Serbia\).](#)

7 words / < 1% match - ProQuest

[Vuckovic, Biljana. "Poremećaj funkcionalnosti fibrinoliznog mehanizma kod bolesnika sa venskom trombozom.", University of Novi Sad \(Serbia\), 2021](#)

7 words / < 1% match - ProQuest

[Vuković-Dejanović, Vesna D.. "Ispitivanje Markera Inflamacije Pentraksina 3, Ciklofilina a i Heparin-Vezujućeg Epidermalnog Faktora Rasta Kod Bolesnika sa Akutnim Infarktom Miokarda sa ST-Elevacijom", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

7 words / < 1% match - ProQuest

[Đuretić, Jasmina N.. "Uticaj Starenja na Imunski Odgovor i Neuroinflamaciju: Ispitivanja na Modelu Eksperimentalnog Autoimunskog Encefalomijelitisa", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

6 words / < 1% match - ProQuest

[Crnobrnja, Veljko. "Odnos Geometrije Miokarda Leve Komore i Fenotipskih Karakteristika Masnog Tkiva Kod Gojaznih Osoba", University of Novi Sad \(Serbia\), 2021](#)

6 words / < 1% match - ProQuest

[Ilić, Nevena N.. "Identifikacija i Filogenetska Analiza Norovirusa Poreklom iz Dagnji \(Mytilus Galloprovincialis\) sa Aspekta Bezbednosti Hrane", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

6 words / < 1% match - ProQuest

[Janjić, Filip M.. "Odgovor Akutne Faze Kod Pasa Obolelih od Babezioze Tokom Različitih Godišnjih Doba i Veza Pojave Akutnog Oboljenja sa Meteorološkim Parametrima", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

6 words / < 1% match - ProQuest

[Knezevic, Varja. "Recovery Potential of Aquatic Macrophyte Species Lemna minor Linnaeus \(Lemnaceae, 1753\) and Myriophyllum aquaticum \(Velloso\) Verdcourt \(Haloragaceae, C. 1880\), from Toxic Stress after Exposure to Individual Herbicides and Their Mixtures.", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

6 words / < 1% match - ProQuest

[Kovačević, Vladan M.. "Dugoročni tromboembolijski rizik posle kateterske ablacije tipičnog atrijalnog flatera", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

6 words / < 1% match - ProQuest

[Nikić, Jasmina. "Sinteza, karakterizacija i primena sorbenata na bazi gvozda i mangana za uklanjanje arsena iz vode.", University of Novi Sad \(Serbia\), 2020](#)

6 words / < 1% match - ProQuest

[Ninkov, Marina M.. "Intestinalni i Sistemski Imunski Efekti Oralnog Unosa Kadmijuma Kod Pacova", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

6 words / < 1% match - ProQuest

[Petričević, Veselin D.. "Proizvodni Rezultati Tovnih pilića i Kokoši Nosilja Hranjenih Smešama sa Različitim Učešćem Sirovog Zrna Soje", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

6 words / < 1% match - ProQuest

[Pijanović, Marina Z.. "Longitudalne Promene Parametara za Procenu Insulinske Rezistencije, Adipocitokina i Markera Formiranja Kostiju kod Zdravih Negojzanih Trudnica", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

6 words / < 1% match - ProQuest

[Popević, Martin B.. "Pospanost, Sindrom Opstruktivne Apneje u Spavanju i Saobraćajni Traumatizam kod Profesionalnih Vozača", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

6 words / < 1% match - Crossref

[R. Gianello. "Subchronic Oral Toxicity Study of Mixed Tocopheryl Phosphates in Rats", International Journal of Toxicology, 9/2007](#)

6 words / < 1% match - ProQuest

[Tutuš, Iva Stanković. "Prospektivna Studija Napredovanja Parkinsonove Bolesti u Ranom Motornom Stadijumu", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

6 words / < 1% match - ProQuest

[Vidičević Novaković, Sašenka B.. "Uloga stresa endoplazmatskog retikuluma u indukciji eksperimentalnog autoimunskog encefalomijelitisa kod pacova.", University of Belgrade \(Serbia\)](#)

6 words / < 1% match - ProQuest

[Vranješ, Borjana R.. "Prisustvo Prirodnih Radionuklida i Toksičnih Elemenata u Fosfatnim Aitivima i Postmortalno određivanje Rezidua u Krvi, Jetri, Bubrežima Kostima i Fecesu Tovnih Svinja", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

6 words / < 1% match - ProQuest

[Vujović, Slavica S.. "Prediktivni Značaj Plazma Proteina a Vezanog za Trudnoću i Slobodnog Humanog Horionskog Gonadotropina za Tok i Ishod Trudnoće", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

6 words / < 1% match - ProQuest

[Vučetić, Milica M.. "Molekulski Mehanizmi Metaboličke Regulacije u Hibernaciji i Tokom Aklimacije na hladnoću Kod Tekunice \(Spermophilus Citellus\)", University of Belgrade \(Serbia\), 2024](#)

6 words / < 1% match - ProQuest

[Štajnbah, Maja. "Uticaj ekstrakta rtanjskog čaja \(Satureja montana L. \(Lamiaceae\)\) na hiperglikemiju i hiperlipidemiju kod pacova soja wistar", University of Novi Sad \(Serbia\), 2023](#)

6 words / < 1% match - ProQuest

[španovic, Milorad. "Kretanje Utvrđenih Profesionalnih Zaraznih Oboljenja Kod Radnika Na Teritoriji Vojvodine.", University of Novi Sad \(Serbia\), 2024](#)

6 words / < 1% match - ProQuest

[Илић, Милош. "Životne Navike Kao Pokazatelji Kvaliteta Života I Akademske Uspešnosti Studenata Studija Zdravstvene Struke Jugoistočne Evrope.", University of Novi Sad \(Serbia\)](#)

6 words / < 1% match - ProQuest

[Кузмановић, Ана. "Mikrobiomi Tipičnih Zemljišta Vojvodine, Srbija", University of Novi Sad \(Serbia\), 2025](#)

paper text:

UNIVERZITET U BEOGRADU FARMACEUTSKI FAKULTET Nina B

. Umićević BIOMARKERI EFEKATA ORGANSKIH RASTVARAČA KOD ZAPOSLENIH U INDUSTRIJI OBUĆE

doktorska disertacija Beograd , 2026 **UNIVERSITY OF BELGRADE FACULTY OF PHARMACY** Nina B .

Umićević BIOMARKERS OF THE EFFECTS OF

ORGANIC

SOLVENTS IN THE SHOE INDUSTRY WORKERS

Doctoral Dissertation Belgrade , 2026 **Mentor** _____ **dr sc. Biljana**

Antonijević, redovni profesor Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

(uža naučna oblast: Toksikologija)

Članovi komisije _____ **dr sc. Danijela Đukić-Ćosić** , redovni **profesor**

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

(uža naučna oblast: Toksikologija) _____

dr sc. Petar Bulat, redovni profesor Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet

(uža naučna oblast: Medicina rada) _____ **dr sc. Miloš Stojiljković,**

redovni profesor Univerzitet u Banjoj Luci – Medicinski **fakultet (uža naučna oblast** : Farmakologija **i**

UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET

Vojvode Stepe 450

11000 Beograd

Br. 249/17

Datum: 31.1.2022.

Na osnovu člana 19. Pravilnika o radu Etičkog komiteta za biomedicinska istraživanja Farmaceutskog fakulteta u Beogradu, Etički komitet za biomedicinska istraživanja Farmaceutskog fakulteta u Beogradu na sednici održanoj 26.1.2022. godine, doneo je

ODLUKU

DAJE SE SAGLASNOST za sprovođenje istraživačke studije pod nazivom „Oksidativni stres i homeostaza bioelemeanta kod radnika zaposlenih u proizvodnji obuće izloženih niskim dozama toksičnih supstanci“, a za izradu doktorske disertacije pod istim nazivom.

Podnosilac zahteva za dobijanje saglasnosti iz stava 1. ove odluke je magistar farmacije Nina Umićević, a mentor je prof. dr Biljana Antonijević, redovni profesor na Katedri za toksikologiju „Akademik Danilo Soldatović“ sa Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta.

Odluku dostaviti: podnosiocu zahteva, mentoru, predsedniku Komiteta, sekretaru, šefu Odseka za pravne i opšte poslove; Odseku za nastavu i studentska pitanja i Arhivi.

PREDSEDNIK ETIČKOG KOMITETA
ZA BIOMEDICINSKA ISTRAŽIVANJA

Prof. dr Ivan Stanković



dr. Stefanović Miroslav



Број: 18/4.140/21
Датум: 12.7.2021.

На основу члана 6. (1) тачка 15 а у вези са чланом 20. (5) и (6) Правилника о раду Етичког одбора за истраживање на људима и биолошком материјалу, Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, на сједници одржаној дана 9.7.2021. године Одбор доноси:

ОДЛУКУ

о испуњености захтјева етичности за провођење истраживања у оквиру научног рада

Члан 1.

Етички одбор за истраживање на људима и биолошком материјалу, Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци (Одбор) утврђује испуњеност захтјева етичности за провођење истраживања у оквиру научног истраживања *mr ph* Нине Умићевић, под називом „Оксидативни стрес и хомеостаза биоелемената код радника запослених у производњи обуће изложених ниским дозама токсичних супстанци”.

Образложење

Етички одбор за истраживање на људима и биолошком материјалу Медицинског факултета (Одбор) у саставу Проф. др Лана Нежић, др мед., Предсједница, Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци; Проф. др Амела Матавуљ, др мед., Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, члан; Проф.др Нела Рашета Симовић, др мед., Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан; Наташа Грубиша, *mr ph*, Фонд здравственог осигурања Републике Српске, Бања Лука, члан, Јелена Ђорђић, клинички психолог, Завод за физикалну медицину и рехабилитацију „Др Мирослав Зотовић“, Бања Лука, члан; Проф. др Наташа Тртић, др stom., Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, члан; Др сци. Недељко Милаковић, дипл. правник, Бања Лука, члан, и Славица Сердар Јањуш, дипл. демограф, Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, секретар; је на редовној V сједници одржаној дана 9.7.2021. године разматрао испуњеност захтјева етичности за провођење истраживања у оквиру израде научног истраживања под називом „Оксидативни стрес и хомеостаза биоелемената код радника запослених у производњи обуће изложених ниским дозама токсичних супстанци”.

Поступајући у наведеном предмету Одбор је узео у обзир поднесену документацију и то:

- Молба Етичком одбору за истраживање на људима и биолошком материјалу;
- Пријава плана истраживања;
- Информације и информисани пристајак за испитиване раднике у биомедицинском истраживању;
- Информације и информисани пристајак за здравог испитаника у биомедицинском истраживању;

Имајући у виду (А) одредбе члана 20 Правилника којим се прописују ближи критеријуми за разматрање захтјева за одобрење научног испитивања и који у ставу (5) прописује да заштита података о испитанику/пацијенту обухвата (1) листу особа које ће имати приступ подацима о испитанику/пацијенту и (2) мјере које обезбјеђују безбједност и тајност података о испитанику/пацијенту; (Б) а у ставу (6) прописује да захтјевани процес добијања пристанка испитаника/пацијента садржи (1) детаљан опис поступка добијања сагласности и листа особа које ће радити на томе, (2) разумљивост, потпуност и адекватност информације за испитаника/пацијента, (3) ако се укључују испитаници/пацијенти који не могу дати сагласност, детаљан опис добијања сагласности од законског заступника, старатеља и/или родитеља. Одбор је на основу члана 6 (1) тачка 15 Правилника који прописује да Одбор *У циљу обављања своје дјелатности доноси појединачне акте у форми прописаној за конкретни акт*, донио Закључак као у диспозитиву.

Напомена: Етички одбор за истраживање на људима и биолошком материјалу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци ради у складу са принципима Добре Клиничке Практике (*Good Clinical Practice*), Законодавства Босне и Херцеговине и задње верзије Хелсиншке декларације.

ПОУКА О ПРАВНОМ ЛИЈЕКУ:

Мишљење Етичког одбора је коначно.

Предсједник
Етичког одбора за истраживање
на људима и биолошком материјалу
Медицинског факултета
Универзитет у Бањој Луци

Проф. др Лана Нежић

Достављено:

- Подносиоцу Захтјева
- Архива
- Главни истраживач/истраживачи
- Институција

Strana | 2od2



**ZAVOD ZA MEDICINU RADA I SPORTA
REPUBLIKE SRPSKE**

JZU Zavod za medicinu rada i sporta RS
78000 Banja Luka, Zdrave Korde 4
T: +387 51 219-042
F: +387 51 219-043
JIB: 4402560240002
e-mail: zavod-mris@blic.net
www.medicinaradaisporta.net

Broj: 01-0501-5848/16

Datum: 06.10.2016. god.

**NINA UMIČEVIĆ, dipl. farmaceut
MEDICINSKI FAKULTET – ODSJEK FARMACIJE**

PREDMET: Saglasnost za korištenje medicinske dokumentacije za izradu doktorske disertacije.

Poštovani,

U skladu sa Vašim zahtjevom od 05.10.2016. godine kojim tražite saglasnost ustanove za korištenje podataka iz medicinske dokumentacije radnika preduzeća „Sportek“ Kotor Varoš s ciljem izrade doktorske disertacije na temu „Toksikološka procjena rizika po zdravlje radnika u proizvodnji obuće“, obavještavamo Vas da možete koristiti neophodne podatke uz poštovanje principa medicinske etike i zaštite ličnih podataka svakog lica čije podatke koristite.

Takođe, napominjemo da se podaci koje obrađujete mogu koristiti samo u svrhu izrade navedenog rada kroz izradu statističkih pokazatelja, bez javnog publikovanja ličnih podataka korisnika naših usluga.

S poštovanjem,



DIREKTOR
Mira Popović
Prim. dr Mira Popović



Increased oxidative stress in shoe industry workers with low-level exposure to a mixture of volatile organic compounds

Nina Umićević^{1,2}, Jelena Kotur-Stevuljević³, Katarina Baralić², Danijela Đukić-Ćosić^{1,2},
Evica Antonijević Miljković², Aleksandra Buha Đorđević², Marijana Ćurčić², Zorica Bulat², and
Biljana Antonijević^{1,2}

¹ University of Banja Luka Faculty of Medicine, Department of Toxicology, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina

² University of Belgrade Faculty of Pharmacy, Department of Toxicology “Akademik Danilo Soldatović”, Belgrade, Serbia

³ University of Belgrade Faculty of Pharmacy, Department of Medical Biochemistry, Belgrade, Serbia

[Received in November 2023; Similarity Check in November 2023; Accepted in February 2024]

This study aimed to assess the redox status and trace metal levels in 49 shoe industry workers (11 men and 38 women) occupationally exposed to a mixture of volatile organic compounds (VOCs), which includes aliphatic hydrocarbons, aromatic hydrocarbons, ketones, esters, ethers, and carboxylic acids. All measured VOCs were below the permitted occupational exposure limits. The control group included 50 unexposed participants (25 men and 25 women). The following plasma parameters were analysed: superoxide anion ($O_2^{\cdot-}$), advanced oxidation protein products (AOPP), total oxidative status (TOS), prooxidant-antioxidant balance (PAB), oxidative stress index (OSI), superoxide dismutase (SOD) and paraoxonase-1 (PON1) enzyme activity, total SH group content (SHG), and total antioxidant status (TAS). Trace metal levels (copper, zinc, iron, magnesium, and manganese) were analysed in whole blood. All oxidative stress and antioxidative defence parameters were higher in the exposed workers than controls, except for PON1 activity. Higher Fe, Mg, and Zn, and lower Cu were observed in the exposed vs control men, while the exposed women had higher Fe and lower Mg, Zn, and Cu than their controls. Our findings confirm that combined exposure to a mixture of VOCs, even at permitted levels, may result in additive or synergistic adverse health effects and related disorders. This raises concern about current risk assessments, which mainly rely on the effects of individual chemicals, and calls for risk assessment approaches that can explain combined exposure to multiple chemicals.

KEY WORDS: antioxidative defence parameters; occupational exposure; trace metals; VOC mixture

Volatile organic compounds (VOCs) are still commonly used in different industries as diluents in glues, primers, and degreasers. In the shoe industry, workers are often exposed to a range of VOCs, including aliphatic hydrocarbons (*n*-hexane, *n*-pentane, *n*-heptane), aromatic hydrocarbons (xylene, toluene, styrene, cyclohexane), ketones (acetone, methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone), esters, ethers (diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane), aldehydes (acetaldehyde, formaldehyde), alcohols (ethanol, isopropanol, butanol) and carboxylic acids (acetic, formic acid) (1). Occupational exposure to a diverse mixture of VOCs raises concern about risks of acute and chronic health illnesses and conditions, as VOCs are known to be neurotoxic, hepatotoxic, and haematotoxic (1–3).

Some studies looking into the mechanisms of VOC toxicity point to an endogenous imbalance between oxidants and antioxidants (4–6). The resulting oxidative stress directly increases free radical formation, indirectly affects the antioxidant defence system, leads to cell damage, and disrupts cell signalling and regulation of gene expression through redox-sensitive mechanisms. To fight oxidative stress, living organisms have developed defence mechanisms that involve capturing free radicals and inhibiting the formation of chelating metal ions that catalyse free radical reactions

(7, 8). The main antioxidant defences include glutathione (GSH), catalase, and superoxide dismutase (SOD) (9).

In addition, some trace metals such as copper (Cu), zinc (Zn), iron (Fe), magnesium (Mg), and manganese (Mn) protect cells from damage by acting as cofactors in antioxidant reactions, and their deficiency can impair the overall defence system, increase oxygen radicals above normal physiological levels, and lead to pathological conditions (8, 9). Furthermore, almost no antioxidant enzymatic activity is possible without ion equilibrium ensured by trace metals (9, 10). Cu and Zn ions enable the activity of cytoplasmic SOD. Mn is essential for the mitochondrial type of this enzyme, Fe ions are an integral part of catalase, and Mg, as a mitochondrial antioxidant and a cofactor, plays a role in GSH production and can regulate the activity of SOD and catalase.

However, toxic effects from combined occupational exposure are often higher than exposure to individual compounds, even if they are below the occupational exposure limits (11–14). An occupational exposure limit indicates the highest permissible level of exposure to a single component by an employee during an eight-hour shift in a 40-hour work week without incurring the risk of adverse health effects (15). While the adverse health effects of

exposure to single solvents above these limits are well-known, there are still uncertainties regarding the mechanisms triggered in the human body by combined exposure to low concentrations of different solvents. Our previous study (16) suggests that combined occupational exposure to organic solvents, even at low concentrations, may lead to hepatotoxicity.

Therefore, this study aimed to take a step further and investigate redox status parameters and trace metal levels among shoe industry workers occupationally exposed to a mixture of VOCs below permitted thresholds to determine the mechanistic aspects of their action.

PARTICIPANTS AND METHODS

Study population

In order to select the study participants, we invited 80 shoe industry workers in Bosnia and Herzegovina who had been occupationally exposed to VOCs. They were interviewed to obtain their basic anamnestic data, and their medical records were checked to exclude those who reported smoking, drinking alcohol, taking medicines, and those who had abnormal liver function tests or a history of liver disease. The study eventually included 11 male and 38 female shoe industry workers who had at least one year of work experience and were occupationally exposed to a mixture of low-level VOCs. The control group consisted of 25 healthy male and 25 healthy female workers who were not occupationally exposed to VOCs. All participants signed an informed consent to participate, and the study protocol was approved by the Biomedical Research Ethics Committee of the University of Banja Luka Faculty of Medicine, Bosnia and Herzegovina (approval no. 18/4.140/21) and the Ethics Committee for Biomedical Research of the University of Belgrade Faculty of Pharmacy, Serbia (approval no. 249/1). The study followed the ethical guidelines outlined in the Declaration of Helsinki.

We studied the effects of VOCs in workers employed in two production units. Production unit A had all male workers exposed to a combination of acetaldehyde, acetic acid, acetone, butanol, cyclohexane, ethanol, formaldehyde, formic acid, isopropanol, methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone, styrene, and toluene. Production unit B had all female workers exposed to a combination of acetaldehyde, acetic acid, acetone, cyclohexane, dimethyl disulphide, dimethyl sulphide, ethanol, formic acid, isopropanol, methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone, *m*-xylene, *n*-heptane, *n*-hexane, *o*-xylene, and toluene.

VOC levels measured in the air samples in both production units have been published in our previous article (16). They ranged from 0.15 mg/m³ (acetic acid) to 64.87 mg/m³ (acetone), while the permitted values ranged from 9 mg/m³ (formic acid) to 1900 mg/m³ (ethanol). In other words, the measured VOC levels ranged from

two (formaldehyde) to almost several hundred times below the permitted limits (*o*-xylene, *n*-heptane).

Sample collection

Blood samples of approximately 4 mL were collected into heparin tubes by venipuncture at the same time, in the morning after the overnight fast at the end of the working week. They were then kept at a temperature of up to 8 °C and prepared for analysis within 5 h of collection. Trace metals were analysed in whole blood and redox status parameters were analysed in plasma, separated by centrifugation at 1000 *g* for 15 min and stored at -80 °C.

Determination of redox status parameters

Advanced oxidation protein products (AOPP) were determined spectrophotometrically at 340 nm according to the method described by Witko-Sarsat et al. (17). Chloramine-T was used for standard curve calculation in the range of 10–100 µmol/L. AOPPs are expressed in chloramine-T equivalents. The rate of nitroblue tetrazolium reduction was used to measure the level of superoxide anion (O₂^{•-}) as described by Auclair and Voisin (18).

Total oxidative status (TOS) was measured with a spectrophotometric method developed by Erel (19) using *o*-dianisidine. The results are expressed in terms of micromolar H₂O₂ equivalent per litre (µmol H₂O₂ Eq/L).

Prooxidant-antioxidant balance (PAB) was determined with a modified PAB test using 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine as a chromogen (20) and is expressed in arbitrary Hamidi-Koliakos units (HKU), which correspond to the percentage of hydrogen peroxide in standard solution.

Plasma superoxide dismutase (SOD) activity was measured according to the method of Misra and Fridovich (21). We monitored SOD-mediated inhibition of adrenalin autooxidation to adrenochrome. One unit of SOD activity is defined as the activity that inhibits adrenalin auto-oxidation by 50 %, and results are expressed as units per litre (U/L).

Paraoxonase-1 (PON1) activity was measured through paraoxon hydrolysis into *p*-nitrophenol using the method described by Richter et al. (22). We measured the rate of hydrolysis of paraoxon by monitoring the increase in absorbance at 405 nm and 25 °C. One unit (U) of paraoxonase activity is defined as 1 µmol *p*-nitrophenol formed per minute and the activity is expressed as U/L of plasma.

Total antioxidant status (TAS) was determined using an automated method developed by Erel (23). This method is based on the discoloration of 2,2'-azinobis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)-radical cation (ABTS) by antioxidants present in plasma. The change in colour was measured using an ILab 300 Plus autoanalyser (Instrumentation Laboratory, Milano, Italy). The reaction rate was calibrated with Trolox (6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylic acid), and TAS value is expressed as mmol Trolox Eq/L.

Total sulphhydryl group (SHG) levels in plasma were measured with the method described by Ellman (24). Dinitrothiobenzoic acid (DTNB) was used as a reagent with aliphatic thiols at pH 9.0 producing *p*-nitrophenol, which was measured with spectrophotometry at 412 nm. The results are expressed as mmol/L.

Total protein levels were measured with a routine laboratory method using the biuret reagent and results are expressed as g/L.

Oxidative stress index (OSI) was calculated as the ratio between TOS and TAS parameters, as follows:

OSI (arbitrary unit) = TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eq/L}$)/TAS ($\mu\text{mol Trolox Eq/L}$) $\times 100$ (25, 26).

Measurement of trace metal levels

Blood samples (1 mL) were processed by microwave-assisted digestion (Milestone, Start D SK-10 T, Milestone Srl, Sorisole, Italy) with 1 mL of H_2O_2 (30 %) and 7 mL of HNO_3 (68 %) using the following program: 1) heating to 180 °C for 15 min, 2) maintaining the temperature at 180 °C for another 15 min, and 3) ventilating the system and cooling for 30 min.

After digestion, all samples were restored to 25 mL volume with deionised water. Levels of Cu, Zn, Mn, Mg, and Fe were determined with inductively coupled plasma – optical emission spectrometry (ICP-OES) (Optima 8000, Perkin Elmer, Waltham, MA, USA). The elements were quantified using the external standard method, while calibration was performed using the ICP multielement standard solution IV (1000 mg/L) in diluted nitric acid (Merck, Darmstadt, Germany). The accuracy of analyses was validated with standard reference material Seronorm™ for trace elements in whole blood. The limit of detection for Fe, Mg, Zn, Cu, and Mn was 0.1, 0.04, 0.2, 0.4, and 0.1 $\mu\text{g/L}$, respectively. The obtained recovery values ranged from 99.2 % to 99.9 %.

Statistical analysis

Statistical analysis was run on SPSS version 25.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). As the variables were not distributed normally, which was determined with the Shapiro-Wilk test, comparisons between the groups were made with the Mann-Whitney *U* test, and all data expressed as medians and interquartile ranges. For possible correlations between redox status parameters and trace elements we used Spearman's correlation coefficient. Differences at $p < 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS

The exposed and control groups did not significantly differ in age and BMI (Table 1).

All oxidative stress and antioxidative defence parameters were significantly higher in female workers than their controls, except for PON1, which was significantly lower. In male workers the pattern was similar, except that differences from controls were not significant for AOPP, PON1, and TAS (Table 2).

Blood Fe was significantly higher and other trace metals significantly lower in the exposed women than their controls. In men the pattern was quite different. They had significantly higher Mg and Zn and significantly lower Cu levels than their controls, while the differences in Fe were not significant, although higher in the exposed group. Mn levels in the exposed workers of both sexes were below the limit of quantification (LOQ) (Table 2).

Correlation analysis allowed a deeper insight into the relationship between redox status parameters and their relationship with trace metal levels. In male workers (Table 3), AOPP correlated with TOS, OSI, and total protein levels, SOD with employment years and $\text{O}_2^{\cdot-}$, SHG with TOS and OSI, $\text{O}_2^{\cdot-}$ with employment years. Fe positively correlated with Mg and Zn and negatively with Cu. Mg positively correlated with Zn, and Cu negatively with TAS. There was a positive correlation between $\text{O}_2^{\cdot-}$ and SOD activity and prolonged exposure to VOC mixtures (Table 3).

In female workers (Table 4), $\text{O}_2^{\cdot-}$ strongly positively correlated with employment years, PAB, and OSI and negatively with TAS and SHG. TOS positively correlated with SHG and OSI, PAB with OSI and Cu, SHG with TOS, PON1, and total proteins and negatively with $\text{O}_2^{\cdot-}$. SOD negatively correlated with PON1. Like in male workers, Fe positively correlated with Mg and Zn and Mg with Zn. SHG levels, TAS, and SOD negatively correlated with employment years (Table 4).

DISCUSSION

Our findings provide new knowledge about the mixture effects of VOCs in occupationally exposed populations. The majority of earlier studies (27–33) investigated the toxicity of a relatively high exposure to a single chemical, while the available literature related to occupational exposure to low concentrations of a larger number of VOCs in the mixture and the associated mechanisms or their outcomes is still relatively scarce (34–36). Workers in this and the

Table 1 Participant age and BMI by sex, expressed as median and IQR

	Exposed men (Production unit A) (N=11)	Control men (N=25)	Exposed women (Production unit B) (N=38)	Control women (N=25)
Median age (years)	35 (29–37)	32 (27.5–39.5)	39 (31.75–45.25)	34 (27–40)
Median BMI (kg/m^2)	26.90 (25.90–31.00)	24.22 (22.40–26.21)	25.75 (22.70–27.77)	24.00 (22.25–25.90)

BMI – body mass index; IQR – interquartile range (25th to 75th percentile)

Table 2 Plasma redox status parameters and blood trace metal levels in shoe factory workers exposed to a mixture of volatile organic compounds vs controls by sex (means and interquartile ranges)

Parameter	Men			Women		
	Exposed workers (N=11)	Control (N=25)	p-value	Exposed workers (N=38)	Control (N=25)	p-value
AOPP ($\mu\text{mol/L}$)	22.20 (19.10–38.00)	20.50 (17.53–23.06)	0.210	24.85 (21.90–26.93)	19.08 (16.37–22.69)	<0.001
O₂^{•-} (mmol NBT/min)	91.00 (56.00–132.00)	29.00 (20.50–34.50)	<0.001	199.00 (135.50–263.00)	29.00 (25.50–38.50)	<0.001
TOS ($\mu\text{mol/L}$)	17.50 (14.90–21.00)	8.50 (8.10–10.05)	<0.001	18.55 (17.08–19.80)	8.70 (7.90–12.00)	<0.001
PAB (HKU)	115.07 (89.33–136.20)	85.38 (70.63–91.27)	<0.001	175.70 (159.15–195.92)	88.59 (68.37–94.94)	<0.001
SOD (U/L)	133.0 (78.00–142.00)	22.00 (15.50–43.00)	<0.001	139.50 (105.75–146.00)	33.00 (21.00–41.50)	<0.001
PON1 (U/L)	230.00 (93.00–444.00)	347.00 (205.50–435.50)	0.233	217.50 (72.75–326.75)	393.00 (276.50–489.50)	<0.001
TAS ($\mu\text{mol/L}$)	1212.00 (1139.00–1261.00)	976.00 (779.00–1292.00)	0.071	996.50 (905.25–1159.00)	878.00 (760.00–1003.50)	0.008
SHG (mmol/L)	0.66 (0.63–0.69)	0.56 (0.45–0.63)	0.001	0.63 (0.60–0.67)	0.54 (0.50–0.59)	<0.001
Total proteins (g/L)	85.60 (82.00–89.00)	67.60 (65.50–69.20)	<0.001	94.30 (88.70–101.85)	67.60 (64.30–69.75)	<0.001
OSI (AU)	1.38 (1.31–1.82)	0.85 (0.68–1.13)	<0.001	1.84 (1.57–2.04)	0.99 (0.77–1.48)	<0.001
Fe (mg/L)	630.00 (530.40–691.20)	544.72 (527.82–564.32)	0.057	467.20 (360.40–599.40)	99.22 (77.75–117.07)	<0.001
Mg (mg/L)	46.48 (44.40–51.60)	33.91 (32.14–36.43)	<0.001	36.72 (29.89–41.18)	39.67 (32.83–48.70)	0.039
Zn (mg/L)	6.96 (6.08–8.52)	5.27 (4.26–5.80)	0.001	5.70 (2.95–7.47)	6.98 (5.28–9.04)	0.032
Cu (mg/L)	0.64 (0.60–0.84)	0.82 (0.79–0.85)	0.024	0.52 (0.38–0.66)	2.28 (1.35–2.66)	<0.001
Mn ($\mu\text{g/L}$)	<LOQ	4.86 (4.09–7.29)		<LOQ	3.17 (1.90–5.78)	

p-values in bold indicate significant difference between workers and matched controls (Mann-Whitney *U* test). <LOQ – below the limit of quantification; AOPP – advanced oxidation protein products; Cu – copper; Fe – iron; Mg – magnesium; O₂^{•-} – superoxide anion radical; OSI – oxidative stress index; PAB – prooxidant-antioxidant balance; PON1 – paraoxonase-1 enzyme activity; SHG – total SH group content; SOD – superoxide dismutase; TAS – total antioxidant status; TOS – total oxidative status; Zn – zinc

earlier study (16), however, were exposed to a complex mixture of VOCs within the permitted levels established by national and international regulatory bodies. Even so, our findings confirm that combined exposure to VOCs can highly affect redox parameters and trace metal levels.

In terms of oxidative stress parameters, the case in point is the threefold increase in plasma O₂^{•-} in the exposed men and sixfold increase in the exposed women compared to their controls. Exposed workers also had increased TOS, PAB, and AOPP, whose role in oxidative stress is well known (3, 26, 37). Furthermore, the calculated values of OSI, which reflects changes in the oxidant-antioxidant equilibrium, were significantly higher in the exposed workers than controls. They also evidence the presence of enhanced continuous oxidative stress in the exposed workers and are consistent with earlier studies of the effects of occupational exposure to VOCs (37–39).

We should also mention some observations related to the antioxidant defence system. The values of antioxidant parameters in the exposed workers were higher than in controls, except for PON1. TAS levels in male workers point to the compensatory increase in antioxidants due to chronic stimulation by prooxidants. Similar results, i. e. increased antioxidant enzyme activities after low-level exposure to chemicals present in the paint, were previously reported by Moro et al. (6). Two other studies (35, 36) also found increased oxidative stress and high activities of antioxidant enzymes in occupationally exposed nail care technicians and industrial workers. However, some studies report significantly lower antioxidants, SOD in particular, in shoe factory and petrol station workers (5, 8, 40, 41).

Our extensive analysis of correlations between measured parameters and duration of occupational exposure indicates that in spite of increase in O₂^{•-}, the concentrations of SHG, TAS, and SOD

Table 3 Spearman's non-parametric correlation between oxidative status parameters, employment duration, and trace metal levels in male workers exposed to a mixture of volatile organic compounds in the shoe industry

	Employment years	Fe (mg/L)	Mg (mg/L)	Zn (mg/L)	Cu (mg/L)	AOPP (μmol/L)	O ₂ ⁻ (mmol NBT/ min/L)	TOS (μmol/L)	PAB (HKU)	SOD (U/L)	PON1 (U/L)	TAS (μmol/L)	SHG (mmol/L)	Total proteins (g/L)	OSI (AU)
AOPP (μmol/L)	0.323	-0.145	0.410	0.245	0.215	0.036	0.827**	0.827**	-0.036	0.264	0.382	-0.545	0.418	0.755**	0.827**
O₂⁻ (mmolNBT/ min/L)	0.790**	0.182	0.264	0.418	-0.174	0.036	-0.091	-0.091	0.336	0.709*	0.291	-0.136	-0.155	0.418	-0.009
TOS (μmol/L)	-0.037	-0.036	0.437	0.309	0.050	0.827**	-0.091	-0.091	-0.136	-0.091	0.282	-0.482	0.745**	0.733**	0.918**
PAB (HKU)	0.199	0.318	0.292	0.145	-0.037	-0.036	0.336	-0.136	0.445	-0.073	-0.091	-0.400	-0.400	0.291	0.027
SOD (U/L)	0.707*	0.255	0.528	0.518	0.110	0.264	0.709*	-0.091	0.445	0.509	-0.336	-0.418	-0.418	0.309	0.036
PON1 (U/L)	0.323	-0.082	0.387	0.509	0.238	0.382	0.291	0.282	-0.073	0.509	-0.464	0.173	0.264	0.300	0.300
TAS (μmol/L)	-0.065	0.400	-0.387	0.009	-0.783**	-0.545	-0.136	-0.482	-0.091	-0.336	-0.464	-0.055	-0.318	-0.673*	-0.673*
SHG (mmol/L)	-0.240	0.145	0.251	0.255	-0.307	0.418	0.745**	0.745**	-0.400	-0.418	0.173	-0.055	0.436	0.618**	0.618**
Total proteins (g/L)	0.430	0.155	0.497	0.473	-0.174	0.755**	0.418	0.733**	0.291	0.309	0.264	-0.318	0.436	0.745**	0.745**
OSI (AU)	-0.028	-0.100	0.501	0.136	0.293	0.827**	-0.009	0.918**	0.027	0.036	0.300	-0.673*	0.618*	0.745**	0.745**
Fe (mg/L)	-0.092	0.661*	0.661*	0.673*	-0.709*	-0.145	0.182	-0.036	0.381	0.255	-0.082	0.400	0.145	0.155	-0.100
Mg (mg/L)	-0.002	0.661*	0.720*	0.720*	-0.103	0.410	0.264	0.437	0.292	0.528	0.387	-0.387	0.251	0.497	0.501
Zn (mg/L)	0.286	0.673*	0.720*	0.720*	-0.517	0.245	0.418	0.309	0.145	0.518	0.509	0.009	0.255	0.473	0.136
Cu (mg/L)	-0.095	-0.709*	-0.103	-0.517	0.215	-0.174	0.050	0.050	-0.037	0.110	0.238	-0.783**	-0.307	-0.174	0.293

*p<0.05, **p<0.01 according to Spearman's analysis. AOPP – advanced oxidation protein products; Cu – copper; Fe – iron; Mg – magnesium; O₂⁻ – superoxide anion radical; OSI – oxidative stress index; PAB – prooxidant-antioxidant balance; PON1 – paraoxonase-1 enzyme activity; SHG – total SH group content; SOD – superoxide dismutase; TAS – total antioxidant status; TOS – total oxidative status; Zn – zinc

Table 4 Spearman's non-parametric correlation between oxidative status parameters, employment duration, and trace metal levels in female workers exposed to a mixture of volatile organic compounds in the shoe industry

	Employment years	Fe mg/L	Mg (mg/L)	Zn (mg/L)	Cu (mg/L)	AOPP (μmol/L)	O ₂ ^{•-} (mmol NBT/min/L)	TOS (μmol/L)	PAB (HKU)	SOD (U/L)	PON1 (U/L)	TAS (μmol/L)	SHG (mmol/L)	Total proteins (g/L)	OSI (AU)
AOPP (μmol/L)	-0.049	0.027	0.092	-0.156	0.107		0.149	0.140	0.171	0.144	-0.283	-0.124	-0.047	0.009	0.205
O₂^{•-} (mmol NBT/min/L)	0.334*	0.076	0.060	0.059	0.199	0.149		-0.119	0.289	-0.184	0.153	-0.727**	-0.334*	-0.049	0.523**
TOS (μmol/L)	-0.013	0.178	0.201	0.005	-0.122	0.140	-0.119		-0.188	-0.089	0.156	-0.012	0.453**	-0.233	0.555**
PAB (HKU)	0.057	-0.064	-0.119	0.014	0.704**	0.171	0.289	-0.188		-0.134	0.241	0.156	-0.109	0.216	0.323*
SOD (U/L)	-0.366*	-0.161	-0.283	-0.186	0.026	0.144	-0.184	-0.089	-0.134		-0.390*	0.104	0.005	-0.008	-0.109
PON1 (U/L)	0.145	0.126	0.120	0.099	0.183	-0.283	0.153	0.156	0.156	-0.390*		-0.080	0.368*	0.333*	0.207
TAS (μmol/L)	-0.323*	-0.116	-0.036	-0.133	-0.273	-0.124	-0.727**	-0.012	-0.522**	0.104	-0.080		0.280	0.162	-0.806**
SHG (mmol/L)	-0.376**	0.237	0.195	0.036	-0.184	-0.047	-0.371*	0.453**	-0.109	0.005	0.368*	0.280		0.376*	0.069
Total proteins (g/L)	-0.178	0.113	0.043	0.049	0.326*	0.009	-0.049	-0.233	0.216	-0.008	0.333*	0.162	0.376*		-0.179
OSI (AU)	0.267	0.286	0.196	0.163	0.126	0.205	0.523**	0.555**	0.323*	-0.109	0.207	-0.806**	0.069	-0.179	
Fe (mg/L)	0.080		0.752**	0.851**	-0.233	0.027	0.076	0.178	-0.064	-0.161	0.126	-0.116	0.237	0.113	0.286
Mg (mg/L)	0.065	0.752*		0.701**	-0.182	0.092	0.060	0.201	-0.119	-0.283	0.120	-0.036	0.195	0.043	0.196
Zn (mg/L)	0.165	0.851*	0.701**		-0.108	-0.156	0.059	0.005	0.014	-0.186	0.099	-0.133	0.036	0.049	0.163
Cu (mg/L)	-0.091	-0.233	-0.182	-0.108		0.107	0.199	-0.122	0.704**	0.026	0.183	-0.273	-0.184	0.326*	0.126

*p<0.05. **p<0.01 according to Spearman's analysis. AOPP – advanced oxidation protein products; Cu – copper; Fe – iron; Mg – magnesium; O₂^{•-} – superoxide anion radical; OSI – oxidative stress index; PAB – prooxidant-antioxidant balance; PON1 – paraoxonase-1 enzyme activity; SHG – total SH group content; SOD – superoxide dismutase; TAS – total antioxidant status; TOS – total oxidative status; Zn – zinc

decreased in female workers, suggesting a potential compromise in their antioxidant defence mechanisms.

Existing literature (42) also reports that SHG increases with increasing TOS, probably as an adaptive mechanism to oxidative stress. We believe that increased SHG and total protein levels in our male workers could also be a compensatory mechanism against increased oxidative stress. Finally, OSI showed a positive correlation with oxidative stress parameters (AOPP, $O_2^{\cdot-}$, TOS, PAB) and a negative correlation with TAS, which indicates an imbalance favouring oxidative stress.

Trace metal levels in workers exposed to solvents were investigated in several studies. For instance, Rizk et al. (8) evaluated oxidative stress and trace metal levels in Egyptian petrol station workers to find that the significant drop in antioxidant enzyme activities and trace element (Fe, Cu, and Zn) levels after prolonged occupational exposure was associated with the ability of VOCs to deplete cellular antioxidant defences (40, 41, 43–46). However, changes in trace metals levels may be attributed to different dietary patterns as well.

In our study, Mg and Zn levels increased while Cu decreased significantly in the exposed men compared to control. Fe also increased, but not significantly. In contrast, the exposed women workers showed a significant, fourfold increase in Fe and a significant drop in Mg, Zn, and Cu compared to respective control. These findings may suggest some physiological variations in response to exposure to the different mixtures of solvents to which our working men and women were exposed. Similar variations in trace metal levels in workers exposed to organic solvents have been observed previously by other researchers. Mahmood et al. (47) found significantly increased Cu and Zn levels and decreased Fe in petrol station workers following long-term exposure to petrol products. Hussein et al. (5) reported no significant differences in Cu and Zn levels between shoe factory workers and their controls. However, it is difficult to compare our results with other studies because of the differences in VOC mixtures and levels present in different working environments.

Another point of interest in our study is the relation between redox parameters and trace metal levels. Considering many complex and important roles of specific trace metals in the body, it is difficult to assess their combined impact on oxidative stress. Our findings have shown that professional exposure to VOCs results in increased blood concentration of Fe. This, however, can be interpreted in two ways. On the one hand, Fe as a component of catalase may contribute to the efficacy of antioxidant defence, but on the other, high Fe levels can cause lipid peroxidation and free radical production (48). Previous studies (16, 49, 50) have shown that excess Fe promotes oxidative stress and tissue damage, resulting in liver fibrosis, hepatocellular carcinoma, and other liver pathologies. Furthermore, elevated Fe levels are occasionally accompanied by decreased Cu and ceruloplasmin levels in some tissues. In turn, high levels of free Cu may result in decreased ferroxidase activity (9). Cu plays an important role in oxidative stress and is a cofactor of the

antioxidant enzyme Cu, Zn-SOD, present in cell cytoplasm. Our statistics show that only Cu significantly correlated with redox parameters. In men, Cu negatively correlated with TAS; in women, Cu positively correlated with PAB and total proteins.

We observed a positive, but not statistically significant correlation between Mg levels and TOS. As a mitochondrial antioxidant, Mg is an essential cofactor that plays a role in GSH production by gamma-glutamyl transpeptidase. Intracellular Mg can affect mitochondrial function by altering reactive oxygen species (ROS) production and by regulating the antioxidant defence system (catalase, SOD, and GSH) (51).

Our results reveal an inverse relationship between SOD and Zn in the exposed women, although Zn is a cofactor of Cu, Zn-SOD. They also show a negative correlation between Mg and SOD. The physiological role of Zn is very complex. It prevents ROS generation through several mechanisms and increases GSH synthesis, glutathione peroxidase activity, and other detoxification mechanisms. By inducing metallothionein synthesis, Zn may decrease the availability of redox metals and their participation in the Fenton reaction. Also, Zn may inhibit the susceptibility of proteins to free radical oxidation by protecting the thiol groups. However, it does not always act as an antioxidant. High intracellular Zn levels can have prooxidant properties and increase oxidative stress (52).

As for metal-to-metal interactions, we found a strong positive correlation between Fe, Zn, and Mg, which has also been suggested in liver damage (53, 54).

One of the major limitations of our study is the small sample size, which does not allow general conclusions, especially in terms of correlations between trace metals and redox parameters. In addition, we did not measure VOC levels in body fluids, which would better reflect exposure. Moreover, associating the measured plasma redox status parameters with VOC levels or their metabolites in body fluids would not only enhance the study's mechanistic relevance but also provide a more direct link between exposure and biological response, offering a deeper insight into the complex interplay between occupational exposure to VOCs and the observed physiological changes.

These limitations underscore the need for further research with a larger sample size and a more exhaustive study design.

CONCLUSION

Our findings confirm that long-term combined exposure to a mixture of VOCs, even at permitted levels, may result in synergistic adverse health effects and related disorders in shoe industry workers. This raises concern about current risk assessment in occupational settings, which mainly relies on the effects of individual chemicals and calls for risk assessment approaches that can explain combined exposure to multiple chemicals.

Conflicts of interest

None to declare.

REFERENCES

- Joshi DR, Adhikari N. An overview on common organic solvents and their toxicity. *J Pharm Res Int* 2019;28:1–18. doi: 10.9734/jpri/2019/v28i330203
- Cakmak S, Cole C, Hebborn C, Andrade J, Dales R. Associations between blood volatile organic compounds, and changes in hematologic and biochemical profiles, in a population-based study. *Environ Int* 2020;145:106121. doi: 10.1016/j.envint.2020.106121
- Khan A, Kanwal H, Bibi S, Mushtaq S, Khan A, Khan YH, Mallhi TH. Volatile organic compounds and neurological disorders: from exposure to preventive interventions. In: Akash MSH, Rehman K, editors. *Environmental contaminants and neurological disorders. Emerging contaminants and associated treatment technologies*. Cham: Springer; 2021. p. 201–30.
- Costa C, De Pasquale R, Silvani V, Barbaro M, Catania S. *In vitro* evaluation of oxidative damage from organic solvent vapours on human skin. *Toxicol In Vitro* 2006;20:324–31. doi: 10.1016/j.tiv.2005.08.007
- Hussein A, Abdalla M, Hussein J, Shousha W, Mohamed A. Antioxidants in shoe-makers exposed to organic solvents. *J Appl Sci Res* 2008;4:1107–17.
- Moro AM, Charão M, Brucker N, Bulcão R, Freitas F, Guerreiro G, Baierle M, Nascimento S, Wächter F, Hirakata V, Linden R, Thiesen FV, Garcia SC. Effects of low-level exposure to xenobiotics present in paints on oxidative stress in workers. *Sci Total Environ* 2010;408:4461–7. doi: 10.1016/j.scitotenv.2010.06.058
- Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, Chakraborty S, Dhama K. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed Res Int* 2014;2014:761264. doi: 10.1155/2014/761264
- Rizk AA, Abd El-Wahab EW, El-Marakby FA, El-Gazzar RM. Assessment of oxidative stress among refueling workers in an Egyptian setting. *Environ Sci Pollut Res Int* 2020;27:18099–108. doi: 10.1007/s11356-020-08359-2
- Pokusa M, Kráľová Trančíková A. The central role of biometals maintains oxidative balance in the context of metabolic and neurodegenerative disorders. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:8210734. doi: 10.1155/2017/8210734
- Soleimani E, Moghadam RH, Ranjbar A. Occupational exposure to chemicals and oxidative toxic stress. *Toxicol Environ Health Sci* 2015;7:1–24. doi: 10.1007/s13530-015-0216-2
- Davidson CJ, Hannigan JH, Bowen SE. Effects of inhaled combined Benzene, Toluene, Ethylbenzene, and Xylenes (BTEX): Toward an environmental exposure model. *Environ Toxicol Pharmacol* 2021;81:103518. doi: 10.1016/j.etap.2020.103518
- Golmohammadi R, Darvishi E. The combined effects of occupational exposure to noise and other risk factors - a systematic review. *Noise Health* 2019;21:125–41. doi: 10.4103/nah.NAH_4_18
- Fazakas E, Neamtii IA, Gurzau ES. Health effects of air pollutant mixtures (volatile organic compounds, particulate matter, sulfur and nitrogen oxides) - a review of the literature. *Rev Environ Health* 2023. doi: 10.1515/reveh-2022-0252
- Silins I, Högberg J. Combined toxic exposures and human health: biomarkers of exposure and effect. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:629–47. doi: 10.3390/ijerph8030629
- Stouten H, Ott H, Bouwman C, Wardenbach P. Reassessment of occupational exposure limits. *Am J Ind Med* 2008;51:407–18. doi: 10.1002/ajim.20579
- Umicevic N, Kotur-Stevuljevic J, Paleksic V, Djukic-Cosic D, Miljakovic EA, Djordjevic AB, Curcic M, Bulat Z, Antonijevic B. Liver function alterations among workers in the shoe industry due to combined low-level exposure to organic solvents. *Drug Chem Toxicol* 2021;45:1907–14. doi: 10.1080/01480545.2021.1894703
- Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, Jungers P, Descamps-Latscha B. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996;49:1304–13. doi: 10.1038/ki.1996.186
- Auclair C, Voisin E. Nitroblue tetrazolium reduction. In: Greenwald RA, editor. *Handbook of methods for oxygen radical research*. Boca Raton: CRC Press; 1985. p. 123–32.
- Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103–11. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008
- Alamdari DH, Paletas K, Pegiou T, Sarigianni M, Befani C, Koliakos G. A novel assay for the evaluation of the prooxidant–antioxidant balance, before and after antioxidant vitamin administration in type II diabetes patients. *Clin Biochem* 2007;40:248–54. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2006.10.017
- Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1972;247:3170–5. doi: 10.1016/S0021-9258(19)45228-9
- Richter RJ, Furlong CE. Determination of paraoxonase (PON1) status requires more than genotyping. *Pharmacogenetics* 1999;9:745–54. PMID: 10634137
- Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37:277–85. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015
- Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959;82:70–7. doi: 10.1016/0003-9861(59)90090-6
- Aycicek A, Erel O. Total oxidant/antioxidant status in jaundiced newborns before and after phototherapy. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:319–22. doi: 10.1590/S0021-75572007000500006
- Klasic A, Kavacic N, Ninic A, Kotur-Stevuljevic J. Oxidative stress and cardiometabolic biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2021;11:18455. doi: 10.1038/s41598-021-97686-6
- Cavallo D, Ursini CL, Fresegna AM, Ciervo A, Maiello R, Buresti G, Paci E, Pigini D, Gherardi M, Carbonari D, Sisto R, Tranfo G, Iavicoli S. Occupational exposure in industrial painters: sensitive and noninvasive biomarkers to evaluate early cytotoxicity, genotoxicity and oxidative stress. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(9):4645. doi: 10.3390/ijerph18094645
- Kim JH, Moon JY, Park EY, Lee KH, Hong YC. Changes in oxidative stress biomarker and gene expression levels in workers exposed to volatile organic compounds. *Ind Health* 2010;49:8–14. doi: 10.2486/indhealth.MS1112
- Maksoud NA, Aal KA, Ghandour N, El-Baz M, Shaltout E. Assessment of hematotoxicity and genotoxicity among paint workers in Assiut Governorate: a case control study. *Egypt J Forensic Sci* 2018;8(1):6. doi: 10.1186/s41935-017-0029-3

30. Martínez-Alfaro M, Cárabez-Trejo A, Gallegos-Corona MA, Pedraza-Aboytes G, Hernández-Chan NG, Leo-Amador GE. Thinner inhalation effects on oxidative stress and DNA repair in a rat model of abuse. *J Appl Toxicol* 2010;30:226–32. doi: 10.1002/jat.1488
31. Moro AM, Sauer E, Brucker N, Charão MF, Gauer B, do Nascimento SN, Goethel G, Duarte MMMF, Garcia SC. Evaluation of immunological, inflammatory, and oxidative stress biomarkers in gasoline station attendants. *BMC Pharmacol Toxicol* 2019;20(Suppl 1):75. doi: 10.1186/s40360-019-0355-1
32. Wang F, Li C, Liu W, Jin Y. Effect of exposure to volatile organic compounds (VOCs) on airway inflammatory response in mice. *J Toxicol Sci* 2012;37:739–48. doi: 10.2131/jts.37.739
33. Wang F, Li C, Liu W, Jin Y. Oxidative damage and genotoxic effect in mice caused by sub-chronic exposure to low-dose volatile organic compounds. *Inhal Toxicol* 2013;25:235–42. doi: 10.3109/08958378.2013.779767
34. Grešner P, Król MB, Świercz R, Gromadzińska J. Blood plasma levels of biomarkers of liver status and lipid profile among nail technicians occupationally exposed to low-level mixture of volatile organic compounds. *Int Arch Occup Environ Health* 2021;94:487–94. doi: 10.1007/s00420-020-01599-2
35. Grešner P, Stepnik M, Król MB, Świercz R, Smok-Pieniazek A, Twardowska E, Gromadzińska J, Wasowicz W. Dysregulation of markers of oxidative stress and DNA damage among nail technicians despite low exposure to volatile organic compounds. *Scand J Work Environ Health* 2015;41:579–93. doi: 10.5271/sjweh.3523
36. Saad-Hussein A, Hamdy H, Aziz HM, Mahdy-Abdallah H. Thyroid functions in paints production workers and the mechanism of oxidative-antioxidants status. *Toxicol Ind Health* 2011;27:257–63. doi: 10.1177/0748233710386409
37. Alses M, Alzeer S. Evaluation of some biological parameters of gasoline station attendants in Damascus, Syria. *Heliyon* 2021;7(5):e07056. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07056
38. Petrovic S, Bogavac-Stanojevic N, Kotur-Stevuljevic J, Peco-Antic A, Ivanisevic I, Ivanisevic J, Paripovic D, Jelic-Ivanovic Z. Oxidative status parameters in children with urinary tract infection. *Biochem Med* 2014;24:266–72. doi: 10.11613/BM.2014.029
39. Gajewska J, Chelchowska M, Rychłowska-Pruszyńska M, Klepacka T, Ambroszkiewicz J. Oxidative and antioxidative status expressed as OSI index and GSH/GSSG ratio in children with bone tumors after anticancer therapy completion. *J Clin Med* 2022;11(6):1663. doi: 10.3390/jcm11061663
40. Adamu S, Akinosun OM, Abbiyesuku FM, Kuti MAO, El-Bashir J, Abubakar JM. Antioxidant trace metals among roadside petrol dispensers in Gombe State, Nigeria. *Br J Med Med Res* 2016;14(3):1–7.
41. Xiong F, Li Q, Zhou B, Huang J, Liang G, Zhang L, Ma S, Qing L, Liang L, Su J, Peng X, Li Q, Zou Y. Oxidative stress and genotoxicity of long-term occupational exposure to low levels of BTEX in gas station workers. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13(12):1212. doi: 10.3390/ijerph13121212
42. Adwas AA, Elsayed ASI, Azab AE, Quwaydir FA. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *J Appl Biotechnol Bioeng* 2019;6:43–7. doi: 10.15406/jabb.2019.06.00173
43. Abdrabouh A, El-Wakf A, Hagras A, Elgharieb A. Health assessment approach for evaluating hematologic and immune toxicity of prolonged gasoline inhalation in fuel station workers at Mansoura city, Egypt. *J Appl Environ Biol Sci* 2017;7:30–6.
44. Al-Fartosy AJ, Shanan SK, Awad NA. Biochemical study of the effects of some heavy metals on oxidant/antioxidant status in gasoline station workers/Basra-Iraq. *Int J Sci Res Publ* 2017;7:83–94.
45. Hafez SF, Ibrahim YH, Hussein AS, Hassanien MA. Neurological disorders in shoe-makers and the role of some trace elements. *J Am Sci* 2011;7:145–53.
46. Kotb MA, Ramadan HS, Shams El-Din RS, El-Bassiouni EA, Refaat R. Disturbed homeostasis of some inorganic elements associated with chronic exposure to low levels of benzene and possible associated health hazards. *Eur Sci J* 2014;3:22–30.
47. Mahmood N. Relationship between exposure to petrol products and the trace metal status, liver toxicity and hematological markers in gasoline filling workers in Sulaimani city. *J Environ Occup Sci* 2012;1:6–11. doi: 10.5455/jeos.20120419103934
48. Ozcankaya R, Delibas N. Malondialdehyde, superoxide dismutase, melatonin, iron, copper, and zinc blood concentrations in patients with Alzheimer disease: cross-sectional study. *Croat Med J* 2002;43:28–32. PMID: 11828555
49. Galaris D, Pantopoulos K. Oxidative stress and iron homeostasis: mechanistic and health aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008;45:1–23. doi: 10.1080/10408360701713104
50. Li GJ, Zhang LL, Lu L, Wu P, Zheng W. Occupational exposure to welding fume among welders: alterations of manganese, iron, zinc, copper, and lead in body fluids and the oxidative stress status. *J Occup Environ Med* 2004;46:241–8. doi: 10.1097/01.jom.0000116900.49159.03
51. Liu M, Dudley Jr SC. Magnesium, oxidative stress, inflammation, and cardiovascular disease. *Antioxidants (Basel)* 2020;9(10):907. doi: 10.3390/antiox9100907
52. Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci* 2018;68:19–31. doi: 10.1007/s12576-017-0571-7
53. Lichun T, Jiongshan Z, Min D, Fenglin W, Hongzhi Y. Correlation between Traditional Chinese Medicine symptom patterns and serum concentration of zinc, iron, copper and magnesium in patients with hepatitis B and associated liver cirrhosis. *J Tradit Chin Med* 2015;35:546–50. doi: 10.1016/S0254-6272(15)30137-0
54. Prashanth L, Kattapagari KK, Chitturi RT, Baddam VRR, Prasad LK. A review on role of essential trace elements in health and disease. *J Dr NTR Univ Health Sci* 2015;4:75–85.

Povećani oksidacijski stres u obučarskih radnika izloženih mješavini niskih razina hlapljivih organskih spojeva

Cilj istraživanja bio je procijeniti redoks status i koncentracije metala u tragovima kod 49 radnika (11 muškaraca i 38 žena) zaposlenih u industriji obuće, izloženih mješavini hlapljivih organskih spojeva (engl. *volatile organic compounds*, krat. VOC) koju su činili alifatski i aromatični ugljikovodici, ketoni, esteri, eteri i karboksilne kiseline. Sve izmjerene razine VOC bile su ispod dozvoljenih granica profesionalne izloženosti. U kontrolnoj je skupini bilo 50 neizloženih ispitanika (25 muškaraca i 25 žena). U plazmi obučarskih radnika analizirani su sljedeći parametri: superoksid anion radikal ($O_2^{\cdot-}$), uznapredovali produkti oksidacije proteina (AOPP), totalni oksidacijski status (TOS), prooksidacijsko-antioksidacijski balans (PAB), indeks oksidacijskoga stresa (OSI), aktivnost superoksid-dismutaze (SOD), aktivnost enzima paraoksonaze-1 (PON1), ukupni sadržaj sulfhidrilnih grupa (SHG) i totalni antioksidacijski status (TAS). Koncentracije metala u tragovima (bakar, cink, željezo, magnezij i mangan) analizirane su u punoj krvi. U usporedbi s kontrolnom skupinom, svi parametri oksidacijskoga stresa i antioksidacijske obrane u izloženih radnika bili su povišeni, osim aktivnosti PON1. Povećana koncentracija Fe, Mg i Zn te smanjena koncentracija Cu uočene su u izloženih muškaraca u usporedbi s kontrolnima, a u žena je primijećena povišena koncentracija Fe, a niža koncentracija Mg, Zn i Cu u odnosu na kontrolnu skupinu. Naši nalazi potvrđuju da kombinirano izlaganje mješavini VOC, čak i pri dozvoljenim koncentracijama, može dovesti do aditivnih ili sinergističkih štetnih učinaka na zdravlje i popratnih poremećaja. Trenutna procjena rizika, koja se uglavnom oslanja na učinke pojedinačnih kemikalija, izaziva zabrinutost i upućuje na potrebu za novim pristupima koji će objasniti kombiniranu izloženost većem broju kemikalija.

KLJUČNE RIJEČI: metali u tragovima; parametri antioksidacijske obrane; profesionalna izloženost; VOC



Liver function alterations among workers in the shoe industry due to combined low-level exposure to organic solvents

Nina Umicevic, Jelena Kotur-Stevuljevic, Vesna Paleksic, Danijela Djukic-Cosic, Evica Antonijevic Miljakovic, Aleksandra Buha Djordjevic, Marijana Curcic, Zorica Bulat & Biljana Antonijevic

To cite this article: Nina Umicevic, Jelena Kotur-Stevuljevic, Vesna Paleksic, Danijela Djukic-Cosic, Evica Antonijevic Miljakovic, Aleksandra Buha Djordjevic, Marijana Curcic, Zorica Bulat & Biljana Antonijevic (2021): Liver function alterations among workers in the shoe industry due to combined low-level exposure to organic solvents, Drug and Chemical Toxicology, DOI: [10.1080/01480545.2021.1894703](https://doi.org/10.1080/01480545.2021.1894703)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/01480545.2021.1894703>



Published online: 10 Mar 2021.



Submit your article to this journal [↗](#)



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

ARTICLE



Liver function alterations among workers in the shoe industry due to combined low-level exposure to organic solvents

Nina Umicevic^a, Jelena Kotur-Stevuljevic^b, Vesna Paleksic^c, Danijela Djukic-Cosic^{a,d}, Evica Antonijevic Miljakovic^d, Aleksandra Buha Djordjevic^d, Marijana Curcic^d, Zorica Bulat^d and Biljana Antonijevic^{a,d}

^aDepartment of Toxicology, Faculty of Medicine, University of Banja Luka, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina; ^bDepartment of Medical Biochemistry, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Beograd, Serbia; ^cInstitute of Occupational and Sports Health in Republic of Srpska, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina; ^dDepartment of Toxicology “Akademik Danilo Soldatović”, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Beograd, Serbia

ABSTRACT

This study aimed to investigate the potential hepatotoxicity, nephrotoxic, and hematotoxic effects of simultaneous occupational low-level exposure of shoe workers to a mixture of organic solvents. The study included 16 male and 55 female workers and non-exposed subjects ($n = 60$) in the control group. Along with a standard sets of hematological, liver enzymes (aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), bilirubin total, bilirubin direct, blood glucose, urea, and creatinine were analyzed in all participants. Indoor air quality was monitored using a Gasmeter Dx – 4000 multi-component analyzer. Despite the concentration levels of individual chemicals in shoe production units were below the permissible limits, the equivalent exposure (Em) values calculated based on the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) and National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) occupational exposure limits were higher than 1. Statistically significant increase of biochemical parameters (aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), total bilirubin, and direct bilirubin) was obtained in exposed workers of both genders compared with controls ($p < 0.001$). Calculated liver damage risk scores were significantly higher in both females and males compared with controls ($p < 0.001$). The multivariate logistic regression analysis showed that direct bilirubin was the most important predictor of organic solvent mixture exposure in the studied group of workers. These results suggest that combined exposure to organic solvents even at low concentrations may lead to hepatotoxicity.

ARTICLE HISTORY

Received 17 August 2020
Revised 1 November 2020
Accepted 26 December 2020

KEYWORDS

Bilirubin; AST;
hepatotoxicity; organic
solvent mixture;
shoe industry

Introduction

Although highly toxic to various organs and systems of organs, organic solvents are still widely used in various industries (Kim 2010, Chang *et al.* 2013, Hurley and Taber 2015). Occupational exposure to a mixture of organic solvents is more common than exposure to a single solvent (Fiedler and Lerman 2007). Toluene, xylene, and styrene are among the most commonly used aromatic solvents in the shoe industry. Also, shoe workers are exposed to n-hexane, heptane, acetone, and methyl ethyl ketone, mainly from adhesives used in the assembly, cleaning agents, primers, and degreasers. Absorption usually occurs by inhalation, but significant absorption by dermal exposure may occur (such as solvent exposure in liquid form or works involving industrial dyeing or degreasing). Mixtures of organic solvents can potentiate each chemical's effect, as happens with the simultaneous presence of toluene with xylene (xylene inhibits toluene metabolism, increasing its toxicity). Exposure to organic solvents in shoe factories has been reported to increase the risk of hepatotoxicity and other health problems including

anemia and decreases in blood elements, renal failure, and glucose metabolism changes (Hussein *et al.* 2008, Ekpenyong and Asuquo 2017, Joshi and Adhikari 2019, Brauner *et al.* 2020, Cakmak *et al.* 2020).

The liver plays a key role in the maintenance of the homeostasis of the organism as the main organ responsible for detoxification of xenobiotics hence it is regarded as the primary target organ for many organic solvents (Hernández *et al.* 2019a). The complex nature of hepatotoxic mechanisms is further affected by many factors such as differences in species, liver blood flow, protein binding, point of intracellular binding, genetic factors, different cellular enzymatic degradation, age, nutritional condition, interaction with alcohol, and interaction with medicines and drugs of abuse (Chang *et al.* 2013).

Nowadays, the need for early detection of liver dysfunction has become more important due to the growing concerns over the chronic effects of exposure to low concentrations of solvents (Hady *et al.* 2014). However, early diagnosis of organic solvent hepatotoxicity is rather challenging, and it is essential to select appropriate liver

function tests. These tests should represent the best combination of specificity and sensitivity for screening possible adverse effects. Abnormal liver enzyme levels may signal liver damage. In the liver function tests, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) are the most commonly measured enzymes. However, the elevation of these enzymes can point to damage to organs other than the liver. On the other hand, isolated alterations of biochemical markers of liver damage in a seemingly healthy patient often represent a challenge even for the experienced clinician (Giannini *et al.* 2005). Thus, to increase the sensitivity, researchers propose to measure other biochemical parameters of liver function, such as bilirubin (Green and Flamm 2002, Chang *et al.* 2013). Studies on the workers exposed to organic solvents have shown increased levels of liver transaminases and GGT, indicating hepatic necrosis and cholestasis (Ann *et al.* 2001). Human health risk assessment of individual contaminants can be a relatively simple procedure due to the existence of available toxicity data for a single chemical including corresponding reference values established by national and international authorities. However, in realistic scenario workers are exposed to a combination of different chemicals, rather than to a single solvent. Little is known about the toxicity of organic solvents mixtures, and toxicity of the mixture very often can be overlooked especially, having in mind the problem of identification and quantification of possible interactions between these chemicals. Recently, studies on low dose exposure to organic solvents have shown inconsistent results. Several independent studies have shown unchanged liver function in the workers exposed to the mixture of organic solvents (Ukai *et al.* 1994, Todd *et al.* 2008, Hady *et al.* 2014, Bin-Mefrij and Alwakeel 2017, AL-Jaff 2019). Similarly, workers exposed to a mixture of organic solvents did not have significantly different levels of hepatic enzymes when compared to the controls (Uuksulainen *et al.* 2002, Rania *et al.* 2019). In a case-control study conducted among workers in an auto manufacturing plant, plasma ALT and AST levels in workers exposed to a mixture of aromatic hydrocarbons at the above permissible levels did not differ significantly (Mohammadi *et al.* 2010). A significant decrease in ALT and AST values and a non-significant difference in total bilirubin among employees in the chemistry department at Koya University was shown, occupationally exposed to chemicals (Salih *et al.* 2019). On the other hand, researchers reported abnormal liver function manufacturing workers, even at low-level exposure to solvent mixtures (Tomei *et al.* 1999, Hasani *et al.* 2015).

This study was conducted to determine the potential impact of simultaneous occupational exposure to a mixture of organic solvents on liver and kidney function, hematological parameters, and glucose metabolism. Further, a standard battery of hematological and biochemical parameters was measured to evaluate the potential health impact of low level exposure. Some emphasis was put on the predictive power of these parameters and their ability to detect early changes induced by combined chemical stressors.

Materials and methods

Study population

The study was performed in the shoe industry located in Bosnia and Herzegovina. We examined workers employed in two different production units in the factory. The first group consisted of 16 male workers employed in production unit A and 55 female workers employed in shoe production unit B that had occupational exposure to a mixture of organic solvents. All workers had at least one year of work experience and working hours of around 8 hours a day. For all studied individuals, the required information such as age, smoking habits, alcohol consumption, health, education level, daily working hours, working years in this factory, and medication usage were collected using direct interviews and were documented in their medical records. Workers with alcohol consumption, medication usage, previous liver disease, and abnormal liver function tests at the beginning of the occupation were excluded. The control group consisted of 30 healthy males and 30 healthy females that were administrative workers with no occupational exposure. All participants in this study confirmed their voluntary participation by written consent. The study was approved by the Ethical Committee on biomedical research, Faculty of Medicine, University of Banja Luka, Bosnia and Herzegovina (certification no. 18/4.5/20).

Exposure evaluation

Chemicals that were measured in the working environment of production facilities are: m-xylene, o-xylene, n-hexane, n-heptane, cyclohexane, toluene, styrene, acetaldehyde, formic acid, acetic acid, formaldehyde, ethanol, butanol, acetone, isopropanol and methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone, dimethyl sulfide and dimethyl disulfide. All chemical substances were measured by an occupational hygiene team of the factory. All shoe materials and production volume in both production units, unit A and unit B, were similar and no changes were introduced to the ventilation systems and work practices during the study period. Air samples were collected from both factory units and were examined using a Gasmeter Dx – 4000 multicomponent analyzer (Temet Instruments OY, Finland). This equipment includes a high-resolution Fourier transformed infrared (FTIR) spectrometer with the GASMET software.

The occupational exposure of the workers to organic solvents was assessed according to the equation described by Cohen (2007) and referring to the American Conference of Industrial Hygienists Threshold Limit Values (ACGIH-TLVs). The following equation was used to assess the entire exposure to organic solvents:

$$E_m = C_1/L_1 + C_2/L_2 + \dots + C_n/L_n$$

where E_m is the equivalent exposure for the mixture of organic solvents, C is the mean concentration of mentioned substances in the air of the environment, and L is the occupational exposure limit for the same. We used the following occupational exposure limits:

- National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) recommended exposure limit (REL);
- The Occupational Safety and Health Administration (OSHA) permissible exposure limit (PEL);
- The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) threshold limit value (TLV) of the time-weighted average (TWA).
- National standards of maximum allowable concentrations of toxic gases vapors and aerosols in working atmosphere (JUS)

The E_m values lower than 1 indicates that the concentration of the mixture of organic solvents in the work environment is lower or equal than the limit values.

Biological measurements

A sample of peripheral blood was collected from each participant by venipuncture into tubes containing heparin as an anticoagulant. Blood samples were transported to the laboratory at or below 8°C and processed within 5 h of collection for complete blood profile and biochemical analysis. Heparinized blood was centrifuged (10 min, 1500 × g, 4°C) to isolate blood plasma.

Hematological parameters

Analyses were carried on Sysmex XP-300 automated hematological analyzer using standard laboratory methods. Red blood cell parameters such as the erythrogram (red blood cell count (RBC), hemoglobin (HGB), and hematocrit value (HCT)) and the red blood cell indices like mean corpuscular volume (MCV) were assessed. White blood cell count (WBC) and platelet count (PLT) were also determined.

Biochemical parameters

The standard set of biochemical parameters was measured by Microlab-300 semi-auto analyzer (ELITech Group, Puteaux, France) and included bilirubin total, bilirubin direct, blood glucose, urea, creatinine, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT). All biochemical assays were done by using the reagent kits (Merck Millipore Corporation, Darmstadt, Germany). The reference values of laboratory were: bilirubin total <21 µmol/L, bilirubin direct <5.4 µmol/L, blood glucose 3.9–6.4 mmol/L, urea 1.7–7.2 mmol/L, creatinine 53–97 (female) 80–115 (male) µmol/L, AST <31 (female) and 37 (male) U/L, ALT <40 U/L and GGT <32 (female) and 49 (male) U/L.

Statistical analysis

After examining the distribution using Shapiro-Wilk and the Kolmogorov-Smirnov test, the variables did not show normal Gaussian distributions and the data were presented as mean and interquartile ranges, while comparisons between groups were made by Mann-Whitney U test. The qualitative results

were expressed as numbers, and qualitative variables were further compared using the chi-square test. In order to test the best predictors of exposure to toxic solvents, we have used binary logistic regression analysis (univariate and multivariate analysis). To calculate liver damage risk score we standardized all the variables by calculating Z scores for bilirubin direct, AST, and ALT having used mean and standard deviation calculated from the control group. De Ritis coefficient was used to describe the ratio between the serum levels of AST and ALT. When the values gave $p < 0.05$, differences were regarded as significant. Statistical analysis was done using SPSS version 25.0.

Results

The following chemical substances were measured in the air samples from production unit A: cyclohexane, toluene, styrene, acetaldehyde, formic acid, acetic acid, formaldehyde, ethanol, butanol, acetone, isopropanol, methyl ethyl ketone, and methyl isobutyl ketone, while in air samples from production unit B were measured: *m*-xylene, *o*-xylene, hexane, heptane, cyclohexane, toluene, acetaldehyde, formic acid, acetic acid, ethanol, acetone, isopropanol, methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone, dimethyl sulfide and dimethyl disulfide (Table 1). The concentrations of all organic solvents were below the permissible exposure limits. The E_m values calculated based on different exposure limit values, ranged from 0.83 to 8.77 (0.83 according to OSHA, 0.90 according to JUS, 2.02 according to ACGIH, and 8.77 according to NIOSH) in the production unit A, while they ranged from 0.36 to 2.44 (0.36 according to OSHA, 0.49 according to JUS, 2.17 according to NIOSH and 2.44 according to ACGIH) in production unit B. Even the concentration of a single organic solvent was below the corresponding permissible limit, the calculated values of E_m based on ACGIH and NIOSH occupational exposure limits, in both production units were greater than 1, indicating that there might be a risk of combined exposure to organic solvents.

There was no statistically significant difference between the exposed study population vs. non-exposed regarding age, BMI, and smoking status (Table 2). All exposed male subjects were employed in production unit A, while exposed women were employed in production unit B.

Hematology parameters of males were not significantly different compared to values in non-exposed administrative staff, except for MCV parameter which was significantly decreased in the workers' group. However, these MCV values were still in the reference range (Table 3). Females had significantly lower HCT values compared to non-exposed administrative pairs, although in both groups HCT values were in reference ranges.

Although renal function parameters (urea and creatinine) were in the reference range regardless of the gender, urea was significantly higher and creatinine was lower in female workers compared to controls.

Total bilirubin as well as direct bilirubin, known as markers of liver damage, were significantly increased in both genders compared to their distinct control groups (Table 3). The

Table 1. Concentrations of organic solvents in the sections A and B and equivalent exposure values for the mixture of organic solvents.

Organic solvents	TWA				Concentration in unit A (ppm)	Concentration in unit B (ppm)
	NIOSH (ppm)	OSHA (ppm)	ACGIH (ppm)	JUS Z.BO.001/91 (ppm)		
m-Xylene	100	100	100	100	ND	1.48
o-Xylene	100	100	100	100	ND	0.34
n-Hexane	50	500	50	50	ND	2.12
n-Heptane	85	500	400	384	ND	0.67
Cyclohexane	300	300	100	300	4.81	1.16
Toluene	100	200	20	100	7.845	1.11
Styrene	50	100	/	50	1.75	ND
Acetaldehyde	25	200	25	50	1.595	0.15
Formic acid	5	5	5	5	1.25	1.04
Acetic acid	10	10	10	10	1.45	0.06
Formaldehyde	0.016	0.75	0.3	–	0.125	ND
Ethanol	1000	1000	1000	1000	7.565	9
Butanol	50	100	20	50	7.63	ND
Acetone	250	1000	250	244	27.345	12.41
Isopropanol	400	400	200	400	9.95	8.27
Methyl ethyl ketone	200	200	200	–	5.86	3.65
Methyl isobutyl ketone	50	100	20	50	2.5	5.6
Dimethyl sulfide	–	–	10	–	ND	0.37
Dimethyl disulfide	0.5	–	0.5	–	ND	0.83
Em ^{NIOSH}					8.7745	2.1730
Em ^{OSHA}					0.8328	0.3643
Em ^{ACGIH}					2.0183	2.4446
Em ^{JUS}					0.9035	0.4868

ND: nondetectable; TWA: time weighted average; ppm: part per million; NIOSH: National Institute of Occupational Safety and Health; OSHA: Occupational Safety and Health Administration; ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists; JUS Z.BO.001/91: National standards of maximum allowable concentrations of toxic gases vapors and aerosols in working atmosphere; Em: estimation of mixture.

Table 2. General characteristics of the study population.

Characteristics	Man		<i>p</i> -Value	Woman		<i>p</i> -Value
	Exposed <i>n</i> = 16	Non-exposed <i>n</i> = 30		Exposed <i>n</i> = 55	Non-exposed <i>n</i> = 30	
Age (years)	33 (28–37)	34 (28–39)	0.419	37 (32–46)	37 (26–51)	0.761
Employment duration (years)	4 (1–6)	/	/	3 (3–11)	/	/
BMI (kg/m ²)	26.0 (22.1–29.4)	25.8 (23.6–28.3)	0.827	25.4 (22.7–27.8)	25.2 (23.4–28.0)	0.836
Smoking status (yes/no)	5/11	5/25	0.253	17/38	5/25	0.152*

p Values from Mann-Whitney *U* test exposed vs. non-exposed.

*Chi-square test.

Data are presented as median and interquartile range (25–75th percentile).

Table 3. Hematology and biochemical parameters in exposed vs. non-exposed population.

Parameter	Men		<i>p</i> -Value	Women		<i>p</i> -Value
	Exposed	Non-exposed		Exposed	Non-exposed	
WBC (×10 ⁹ /L)	6.45 (5.48–7.68)	7.25 (6.40–8.30)	0.106	6.0 (5.20–7.20)	6.30 (5.47–7.50)	0.462
RBC (×10 ¹² /L)	5.34 (4.78–5.66)	5.15 (4.85–5.33)	0.131	4.51 (4.20–4.70)	4.47 (4.32–4.89)	0.213
HGB (g/L)	164.0 (155.5–176.0)	157.0 (150.0–161.3)	0.087	137.0 (128.0–145.0)	142.0 (135.0–147.25)	0.12
HCT (%)	45.95 (42.95–49.20)	45.90 (44.60–47.40)	0.945	39.90 (37.80–41.75)	41.65 (39.82–43.75)	0.005
MCV (fL)	87.00 (85.20–89.73)	90.35 (88.50–91.73)	0.007	89.50 (85.0–91.65)	90.25 (88.20–93.95)	0.063
PLT (×10 ⁹ /L)	217.00 (205.50–257.75)	237.0 (203.75–271.25)	0.612	244.50 (206.25–285.50)	234.50 (200.0–271.50)	0.214
Bilirubin, total (μmol/L)	20.73 (14.66–28.22)	12.85 (11.13–15.30)	<0.001	13.31 (11.21–14.83)	9.90 (8.50–12.70)	<0.001
Bilirubin, direct (μmol/L)	5.82 (4.93–8.13)	3.70 (3.0–3.90)	<0.001	3.92 (3.56–4.80)	3.10 (2.60–3.50)	<0.001
Glucose (mmol/L)	5.90 (5.33–6.35)	5.50 (5.30–5.83)	0.064	5.20 (5.02–5.66)	5.0 (4.58–5.40)	0.016
Urea (mmol/L)	5.57 (4.47–5.84)	5.70 (4.65–6.50)	0.337	4.86 (3.91–5.46)	4.15 (3.28–4.70)	0.009
Creatinine (μmol/L)	97.20 (86.53–110.0)	98.0 (91.0–102.0)	0.853	72.0 (66.80–74.90)	80.50 (73.75–92.50)	<0.001
AST (U/L)	36.17 (28.22–46.05)	21.0 (14.75–26.25)	<0.001	21.49 (17.92–27.01)	15.0 (10.75–19.25)	<0.001
ALT (U/L)	27.71 (18.17–54.11)	22.50 (16.0–29.50)	0.106	16.59 (13.01–20.68)	16.0 (12.0–19.0)	0.301
GGT (U/L)	28.09 (17.65–43.76)	9.50 (7.88–12.25)	<0.001	13.0 (11.0–16.0)	9.50 (7.87–12.25)	<0.001

WBC: white blood cell count; RBC: red blood cell count; HGB: hemoglobin; HCT: hematocrit; MCV: mean corpuscular volume; PLT: platelet count; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transpeptidase.

p Values were tested by Mann-Whitney *U* test exposed vs. non-exposed.

Data are presented as median and interquartile range (25–75th percentile).

bilirubin status in male workers was not only higher than in the controls but was also above the upper limit of the reference value.

AST significantly increased in all workers compared to control subjects, especially in the male group where it was

above the upper reference limit. GGT was significantly higher only in the female group compared to non-exposed women, but it was still in the reference range (Table 3).

Additionally, we calculated the ratio of the two liver function enzymes AST and ALT *i.e.*, de Ritis coefficient, and found

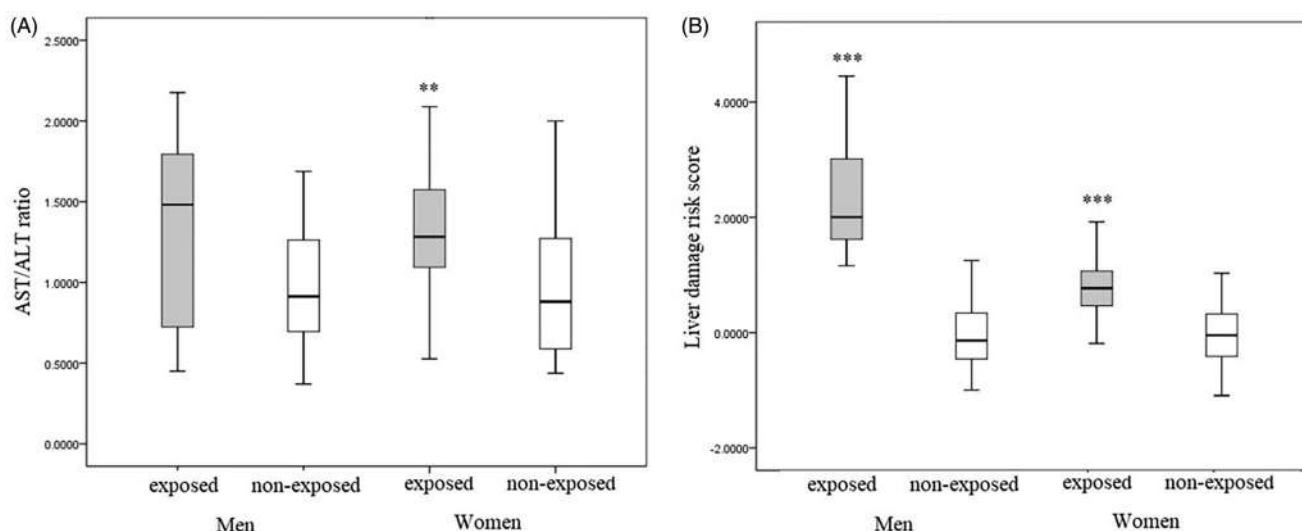


Figure 1. (A) De Ritis coefficient in study sub-groups. $**p < 0.01$ exposed vs. non-exposed women according to the Mann-Whitney U test. (B), Liver damage risk score (calculated as average Z scores for direct bilirubin, AST, and ALT values). $***p < 0.001$ exposed vs. non-exposed groups according to the Mann-Whitney U test.

Table 4. Binary logistic regression analysis for the exposition determinants (univariate and multivariate analysis) in male subjects.

Parameter	B (SE)	Wald coefficient	OR (95th CI)	p-Value
Direct bilirubin	2.85 (0.911)	9.809	17.37 (2.91–103.55)	0.002
AST	0.107 (0.036)	8.918	1.11 (1.04–1.19)	0.003
ALT	0.048 (0.023)	4.266	1.05 (1.00–1.10)	0.039
GGT	0.369 (0.132)	7.8	1.45 (1.12–1.87)	0.005
Multivariate model				
Direct bilirubin	2.85 (0.91)	9.81	17.36 (2.91–104)	<0.001

OR (95% CI), odds ratio (95% confidence interval).

Table 5. Binary logistic regression analysis for the exposition determinants (univariate and multivariate analysis) in female subjects.

Parameter	B (SE)	Wald coefficient	OR (95th CI)	p-Value
Direct bilirubin	1.590 (0.418)	14.46	4.90 (2.16–11.13)	<0.001
AST	0.224 (0.056)	15.97	1.25 (1.12–1.40)	<0.001
ALT	0.004 (0.031)	0.013	1.00 (0.94–1.07)	0.908
GGT	0.029 (0.048)	0.37	1.03 (0.94–1.13)	0.543
Multivariate model				
AST	0.209 (0.061)	11.81	1.23 (1.09–1.39)	0.001
Direct bilirubin	1.497 (0.460)	10.6	4.47 (1.81–11.00)	0.001

OR (95% CI), odds ratio (95% confidence interval).

a significantly higher ratio in female workers compared to non-exposed women (Figure 1(A)). Calculated liver damage risk scores were significantly higher in both females and males subjects compared with their respective controls ($p < 0.001$) (Figure 1(B)).

The univariate binary logistic regression model showed that in male subjects all investigated liver function parameters were significant toxicant exposure determinants (Table 4). These results, as well as the multivariate analysis, performed subsequently, distinguished direct bilirubin as the most important predictor of toxicant exposure.

The univariate analysis in the female group showed that significant exposure predictors were only AST and direct bilirubin (Table 5). Multivariate logistic regression analysis (backward selection) confirmed the previous finding and selected

AST, and direct bilirubin for the model of best predictors of the exposure status.

Discussion

In the present study, elevated transaminases indicated hepatotoxicity in workers continuously exposed to a mixture of low-level organic solvents. Interestingly, however single concentrations of all measured workplace organic solvents were below established upper limits, pointing to the importance of mixture toxicity risk assessment, as opposed to single-chemical risk assessment. This is in line with a recent review by Hernández *et al.* (2019b) that highlighted the importance of identifying real-life exposure patterns and health outcomes connected with mixture toxicity.

Hematological variables are commonly used to assess well-being and human health. Numerous studies have shown that environmental or occupational exposure to organic solvents, causes changes in hematologic parameters, significantly reducing circulating red blood cells (RBC), hemoglobin (HGB), platelets (PLT), and total white blood cells (WBC) (Samadi *et al.* 2019). However, in the present study, there was no deviation of the hematological parameters from the reference values.

Hepatotoxicity is the most common organ injury due to occupational and environmental exposures to industrial chemicals (Lang and Beier 2018, Tsai 2019). Many different studies have demonstrated high liver enzyme levels in persons after organic solvent intoxication (Hobara *et al.* 2000, Chang *et al.* 2013). The liver is the first line of defense against potentially harmful xenobiotics, and it is, therefore, the target organ that is most commonly affected by commercially produced chemicals.

The main pathogenic mechanisms responsible for functional and organic damage caused by solvents are inflammation, dysfunction of cytochrome P450, mitochondrial dysfunction and oxidative stress (Malaguarnera *et al.* 2012, Ekpenyong and Asuquo 2017, Gunathilaka *et al.* 2017). Many

studies have been conducted to establish possible mechanistic insight into the underlying toxicity of organic solvents, and the findings supported reactive oxygen species (ROS) generation and lipid peroxidation, defective mitochondria structures, as well as decrease of cell viabilities as possible mechanisms of organic solvents' toxicity (Calderón-Guzmán *et al.* 2005, Coskun *et al.* 2005, Bakand *et al.* 2006, Costa *et al.* 2006). Many solvents have been reported to cause membrane disarrangement followed by superoxide production (Revilla *et al.* 2007).

Exposure to hepatotoxic solvents is clinically associated with liver steatosis which is a good clinical sign of solvent hepatotoxicity. It now appears that fatty liver may be the first and most common pathologic hepatic response to chemical exposure (Brautbar and Williams 2002, Cave *et al.* 2011, Wahlang *et al.* 2013, Lang and Beier 2018). After steatosis, necrosis is the second most common effect of hepatotoxic solvents. It is the result of the destruction of the cell architecture, as well as the damage of various biochemical pathways. The mechanism of injury is most likely the result of metabolic changes in the liver itself. Histological samples obtained from workers exposed to solvents that had only mild biochemical abnormalities have shown prominent fatty change, or steatosis, with degrees of inflammation and fibrosis, suggesting that parenchymal changes may be an early feature of solvent induced- liver injury. Toxic hepatitis is characterized by different degrees of steatosis and fibrosis, which can lead to cirrhosis (Malaguarnera *et al.* 2012).

Monitoring of the liver function in workers exposed to solvents is thus, of great significance. Liver transaminases are the most commonly measured enzymes that detect hepatocellular injury caused by the toxicant's effect on all parts of the hepatocyte, including the cell membrane. Also, ALT is considered as the gold standard biomarker of liver injury while elevated bilirubin can indicate serious liver disease (Solter 2005, Kim 2008, Malaguarnera *et al.* 2012, Ekpenyong and Asuquo 2017, Gunathilaka *et al.* 2017, Hernández *et al.* 2019b).

Caciari *et al.* (2013) analyzed the liver damage induced by organic solvents and proved increased levels of transaminases and total bilirubin among a large group of workers exposed to the mixture of organic solvents while Hasani *et al.* (2015) have shown similar results among furniture workers. Also, ALT, AST, and conjugated bilirubin levels in shoemakers exposed to organic solvents were found extremely high (Tomei *et al.* 1999). Statistical analysis among workers in the auto manufacturing plant revealed higher values of AST and ALT in the case group but the difference was not statistically significant (Mohammadi *et al.* 2010).

In this study, the univariate binary logistic regression model showed that all investigated liver function parameters (GGT, ALT, AST, direct bilirubin) were significant toxicant exposure determinants in male subjects. In the female group, significant exposure predictors were only AST and direct bilirubin. Also, multivariate logistic regression analysis showed that direct bilirubin was the most important predictor of mixture exposure in workers of this shoe factory regardless of gender.

Chen *et al.* (1994) examined biochemical alterations of liver function among paint workers, who were exposed to a mixture of xylene, toluene, acetone, methyl isobutyl ketone, and methyl ethyl ketone, but the major components of solvents were xylene and to a lesser degree toluene. Their data showed that GGT activities increased independently with both an increased consumption of alcohol and exposure to mixtures of solvents. The altered blood-chemistry hepatic parameters ALT, AST, GGT, and AST/ALT ratio in workers exposed to the solvent mixture, among which toluene and xylene were of particular toxicity, have also been reported (Sancini *et al.* 2014). ACGIH proposed a method for calculating an index of combined exposure when it can be assumed that chemicals in a mixture have additive effects on a common organ or biological system (ACGIH 2012). Despite the concentration levels of individual chemicals in both shoe production units were all below the permissible limits, the Em values calculated using ACGIH and NIOSH occupational exposure limits were higher than 1, which is an indication that adverse health effects might be expected. By the use of ACGIH methodology, exposure to a mixture of organic solvents was evaluated additively with the assumption that there were no interactions. However, little is known about the toxicity of organic solvents when they are in the mixture. A long time ago, it was found that xylene may affect the metabolism of other potentially toxic solvents, probably through a proliferation of the endoplasmic reticulum, and pointed out the possibility of a synergistic toxic effect between xylenes and other solvents that are metabolically activated by cytochromes P450 (Niaz *et al.* 2015). For example, 2,5-hexanedione the main metabolite of N-hexane, was increased in workers after exposure to xylene (McKee *et al.* 2015). Styrene undergoes biotransformation to styrene-7,8-oxide via cytochrome P-450s (Vodicka *et al.* 2006, Sati *et al.* 2011, Wongvijitsuk *et al.* 2011, Costa *et al.* 2012), and may thus interfere with chemicals that share the same metabolic pathway. Induction of P450 enzyme activities by methyl isobutyl ketone (MIBK) and consequent potentiation of the toxic effects produced by other chemicals have been extensively reported (Stout *et al.* 2008). In the case of solvents, which are potent metabolizers, the existence of toxicokinetic interaction can be assumed. Indeed, Chang *et al.* (2013) have suggested that exposure to a mixture of organic solvents could cause an elevation of the liver function index, even under the permissible exposure limits. Therefore, even if a worker is exposed to a low dose of single organic solvents, liver damage could happen due to additive actions or interactions.

Conclusion

In the current study, workers in a shoe factory had elevated liver function parameters of which the most predictive in both genders was direct bilirubin. These results suggest that combined exposure to organic solvents even at low concentrations may lead to hepatotoxicity. Human health risk assessment for multiple chemicals is a challenging procedure, particularly due to the diversity of chemical entities, the

complexity of the toxicological profiles, uncertainties in mixture toxicity data, and potential joint toxic action including additivity or interactions.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge and thank all participants in this study and especially the laboratory staff at the Institute of Occupational and Sports Health.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Funding

This work was partially supported by The Ministry of Education, Science and Technological Development of the Republic of Serbia (451- 03-68/ 2020-14/200161).

References

- AL-Jaff, D.A.A., 2019. Evaluation of renal and liver function in petrol station workers in Kirkuk city. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 10 (2), 1029–1034.
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), 2012. Threshold limit values and biological exposure indices. Available from: <https://www.nsc.org/Portals/0/Documents/facultyportal/Documents/fih-6e-appendix-b.pdf> [Accessed 4 November 2019].
- Ann, C.Y., et al., 2001. The association of exposure to organic solvents with liver function. *Korean Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 13 (1), 64–74.
- Bakand, S., et al., 2006. A novel in vitro exposure technique for toxicity testing of selected volatile organic compounds. *Journal of Environmental Monitoring : JEM*, 8 (1), 100–105.
- Bin-Mefrij, M., and Alwakeel, S., 2017. The effect of fuel inhalation on the kidney and liver function and blood indices in gasoline station workers. *Advances in Natural and Applied Sciences*, 11 (1), 45–50.
- Brauner, C., et al., 2020. Exposure to organic solvents and hepatotoxicity. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 55 (10), 1173–1178.
- Brautbar, N., and Williams, J., II, 2002. Industrial solvents and liver toxicity: risk assessment, risk factors and mechanisms. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 205 (6), 479–491.
- Caciari, T., et al., 2013. Exposure to solvents in health care workers: assessment of the hepatic effects. *Annali di Igiene: Medicina Preventiva e di Comunità*, 25 (2), 125.
- Cakmak, S., et al., 2020. Associations between blood volatile organic compounds, and changes in hematologic and biochemical profiles, in a population-based study. *Environment International*, 145, 106121.
- Calderón-Guzmán, D., et al., 2005. Effect of toluene and nutritional status on serotonin, lipid peroxidation levels and Na⁺/K⁺-ATPase in adult rat brain. *Neurochemical Research*, 30 (5), 619–624.
- Cave, M.C., et al., 2011. Serum cytokeratin 18 and cytokine elevations suggest a high prevalence of occupational liver disease in elastomer/polymer workers highly exposed to acrylonitrile, butadiene and styrene. *Gastroenterology*, 140 (5), S-975.
- Chang, W.J., et al., 2013. The relationship of liver function tests to mixed exposure to lead and organic solvents. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, 25 (1), 5–12.
- Chen, Z., et al., 1994. Exposure of workers to a mixture of toluene and xylenes. II. Effects. *Occupational and Environmental Medicine*, 51 (1), 47–49.
- Cohen, B., 2007. Industrial hygiene measurement and control. In: W. Rom and S. Markowitz, eds. *Environmental and occupational medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1764–1778.
- Coskun, O., et al., 2005. The oxidative and morphological effects of high concentration chronic toluene exposure on rat sciatic nerves. *Neurochemical Research*, 30 (1), 33–38.
- Costa, C., et al., 2006. In vitro evaluation of oxidative damage from organic solvent vapours on human skin. *Toxicology in Vitro : An International Journal Published in Association with BIBRA*, 20 (3), 324–331.
- Costa, C., et al., 2012. DNA damage and susceptibility assessment in industrial workers exposed to styrene. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 75 (13–15), 735–746.
- Ekpenyong, C.E., and Asuquo, A.E., 2017. Recent advances in occupational and environmental health hazards of workers exposed to gasoline compounds. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 30 (1), 1–26.
- Fiedler, N., and Lerman, S., 2007. Organic solvents and fuels. In: W. Rom and S. Markowitz, eds. *Environmental and occupational medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1102–1122.
- Giannini, E.G., Testa, R., and Savarino, V., 2005. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 172 (3), 367–379.
- Green, R.M., and Flamm, S., 2002. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*, 123 (4), 1367–1384.
- Gunathilaka, M.L., et al., 2017. Possible gasoline-induced chronic liver injury due to occupational malpractice in a motor mechanic: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 11 (1), 1–4.
- Hady, H.M.E., et al., 2014. Serum bile acid as a screening tool in workers occupationally exposed to mixtures of organic solvents. *Toxicology and Industrial Health*, 30 (7), 645–652.
- Hasani, I.W., et al., 2015. Hepatic impairment among workers of furniture manufacture occupationally exposed to solvents in Egypt. *Journal of the Arab Society for Medical Research*, 10 (2), 82.
- Hernández, A.F., et al., 2019b. Critical assessment and integration of separate lines of evidence for risk assessment of chemical mixtures. *Archives of Toxicology*, 93 (10), 2741–2757.
- Hernández, A. F., Gil, F., and Tsatsakis, A. M., 2019a. Biomarkers of chemical mixture toxicity. In: R. Gupta, 2nd ed., *Biomarkers in Toxicology*. Cambridge, MA: Academic Press, 569–585.
- Hobara, T., et al., 2000. Estimation of the lethal toluene concentration from the accidental death of painting workers. *Industrial Health*, 38 (2), 228–231.
- Hurley, R.A., and Taber, K.H., 2015. Occupational exposure to solvents: neuropsychiatric and imaging features. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 27 (1), 1–6.
- Hussein, A., et al., 2008. Antioxidants in shoe-makers exposed to organic solvents. *Journal of Applied Sciences Research*, 4, 1107–1117.
- Joshi, D.R., and Adhikari, N., 2019. An overview on common organic solvents and their toxicity. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 28 (3), 1–18.
- Kim, H., 2010. Occupational diseases in workers exposed to organic solvents. *Hanyang Medical Reviews*, 30 (4), 313–318.
- Kim, Y.J., 2008. Interpretation of liver function tests. *The Korean Journal of Gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*, 51 (4), 219–224.
- Lang, A.L., and Beier, J.I., 2018. Interaction of volatile organic compounds and underlying liver disease: a new paradigm for risk. *Biological Chemistry*, 399 (11), 1237–1248.
- Malaguamera, G., et al., 2012. Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents. *World Journal of Gastroenterology*, 18 (22), 2756–2766.
- McKee, R.H., Adenuga, M.D., and Carrillo, J.C., 2015. Characterization of the toxicological hazards of hydrocarbon solvents. *Critical Reviews in Toxicology*, 45 (4), 273–365.
- Mohammadi, S., et al., 2010. The effect of exposure to a mixture of organic solvents on liver enzymes in an auto manufacturing plant. *Journal of Public Health*, 18 (6), 553–557.
- Niaz, K., et al., 2015. A review of environmental and occupational exposure to xylene and its health concerns. *EXCLI Journal*, 14, 1167–1186.
- Rania, M., et al., 2019. Assessment of Occupational Exposure to Organic Solvents, Applied Safety Measures and Their Effect on Liver Function of Exposed Workers in Rubber Industry Tanta City–Gharbia Governorate. *The Medical Journal of Cairo University*, 87 (June), 2651–2656.

- Revilla, A.S., et al., 2007. Potential toxicity of toluene and xylene evoked by mitochondrial uncoupling. *Toxicology in Vitro : An International Journal Published in Association with BIBRA*, 21 (5), 782–788.
- Salih, I.M., et al., 2019. Effect of occupational exposure to chemicals on some biochemical parameters. *ZANCO Journal of Pure and Applied Sciences*, 31 (1), 40–45.
- Samadi, M.T., et al., 2019. Association of long term exposure to outdoor volatile organic compounds (BTXS) with pro-inflammatory biomarkers and hematologic parameters in urban adults: a cross-sectional study in Tabriz, Iran. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 180, 152–159.
- Sancini, A., et al., 2014. Workers of the printing industry and hepatic damage. *Annali di Igiene: Medicina Preventiva e di Comunita*, 26, 321–329.
- Sati, P.C., et al., 2011. Pulmonary function and oxidative stress in workers exposed to styrene in plastic factory: occupational hazards in styrene-exposed plastic factory workers. *Human & Experimental Toxicology*, 30 (11), 1743–1750.
- Solter, P.F., 2005. Clinical pathology approaches to hepatic injury. *Toxicologic Pathology*, 33 (1), 9–16.
- Stout, M.D., et al., 2008. Toxicity and carcinogenicity of methyl isobutyl ketone in F344N rats and B6C3F1 mice following 2-year inhalation exposure. *Toxicology*, 244 (2-3), 209–219.
- Todd, L., et al., 2008. Health survey of workers exposed to mixed solvent and ergonomic hazards in footwear and equipment factory workers in Thailand. *Annals of Occupational Hygiene*, 52 (3), 195–205.
- Tomei, F., et al., 1999. Liver damage among shoe repairers. *American Journal of Industrial Medicine*, 36 (5), 541–547.
- Tsai, W.T., 2019. An overview of health hazards of volatile organic compounds regulated as indoor air pollutants. *Reviews on Environmental Health*, 34 (1), 81–89.
- Ukai, H., et al., 1994. Occupational exposure to solvent mixtures: effects on health and metabolism. *Occupational and Environmental Medicine*, 51 (8), 523–529.
- Uuksulainen, S.O., et al., 2002. Self-reported occupational health hazards and measured exposures to airborne impurities and noise in shoe repair work. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 8 (4), 320–327.
- Vodicka, P., et al., 2006. Styrene metabolism, genotoxicity, and potential carcinogenicity. *Drug Metabolism Reviews*, 38 (4), 805–853.
- Wahlang, B., et al., 2013. Toxicant-associated steatohepatitis. *Toxicologic Pathology*, 41 (2), 343–360.
- Wongvijitsuk, S., et al., 2011. Low level occupational exposure to styrene: its effects on DNA damage and DNA repair. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 214 (2), 127–137.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ

Посл.број: 3/100-1

04.11.2025. године

На основу члана 107. Закона о високом образовању Републике Србије, продекан за последипломску наставу и континуирану едукацију Факултета је дана 04.11.2025. године, донела

Р Е Ш Е Њ Е

ОДОБРАВА се УМИЋЕВИЋ НИНИ, студенту Фармацеутског факултета, индекс бр. **32/2015**, продужетак статуса студента у школској **2025/2026** години

Образложење

УМИЋЕВИЋ НИНА, студент на ДАС – Токсикологија, поднела је захтев број 3/100-1 од 30.10.2025. године продекану за последипломску наставу и континуирану едукацију Факултета да јој се одобри **продужетак статуса студента у школској 2025/2026 години**.

Продекан Факултета је разматрала захтев 04.11.2025. године и оценила да је захтев основан, те је донето решење као у диспозитиву.

ПРАВНА ПОУКА: Против овог решења именовани има право приговора декану Факултета у року од 8 (осам) дана од дана пријема истог.

Решење доставити: Именованом студенту, Одсеку за наставу и студентска питања, ментору (Проф др Зорица Булат).

**ПРОДЕКАН ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ
НАСТАВУ И КОНТИНУИРАНУ
ЕДУКАЦИЈУ**




Проф. др Душанка Крајновић

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ

Посл.број: 3/100

04.11.2025. године

На основу члана 107. Закона о високом образовању Републике Србије, продекан за последипломску наставу и континуирану едукацију Факултета је дана 04.11.2025. године, донела

РЕШЕЊЕ

ОДОБРАВА се **УМИЋЕВИЋ НИНИ**, студенту Фармацеутског факултета, индекс бр. **32/2015**, **мировање права и обавеза студента у школској 2024/2025 години**

Образложење

УМИЋЕВИЋ НИНА, студент на ДАС – Токсикологија, поднела је захтев број 3/100 од 30.10.2025. године продекану за последипломску наставу и континуирану едукацију Факултета да јој се одобри **мировање права и обавеза студента у школској 2024/2025 години**.

Продекан Факултета је разматрала захтев 04.11.2025. године и оценила да је захтев основан, те је донето решење као у диспозитиву.

ПРАВНА ПОУКА: Против овог решења именовани има право приговора декану Факултета у року од 8 (осам) дана од дана пријема истог.

Решење доставити: Именованом студенту, Одсеку за наставу и студентска питања

**ПРОДЕКАН ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ
НАСТАВУ И КОНТИНУИРАНУ
ЕДУКАЦИЈУ**




Проф. др Душанка Крајновић

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ

Посл.број: 3/127

Дана 25.09.2023. године

На основу Статута Универзитета у Београду, продекан Факултета је дана 25.09.2023. године, донела

ОДЛУКУ

ОДОБРАВА се НИНИ УМИЋЕВИЋ, студенту Фармацеутског факултета, индекс бр. 32/15, продужетак рока за завршетак студија за школску 2023/2024.

Образложење

НИНА УМИЋЕВИЋ, студент на студијском програму ДАС – Токсикологија, поднела је захтев број 3/127 од 25.09.2023. године продекану Факултета да јој се одобри продужетак рока за завршетак студија.

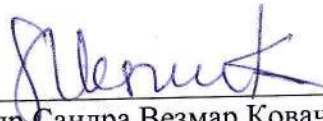
Продекан Факултета је разматрала захтев 25.09.2023. године и оценила да је захтев основан, те је донето решење као у диспозитиву.

ПРАВНА ПОУКА: Против ове одлуке именовани има право приговора декану Факултета у року од 8 (осам) дана од дана пријема истог.

Одлуку доставити: Именованој-ом, декану и Одсеку за наставу и студентска питања.

ПРОДЕКАН ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ
НАСТАВУ
И КОНТИНУИРАНУ ЕДУКАЦИЈУ



Проф. др.  Сандра Везмар Ковачевић

06. 10. 2023.


UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET

03 br. 31279
09.01.2014. godine

Na osnovu člana 107. Zakona o visokom obrazovanju Republike Srbije, prodekan Fakulteta je dana 09.01.2014. godine, donela

REŠENJE

ODOBRAVA se Nini Uuičević, studentu Farmaceutskog fakulteta, indeks br. 32115, mirovanje prava i obaveza studenta za školsku 2022/23 godinu.

Obrazloženje

Nina Uuičević, student na studijskom programu DAS - Toksikologija, podneo je zahtev 03 br. 31279 od 29.12.2013. godine prodekanu za nastavu Fakulteta da mu se odobri mirovanje prava i obaveza za školsku 2022/23 godinu. Uz molbu je priložio odgovarajuću dokumentaciju.

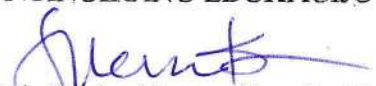
Prodekan Fakulteta je razmatrala zahtev 09.01.2014. godine i ocenila da je zahtev osnovan, te je doneto rešenje kao u dispozitivu.

PRAVNA POUKA: Protiv ovog rešenja imenovani ima pravo prigovora dekanu Fakulteta u roku od 8 (osam) dana od dana prijema istog.

Rešenje dostaviti: Imenovanom, dekanu, prodekanu za nastavu, sekretaru, Odseku za nastavu i studentska pitanja i arhivi.

PRODEKAN ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU
I KONTINUIRANU EDUKACIJU




Prof. dr. Sandra Vezmar Kovačević

UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET

03 br. 4/192
30.09.2021. godine

Na osnovu Statuta Univerziteta u Beogradu, prodekan Fakulteta je dana 30.09.2021. godine, donela

ODLUKU

ODOBRAVA se Hini Uuric'evic', studentu Farmaceutskog fakulteta, indeks br. 32/15, produžetak roka za završetak studija za školsku 2021/22.

Obrazloženje

Hina Uuric'evic', student na studijskom programu DAS-TOKS, podneo je zahtev 03 br. 4/192 od 30.9.21. godine prodekanu Fakulteta da mu se odobri produžetak roka za završetak studija.

Prodekan Fakulteta je razmatrala zahtev 30.09.2021. godine i ocenila da je zahtev osnovan, te je doneto rešenje kao u dispozitivu.

PRAVNA POUKA: Protiv ove odluke imenovani ima pravo prigovora dekanu Fakulteta u roku od 8 (osam) dana od dana prijema istog.

Odluku dostaviti: Imenovanom, dekanu i Odseku za nastavu i studentska pitanja.

PRODEKAN ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU
I KONTINUIRANU EDUKACIJU

Prof. dr Sandra Vezmar Kovačević

13.10.2021.
Zastupnik dekana

