

Note

## Razvoj Zavoda za animalnu fiziologiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu - znanost i nastava u prošlosti i sadašnjosti

Nada Oršolić

*Zavod za animalnu fiziologiju, Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, Hrvatska*

Zavod za animalnu fiziologiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu obilježio je 2013. godine 50 godina svog postojanja i rada. Namjera je ovog prikaza dati kratki pregled povijesti i sadašnjosti Zavoda, s naglaskom na njegovu znanstvenu, nastavnu i stručnu djelatnost. Za pripremu ovog prikaza djelomično su korišteni materijali sabrani prigodom izrade monografije o Zavodu (1).

### *Povijest Zavoda za animalnu fiziologiju*

Zavod za animalnu fiziologiju (osnovan 1963.) jedan je od novijih zavoda Prirodoslovno-matematičkog fakulteta (PMF) Sveučilišta u Zagrebu. Do osnutka PMF-a (1946.) nastava iz prirodoslovlja održavala se u sklopu Mudroslovnog fakulteta, jednog od triju fakulteta utemeljenih odlukom Hrvatskoga sabora o osnutku Sveučilišta 1874. godine. Međutim, nastava iz biologije, ponajprije iz botanike, postupno se počela održavati tek od 1876. godine. Osobite zasluge u počecima održavanja sveučilišne nastave iz fiziologije imao je profesor Spiridion Brusina. On je u akademskoj godini 1877./1878. držao predavanja iz kolegija Opća zoologija te Morfologija i obća fiziologija, koja su sadržavala gradivo iz fiziologije životinja. Sadržaje iz područja fiziologije u studij Biologije uveo je i Daniel Riessner, doktor medicine i doktor prirodoslovlja, učitelj službene medicine i anatomije čovjeka, također naslovni sveučilišni profesor Pravoslovnog i državoslovnog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Sve do akademske godine 1939./1840. predavao je nekoliko kolegija: Fiziološka anatomija živčevlja i osjetila čovječjih, Fiziološka anatomija droblja čovjekova, Fiziološka anatomija asimilatornih i rasplodnih ustroja čovječjih, Fiziološka anatomija osjetnih ustroja čovječjih, Anatomija čovjeka (na fiziološkoj osnovi) i Fiziološka anatomija čovjeka. Godine 1927. na Filozofskom fakultetu zaposlio se Krunoslav Babić, koji u svojstvu profesora iz zoologije i predstojnika Zoološko-zootomskog zavoda u akademskoj godini

1928./1929. započinje predavanja iz Opće zoologije i fiziologije.

Osnutkom Prirodoslovno-matematičkog fakulteta (1946.) na Sveučilištu u Zagrebu nastavlja se tradicija održavanja nastave iz fiziologije životinja i čovjeka. U početku su nastavu držali honorarni sveučilišni profesori s drugih fakulteta. Primjerice, Petar Đurić, redoviti profesor Veterinarskog fakulteta, u akademskoj godini 1948./1949. drži predavanja i vježbe iz Fiziologije životinja. Od akademske godine 1950./1951. u vježbama mu pomaže asistent Srećko Vatovec, koji kao docent u akademskoj godini 1955./1956. drži predavanja iz Fiziologije životinja studentima treće godine studija Biologije. U akademskoj godini 1957./1958. nastavu iz kolegija Fiziologija životinja i Praktični rad iz fiziologije životinja vodio je Ivan Ehrlich, redoviti profesor Veterinarskog fakulteta. Za prve asistente iz fiziologije životinja izabrane su Nada Bjelić i Nada Kondić. Od akademske godine 1958./1959. nastavu iz Fiziologije životinja s praktikumom za studente treće godine studija Biologije preuzima dr. Nikša Alegretti, tada docent Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Do 1963. predavao je kolegije: Temelji fiziologije životinja i čovjeka, Izborna poglavlja iz opće fiziologije životinja i Fiziologiju izmjene tvari. Od akademske godine 1961./1962. u studij Biologije uvodi se predmet Anatomija i fiziologija čovjeka, koji je predavao dr. Vitomir Kos, tada asistent u Zavodu za rendgenologiju i radium terapiju Kliničkoga bolničkoga centra Rebro u Zagrebu.

Uskoro je postalo razvidno da zbog povećanih znanstveno-nastavnih potreba Prirodoslovno-matematički fakultet mora osigurati vlastiti kadar iz područja animalne fiziologije. Stoga se 1963. na Biološkom odjelu (danas odsjeku) osniva novi zavod: Zavod za fiziologiju životinja. Kao njegov prvi predstojnik izabran je liječnik, profesor Borislav Nakić, fiziolog i imunolog, koji je tu dužnost obnašao do svoje iznenadne smrti 1970. godine. Na početku 1964. Zavod mijenja ime u Zavod za animalnu fiziologiju. Zbog nedostatka prostora, nastava je isprva bila organizirana

na Medicinskom fakultetu. Ubrzo se pristupilo uređenju unajmljenog prostora Muzeja za umjetnost i obrt na Rooseveltovu trgu 6, u kojemu su organizirana redovita predavanja i praktikumi za studente biologije. Profesor Nakić okuplja mlade suradnike – Nadu Kondić-Mitin, Andriju Kaštelana i Oskara Springera – te započinje razvijati fiziologiju kao zasebnu struku u okrilju prirodoslovlja. Time se stvaraju uvjeti za sustavni znanstveni i nastavni rad iz fiziologije, imunologije, transplantacijske imunologije, radiobiologije, imunogenetike, ekofiziologije i ekotoksikologije. Početci Zavoda bili su ispunjeni brojnim poteškoćama jer je trebalo uspostaviti sasvim novi sustav, organizirati praktične vježbe iz fiziologije životinja te organizirati uzgajalište pokusnih životinja (visokosrodni sojevi miševa i štakora), koje su prijeko potrebne za znanstveni i nastavni rad iz imunologije, transplantacijske biologije i fiziologije.

Već 1965. godine na PMF-u u Zagrebu započinje redovita nastava iz predmeta Imunologija za studente biologije, koji je predavao prof. dr. sc. Drago Ikić. Takav dodiplomski kolegij tek je kasnije uveden na studije medicine i veterine. Napredak znanstvenih istraživanja u Zavodu pratilo je i uvođenje novih predmeta u visokoškolsku nastavu. Tako se 1967. u poslijediplomski studij Eksperimentalne biologije uvodi predmet Transplantacijska biologija za studente biologije i medicine. U to vrijeme u Zavodu se zapošljavaju novi suradnici: Dušan Volf, Miroslav Hauptfeld i Jozsef Mikuška. Godine 1968. dr. sc. Borislav Nakić izabran je za redovitog profesora i dekana Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Iste godine organizirao je Sveučilišni odjel za transplantacijsku imunologiju, u kojem je kao predstojnik okupio hrvatske imunologe na makroprojektu „Imunobiologija“. Zbog značajnog znanstvenog doprinosa svjetskoj znanosti profesor Nakić postaje članom uglednih znanstvenih društava u inozemstvu, gdje je promicao tzv. Zagrebačku imunološku školu. Uspješan put osnivača Zavoda za animalnu fiziologiju prekinula je iznenadna smrt 1970. godine.

Od 1970. do 1986. predstojničku dužnost obnašao je dr. sc. Andrija Kaštelan. U tom su se razdoblju u Zavodu zaposlili asistenti Ivan Bašić, Dušan Volf, Ljerka Brkljačić, Vesna Kerhin Brkljačić, Zvezdana Vuk Pavlović, Vera Dolejškova i Dunja Košuta. U sklopu Zavoda nastavljen je intenzivan nastavni i znanstveni rad u području fiziologije, imunologije, transplantacijske imunologije, radiobiologije, neurofiziologije i endokrinologije.

Rad u području transplantacijske biologije, imunogenetike i kliničke transplantacije organa rezultirao je osnivanjem Centara za tipizaciju tkiva, najprije u sklopu Zavoda, a kasnije Centra za tipizaciju tkiva u KBC-u Rebro. Godine 1986. u taj novoosnovani centar iz Zavoda odlaze prof. dr. sc. Andrija Kaštelan, dr. sc. Ljerka Brkljačić i dr. sc. Vesna Kerhin Brkljačić. Predstojnikom Zavoda postaje prof. dr. sc. Ivan Bašić, koji tu dužnost obnaša u nekoliko navrata sve do 2007. godine. U razdoblju 1988./1989. predstojništvo preuzimaju prof. dr. sc. Dušan Volf i prof. dr. sc. Dunja Košuta. Znanstveni i nastavni rad Zavoda u tom razdoblju uključuje istraživanja fiziologije imuno-hematopoetskog sustava, funkcioniranja endokrinog sustava s naglaskom na hormone timusa, biologije tumora i

metastaza, ekotoksikologije te veterinarske imunologije i genetike. U tome razdoblju u Zavodu su radili asistenti Ljubomir Škrinjar, Miroslav Rožić, Nikica Zaninović, Matija Franković, Roland Jurečić, Danko Dobec, Nada Oršolić i Zoran Tadić.

Na početku 1990-ih započinju radovi na uređenju novog prostora u kojemu se Zavod i danas nalazi. Preseljenje iz prostora Muzeja za umjetnost i obrt provedeno je tijekom 1991. godine. Nekoliko godina poslije u Zavodu se zapošljavaju novi asistenti i stručni suradnici: Anica Horvat, Haidi Arbanasić, Domagoj Vučić, Vesna Lacković, Ana Gomerčić, Domagoj Đikić, Ivna Tomašković i Duje Lisičić, a 2006. dr. sc. Dubravka Hranilović, koja je do tada radila u Laboratoriju za neurokemiju i molekularnu neurobiologiju Zavoda za molekularnu biologiju Instituta Ruđer Bošković.

Umirovljenjem prof. dr. sc. Ivana Bašića za predstojnicu Zavoda izabrana je prof. dr. sc. Nada Oršolić, koja vodi Zavod od 2007. do akademske godine 2011./2012. U tom razdoblju u Zavodu su zaposlena još dva znanstvena



**Slika 1.** Suradnici Zavoda za animalnu fiziologiju 1967. godine (stoje slijeva): Miroslav Hauptfeld, Borislav Nakić, Nada Kondić-Mitin, Ivanka Rumora, Josipa Posenjak, Josipa Zake, Vladimir Bedeković; (sjede slijeva): Vinka Zaninović, Ilona Šmit, Matilda Derikrava, Oskar Springer. Preuzeto iz (1)

novaka: Pavle Josipović i Sofija Blažević te predavačica dr. sc. Julija Erhardt.

U akademskoj godini 2012./2013. ulogu obnašateljice dužnosti predstojnice Zavoda, a zatim i predstojnice preuzima prof. dr. sc. Vesna Benković.

#### *Povijesni prikaz znanstvene djelatnosti*

U doba osnivanja Zavoda za animalnu fiziologiju Zagreb je bio jako središte imunoloških istraživanja, čiji su nositelji bili dr. sc. Nikša Allegretti (Medicinski fakultet), dr. sc. Veljko Stanković, dr. sc. Vlatko Silobrčić (Institut Ruđer Bošković) i dr. sc. Borislav Nakić (Prirodoslovno-matematički fakultet).

Profesor Nakić bio je član Vijeća Međunarodne udruge imunoloških društava, organizirao je Društvo imunologa Jugoslavije i Hrvatsko društvo imunologa (1968). U tom je razdoblju uspostavljena suradnja Zavoda za animalnu fiziologiju s mnogim vrsnim svjetskim znanstvenicima, primjerice s Dirkom W. van Bekkumom, Leonom O. Jacobsonom, Takashijem Makinodanom, Janine E. Voisin, Nielsom K. Jerneom.

Šezdesetih godina prošlog stoljeća intenzivno su proučavane osnove transplantacijske imunologije i reakcije odbacivanja presatka od nesrodnog primatelja. Zahvaljujući profesoru Nakiću i suradnicima hrvatska su znanstvena istraživanja u tom području bila na razini svjetskih dostignuća. Nova su saznanja rezultirala pokretanjem inicijative za osnivanjem Laboratorija za tipizaciju tkiva u sklopu Zavoda za animalnu fiziologiju. U tom se razdoblju provode istraživanja transplantacije hematopoetskih tkiva, ali i drugih tkiva i organa, primjerice transplantacije gušterače u svrhu liječenja šećerne bolesti, transplantacije zubnih zametaka i mnoga druga. Profesor Nakić također je istraživao mogućnosti parabiotkog spajanja dvaju štakora kako bi hormon inzulin mogao prelaziti iz jedinke s gušteračom u jedinku bez gušterače. To je, međutim, rezultiralo smrću jednog od štakora uslijed imunološke reakcije. U rješavanju patogeneze parabiotke bolesti i njenih imunoloških mehanizama uključio se i tadašnji student Vlatko Silobričić. Godine 1968. prof. dr. sc. Borislav Nakić imenovan je redovitim profesorom na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Godinu dana poslije dobio je republičko priznanje – nagradu za znanstvena dostignuća „Ruđer Bošković“. Njegov znanstveni doprinos svjetskoj znanosti omogućio mu je da postane članom Londonskoga kraljevskoga društva za medicinu (engl. *Royal Society of Medicine*), Društva za transplantaciju (engl. *Transplantation Society*) i Europskoga društva radiobiologa. Znanstveni opus profesora Nakića obuhvaća 31 znanstveni rad; svi ti radovi prepoznati su kakvoćom ideja i preciznošću, a treba napomenuti da ih znanstvenici diljem svijeta citiraju još i danas (2-10).

Nakon smrti prof. dr. sc. Borislava Nakića istraživanja u području presađivanja tkiva nastavio je prof. dr. sc. Andrija Kaštelan. Posebice se bavio utvrđivanjem tkivne podudarnosti (kompatibilnosti) davatelja i primatelja u transplantaciji bubrega. Nakon prelaska u Laboratorij za tipizaciju KBC-a Zagreb, prof. dr. sc. Kaštelan započeo je

tipizaciju DR lokusa te svaranje uvjeta za još bolje praćenje kompatibilnosti u HLA sustavu između davatelja i primatelja organa (6-9). Njegov znanstvenoistraživački rad iznimno je značajan za razvoj transplantacijske medicine u Hrvatskoj, osobito transplantacije bubrega kao metode liječenja. Svojim je djelovanjem pridonio pripremanju prvog zakona koji je regulirao pitanje transplantacije sa živog i umrlog davatelja. Hrvatska je tada imala vodeću ulogu u donošenju zakonskih akata na polju transplantacije, a svoje su zakon u skladu s hrvatskim modelom donosile i ostale republike. Pitanje davalštva s umrle osobe temeljilo se na informiranom pristanku. Tih se godina započelo s korištenjem organa od osoba kojima je utvrđena moždana smrt, što je pridonijelo poboljšanju rezultata transplantacije. Osim što je bio utemeljitelj i voditelj Zavoda (Centra) za tipizaciju tkiva i Klinike za urologiju u KBC-u Rebro, profesor Kaštelan bio je i voditelj Republičkoga referalnog centra za transplantaciju i tipizaciju tkiva te Hrvatskoga registra i banke dobrovoljnih darovatelja koštane srži. Nadalje, sudjelovao je u izvođenju nastave iz Fiziologije i Imunologije na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu te bio voditeljem brojnih doktorskih i magistarskih radova temeljenih na problemima vezanima uz područje transplantacijske imunologije.

Imunološka istraživanja u Zavodu za animalnu fiziologiju s vremenom se proširuju na temeljna istraživanja mehanizama imunohematopoeze i imunomodulacije.

Kasnih sedamdesetih, tijekom osamdesetih i devedesetih godina prošlog stoljeća u laboratoriju prof. dr. sc. Oskara Springera provode se istraživanja endokrinih i staničnih molekularnih signala, usmjerena na otkrivanje djelovanja hormona timusa na hematopetski i imunosni sustav i na imunološki status nakon neonatalne timektomije. Profesor Springer i suradnici u Zavodu započeli su i s potpuno novim područjem istraživanja iz ekotoksikologije. Cilj tih istraživanja bio je utvrditi djelovanje toksikanata iz okoliša, poput rezidualnih pesticida u hrani i vodi, na promjene imunohematopoetskog sustava životinja i ljudi u skladu s tadašnjim znanstvenim trendovima usmjerenima na očuvanje okoliša, ekologiju, zagađenje i utjecaj ksenobiotika na ljudsko zdravlje (8-11). Osim znanstvenog i nastavnog rada, profesor Springer niz je godina bio glavni i odgovorni urednik časopisa *Priroda*, mjesečnika za popularizaciju prirodnih znanosti i ekologije. Napisao je i veliki broj školskih udžbenika.

Znanstvena djelatnost prof. dr. sc. Ivana Bašića započinje ranih sedamdesetih godina prošlog stoljeća sudjelovanjem u projektima koji su istraživali hematoimunopoezu i imunomodulaciju biološkog odgovora domaćina tumora i njenu korisnost u kontroli tumorskoga rasta. Rezultati tih istraživanja objavljeni su u prestižnim časopisima (12-15). Početna istraživanja profesora Bašića temelje se na uporabi citostatika u sprječavanju akutnog sindroma GVH (engl. *graft versus host*), reakcije nakon transplantacije stanica koštane moždine, a potom je proučavao utjecaj tumora na hematopoezu miša. Zatim su uslijedila istraživanja u području biologije tumora i metastaza te uporabe imunomodulacijskih, kemoterapijskih i radiosenzibilizacijskih sredstava u hematopoezi, te kontroli tumorskog rasta i metastaziranja tumora (16-19). Bavio se i istraživanjima na području antimutagenoze i uporabe



**Slika 2.** Djelatnici Zavoda za animalnu fiziologiju 2013. (stoje s lijeva): Sofia Blažević, Julija Erhardt, Ružica Duh, Gordana Žakman, Sanja Škalec, Haidi Arbanasić, Hrvoje Jedvaj, Anica Horvat Knežević, Marija Potočić, Ana Bolfek, Valentina Greguraš, Jure Vulić, Ksenija Fučkar Reichel; (sjede s lijeva): Zoran Tadić, Ana Galov, Dubravka Hranilović, Vesna Benković, Nada Oršolić i Domagoj Đikić. Preuzeto iz (1)

radioprotektora (20, 21). U području veterinarske imunologije sa skupinom istraživača s Veterinarskog fakulteta u Zagrebu istraživao je imunološke aspekte virusne bolesti infektivne anemije konja i njene homologizacije sa AIDS-om (22, 23) te imunosti tek oprasene prasadi (24, 25). Potom središte svoje znanstvene djelatnosti usmjeruje na istraživanje genetike svinja i utjecaja RYR1 gena na malignu hipertermiju u svinja (26, 27) te istraživanje genoma hrvatskoga hladnokrvnjaka, hrvatske autohtone pasmine konja, metodom mikrosatelita (28) kao i na određivanje očinstva u goveda uporabom mikrosatelitskih lokusa (29). Njegova znanstvena djelatnost vezana za tumore i metastaze vidljiva je i u poglavljima udžbenika i knjiga: u knjizi *Klinička onkologija* (30) nositelj je poglavlja *Biologija i metastaziranje tumora*, a u knjizi *Veterinarska onkologija* (31) nositelj je poglavlja *Tumor i metastaza; imunobiološka razmatranja i bioterapija*. Uredio je i knjigu *Pokusni modeli u biomedicini* (32). U drugoj polovici devedesetih godina prošlog stoljeća pa do umirovljenja u suradnji s prof. dr. sc. Nadom Oršolić provodi istraživački rad na kemoprevenciji zloćudnih tumora i metastaza u pokusnih životinja uporabom pčelinjih proizvoda. U tom području sa svojom istraživačkom skupinom postiže znakovite znanstvene rezultate iz kojih je proistekao veliki broj znanstvenih i stručnih radova.

Prof. dr. sc. Dušan Volf bavio se istraživanjima fiziologije imuno-hematopoetskog sustava, proučavanjem kimerizma u radijacijskih kimeri i genetički imunodeficientnih sojeva miševa. Proučavanjem regeneracije hematopoetskih stanica u radijacijskih kimeri, utjecaja zračenja na hematopoetski sustav i uporabe radioprotektora, profesor Volf proširuje istraživanja Zavoda na područje radiobiologije. Svoj je interes posebice usmjerio na ulogu timusa u diferencijaciji matičnih stanica koštane srži (33-35) te na ontogenezu limfocita B, što je detaljno istraženo u okviru magistarskoga rada Nade Oršolić *Karakteristike progenitora B-limfocita induktora kimerizma u miševa CBA/N*. Tim istraživanjima utvrđeno je da Peyerove ploče i periferni limfni čvorovi u miša imaju zasebne ontogenetske puteve te da se diferencijacijsko račvanje organspecifičnih usmjerenih prekursorskih populacija odvija još na razini koštane srži. Nadalje, treba istaknuti i njegov znanstveni doprinos u istraživanju dugotrajnih kultura koštane srži za različite stanične linije, praćenje proliferacijske kinetike hematopoetskih stanica frakcioniranih na perkolu te načinima dobivanja obogaćene populacije matičnih stanica i mogućnosti regeneracije hematopoetskih stanica u radijacijskih kimeri (36-40).

Prof. dr. sc. Dunja Košuta svoju je znanstvenu djelatnost započela na istraživanju kimerizma u CBA/N životinja (36, 37), a nastavila praćenjem staničnih biljega stimuliranih limfocita u ljudi i životinja pomoću monoklonalnih protutijela. Bavila se istraživanjem imunomodulacijskog učinka lokalnog ozračenja primarnog tumora i pripravka s aktivnošću IL-2 na broj spontaninih metastaza u plućima štakora soja Y59, proučavala primjenu peptidoglikanskog polimera i monomera na staničnost limfatičkih organa te njihov odgovor na nespecifične mitogenike fitohemaglutinin i konkanavalin (41, 42).

#### *Znanstvena djelatnost članova Zavoda – danas*

Današnja se znanstvena djelatnost u sklopu Zavoda može svrstati u nekoliko različitih područja istraživanja:

- kronične bolesti prouzročene oksidativnim stresom, posebice različiti oblici protutumorskog istraživanja: imunologija i imunomodulacija, kemoprevencija, genotoksičnost, zaštitni učinak od zračenja i kemoterapije, hipertermalna intraperitonealna kemoterapija, tumorski modeli – *in vivo* i *in vitro* stanične kulture, križna otpornost tumorskih stanica na lijekove (engl. *multi drug resistance*, MDR); dijabetes kao bolest oksidativnog stesa, flavonoidi kao fitoestrogeni u prevenciji i terapiji osteoporoze, upalne bolesti kože (voditelj istraživanja: prof. dr. sc. Nada Oršolić; suradnici: prof. dr. sc. Vesna Benković, prof. dr. sc. Domagoj Đikić, dr. sc. Anica Horvat Knežević)

- fiziološki mehanizmi toksičnosti ksenobiotika (voditelji istraživanja: prof. dr. sc. Domagoj Đikić i prof. dr. sc. Vesna Benković; suradnici: prof. dr. sc. Nada Oršolić, dr. sc. Anica Horvat Knežević)

- kognicija i percepcija u zmija (voditelj istraživanja: doc. dr. sc. Zoran Tadić; suradnik dr. sc. Duje Lisičić)

- neurobiološka osnova poremećaja u ponašanju, prije svega uloga serotoniniskog sustava (voditelj istraživanja: prof. dr. sc. Dubravka Hranilović; suradnik dr. sc. Sofija Blažević)

- konzervacijska genetika ugroženih vrsta u Hrvatskoj (voditelj istraživanja: doc. dr. sc. Ana Galov i dr. sc. Ivna Kocijan do 2012., suradnik dr. sc. Haidi Arbanasić)

Sva spomenuta područja istraživanja znanstvene aktivnosti temelje se na sljedećim znanstvenim projektima: „Kemoprevencija tumora polifenolnim sastavnicama“ (engl. *Chemoprevention of tumor growth by polyphenolic compounds*); projekt je financiralo Ministarstvo znanosti obrazovanja i športa Republike Hrvatske u razdoblju 2007. – 2013.; nositelj projekta prof. dr. sc. Nada Oršolić.

„Imunoadjuvatno i zaštitno djelovanje propolisa u životinja“ (engl. *Immunoadjuvant and protective effects of propolis in animals*); projekt je financiralo Ministarstvo znanosti obrazovanja i športa Republike Hrvatske u razdoblju 2007. – 2013.; nositelj projekta prof. dr. sc. Ivan Bašić, a nakon njegove smrti 2009. nositelj je prof. dr. sc. Vesna Benković.

„Prirodni antioksidansi i kemoterapija“ (engl. *Natural antioxidants and chemotherapy*); projekt financira Federalno ministarstvo obrazovanja i nauke Republike Bosne i Hercegovine; nositelji projekta prof. dr. sc. Nada Oršolić i doc. dr. Milenko Bevanda.

„Kognicija i percepcija u zmija“ (engl. *Cognition and Perception in Snakes*); projekt je financiralo Ministarstvo znanosti obrazovanja i športa Republike Hrvatske i u razdoblju 2007. – 2013. i Department of Organismic and Evolutionary Biology, Harvard University (SAD); nositelji projekta doc. dr. sc. Zoran Tadić i dr. Anthony Herrel.

„Neurobiološka podloga autizma: uloga serotoniniskog sustava“ (engl. *Neurobiological basis of autism: the role of the serotonin system*); projekt je financiralo Ministarstvo znanosti obrazovanja i športa Republike Hrvatske u razdoblju 2007. – 2013.; nositelj projekta prof. dr. sc. Dubravka Hranilović.

„Uloga lipidnih splavi i glikokonjugata u razvoju i regeneraciji živčanih stanica“ (br. 219-0061194-2158); voditelj projekta prof. dr. sc. Marija Heffer, od 2005. do danas; suradnik na projektu prof. dr. sc. Domagoj Đikić.

„Epigenetika serotoninske signalizacije: istraživanja metilacije gena za serotoninski prijenosnik, monoamin oksidazu B i serotoninski receptor 2A“; bilateralni hrvatsko-njemački projekt, voditelji J. Štefulj i P. Zill, od 2013. – 2014.; suradnik na projektu prof. dr. sc. Dubravka Hranilović.

*Neuroimaging, neurogenomics and pharmacogenomics of the frontal lobe connectivity: normal development and abnormalities in developmental cognitive disorders*; voditelji I. Kostović i P. Rakić, UKF projekt, od 2007. do 2010.; suradnik na projektu prof. dr. sc. Dubravka Hranilović.

„*In vivo* istraživanje niskoaromatskog visokosteranskog derivata naftalana (NAVS)“; istraživanje je provedeno za tvrtku Medicopharmacia (Ljubljana), u razdoblju 2010. – 2011.; nositelj istraživanja prof. dr. sc. Nada Oršolić.

„Zaštita podvrsta riđovke *Vipera berus berus* i *Vipera berus bosniensis*“; projekt Državnog zavoda za zaštitu prirode, od 2011. do 2013.; suradnik na projektu dr. sc. Duje Lisičić.

„Istraživanje i zaštita gušterica *Algiroides nigropunctatus*, *Podarcis sicula* i *Zootoca vivipara*“; projekt herpetološke udruge Hyla i Državnog zavoda za zaštitu prirode, od 2010. do 2011.; suradnik na projektu dr. sc. Duje Lisičić.

„Monitoring ptičje gripe u Hrvatskoj“; projekt Hrvatskoga veterinarskog instituta, od 2008. do 2012.; suradnik na projektu dr. sc. Duje Lisičić.

„Monitoring kosca *Crex crex* u Hrvatskoj“; projekt Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, od 2006. do danas; suradnik na projektu dr. sc. Duje Lisičić.

„Zaštita dugonogog šišmiša (*Myotis capaccini*) i zaštita krškog staništa u Hrvatskoj“; projekt Hrvatskoga biospeološkog društva, Državnog zavoda za zaštitu prirode, Fonda za zaštitu okoliša i energetske učinkovitost; od 2007. do 2008.; suradnik na projektu dr. sc. Duje Lisičić.

„Ekologija šišmiša u špilji Veternici“; projekt Hrvatskoga biospeološkog društva, Državnog zavoda za zaštitu prirode, Fonda za zaštitu okoliša i energetske učinkovitost, od 2003. do 2005.; suradnik na projektu dr. sc. Duje Lisičić.

„Biologija dinarskog voluhara (*Dinaromys bogdanovi*) u Hrvatskoj“; projekt prijavljen preko Udruge za biološka istraživanja – BIOM u suradnji sa Zoološkim vrtom u Zagrebu i Fondom za zaštitu okoliša i energetske učinkovitost, od 2011. do danas; nositelj projekta dr. sc. Duje Lisičić.

Veliki dio istraživanja Zavoda temelji se na proučavanju polifenolnih aktivnih sastavnica u biljnoj prehrani i tradicionalnoj medicini koje se rabe u liječenju bolesti uzrokovanih oksidativnim stresom i upalom. Posebno su istražena njihova brojna biološka svojstva, uključujući antioksidativna, imunomodulatorna, protutumorska, protumetastatska, protuleukemijska, radioprotektivna, genotoksična, antialergijska te učinak na dijabetes i osteoporozu. U nizu objavljenih radova (43-56) ispitali smo učinke vodene i alkoholne otopine propolisa (hrvatskoga i brazilskoga podrijetla) te njihovih polifenolnih sastavnica (kafainska kiselina, fenetil kafeat, kvercetin, naringin, naringenin, krizin, kurkumin, krizin), iscrpka zelenog čaja – epigalokatehin galata, taninske i galne kiseline,

proantocijanida, ikarina. Voditelj tih istraživanja je prof. dr. sc. Nada Oršolić, koja je s istraživanjem pčelinjih proizvoda započela još tijekom izrade svojega doktorskoga rada te ga nastavila vođenjem brojnih doktorskih, magistarskih i diplomskih radova. Danas sa svojim suradnicima u sklopu Zavoda (prof. dr. sc. V. Benković, dr. sc. A. Horvat Knežević, prof. dr. sc. D. Đikić, dr. sc. D. Lisičić), ali i sa suradnicima izvan Zavoda, vodi projekte temeljene na toj problematici: „Kemoprevencija rasta tumora polifenolnim sastavnicama“, „Prirodni antioksidansi i kemoterapija“. Temeljni su ciljevi tih projekata istražiti:

a) učinak pčelinjih proizvoda te polifenolnih sastavnica na tumorski rast i metastatsku sposobnost *in vivo* i protuleukemijsku aktivnost *in vitro*;

b) mehanizme učinkovitosti pčelinjih proizvoda, posebice njihovih polifenolnih/flavonoidnih sastavnica u imunomodulaciji, genotoksičnosti te smrti tumorskih stanica;

c) učinak istraživanih pripravaka samih i/ili združenih s kemoterapeutičima;

d) ekspresiju P-glikoproteina, glutationa i enzima pridruženih glutationu u staničnim linijama osjetljivima i otpornima na citostatik;

e) moguću ulogu P-glikoproteina u međureakciji polifenola i citostatika.

Ta su istraživanja pokazala mogućnosti primjene propolisa i njegovih flavonoidnih sastavnica u svrhu postizanja maksimalne citotoksičnosti na tumorske stanice, smanjenja doze citostatika i cijene koštanja tumorske terapije, smanjenja popratnih toksičnih učinaka citostatika na normalne stanice te poboljšanja imunskog i hematološkog statusa organizma (43, 50, 57-59). Dobiven je uvid o mogućim mehanizmima istraženih sastavnica, posebice o aktivnosti makrofaga, proizvodnji interleukina (IL-1), NO, citotoksičnosti na tumorske stanice, odnosu i regulaciju T i B stanica te njihov učinak na apoptozu, nekrozu i redoks stanje staničnih linija MCA, HeLa V79 i A549 te na protuleukemijsku aktivnost na staničnim linijama MOLT, JURKAT, HL-60, RAJI, U937. U radovima je dobro definirana i istaknuta preventivna primjena vodene otopine propolisa i polifenolnih sastavnica na rast tumora i metastaza, dan je kritički osvrt na doze te raspravljena mogućnost njihove terapijske primjene s citostaticima. Pokazan je izravni učinak propolisa i njegovih polifenolnih sastavnica na rast tumora u uvjetima *in vivo* i *in vitro* te neizravni mehanizam preko aktivacije makrofaga i proizvodnje različitih čimbenika i citokina. Neki od njih mogu djelovati izravno u doticaju s tumorskim stanicama narušavajući cjelovitost stanica ili stvarajući negativni okoliš za iste, primjerice za TNF, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> i NO ili neizravno lučenje IL-1 i IFN- $\gamma$  kroz aktivaciju drugih stanica te povećanje učinkovitosti i oboruzanosti istih u ubijanju tumorskih stanica (60-71). Dio istraživanja odnosi se na protutumorski i imunomodulacijski učinak meda (71, 72), peluda i matične mliječi (54, 55, 73).

Nadalje, s obzirom na to da mnogi tipovi tumorskih stanica u glodavaca i ljudi iskazuju križnu otpornost na lijekove, što je jedan od najvećih ograničavajućih čimbenika uspješnog liječenja mnogih tumorskih bolesti, provedena su istraživanja mogućega združenog učinka flavonoida, kemoterapeutika i hipertermije. Zloćudne su stanice

osjetljivije na hipertermiju od normalnih stanica zbog smanjenog odvođenja topline, slabije opskrbe hranjivim tvarima, hipoksije i acidoze. Hipertermija povećava topljivost kemoterapeutika te njihovu reaktivnost s molekulom DNA, što posljedično dovodi do brojnijih jednolančanih i dvolančanih lomova, stvaranja poprečnih veza unutar i između lanaca DNA te pojačane apoptoze tumorskih stanica. Nadalje, hipertermija uzrokuje strukturne i funkcionalne promjene stanica. Oštećenje stanične membrane i porast pasivnog transporta pridonose povećanju količine kemoterapeutika u stanici. Hipertermija zaustavlja sintezu proteina i enzima te razara lizosomske membrane. Zbog oštećenja diobenog vretena i enzima, posebice DNA i RNA polimeraze, zaustavljena je sinteza i popravak DNA, što dodatno pospješuje djelovanje kemoterapeutika. Dakle, kemosenzitivni učinak flavonoida i hipertermije pridonose citotoksičnom učinku kemoterapeutika, o čemu govori nekoliko objavljenih radova (74-77).

Dio radova odnosi se na procjenu zaštitnog učinka propolisa i njegovih polifenolnih/flavonoidnih sastavnica (kvercetin, krizin, naringin, naringenin, kafeinska kiselina) od ionizirajućeg zračenja. Izlaganje životinja i ljudi ionizirajućem zračenju u dijagnostici i terapiji uzrokuje doza-ovisne promjene na molekularnoj, substancijskoj i staničnoj razini, na jedinki i populaciji. Oštećenja prouzročena zračenjem, posebice limfoidnog i hematopoetskog sustava, uzrokuju pojačanu osjetljivost jedinke na infekcije, što može dovesti do smrti. Rezultati naših istraživanja upućuju na to da pripravci propolisa imaju brojne pozitivne učinke ako se primijene prije zračenja (preventivno): smanjuju razinu oštećenja DNA leukocita, smanjuju broj jedno- i dvolančanih lomova u molekuli DNA, broj kromosomskih aberacija, ubrzavaju popravak DNA te posljedično značajno povećavaju preživljavanje životinja. Tom učinku zasigurno pridonosi imunostimulativno, protubakterijsko i protumikrobno svojstvo propolisa i sastavnih mu flavonoida te njihova sposobnost u procesu zacjeljivanja rana i regeneraciji hematopoetskog sustava. Osim pozitivnih učinaka, zapaženi su i neki negativni učinci flavonoida, na primjer povećanje broja mikronukleusa, što je posljedica prooksidativnog učinka nekih flavonoida u određenim uvjetima (45, 49, 78-83).

Također, dio radova odnosi se na istraživanju učinka pčelinjeg otrova na rast karcinoma dojke u uvjetima *in vivo* i/ili *in vitro* te na istraživanju protumetastatskog učinka. Jasno je pokazano da prisutnost pčelinjeg otrova u tkivu može odgoditi rast tumora i povećati preživljavanje životinja te da se protumorski učinak temelji na bliskom dodicaju sastavnica pčelinjeg otrova s tumorskim stanicama, njihovoj lizi, apoptozi i nekrozi te modulaciji imunološke reakcije. Dan je kritički osvrt o dozi, načinu unosa, imunoreaktivnosti nositelja tumora, osobitostima pojedinih sastavnica pčelinjeg otrova na modulaciju imunološke reakcije (84). Nadalje, u preglednom radu (85) opisani su molekularni mehanizmi i glavni signalni putevi učinkovitosti pčelinjeg otrova, posebice njegove glavne sastavnice melitina, te fosfolipaze A i apamina na razne stanične linije tumora ljudi i životinja te na tumorskim modelima miša i štakora, kao i mogućnost primjene litičkog peptida melitina

u terapiji tumora životinja i ljudi preko raznih nosača za lijekove (nanočestice, liposomi, imunokonjugati, virusni vektori).

U novije vrijeme provedena su istraživanja novih protulekemijskih lijekova kao što su troksacitabin i adafostin na kroničnu mijeloidnu leukemiju (CML) (86, 87). Troksacitabin ( $\beta$ -L-dioksolan citidin, BCH-4556) novi je nukleozidni analog koji u pokusima pokazuje snažnu antitumorsku aktivnost na leukemije i solidne tumore. Sličan je citarabinu (Ara-C), koji se već dulje vrijeme primjenjuje u liječenju akutne mijeloidne leukemije (AML). U sklopu naših istraživanja ispitana je učinkovitost BCH-4556 na stanice CML u uvjetima *in vitro* i *in vivo*. Istražen je učinak BCH-4556 samog i združenog s Ara-C, adafostinom (NSC 680410) ili imanitibom (STI-571) na stanične linije AML i CML senzitivne i rezistentne na STI-571. Dobiveni rezultati upućuju na to da BCH-4556 ima značajnu protulekemijsku aktivnost ne samo na stanice AML nego i na stanice CML koje su rezistentne na STI-571.

Onkogen Bcr/Abl za trajno aktiviranu tirozin kinazu uzrokuje Philadelphia-kromosom pozitivnu ( $\text{Ph}^+$ ) leukemiju. STI-571 je kompetitivni inhibitor za ATP-vezno mjesto BCR/ABL, koji pokazuje visoku aktivnost na taj tip leukemije. Naša su istraživanja (87) bila usmjerena na utvrđivanje učinaka adafostina na proliferaciju, apoptozu i aktivnost enzima tirozin kinaze u Bcr/Abl pozitivnim staničnim linijama ( $\text{Ph}^+$ ;  $\text{p}^{210\text{Bcr/Abl}}$  KBM-5,  $\text{p}^{210\text{Bcr/Abl}}$  KBM-7,  $\text{p}^{210\text{Bcr/Abl}}$  K562), ili  $\text{Ph}^-$  (AML-2, AML-3) staničnim linijama. Također je procijenjena selektivnost adafostina na primarne CML ili AML stanice blasta. Učinkovitost adafostina u STI-571-senzitivnim i -rezistentnim stanicama u sličnim koncentracijskim vrijednostima upozorava na nedostatak križne rezistencije između dva lijeka. Istovremena ili obrada u nizu stanica CML ili AML s adafostinom i drugim kemoterapeuticima ima aditivni učinak na rast stanica. Metodom klonalnog rasta potvrđena je selektivnost adafostina za CML i AML progenitore u odnosu na kontrolu. Adafostin pobuđuje apoptozu u  $\text{Ph}^+$  i  $\text{Ph}^-$  staničnim linijama ovisno o dozi i vremenu putem proizvodnje superoksidnih aniona. Isti je učinak neovisan o aktivnosti Bcr/Abl kinaza. Obrada stanica s adafostinom pokazuje postupno smanjenje fosforilizacije tirozina u Bcr/Abl i drugim polipeptidima ovisno o vremenu i dozi. Nadalje, rezultati istraživanja upućuju na to da Crk-L ili Cbl proteini nisu potrebni za signalni put Bcr/Abl kinaza i citotoksičnost adafostina. Dobiveni rezultati govore u prilog da je adafostin obećavajući lijek za oboljele od kronične i akutne mijeloidne leukemije, posebice za oboljele od CML rezistentne na STI-571.

Poznato je da je prehrana važan čimbenik u sprječavanju nastanka bolesti poput tumora, dijabetesa i pretilosti. Dio naših istraživanja imao je za cilj utvrditi učinak propolisa i njegovih polifenolnih/flavonoidnih sastavnica na sprječavanje posljedica dijabetesa na molekularnoj i staničnoj razini metabolički aktivnih organa i tkiva (jetra, bubrezi i krv). To je posebice važno jer tradicionalni biljni pripravci sadržavaju tvari koje imaju sposobnost zaštititi funkciju gušterače, povećati razinu inzulina, inhibirati apsorpciju glukoze u crijevima ili utjecati na apsorpciju metabolita u inzulinskim procesima. Osim općenitih povoljnih učinaka, prirodni pripravci imaju znatno manji toksični učinak na organizam u odnosu na sintetske lijekove, lako su dostupni, a nije zanemarivo ni to što nisu skupi.

Naši rezultati upućuju na to da se zaštitni učinak propolisa i njegovih polifenolnih/flavonoidnih sastavnica (kvercetin, krizina, naringina, naringenina, kafeinske kiseline), kao i učinak zelenog čaja i kurkumina na dijabetes prouzročen aloksanom na molekularnoj i na razini cjelokupnog organizma tkiva, organa i stanica zasniva prije svega na njihovoj protuoksidativnoj, protuupalnoj i regenerativnoj sposobnosti (44, 88-91).

Jedan dio naših istraživanja temelji se na procjeni učinkovitosti meda i flavonoida na mikrofloru probavnog sustava te na proces detoksifikacije prirodnih kancerogena koje svakodnevno unosimo hranom. Med je funkcionalna hrana jedinstvenog sastava, antimikrobnih svojstava i bifidogenog učinka sa sposobnošću inhibicije toksičnog učinka mikotoksina te potiče rast i aktivnost mikroflora probavnog sustava, proliferaciju bifido bakterija i laktobacila. Te bakterije imaju probiotski učinak, rastu u crijevima i proizvode metabolite koji inhibiraju rast patogena i daju otpornost domaćinu, a posebice povećavaju nespecifičnu imunofagocitnu aktivnost cirkulirajućih granulocitnih stanica i monocita/makrofaga. One također luče proteolitičke enzime kojima razgrađuju bakterijske i druge toksine te mogu imati zaštitni učinak protiv kancerogena. Jedan od mehanizama uklanjanja mutagenih mikotoksina svakako je i njihovo vezanje s probiotičkim bakterijama u crijevima. Polifenoli prisutni u hrani mogu utjecati na mikrobnu sastav crijevnog flore te ublažiti toksičnost reaktivnih radikala, a keliranjem  $Fe^{2+}$  mogu spriječiti prooksidativno djelovanje željeza u kolonu, inhibirati prooksidativno djelovanje lipooksigenaza i ciklooksigenaza te pojačati detoksifikacijski sustav stanica. Nadalje, naši rezultati upućuju i na to da fenolne sastavnice mogu sudjelovati u regulaciji metabolizma toksina ili u regulaciji protuoksidativnih enzima probavnog sustava (44, 92).

Dio istraživanja koja smo proveli temeljio se na procjeni učinkovitosti flavonoida kao fitoestrogena u sprječavanju posljedica osteoporoze. Na pokusnom modelu štakora istražili smo učinkovitost flavonoida kvercetin, naringenina, krizina, ikarina i proantocijanidina u prevenciji i liječenju osteoporoze izazvane 15-dnevnom intragastričkom primjenom retinoične kiseline. Cilj je bio ustanoviti postoji li razlika u antiosteoporotičnoj aktivnosti između korištenih flavonoida i bisfosfonata alendronata, za koji je već utvrđen pozitivni učinak te je kao antiresorptivni lijek registriran u Republici Hrvatskoj. U istraživanju su praćene promjene težine životinja, provedena su fizikalna mjerenja kosti, mjerena je mineralna gustoća kosti, izmjerene su razine ukupnog kalcija (Ca) i fosfora (P), biokemijskih biljega koštanog preokreta (osteokalcin i C-terminalni križno vezani telopeptid), hematoloških i biokemijskih odrednica, praćena su funkcionalna oštećenja bubrega, jetara i krvnih stanica komet- i mikronukleus-testom te je izmjerena razina lipidne peroksidacije i glutaciona. Svi navedeni parametri potvrđeni su i histopatološkim oštećenjima kosti. Rezultati tih istraživanja prikazani su u dva doktorska rada te u radovima u postupku objave (93).

Proveli smo i istraživanja genotoksičnih i citotoksičnih učinaka inhalirajućih anestetika (halotan, sevofluran, izofluran) samih ili združenih s kemoterapeutikom cisplatinom. Uspješnost zahvata u medicinskoj i

veterinarskoj praksi zahtijeva što učinkovitije anestetike sa što manjom toksičnošću. Dosadašnja istraživanja upućuju na citotoksične i genotoksične učinke inhalacijskih anestetika, posebice na stanicama jetara, bubrega i mozga. Premda se glavina inhaliranih anestetika uklanja iz organizma respiracijom, jedan se dio metabolizira u jetrima putem obitelji citokrom oksidaza P-450 i izlučuje bubrezima, pa je pitanje njihove toksičnosti oduvijek izazivalo veliko zanimanje istraživača. Mehanizmi toksičnosti inhalacijskih anestetika mogu biti izravni i neizravni, prouzročeni prisutnošću toksičnih metabolita i njihovim kovalentnim vezivanjem na stanične makromolekule (proteine i lipide) i/ili pojavnošću imunskog odgovora na «modificirane» izmijenjene jetrene proteine prouzročene reaktivnošću metabolita i posljedičnim stvaranjem imunokompleksa i autoprotutijela na vlastite tkivne komponente. Poznato je da toksičnost anestetika djeluje na stanice kao signal koji izaziva mnoge odgovore, uključujući prilagodbu, oštećenje, proliferaciju, apoptozu i nekrozu, što su pokazali i naši rezultati na tumorskim stanicama Ehrlichova ascitesnog tumora (94-97). Najnovija istraživanja prof. dr. sc. Nade Oršolić i suradnika temelje se na utvrđivanju mogućih oštećenja prouzročениh oksidativnim stresom pod utjecajem ionizirajućeg zračenja i anestetika. Istraživanja koja se provode imaju za cilj utvrditi i usporediti učinke međudjelovanja ionizirajućeg zračenja i anestetika: halotana, isoflurana i sevoflurana, primijenjenih pojedinačno u jednoj dozi na modelu Swiss albino miša. Prati se preživljenje, ukupni broj leukocita, razina oštećenja DNA u leukocitima, jetrenim, moždanim i bubrenim stanicama, njihov antioksidativni status i oblik stanične smrti. Istovremeno se procjenjuju funkcionalna bubrezna i jetrena oštećenja te mogućnosti popravka oštećene DNA spomenutih stanica, regeneracije tkiva i organa te hematopoetskog i imunskog sustava kroz različito vrijeme (0, 2, 6, i 24 h). Dobiveni rezultati trebali bi dati uvid u međudjelovanje ionizirajućeg zračenja i anestetika radi moguće praktične primjene pri odabiru najmanje štetnog anestetika za planirane zahvate s ionizirajućim zračenjem u veterini i medicini, a u cilju prevencije i očuvanja zdravlja ljudi i životinja.

U okviru projekta „*In vivo* ispitivanje niskoaromatskog visokosteranskog derivata naftalana (NAVS)“ istraživali smo učinkovitost niskoaromatskog visokosteranskog derivata naftalana (NAVS) na životinjskom modelu štakora kojima je primjenom triju različitih iritanata (heksil salicilat, di-n-propil disulfid, l-bromoheksan) inducirana psorijaza. Ispitana je protuupalna učinkovitost NAVS i njegova mogućnost primjene u liječenju psorijaze sljedećim metodama: određivanjem broja upalnih stanica u trbušnoj šupljini, diferencijalnom analizom stanica trbušne šupljine, funkcionalnom analizom makrofaga, procjenom biokemijskih i hematoloških odrednica kao pokazatelja upale i oštećenja posredovanih upalnim stanicama, termografijom, histopatološkom analizom kože te procjenom aktivnosti proupalnih citokina posrednika patogeneze psorijaze. Nadalje, potencijalni genotoksični i mutageni učinak pripravka procijenjen je primjenom komet-testa i mikronukleus-testa.

Rezultati istraživanja protuupalnog učinka propolisa i flavonoida (kvercetin, krizin, kurkumin i epigalokatehin-

3-galat) na modelu miša gdje su psorijazne promjene kože prouzročene heksilom ili propil disulfidom prikazani su u radovima (98-100). Potvrđena je protuupalna i protuoksidativna učinkovitost flavonoida te mogućnost primjene termografije u upalnim bolestima kože.

Zadnjih godina u Zavodu za animalnu fiziologiju započelo se s istraživanjima koja su vezana uz druge grane fiziologije. Članovi Zavoda uvode istraživanja komparativne animalne fiziologije, neurofiziologije i ponašanja životinja, metaboličke fiziologije i toksikologije.

Na spomenuta istraživanja nadovezuju se istraživanja mehanizama fiziološke toksikologije ksenobiotika pod vodstvom prof. dr. sc. Domagoja Đikića. Osim imunotoksikologije, tematika je proširena na više fizioloških mehanizama i integralnu toksikološku fiziologiju. Proučavaju se fiziološke promjene nastale uslijed izloženosti ksenobiotičima u hrani, posebice triazinima, imadazolima, piretroidima, karbamatima i njihovim mješavinama. Istražuju se sinergistički, antagonistički i potencirajući učinci tih ksenobiotika na biokemijske procese i mehanizme izazivanja oksidativnog stresa, posebice njihova toksikodinamika, neurotoksičnost, hepatotoksičnost, nefrotoksičnost i miotoksičnost. Rezultati istraživanja toksikologije triazina (prometrin) pridonijeli su ne samo razjašnjavanju koliko su ti pesticidi opasni za ljudsku populaciju nego i nedavnoj zabrani uporabe te skupine spojeva u Hrvatskoj. Analizom biokemijskih odrednica (LDH, GGT, ALP, kreatinin, ALT, AST) u krvi miševa utvrđeno je da je nakon oralne primjene prometrina svakih 48 sati u subkroničnim dozama 185, 375 i 555 mg kg<sup>-1</sup> tijekom 28 dana najznačajniji učinak povećanje razine GGT i smanjenje razine kreatinina. Nadalje, uočeno je da prometrin ima miotoksični i nefrotoksični potencijal te remeti važne sustave enzima koji sudjeluju u metaboličkim putevima i bioenergetici organizma. U izloženih miševa primjenom komet-testa utvrđeno je povećanje razine oštećenja DNA, koji je bio razmjernan vremenu izloženosti i primljenoj dozi prometrina (101-104).

U pokusima sinergističkih učinaka ksenobiotika najznačajniji je doprinos otkriće potencirajućeg toksičnog učinka niskih doza aneugena karbendazima u kombinacijama s niskim dozama imadazolskih i piretroidnih spojeva (105-108). Profesor Đikić uvodi i istraživanja u području fiziologije metabolizma, koja su usmjerena na lipidnu fiziologiju, prehranu i prirast na različitim životinjskim modelima. Istraživanja su započela suradnjom na istraživanju uloge lipidnih splavi i glikokonjugata u razvoju i regeneraciji živčanih stanica razvijanjem modela inducirane hibernacije u miša. Uz to, prof. dr. sc. Domagoj Đikić provodi i istraživanja dinamike metabolizma kolesterola u mozgu i jetrima ovisno o antioksidativnom statusu tkiva u stanjima hiperkolesteremije na modelu miša i hipometabolizma u žabe vrste *Pelophylax ridibundus*. U području komparativne fiziologije ističu se i njegovi radovi iz komparativne hematologije nižih kralježnjaka (109, 110). U području fiziologije metabolizma posebno su mu područje zanimanja istraživanja usmjerena na komparativnu termalnu i hibernacijsku (96, 97, 111-113) i lipidnu fiziologiju (114-117) te fiziologiju metabolizma i prirasta biomase (118-123) na nekoliko životinjskih modela.

Istraživanjima neurofiziologije i ponašanja životinja posebice se bave prof. dr. sc. Dubravka Hranilović i doc. dr. sc. Zoran Tadić.

Od 2007. do 2013. u sklopu MZOŠ-ova projekta „Neurobiološka podloga autizma: uloga serotoniniskog sustava“, voditeljica kojega je prof. dr. sc. Dubravka Hranilović, istraživana je poremećena homeostaza serotoninina kao jedan od aspekata neurobiološke podloge autizma. Istraživanja na ljudskoj populaciji bila su usmjerena na otkrivanje mehanizma nastanka hiperserotoninemije (povišene razine serotoninina u krvi) i njene povezanosti s poremećenom funkcijom serotoninina kao modulatora razvoja mozga i neurotransmitora, koja se očituje u pojavi autističnih simptoma. Na hiperserotoninemičnoj podskupini autističnih ispitanika uočena je povezanost sa stupnjem poremećaja u govoru, što je upozorilo na mogućnost korištenja hiperserotoninemije kao endofenotipa u istraživanju genetičke podloge autizma (124). Usporedbom aktivnosti proteina koji reguliraju perifernu serotoninisku homeostazu između hiperserotoninemičnih autističnih ispitanika, normoserotoninemičnih autističnih ispitanika i zdravih kontrolnih ispitanika uočena je pojačana aktivnost enzima monoamin-oksidade i smanjena aktivnost receptora 5HT<sub>2A</sub> u autističnih ispitanika. Zaključeno je da bi u podlozi povišene razine serotoninina u trombocitima mogla stajati promjena u metabolizmu, a ne u aktivnom unosu serotoninina u trombocite (125). Profesorica Hranilović i suradnici svoja su istraživanja potom usmjerili i na eksperimentalni model štakora s farmakološki izazvanim promjenama u metabolizmu serotoninina, na kojem su istražili izazivaju li povišene koncentracije serotoninina tijekom razvoja mozga trajne promjene u razini serotoninina, metabolizmu serotoninina i aspektima ponašanja reguliranih serotoninom. U štakora obrađenih prekursorom serotoninina uočena je prolazna hiperserotoninemija i trajno snižena koncentracija serotoninina u mozgu, koja je vjerojatno posljedica manjeg broja serotonergičnih okončina u moždanoj kori. U štakora obrađenih inhibitorom razgradnje serotoninina uočena je trajna hiperserotoninemija i drastično smanjena razina serotoninina u mozgu, koja je vjerojatno posljedica jakih promjena u sintezi, pohrani i razgradnji serotoninina (126). Štakori su također bili podvrgnuti bateriji testova kako bi se utvrdilo u kojoj mjeri promijenjena razina i/ili metabolizam serotoninina utječu na ponašanje posredovano serotoninom. Utvrdili su da je intenzitet promjena u ponašanju pratio intenzitet promjena serotonininske homeostaze – životinje tretirane prekursorom serotoninina pokazivale su blago smanjenu anksioznost, dok su životinje tretirane inhibitorom razgradnje serotoninina pokazale iznimno smanjenu anksioznost i povećanu kognitivnu fleksibilnost, što je u skladu s drastično smanjenom razinom serotoninina u njihovu mozgu (127). Najzad, u obrađenim je životinjama istražena ekspresija gena za elemente koji reguliraju serotoninisku neurotransmisiju. Uočeno je da perinatalna primjena prekursora serotoninina, kao i inhibitora razgradnje serotoninina, uzrokuje (dugo)trajne promjene u ekspresiji tih gena (ponajprije gena za enzim monoamin oksidazu), koje vjerojatno stoje u podlozi opaženih neurokemijskih i bihevioralnih promjena (128). Dosadašnji rezultati upućuju na moguću važnost opisanog modela u



istraživanjima utjecaja tvari koje povećavaju razinu serotonina na razvoj ljudskog fetusa.

U sklopu istraživanja u Zavodu proučavan je i neuroprotektivni učinak prehrane. Uloga kvercetina u zaštiti stanica i prevenciji neurodegenerativnih poremećaja opisana je u radovima (129, 130).

Istraživanja doc. dr. sc. Zorana Tadića u najvećoj su mjeri usmjerena na ekofiziologiju i ponašanje odnosno na njihove interakcije i evoluciju. Kao odličan model za to pokazale su se primorske gušterice (*Podarcis melisellensis*), čiji mužjaci na otoku Lastovu imaju polimorfizam trbušne obojenosti: u populaciji postoje mužjaci s narančastim, žutim i bijelim trbuhom. Istraživanja su pokazala da mužjaci narančastog trbuha imaju najjači zagriz i najvišu razinu koritkosterona, ali se razine testosterona ne razlikuju među skupinama. Također ne postoji razlika u imunokompetentnosti između triju skupina mužjaka. Stoga ne postoji ni korelacija između imuniteta i razine testosterona. Međutim, rezultati upozoravaju na mehanistički odnos između testosterona i svojstva reguliranog seksualnom selekcijom (131). Uočeno je da zaraza ektoparazitima među trima skupinama mužjaka nije izražena tijekom sezone aktivnosti, ali se pojačava u jesen, potkraj aktivne sezone. U jesen se broj krvnih endoparazita (hemogragarina) jako povećava u mužjaka bijelog trbuha, dok je povećanje neznatno u narančastih mužjaka. Zanimljivo je da se imunološki odgovor (testiran miješanom leukocitnom reakcijom – odgovorom na fitohemaglutinin) pojačava u jesen, dok se u narančastih mužjaka on tada znatnije gasi. Također je utvrđena negativna korelacija između imunološkog odgovora na fitohemaglutinin i zaraze ektoparazitima – krpeljima i grinjama. U ovom se radu prvi put korištenjem kombinacije imunoloških i parazitoloških testova na terenu dokazalo postojanje različitih evolucijski stabilnih strategija i visokoadaptivnih reprodukcijских svojstava (engl. *life-history strategies*) u lacertidnih guštera različite boje trbuha (132). Docent Tadić bavi se i proučavanjem ponašanja i fiziologije zmija. U istraživanju arborealnih zmija ljutica svojte *Trimeresurus*, koje žive u južnoj i jugoistočnoj Aziji i svojim su ponašanjem tzv. *sit-and-wait* predatori, prvim takve vrste u svijetu, proučen je međuodnos funkcionalne morfologije, fiziologije, biomehanike i ponašanja u tih zmija. Pokušalo se odgonetnuti što se s tijelom zmije događa tijekom obrambenog napada. Zanimljivo je da brzina napada i njegova udaljenost ne ovise o tjelesnoj masi, što znači da male zmije napadaju jednako brzo i, proporcionalno, jednako daleko kao i odrasle. Suprotno svim poznatim modelima korištenima u funkcionalnoj morfologiji, ubrzanje tih zmija raste s povećanjem njihove mase. To je posljedica negativnog alometrijskog rasta mase glave u kombinaciji s pozitivnim izometrijskim rastom epaksijalnih mišića prednjeg dijela tijela koji ga ubrzavaju tijekom napada. Također se pokazalo da izraženi spolni dimorfizam tih zmija (mužjaci su značajno kraći i lakši od ženki) utječe i na brzinu napada: ženke jednake duljine tijela kao i mužjaci značajno su masivnije i brže napadaju od mužjaka (133). Urednik časopisa odabrao je ovaj rad kao tzv. priču s naslovnice (engl. *cover story*) u prvom broju časopisa u 2011. godini jer je to prvi rad u svijetu koji objedinjuje pionirska integrativna istraživanja biomehanike i fiziologije

aborealnih zmija. Rad je i prva priča s naslovnice Biološkog odsjeka PMF-a koja je na njemu u potpunosti osmišljena i napravljena.

U istraživanjima ponašanja i učenja provedenima u našem zavodu uporabljeni su i drugi modeli, što je prikazano u radovima (134, 135).

U Zavodu se provode i istraživanja u području molekularne ekologije. Doc. dr. sc. Ana Galov i dr. sc. Haidi Arbanasić bave se istraživanjem genetičke raznolikosti sisavaca u Hrvatskoj, koristeći se pri tom neutralnim i adaptivnim genetičkim biljezima. Ta su istraživanja u početku bila usmjerena na populacijsku genetiku i proučavanje genetičke varijabilnosti hrvatskih autohtonih pasmina konja pomoću mikrosatelitskih lokusa (28, 136), nakon čega su proširena i na populacije divljih životinja, posebice ugroženih i onih kojima prijete izumiranje. Istražena je genetička raznolikost i populacijska strukturiranost u populacijama dobrog dupina iz Jadranskoga mora (*Tursiops truncatus*) (137), medvjeda (*Ursus arctos*) (138) i vukova (*Canis lupus*) koji nastanjuju područje Republike Hrvatske (139), pri čemu se koristilo neutralnim genetičkim biljezima kao što su mikrosatelitski lokusi i kontrolna regija mitohondrijske DNA. Ta istraživačka grupa trenutačno sudjeluje u međunarodnom projektu koji pomoću genetičkih biljega utvrđuje populacijsku strukturu čaglja u Europi (140) i pojavu hibridizacije između čaglja i psa. U novije vrijeme istraživanja su proširena i na područje imunogenetike odnosno glavnog sustava tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*, MHC). MHC geni sve se učestalije koriste u suvremenim istraživanjima adaptivne genetičke varijabilnosti u populacijama divljih životinja. Neki od MHC gena pripadaju među najvarijabilnije u genomu sisavaca: kodiraju glikoproteinske receptore na stanicama imunskog sustava koje prikazuju antigenske strukture limfocitima T, što pokreće specifični imunosni odgovor i stoga ima ključnu ulogu u funkcioniranju imunskog sustava. Smatra se da je varijabilnost MHC genske regije posljedica adaptivnih procesa unutar neke populacije i pokazatelj je sposobnosti populacije da prepozna raznovrsne antigenske strukture i pokrene odgovarajuću imunosnu reakciju. Provedena su istraživanja MHC-a u domaćih životinja, hrvatskih pasmina konja (141) i magaraca na Balkanu (142) te divljih populacija kao što su vuk (143), dobri dupin i čagalj. Polazeći od činjenice da pojedini MHC aleli uvjetuju otpornost ili podložnost u odnosu na određene bolesti, uključujući i zarazne bolesti, nedavno su započela istraživanja čiji je cilj utvrditi postojanje moguće povezanosti između određene bolesti i MHC statusa, posebice u konja, a potom i u populacijama divljih životinja.

#### *Nastava kroz povijest i danas*

Organizirana provedba nastave iz animalne fiziologije i srodnih kolegija na Biološkom odsjeku Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu odvija se od osnutka Zavoda za animalnu fiziologiju 1963. godine. Iste je godine dr. sc. Borislav Nakić izabran za izvanrednog profesora iz Animalne fiziologije za studente eksperimentalnih i profesorskih smjerova na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu. Profesor Nakić upamćen je kao

vrstan pedagog i profesor koji je mnogo vremena posvetio radu sa studentima i podučavanju mladih znanstvenika, omogućivši im usavršavanje na nekim od najprestižnijih svjetskih znanstvenih institucija. Nastavu nakon smrti profesora Nakića preuzima prof. dr. sc. A. Kaštelan, potom prof. dr. sc. O. Springer, prof. dr. sc. D. Volf i prof. dr. sc. I. Bašić te naposljetku njihovi suradnici i asistenti. U uspješnoj provedbi praktikumske nastave svakako treba istaknuti i značajan doprinos brojnih tehničkih suradnika: Matilda Derikrava, Vlado Bedeković, Bepina Zake, Gordana Žakman, Marija Potočić, Nino Vukmanić i Hrvoje Jedvaj.

U sklopu Zavoda od njegova osnutka provodi se sustavni nastavni rad iz fiziologije, imunologije, transplatacijske imunologije, radiobiologije, neurofiziologije i endokrinologije, neuroimunologije, imunogenetike, ekofiziologije i ekotoksikologije.

Među kolegijima koji su činili okosnicu nastavnog djelovanja Zavoda u okviru diplomskih studija Biologije ističu se Animalna fiziologija I i Animalna fiziologija II, Imunologija, Neurofiziologija i endokrinologija, Neurofiziologija i bioenergetika, Radiobiologija. Napretkom pojedinih znanstvenih disciplina pokazala se potreba za uvođenjem novih kolegija: Ekotoksikologija, Osnove patofiziologije, Pesticidi u ekosustavu, Komparativna fiziologija, Imunologija i imunogenetika, Ekološka imunologija i dr.

Nastavnici Zavoda za animalnu fiziologiju sudjeluju i u poslijediplomskom studiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (smjerovi: biomedicina, ekologija i toksikologija) s kolegijima: Transplantacijska imunologija, Timus, hematopoeza i imunološki sustav, Ekofiziologija, Ekotoksikologija, Imunohematotoksikologija, Pesticidi i imunološki sustav, Imunobiologija tumora i metastaza, Imunost u domaćih životinja i dr.

Reforma visokoškolske nastave i prilagodba zahtjevima Bolonjskog procesa rezultirali su daljnjim osuvremenjivanjem nastave, pa se na prediplomskim i diplomskim studijskim programima Biološkog odsjeka uvode kolegiji: Laboratorijske životinje u biološkim istraživanjima, Ponašanje životinja, Komparativna imunologija, Osnove patofiziologije, Fiziologija oksidativnog stresa u ljudi i životinja, Fiziološki mehanizmi u toksikologiji, Metode u imunologiji, Biologija tumora, Imunologija tumora i metastaza, Molekularna patologija, Opća onkologija, Neuroimunologija, Toksikologija okoliša, Osnove molekularne ekologije, Fiziologija endokrinog sustava, Fiziologija metabolizma i bioenergetika, i dr. Nastava iz većine spomenutih kolegija izvodi se na diplomskom studiju Eksperimentalna biologija, modul Fiziologija i imunobiologija.

Osim studenata matičnog fakulteta, u zadnje vrijeme zanimanje za neke od novijih kolegija, posebice za Ponašanje životinja, Fiziologiju oksidativnog stresa u ljudi i životinja i za Fiziološke mehanizmi u toksikologiji, pokazuju i studenti drugih fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, osobito studenti psihologije i sociologije Filozofskog fakulteta te studenti Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

U sklopu Doktorskoga studija biologije suradnici Zavoda osmislili su i predaju nove kolegije: Bioterapija i kemoprevencija tumora, Integrativna fiziologija, Animalni modeli glodavaca u eksperimentalnoj onkologiji,

Molekularna podloga poremećaja ponašanja, Mutageni i antimutageni.

Znanstveno-nastavno osoblje Zavoda od samog osnutka do danas uspješno vodi dio nastave na drugim fakultetima, primjerice na Prehrambeno-biotehnoškog fakultetu, Filozofskom fakultetu, Veterinarskom fakultetu, Medicinskom fakultetu, Odsjeku za psihologiju Hrvatskih studija Sveučilišta u Zagrebu, Zdravstvenom veleučilištu Zagreb, Prirodoslovno- matematičkom fakultetu i Studiju mora i pomorstva Sveučilišta u Splitu, i dr.

Bogati znanstveno-istraživački i nastavni rad u sklopu Zavoda rezultirao je izradom više od 500 diplomskih radova, pedesetak magistarskih te osamdesetak doktorskih radova pod voditeljstvom i suvoditeljstvom našeg nastavnog osoblja.

#### *Uzgajalište pokusnih životinja*

Zbog specifičnosti znanstvenoistraživačkog i nastavnog rada, Zavod za animalnu fiziologiju od svog se osnutka bavi i sustavnim uzgojem pokusnih životinja (visokosrodni sojevi miševa i štakora). Danas se u uzgajalištu pokusnih životinja Zavoda uzgaja nekoliko sojeva miševa koji se rabe u znanstvene i nastavne svrhe: CBA, CBA/N, CBA/T6T6, BALB/c, C57/black, Swiss albino i soj štakora Y59. Soj štakora Y59 stvoren je u tom uzgajalištu i registriran u Rat Genome Database Milwaukee, SAD (RGID ID67938).

Zavod posjeduje i najveću akademsku zbirku živih zmija u Europi (<http://snakes.biol.pmf.unizg.hr>), koju održava doc. dr. sc. Zoran Tadić.

Zbog potreba znanstvenog i nastavnog rada i traženja što pogodnijeg modela u biomedicinskim istraživanjima, osim uzgajališta pokusnih životinja (visokosrodni sojevi miševa i štakora), u novije su vrijeme prostori uzgojnih nastambi dopunjeni uzgajalištem kukaca, gmazova i vodozemaca, osobito za potrebe izvođenja nastave novih kolegija Ponašanje životinja, Komparativna imunologija, Laboratorijske životinje u biološkim istraživanjima Patofiziologija, Fiziologija oksidativnog stresa u ljudi i životinja, Fiziološki mehanizmi u toksikologiji, kako bi se što više povezao znanstveni i nastavni rad te što bolje osposobilo studente za rad u području biomedicine, toksikologije, farmakologije, tumorske imunologije i eksperimentalne biologije, neurofiziologije i ponašanja životinja.

Istraživanja na laboratorijskim životinjama značajno su pridonijela napretku temeljnih bioloških znanosti te velikom broju spoznaja iz biologije i biomedicine. Važno je istaknuti da uporaba životinja, uz primjenu "tri R" načela (engl. *replacement* = zamjena; *reduction* = smanjenje; *refinement* = oplemenjivanje), također ostaje nezamjenjivi dio edukacije velikog broja studenata na svim studijskim programima Biološkog odsjeka PMF-a.

Razvidno je da Biologija, posebice kolegiji i praktikumska nastava te istraživanja u sklopu Zavoda za animalnu fiziologiju, uvelike ovise o pokusima na životinjama i razvoju brojnih animalnih modela. Upravo raznovrsnost primjene različitih modela u istraživanju privlači brojne studente za izradu diplomskih radova, a zanimanje za područje nastavnog i znanstvenog rada Zavoda posebice je vidljivo u manifestaciji *Noć biologije*, koja okuplja sve znatizeljne ljude, zaljubljenike u biologiju i srednjoškolce zainteresirane za studij

biologije, pri čemu se već godinama bilježi osobito zanimanje za područje fiziologije, imunologije, neurofiziologije i ponašanja životinja.

Nastamba za uzgoj pokusnih životinja (miš i štakor) obnovljena je i registrirana u 2013. pri Ministarstvu poljoprivrede u skladu sa Zakonom o zaštiti životinja (*Narodne novine* 135/06, 37/13) i Pravilnikom o zaštiti životinja koje se koriste u pokusima ili u druge znanstvene svrhe (*Narodne novine*, broj 55/13). Voditeljica nastambe je dr. sc. Anica Horvat Knežević.

Uspješnosti održavanja uzgajališta laboratorijskih životinja od osnutka Zavoda do danas pridonijele su i vrijedne timariteljice i laborantice: Vinka Zaninović, Kata Duh, Kata Kokorić, Josipa Posenjak, Nada Bočkal, Emina Bašić, Ružica Duh, Ana Bolfek i Valentina Greguraš.

#### Stručna aktivnost

Osim znanstvenih i nastavnih aktivnosti, u Zavodu za animalnu fiziologiju oduvijek se velika pozornost davala stručnom radu. Suradnici Zavoda aktivno su uključeni u obrazovni program Hrvatskoga biološkog društva, pokret Znanost mladima, čija je svrha bila upoznati učenike osnovnih i srednjih škola u Hrvatskoj s osnovama znanstvenog rada i poticati zanimanje za prirodoslovna istraživanja.

Uz to, u različitim prigodama djelatnici Zavoda održali su stručna predavanja iz problematike naših istraživanja i sudjelovali u provedbi brojnih stručnih studija. Doc. dr. sc. Zoran Tadić i prof. dr. sc. Nada Oršolić sudjelovali su i u velikom broju emisija o popularizaciji znanosti na Hrvatskoj radioteleviziji, posebice u emisijama *Divni novi svijet* (HR) i *Dobro jutro, Hrvatska* (HTV), *Govorimo o zdravlju, Med kao lijek, Znanstvena petica*, itd.

Tijekom 2012. godine članovi Zavoda za animalnu fiziologiju osmislili su "Program osposobljavanja osoba koje rade s pokusnim životinjama i životinjama za proizvodnju bioloških pripravaka" ([www.labanim.hr](http://www.labanim.hr)). U provedbu tečaja uključen je cijeli zavod, a njegov je glavni koordinator dr. sc. Julija Erhardt. Program osposobljavanja polaznicima daje teoretsko znanje potrebno za rad s pokusnim životinjama te praktično iskustvo u rukovanju i obavljanju osnovnih procedura na životinjama. Programi zadovoljavaju zahtjeve Ministarstva poljoprivrede, koje je odobrilo programe tečajeva te su upisani u evidenciju pri Upravi za veterinarstvo. Program također slijedi preporuke i kriterije Europske asocijacije za laboratorijske životinje (*Federation of European Laboratory Science Association*, FELASA).

#### Zaključne napomene

Iz ovog je pregleda razvidno da je prvih 50 godina postojanja Zavoda za animalnu fiziologiju rezultiralo njegovim značajnim doprinosom i prepoznatljivošću na području znanstvenih istraživanja te visokoškolskog i stručnog rada ne samo u domaćim nego i u međunarodnim okvirima. Svakako treba istaknuti da su objavljeni znanstveni radovi te osobito veliki broj diplomskih, magistarskih i doktorskih radova pokazatelj uspješne znanstvene, nastavne i stručne aktivnosti članova Zavoda od osnutka do danas. Njihov dosadašnji odjek i citiranost

dobro su pokazatelj vrijednosti originalnih znanstvenih ideja i aktivnosti, koja svakako zavrjeđuje priznanje hrvatske javnosti.

#### LITERATURA

50. godina Zavoda za animalnu fiziologiju Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu 1963.-2013. PMF, 2013.
- Nakić B, Silobrić V. Tolerance of skin homografts related to fatal disease in separated rat parabionts. *Nature* 1958;182:264-5.
- Nakić B et al. Graft-versus-host reaction in parabiotic disease. *Nature* 1960;186:322-3.
- Nakić B et al. Competitive tolerance of skin homografts in adult separated rat parabionts. *Brit J Exp Path* 1961;42:63-71.
- Nakić B. The Concept of Competitive Replacement. *Ann N Y Acad Sci* 1962;99:689-97.
- Nakić B, Kaštelan A. Quantitative Analysis of the Chimaeric State in Mice I Pattern of distribution of donor cells in the lymphoid organs of hosts neonatally inoculated with isologous spleen cells. *Immunology* 1967;12:609-14.
- Nakić B et al. Quantitative analysis of the chimaeric state in mice II Cytological examination of the proportion of proliferating donor and host cells in runt disease mice. *Immunology* 1967;12:615-27.
- Nakić B et al. Quantitative analysis of the chimeric state in mice III Comparison of the colonizing capacities of syngeneic cell suspensions from different sources. *Immunology* 1970;18:107-17.
- Nakić B et al. Quantitative analysis of the chimeric state in mice IV Cytological examination of mice rendered tolerant by neonatal inoculation of F1 hybrid spleen cells. *Immunology* 1970;18:119-29.
- Kaštelan A et al. Pattern of distribution of syngeneic spleen cells in the lymphoid organs of neonatally thymectomized mice. *Immunology* 1970;18:131-9.
- Springer O. Effect of thymic humoral factor (THF) on hemopoiesis in neonatally thymectomized mice. *Thymus* 1987;9:257-9.
- Milas L, Bašić I. Stimulated granulopoiesis in mice bearing fibrosarcoma. *Eur J Cancer* 1972;8:309.
- Bašić I et al. Destruction of hamster ovarian cell cultures by peritoneal macrophages from mice treated with *Corynebacterium granulorum*. *J Natl Cancer Inst* 1974;52:1839-42.
- Bašić I et al. *In vitro* destruction of tumor cells by macrophages from mice treated with *Corynebacterium granulorum*. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:589-97.
- Bašić I, Milas L. Effects of whole body irradiation in mice treated with *C. parvum*. *Eur J Cancer* 1979;15:901-9.
- Toffilon JP et al. Prediction of *in vivo* SCE assay. *Cancer Res* 1985;45:2025-30.
- Milas L et al. Macrophage content of murine sarcomas and carcinomas: Associations with tumor growth parameters and tumor radiocurability. *Cancer Res* 1987;47:1069-75.
- Travis EL et al. Protection of mouse bone marrow by WR-2721 after fractionated irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:377-82.
- Volpe JPG et al. Metastatic abilities of murine sarcomas and carcinomas. II. Relationship to cell volume and DNA index. *Clin Exp Metastasis* 1990;8:193-201.
- Bašić I et al. Application of an *in vivo* mutagenesis system to assess aminothiol effects on neutron-induced genotoxic damage in mouse splenocytes. In: *Anticarcinogenesis and Radiation Protection*, 2, (Eds. O.F.Nygaard and A.C. Upton), Plenum Press, 1991, pp. 297.
- Kataoka Y et al. Anti-mutagenic effects of radioprotector WR-2721 against fission-spectrum neutrons and <sup>60</sup>Co γ-rays in mice. *Int J Radiat Biol* 1992;61:387-92.
- Gerenčer M et al. Qualitative analyses of cellular immune functions in EIA show the marked homology with AIDS. *Arch Virol* 1989;104:249-57.
- Valpotić I et al. Surface markers on equine peripheral T and B lymphocytes. *Period Biol* 1989;91:383-90.
- Valpotić I et al. *In vitro* modulating effects of porcine immunoglobulin G on mitogens-induced lymphocyte response in precolostral suckling and weaned piglets. *Vet Immunol Immunopathol* 1989;22:113-22.
- Vijtiuk N et al. *In vivo* modulating effects of bacterial peptidoglycans on PHA-induced responses of porcine PBL and splenocytes. *Immunobiol* 1993;188:274-80.
- Bašić I et al. Stress syndrome: Ryanodine receptor (RyR1) gene in malignant hyperthermia in humans and pigs. *Period Biol* 1997;99:313-7.
- Lacković V et al. Determination of the malignant hyperthermia (MH) gene status in swine in Croatia. *Period Biol* 1997;99:433.
- Galov A et al. Effectiveness of nine polymorphic microsatellite markers in parentage testing in Posavina Croatian Coldblood and Lipizzaner horse breeds in Croatia. *Livestock Production Science* 2005;93:277-82.

29. Jemeršić L et al. Utvrđivanje očinstva goveda u Hrvatskoj primjenom analize DNK. Proceedings of IV Central European Buiatric Congress, Lovran, Croatia, 2003; pp. 323-327.
30. Klinička onkologija (ur. M. Turić, K. Kolarić i D. Eljuga), Nakladni zavod Globus, Zagreb, 1996.
31. Veterinarska onkologija (ur. Ž. Grabarević), DSK-ALCO, Zagreb, 2002.
32. Pokusni modeli u biomedicini (ur. M. Radačić, I. Bašić i D. Eljuga), Medicinska naklada, Zagreb, 2000.
33. Volf D et al. The effect of thymectomy on the competitive potential of C57BL/6 bone marrow graft. *Exp Hematol* 1976;4:201-8.
34. Volf D et al. Mitigation of graft-versus-host disease in mice with xenogeneic antilymphocyte serum and complement. *Exp Hematol* 1976;4:354-64.
35. Volf D et al. Induction of partial chimerism in nonirradiated B-lymphocyte-deficient CBA/N mice. *J Exp Med* 1978;147:940-5.
36. Volf D et al. Further evidence that B lymphocyte of lymph nodes and Peyer's patches have separate ontogenetic pathways. The 17th Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology. 21-25 August, 1988, Houston, Texas, USA. *Exp Hematol* 16:534.
37. Volf D et al. Characterization of bone marrow-derived lymphocytic stem cells endowed with the ability to induce chimerism in nonirradiated B-immune-deficient CBA/N mice. The 18th Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology. 16-20 July 1989, Paris, France. *Exp Hematol* 17:716.
38. Jurečić R et al. Proliferation kinetics of murine hemopoietic cells fractionated on Percoll density gradient. The 18th Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology. 16-20 July 1989, Paris, France. *Exp Hematol* 17:602.
39. Jurečić R et al. Short-term maintenance of CFU-S cells in a modified long-term bone marrow culture. The 20th Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology, 20-25 July 1991, Parma, Italy. *Exp Hematol* 19:472.
40. Volf D et al. Studies on chimerism in CBA/N mice: Differential susceptibility of Peyer's patch- and lymph node-seeking pre-B stem cells to various antimetabolic agents. The 20th Annual Meeting of the International Society for Experimental Hematology, 20-25 July 1991, Parma, Italy. *Exp Hematol* 19:566.
41. Vijić N et al. *In vivo* modulating effects of bacterial peptidoglycans on PHA-induced responses of porcine PBL and splenocytes. *Immunobiology* 1993;188:274-80.
42. Mestrovic J et al. Suppression of rat tumor colonies in the lung by oxygen at high pressure is a local effect. *Clin Exp Metastasis* 1990;8:113-9.
43. Oršolić N, Bašić I. Cancer chemoprevention by propolis and its polyphenolic compounds in experimental animals. *Phytochemistry and Pharmacology III*, (Eds. Singh VK, Govil JN & Arunachalam C), Studium Press, LLC, U.S.A. Recent Progress in Medicinal Plants 2007;17:55-113.
44. Oršolić N, Bašić I. Honey bee products and their polyphenolic compounds in treatment of diabetes. *Phytopharmacology and Therapeutic Values IV*, (Eds. Govil JN, and Singh VK), Studium Press, LLC, U.S.A. Recent Progress in Medicinal Plants, 2008;22:455-553.
45. Oršolić N et al. Propolis and related flavonoids as radioprotective agents. *Herbal Radiomodulators: Applications in Medicine, Homeland Defence and Space* (Eds. Sharma RK and Rajesh Arora), CABI Publishing, UK, 2007; pp. 175-194.
46. Scientific evidence of the use of propolis in ethnomedicine" (Eds. Oršolić N. and Bašić I). *Ethnopharmacology- Review Book*, Transworld Research Network, India, 2008.
47. Oršolić N, Bašić I. Polyphenols from propolis and plants in control of allergy and inflammation. Scientific evidence of the use of propolis in ethnomedicine (Eds. Oršolić N. and Bašić I). *Ethnopharmacology-Review Book*, Transworld Research Network, India, pp 311-336.
48. Oršolić N, Bašić I. Propolis and plant flavonoids in human allergies and inflammations. Scientific evidence of the use of propolis in ethnomedicine (Eds. Oršolić N. and Bašić I). *Ethnopharmacology- Review Book*, Transworld Research Network, India, 2008; pp. 337-376.
49. Oršolić N et al. Scientific base for using propolis and its polyphenolic/ flavonoid compounds as an adjunct to radiation therapy. Scientific evidence of the use of propolis in ethnomedicine (Eds. Oršolić N. and Bašić I). *Ethnopharmacology- Review Book*, Transworld Research Network, India, 2008; pp. 251-310.
50. Oršolić N et al. Benefits of use of propolis and related flavonoids against the toxicity of chemotherapeutic agents. Scientific evidence of the use of propolis in ethnomedicine (Eds. Oršolić N. and Bašić I). *Ethnopharmacology- Review Book*, Transworld Research Network, India, 2008; pp. 195-222.
51. Oršolić N et al. Propolis and related polyphenolic compounds; their relevance on host resistance and interaction with chemotherapy. Scientific evidence of the use of propolis in ethnomedicine (Eds. Oršolić N. and Bašić I). *Ethnopharmacology- Review Book*, Transworld Research Network, India, 2008; pp. 223-250.
52. Bašić I et al. Direct cytotoxicity of propolis and its polyphenolic compounds on primary culture of human papillary urothelial carcinoma cells, a possible use in therapy. Scientific evidence of the use of propolis in ethnomedicine (Eds. Oršolić N. and Bašić I). *Ethnopharmacology-Review Book*, Transworld Research Network, India, 2008; pp 377-393.
53. Kosalec I et al. Antimicrobial and Antioxidant Activity of Propolis from Croatia and Brazil: a Comparative Study. Scientific evidence of the use of propolis in ethnomedicine (Eds. Oršolić N. and Bašić I). *Ethnopharmacology- Review Book*, Transworld Research Network, India, 2008; pp. 175-194.
54. Oršolić N et al. Honey bee products; immunomodulation and antitumor activity. Vol. 5. *Immunomodulation & Vaccine Adjuvants of the book series Comprehensive Bioactive Natural Products*, 2009, pp. 45-87.
55. Šver L et al. A royal jelly a new potential immunomodulator in rats and mice. *Comp Immun Microbiol Infect Dis* 1996; 19:31-38.
56. Bašić I et al. Antimetastatic effect of propolis, caffeic acid phenethyl ester and caffeic acid on mammary carcinoma of CBA mouse. Proceedings of the 17th International Cancer Congress, Rio de Janeiro, Brazil, 1998;1:63-75.
57. Benkovic V et al. Enhanced antitumor activity of irinotecan combined with propolis and its polyphenolic compounds on Ehrlich ascites tumor in mice. *Biomed Pharmacother* 2007;61:292-7.
58. Oršolić N et al. Protective effects of propolis and related polyphenolic/ flavonoid compounds against toxicity induced by irinotecan. *Med Oncol* 2010;27:1346-58.
59. Knežević AH et al. Synergistic Effects of Irinotecan and Flavonoids on Ehrlich Ascites Tumour-Bearing Mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;109:343-9.
60. Oršolić N, Bašić I. Immunomodulation by water-soluble derivative of propolis (WSDP) a factor of antitumor reactivity. *J Ethnopharmacol* 2003;84:265-73.
61. Oršolić N et al. Inhibitory effect of water-soluble derivative of propolis (WSDP) and its polyphenolic compounds on tumor growth and metastasing ability: A possible mode of antitumor action. *Nutr Cancer* 2003;47:156-63.
62. Oršolić N et al. Influence of honey bee products on transplantable murine tumors. *Vet Comp Oncol* 2003;1:216-26
63. Oršolić N et al. Immunomodulatory and antimetastatic action of propolis and related polyphenolic compounds. *J Ethnopharmacol* 2004;94:307-15.
64. Oršolić N et al. Peroral application of water-soluble derivative of propolis (WSDP) and its related polyphenolic compounds and their influence on immunological and antitumor activity. *Vet Res Commun* 2005;29:575-93.
65. Oršolić N, Bašić I. Water soluble derivative of propolis and its polyphenolic compounds enhance tumoricidal activity of macrophages. *J Ethnopharmacol* 2005;102:37-45.
66. Oršolić N et al. Synergistic antitumor effect of polyphenolic components of water soluble derivative of propolis against Ehrlich ascites tumour. *Biol Pharm Bull* 2005;28:694-700.
67. Oršolić N et al. Effect of local administration of propolis and its polyphenolic compounds on the tumour formation and growth. *Biol Pharm Bull* 2005;28:1928-33.
68. Oršolić N et al. Polyphenolic compounds from propolis modulate immune responses and increase host resistance to tumour cells. *Food Agric Immunol* 2005;16:165-79.
69. Oršolić N et al. Direct and indirect mechanism(s) of antitumor activity of propolis and its polyphenolic compounds. *Planta Med* 2006;72:14-9.
70. Oršolić N. A review of propolis antitumor action in vivo and in vitro. *JAAS* 2010;2:1-20.
71. Oršolić N et al. Honey-bee products in preventive and/or therapy of murine transplantable tumours. *J Sci Food Agr* 2005;85:363-70.
72. Oršolić N. Bee honey and cancer. *JAAS* 2009;1: 93-103.
73. Oršolić N et al. Antimetastatic ability of honey bee products. *Period Biol* 2007;109:173-80.
74. Bevanda M et al. Prevention of peritoneal carcinomatosis in mice with combination hyperthermal intraperitoneal chemotherapy and IL-2. *Int J Hyperthermia* 2009;25:132-40.
75. Oršolić N et al. Prevention of peritoneal carcinomatosis in mice by combining hyperthermal intraperitoneal chemotherapy with the water extract from burr parsley (*Caucalis platycarpos* L.) *Planta Med* 2010;76: 1-7.
76. Oršolić N et al. Effect of flavonoids and hyperthermal intraperitoneal chemotherapy on tumour growth and micronucleus induction in mouse tumour model. *Hum Exp Toxicol* 2013
77. Oršolić N et al. Synergism between propolis and hyperthermal intraperitoneal chemotherapy with cisplatin on Ehrlich ascites tumor in mice. *J Pharm Sci* 2013;102:4395-405.
78. Oršolić N, Bašić I. Antitumor, hematostimulative and radioprotective action of water - soluble derivative of propolis (WSDP). *Biomed Pharmacother* 2005;59:561-70.
79. Oršolić N et al. Assessment by survival analysis of the radioprotective properties of propolis and its polyphenolic compounds. *Biol Pharm Bull* 2007;30:946-51.
80. Benkovic V et al. Evaluation of radioprotective effects of propolis and flavonoids in gamma-irradiated mice: the alkaline comet assay study. *Biol Pharm Bull* 2008;31:167-72.
81. Benkovic V et al. Radioprotective effect of propolis and quercetin gamma-irradiated mice evaluated by the alkaline comet assay. *Phytomedicine* 2008;15:851-8.

82. Benković V et al. Evaluation of radioprotective effects of propolis and quercetin on human white blood cells *in vitro*. *Biol Pharm Bull* 2008;31:1778-85.
83. Benkovic V et al. Evaluation of radioprotective effects of propolis and its flavonoid constituents: *in vitro* study on human white blood cells. *Phytother Res* 2009;23:1159-68.
84. Oršolić N et al. Inhibition of mammary carcinoma cell proliferation *in vitro* and tumor growth *in vivo* by bee venom. *Toxicol* 2003; 41:861-70.
85. Oršolić N. Bee venom in cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev*. 2012;31:173-94.
86. Oršolić N et al. Troxacitabine and imatinib mesylate combination therapy of chronic myeloid leukemia: preclinical evaluation. *Br J Haematol* 2004; 124:727-38.
87. Orsollic N et al. Adapostin has significant and selective activity against chronic and acute myeloid leukemia cells. *Cancer Sci* 2006; 97:952-60.
88. Oršolić N et al. DNA-protective effects of quercetin or naringenin in alloxan-induced diabetic mice. *Eur J Pharmacol* 2011;656:110-8.
89. Orsollic N et al. Effect of Croatian propolis on diabetic nephropathy and liver toxicity in mice. *BMC Complement Altern Med* 2012 Aug 6;12:117
90. Sirovina D et al. Quercetin vs chrysin: effect on liver histopathology in diabetic mice. *Hum Exp Toxicol* 2013;32:1058-66.
91. Oršolić N et al. Assessment of DNA damage and lipid peroxidation in diabetic mice: effects of propolis and epigallocatechin gallate (EGCG). *Mutat Res* 2013;757:36-44.
92. Oršolić N et al. Effect of honey and quercetin on microflora digestive system and toxicity of Ochratoxin A in mouse. International conference „Medicinal and aromatic plants in generating new values in 21<sup>st</sup> century“, November 9-12, 2011. Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, 2011; pp 257-258.
93. Oršolić N et al. Role of flavonoids on oxidative stress and mineral contents in the retinoic acid-induced bone loss model of rat. *Eur J Nutr*. 2013
94. Brozovic G et al. Evaluation of DNA damage *in vivo* induced by combined application of cisplatin and sevoflurane. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:642-7.
95. Brozovic G et al. Genotoxicity and cytotoxicity of cisplatin treatment combined with anaesthetics on EAT cells *in vivo*. *Onkologije* 2009;32:337-43.
96. Brozovic G et al. The assessment of DNA repair and genome recovery following exposure to sevoflurane *in vivo* evaluated by alkaline comet assay and micronucleus test. *J Appl Genet* 2010;51:79-86.
97. Brozovic G et al. The *in vivo* genotoxicity of cisplatin, isoflurane and halothane evaluated by alkaline comet assay in Swiss albino mice. *J Appl Genet* 2011;52:355-61.
98. Skurić J et al. Effectivity of flavonoids on animal model psoriasis-thermographic evaluation. *Period Biol* 2011;113:457-63.
99. Skurić J et al. Thermography in Assessing the Inflammatory Skin Changes and Effectivity of Flavonoids on Animal Model Psoriasis. *ELMAR, 2011 Proceedings ELMAR-2011* (Eds. Božek J, Grgić M). Zadar, Croatian Society Electronics in Marine-ELMAR, 14-16 Sept. 2011; 313-316.
100. Oršolić N et al. Inhibitory effect of a propolis on Di-n-Propyl Disulfide or n-Hexyl salicylate-induced skin irritation, oxidative stress and inflammatory responses in mice. *Fitoterapia*. 2014;93:18-30.
101. Đikić D et al. Effects of prometryne on apoptosis and necrosis in thymus, lymph node and spleen in mice. *Environ Toxicol Pharmacol* 2009;27:182-6.
102. Đikić D et al. Subchronic exposure to prometryne changes relations of blood biochemistry parameters. *Acta Vet. (Brno)* 2009;78:243-51.
103. Đikić D et al. The effects of prometryne on subchronically treated mice evaluated by SCGE assay. *Acta Biol Hung* 2009;60:35-43.
104. Đikić D et al. Brain toxicokinetics of prometryne in mice. *Arh Hig Rada Toksikol* 2010;61:19-27.
105. Dikic D et al. Carbendazim combined with imazalil or cypermethrin potentiate DNA damage in hepatocytes of mice. *Hum Exp Toxicol* 2012;31:492-505.
106. Benković V et al. Haematology and blood chemistry changes in mice treated with terbuthylazine and its formulation Radazin TZ-50. *Bull Environ Contam Toxicol* 2012;89:955-9.
107. Đikić D et al., Carbendazim combined with imazalil or cypermethrin potentiate DNA damage in hepatocytes of mice. *Hum Exp Toxicol* 2011;31:492-505.
108. Đikić D et al. Carbendazim impends hepatic necrosis when combined with imazalil or cypermethrin. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012;110:433-40.
109. Đikić D et al. Comparative hematology of wild Anguilliformes (*Muraena helena*, L. 1758, *Conger conger*, L 1758 and *Anguilla anguilla* L. 1758). *Animal Biology* 2013;63:77-92.
110. Đikić D et al. Blood cellular components in wild caught *Muraena helena*, L. 1758. *Cybiun*. 2011;35:149-56.
111. Lisičić D et al. Effect of competition on habitat utilization in two temperate climate gecko species. *Ecol Res* 2012;27:551-60.
112. Đikić D et al. Induced torpor in different strains of laboratory mice *Proceedings of the 13th International Hibernation Symposium* (Eds. Lovegrove BG, McKechnie AE), Pietermaritzburg: University KwaZulu-Natal, 2008;223-30.
113. Đikić D et al. Digital thermography in analysis of temperature changes in Pelophylax ridibundus frog. *Period Biol* 2011;113:453-6.
114. Teparić R et al. Influence of dietary treatment on lipid metabolism in metabolic syndrome. *Cro J Food Tech Biotechnol Nutr* 2012;7:69-77.
115. Bašić M et al. Što je nutrigenomika. *Cro J Food Tech Nutr* 2011;6:37-44.
116. Landeka I et al. The effects of olive and pumpkin seed oil on serum lipid concentrations. *Cro J Food Tech Nutr* 2011;6:63-8.
117. Landeka I et al. Effects of Dietary Lipids on Lipoprotein Profile. *Cro J Food Tech Nutr* 2010; 5:114-26.
118. Đikić M et al. Biological characteristics of turopolje pig breed as factors in renewing and preservation of population. *Stočarstvo* 2010;64:79-90.
119. Đikić M et al. Characteristics of Carcass and Tissues in Pigs of Turopolje Breed and Crossbreds TCSL. *Acta Agriculturae Slovenica* 2008;92(S2):53-8.
120. Đikić M et al. Characteristics of femur and humerus in Turopolje pig- an autochthonous Croatian breed. *Agriculture Scientific and Professional Review* 2007;13:172-5.
121. Đikić M et al. Carcass and tissues composition at Turopolje Pig Breed: Autochthonous Croatian Breed. *Acta Agr Kaposvariensis* 2006;10:63-9.
122. Matić-Skoko S et al. The age, growth and feeding habits of the European conger eel, *Conger conger* (L.) in the Adriatic Sea. *Mar Biol Res* 2012;8:1012-8.
123. Matić Skoko S et al. Mediterranean moray eel, *Muraena helena* (Pisces: Muraenidae): biological indicies for life history. *Aquatic Biol* 2011;13:275-84.
124. Hranilovic D et al. Hyperserotonemia in adults with autistic disorder. *J Autism Dev Disord* 2007;37:1934-40.
125. Hranilovic D et al. Hyperserotonemia in autism: activity of 5HT-associated platelet proteins. *J Neural Transm* 2009;116:493-501.
126. Hranilović et al. The effects of the perinatal treatment with 5-hydroxytryptophan or tranlycypromine on the peripheral and central serotonin homeostasis in adult rats. *Neurochem Int* 2011;59:202-7.
127. Blažević S et al. Anxiety-like behavior and cognitive flexibility in adult rats perinatally exposed to increased serotonin concentrations. *Behav Brain Res* 2012;230:175-81.
128. Blažević et al. Expression of 5HT-related genes after perinatal treatment with 5HT agonists. *Transl Neurosci* 2013;4165-71.
129. Jazvinščak Jembrek M et al. Neuroprotective effect of quercetin against hydrogen peroxide-induced oxidative injury in P19 neurons *J Mol Neurosci* 2012;47:286-99.
130. Jazvinščak Jembrek M et al. Quercetin supplementation: Insight into the potentially harmful outcomes of neurodegenerative prevention. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2012;385:1185-97.
131. Huyghe K et al. Relationships between hormones, physiological performance and immunocompetence in a colour-polymorphic species, *Podarcis melisellensis*. *Horm Behav* 2009;55:488-94.
132. Huyghe K et al. Seasonal changes in parasite load and a cellular immune response in a colour polymorphic lizard. *Oecologia* 2010;163:867-74.
133. Herrel A et al. Fast and furious: Effects of body size on strike performance in an arboreal viper *Trimeresurus (Cryptelytrops) albolabris*. *J Exp Zool Part A* 2011;315:22-9.
134. Viljetić B et al. Distribution of major brain gangliosides in olfactory Tract of frogs. *Coll Antropol* 2011;35:121-6.
135. Heffer-Lauc M et al. The quest for the ganglioside functions, what did we learn more from 'evo-devo' or signaling of long-term maintenance? *Biopolymers Cell* 2010;26:105-14.
136. Galov A et al. Genetic structure and admixture between the Posavina and Croatian Coldblood in contrast to Lipizzan horse from Croatia. *Czech J Animal Sci* 2013;58:71-8.
137. Galov A et al. High genetic diversity and possible evidence of a recent bottleneck in Adriatic bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*). *Mammalian Biol* 2011;76:339-44.
138. Kocijan I et al. Genetic diversity of Dinaric brown bears (*Ursus arctos*) in Croatia with implications for bear conservation in Europe. *Mammalian Biol* 2011;76:615-21.
139. Gomerčić T et al. High genetic variability of grey wolf (*Canis lupus* L.) population from Croatia as revealed by mitochondrial DNA control region sequences. *Zool Stud* 2010;49:6.
140. Fabbri E et al. Genetic structure of expanding wolf (*Canis lupus*) populations in Italy and Croatia, and the early steps of the recolonization of the Eastern Alps. *Mammalian Biol*, in press.
141. Arbanasić H et al. Diversity of equine major histocompatibility complex class II DRA locus in Posavina and Croatian Coldblood horse: a new polymorphism detected. *Ital J Anim Sci* 2009; 8:77-9.
142. Arbanasić H et al. Extensive polymorphism and evidence of selection pressure on major histocompatibility complex DLA-DRB1, DQA1 and DQB1 class II genes in Croatian grey wolves. *Tissue antigens* 2013; 81:19-27.
143. Arbanasić H et al. Extensive polymorphism of the major histocompatibility complex DRA gene in Balkan donkeys: perspectives on selection and genealogy. *Animal Genet* 2013 doi: 10.1111/age.12054