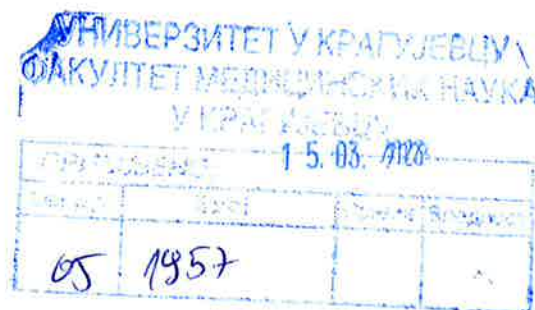


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 21.02.2023. године, одлуком број IV-03-72/22 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Испитивање утицаја стандардизованог екстракта ароније на морфолошке карактеристике јајника, хормонски и оксидациони статус код пацова са синдромом полицистичних јајника“ кандидата Јована Рудића, у следећем саставу:

1. др **Марина Томовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска технологија*, председник;
2. др **Александра Димитријевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан;
3. др **Саша Раичевић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета Црне Горе за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Јована Рудића и подноси Наставно-научном већу следећи

2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Јована Рудића под називом „Испитивање утицаја стандардизованог екстракта ароније на морфолошке карактеристике јајника, хормонски и оксидациони статус код пацова са синдромом полицистичних јајника“, урађена је под менторством доц. др Јоване Јоксимовић Јовић, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио релевантне информације које се односе на основне патофизиолошке механизме, клиничку презентацију и терапију синдрома

полицистичних јајника (*Polycystic ovary syndrome - PCOS*), као и недостатке актуелних терапијских протокола, дајући акценат на проналажење нових комплементарних приступа у третману *PCOS*, попут фитотерапије. Такође, изложени су најновији подаци који се тичу посредне улоге оксидационог стреса у настанку *PCOS*, као и до сада познати ефекти примене екстракта биљке *Aronia Melanocarpa L.* на смањење оксидационог стреса.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Циљ ове студије био је да се испитају морфолошке карактеристике јајника, хормонски и оксидациони статус код пацова којима је индукован синдром полицистичних јајника, као и ефекти примене метформина, стандардизованог екстракта ароније и комбинације ова два агенса на промене поменутих параметара.

Материјал и методе рада су прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је осмишљено као експериментална студија на животињама и анималном материјалу *in vivo*. У студију је било укључено 36 *W. albino* пацова, женског пола, иницијално подељених у 2 групе. Након индукције и потврде успешности индукције *PCOS*, животиње са *PCOS* су накнадно подељене у 4 групе, и третиране на следећи начин: физиолошки раствор, метформин (500 mg/kg дневно), стандардизовани екстракт ароније - СЕА (0.45 ml/kg) и метформин+СЕА (у наведеним дозама). Наведени третмани су спроведени гаважом, сваког дана, током 28 дана третмана. Током трајања протокола, вршиће се цитолошка анализа вагиналног бриса. Након 28 дана од индукције *PCOS*, животиње су бити жртвоване декапитацијом на гиљотини након анестезије (50 mg/kg кетаминa и 100 mg/kg ксилазина). Напосредно пре жртвовања, животињама је спроведен тест оралног оптерећења глукозом, као и ултразвучна анализа јајника. Након жртвовања, узорци крви и ткива јајника су узети за даље биохемијске и хистолошке анализе.

Резултати истраживања су систематично приказани табелама (укупно 2), и сликама (укупно 56). На основу изнетих резултата као кључни закључак намеће се да ефекат самостално примењеног СЕА није значајно утицао на ефекте МЕТ код *PCOS*, и да је потврђен синергистички ефекат ова два агенса у већини процењених карактеристика *PCOS*.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је објашњена анализа примене метформина и/или СЕА на морфолошке карактеристике јајника, хормонски и оксидациони статус код пацова којима је индукован синдром полицистичних јајника.

2.2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

PCOS представља хетерогени ендокринолошки поремећај који се најчешће јавља код жена у репродуктивном периоду. Подаци из литературе указују да је код жена у репродуктивној доби преваленца *PCOS* 15-25%, у зависности од примењених дијагностичких критеријума. Ротердамски критеријуми за дијагнозу *PCOS* подразумевају присуство 2 од 3 следећа ентитета: хиперандрогенизам, овулаторну дисфункцију и

ултрасонографски потврђено присуство цисти на јајнику. Иако је *PCOS* најчешћи узрок инфертилитета код жена, етиопатогенетски механизми још увек нису довољно расветљени. Студије показују постојање генетске компоненте у патогенези овог синдрома, која је потенцирана утицајем различитих фактора из околине. Основни ендокринолошки поремећај је повећана секреција или активност андрогена, док је инсулинска резистенција присутна код већег процента пацијената. Дисфункција хипоталамо-хипофизно-гонадалне осовине доводи до ановулације, поремећаја функције негативне повратне спреге естрогена и прогестерона, повећања секреције лутеинизирајућег хормона и смањења секреције фоликуло-стимулирајућег хормона. *PCOS* захвата бројне органске системе, што доводи до различитих компликација, укључујући менструалну дисфункцију, инфертилитет, хирзутизам, акне, гојазност, метаболички синдром. Обзиром на сложеност патогенезе и разноликост клиничке слике, обавезан је мултидисциплинарни приступ, мада се и поред бројних терапијских поступака не постижу задовољавајући резултати.

Повећан оксидациони стрес и инфламација ниског степена представљају неке од претпостављених патогенетских механизма у развоју синдрома полицистичних јајника. Метформин је широко заступљен у третману *PCOS*, иако је његова употреба често повезана са различитим гастроинтестиналним сметњама, што некада доводи до прекида терапије или смањења дозе лека. Механизам дејства метформина подразумева активацију аденозин монофосфатом активираних киназа (АМПК), уједно спречавајући оксидативно оштећење ћелије инхибицијом продукције реактивних кисеоничних врста од стране митохондрија.

Различити антиоксиданси могу имати користи у третману *PCOS*. Последњих деценија се све више користе алтернативни приступи у терапији *PCOS*, који најчешће подразумевају третман биљним препаратима који садрже активне фармаколошке агенсе који изражавају благотворно дејство на репродуктивни систем.

Aronia Melanocarpa L. је биљка из фамилије *Rosaceae* која води порекло из Северне Америке. У Европи се врло често користи у исхрани, као састојак сокова, вина, чајева, џемов и сличних намирница. Аронија представља један од најбогатијих извора полифенола међу воћем, са високим садржајем антоцијанина и флавоноида идентификованим као одговорним једињењима за терапеутски потенцијал. Ова биљка поседује доказани гастропротективни, хепатопротективни антипролиферативни и антиинфламаторни ефекат. Такође, подаци из литературе указују на антиоксидациони потенцијал ароније. Постоје подаци да антоцијанини могу да активирају АМПК, што може бити интересантно због сличности са ефектима метформина. Ипак, ефекат екстракта ове биљке до сада није испитиван на моделу индукованог *PCOS* код животиња.

2.3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*“ и „*KoBSON*“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*Aronia Melanocarpa*“, „*animal model*“, „*antioxidants*“,

„dehydroepiandrosterone“, „estrus“, „metformin“, „oxidative stress“, „polycystic ovary syndrome“, „rats“ и „testosterone“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Јована Рудића под називом „Испитивање утицаја стандардизованог екстракта ароније на морфолошке карактеристике јајника, хормонски и оксидациони статус код пацова са синдромом полицистичних јајника“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Јован Рудић је рођен 6.11.1969. године у Бијелом Пољу, Црна Гора. Основну и средњу школу завршио је у Бијелом Пољу. Медицински факултет завршио је у Београду. Специјализацију из гинекологије и акушерства завршио је у Београду 2004. године на ГАК Народни фронт. Ужу специјализацију из гинеколошке онкологије завршио је у Београду, на Институту за онкологију и радиологију Србије. Студент је Докторских академских студија, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Докторску дисертацију под називом „Испитивање утицаја стандардизованог екстракта ароније на морфолошке карактеристике јајника, хормонски и оксидациони статус код пацова са синдромом полицистичних јајника“ пријавио је 2020. године.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираним на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. Rudic J, Jakovljevic V, Jovic N, Nikolic M, Sretenovic J, Mitrovic S, Bolevich S, Bolevich S, Mitrovic M, Raicevic S, Andric K, Dimkic Milenkovic A, Rakic D, Joksimovic Jovic J. Antioxidative Effects of Standardized Aronia melanocarpa Extract on Reproductive and Metabolic Disturbances in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Antioxidants* (Basel). 2022 May 31;11(6):1099. **M21**
2. Joksimovic Jovic J, Sretenovic J, Jovic N, Rudic J, Zivkovic V, Srejavic I, Mihajlovic K, Dragicin N, Andjic M, Milinkovic M, Milosavljevic Z, Jakovljevic V. Cardiovascular Properties of the Androgen-Induced *PCOS* Model in Rats: The Role of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Aug 31;2021:8862878. **M21**
3. Joksimovic Jovic J, Jovic N, Sretenovic J, Zivkovic V, Nikolic M, Rudic J, Milošević V, Ristić N, Andric K, Dimkic Tomic T, Milicic B, Jakovljevic V. Normotensive rats with *PCOS* exhibit the hypertensive pattern: focus on oxidative stress. *Reproduction*. 2021 Dec 9;163(1):11-21. **M21**

2.5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Сprovedено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Јована Рудића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 111 страна и има 56 слика и 3 табеле. Поглавље Литература садржи 199 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Јована Рудића под називом „Испитивање утицаја стандардизованог екстракта ароније на морфолошке карактеристике јајника, хормонски и оксидациони статус код пацова са синдромом полицистичних јајника“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

- САЕ примењен самостално или у комбинацији са МЕТ био је у стању да ублажи репродуктивне и метаболичке поремећаје у моделу *PCOS* пацова изазваног ДНЕА.
- Ефекат самостално примењеног САЕ није значајно утицао на ефекте МЕТ код *PCOS*.
- Потврђен је синергистички ефекат ова СЕА и МЕТ у већини процењених карактеристика *PCOS*.
- Модел *PCOS* код постпуберталних пацова изазван петонедељном применом ДНЕА довео је до поремећаја еструсног циклуса, повећања нивоа тестостерона у серуму, дистичне морфологије јајника уз повећање прооксидативних молекула и смањење капацитета антиоксидативне заштите.
- Третман МЕТ, СЕА и њиховом комбинацијом је имао исте ефекте у смањењу телесне масе на крају експерименталног протокола.
- Третман МЕТ, СЕА и њиховом комбинацијом је имао исте ефекте у регулацији еструсног циклуса.
- Третман МЕТ, СЕА и њиховом комбинацијом је имао исте ефекте на побољшање липидног статуса.
- Третман комбинацијом МЕТ и СЕА је имао супериорније ефекте у регулацији гликемије и инсулинемије у односу на самостално примењене третмане.
- Третман МЕТ, СЕА и њиховом комбинацијом је имао исте ефекте у регулацији нивоа тестостеронам естрадиола и прогестерона.
- Третман комбинацијом МЕТ и СЕА је имао супериорније ефекте у регулацији нивоа ЛН и АМН у односу на самостално примењене третмане.
- Третман комбинацијом МЕТ и СЕА је имао исте ефекте у регулацији нивоа АМН у ткиву јајника у односу на самостално примењене третмане.
- Третман МЕТ, СЕА и њиховом комбинацијом је имао исте ефекте у регулацији нивоа прооксидантних параметара у крви.

- САЕ (самостално или у комбинацији са МЕТ) је повећао активност САТ, док је третман МЕТ самостално повећао активност SOD. Сва три третмана су повећала ниво GSH.
- Третман комбинацијом МЕТ и СЕА је имао супериорније ефекте у регулацији активности САТ у ткиву јајника у односу на самостално примењене третмане, док су ефекти на остале параметре ОС у ткиву јајника били слични након примењених третмана.
- САЕ (самостално или у комбинацији са МЕТ) је имала ефекта на смањење волумена јајника.
- Третман комбинацијом МЕТ и СЕА је имао супериорније ефекте у регулацији дебљине ендометријума у односу на самостално примењене третмане.
- Третман МЕТ и СЕА, самостално и у комбинацији, довео је до повећања имунореактивности фосфорилисане АМПК у односу на *PCOS* групу.

2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати могу послужити као основа за даља клиничка испитивања у вези са применом САЕ код жена са *PCOS* како би се проценио посебан допринос овог екстракта репродуктивним и метаболичким профилима у овој популацији пацијената, посебно код оних са гојазним фенотипом *PCOS*.

2.8. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M21).

1. **Rudic J, Jakovljevic V, Jovic N, Nikolic M, Sretenovic J, Mitrovic S, Bolevich S, Bolevich S, Mitrovic M, Raicevic S, Andric K, Dimkic Milenkovic A, Rakic D, Joksimovic Jovic J.** Antioxidative Effects of Standardized Aronia melanocarpa Extract on Reproductive and Metabolic Disturbances in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Antioxidants* (Basel). 2022 May 31;11(6):1099. **M21**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Јована Рудића под називом „Испитивање утицаја стандардизованог екстракта ароније на морфолошке карактеристике јајника, хормонски и оксидациони статус код пацова са синдромом полицистичних јајника“, сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Јована Рудића, урађена под менторством доц. др Јоване Јоксимовић Јовић, представља оригинални научни допринос разумевању ефеката примене метформина и стандардизованог екстракта ароније на морфолошке карактеристике јајника, хормонски и оксидациони статус код пацова са синдромом полицистичних јајника.

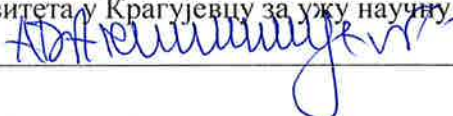
Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Испитивање утицаја стандардизованог екстракта ароније на морфолошке карактеристике јајника, хормонски и оксидациони статус код пацова са синдромом полицистичних јајника“, кандидата Јована Рудића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:


др Марина Томовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска технологија*, председник



др Александра Димитријевић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан



др Саша Раичевић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета Црне Горе за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан



У Крагујевцу, фебруар 2023. године