

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

15.03.2023	
05. 1959	

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-72/23 од 21.02.2023. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата Дејане Ракић и предложеног ментора за израду докторске дисертације под називом:

„Испитивање утицаја примене емпаглифлозина на репродуктивне и метаболичке карактеристике синдрома полицистичних јајника код пацова“

Чланови испитне комисије су:

1. др Александра Димитријевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, председник;
2. др Петар Арсенијевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан;
3. др Марија Стојановић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан.

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

## **2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

### **2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације**

Најчешћи ендокринолошки поремећај код жена репродуктивне доби је синдром полицистичних јајника (*PCOS*). Етиопатогенетски механизми *PCOS*, као и специфични терапијски поступци још увек нису потпуно дефинисани. Повећање оксидационог стреса и инфламације лежи у основи молекулских механизма патогенезе *PCOS*. *PCOS* пацијенти имају гојазност, инсулинску резистенцију, и веће шансе да добију метаболички синдром или шећерну болест. *SGLT2* су котранспортери натријума и глукозе, експримирани у проксималним тубулима бубрега. Лекови који инхибирају овај котранспорт, *SGLT2* инхибитори (*Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors - SGLT2i*), као што је емпаглифлозин (ЕМПА), доводе до смањења реасорпције глукозе, смањења укупних калорија, као и телесне масе. Показано је да примена *SGLT2i* може побољшати сензитивност ткива на дејство инсулина и имати корисно дејство на *PCOS*, иако су резултати досадашњих студија опречни.

Студија би обухватила 42 пацова женског пола, старости 6 недеља. *PCOS* би био индукован применом естрадиол-валерата и исхраном богатом мастима. Након индукције *PCOS*, животиње би биле подвргнуте третману различитим дозама ЕМПА, као и третману метформином у трајању од 4 недеље. Животињама ће бити спроведена ултразвучна анализа јајника, мерење артеријског крвног притиска, орални тест оптерећења глукозом. Након жртвовања, спровешће се биохемијске анализе крви и ткива јајника, хистолошка анализа јајника, утеруса, као и периоваријалног и супкутаног масног ткива.

Ова студија ће омогућити бољи увид у дејство које ЕМПА примењен у различитим дозама остварује на ендокринолошке, метаболичке и репродуктивне карактеристике *PCOS*.

Значај ове студије се огледа у расветљавању патогенетских механизма *PCOS*, као и потенцијалном терапијском ефекту ЕМПА, у односу на метформин, као и дефинисања дозе која може остварити најбољи ефекат на репродуктивне и метаболичке карактеристике *PCOS*.

### **2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада**

Очекује се да употреба ЕМПА доведе до побољшања хормонског и липидног статуса, гликорегулације, системског оксидационог статуса, оксидационог статуса на нивоу јајника, морфолошких карактеристика јајника, утеруса и масног ткива, као и вредности крвног притиска код животиња којима је индукован *PCOS*. Ова студија ће омогућити бољи увид у дејство које ЕМПА примењен у различитим дозама остварује на ендокринолошке, метаболичке и репродуктивне карактеристике *PCOS*. Значај ове студије се огледа у

расветљавању патогенетских механизма *PCOS*, као и потенцијалном терапијском ефекту емпаглифозина, у односу на метформин, као и дефинисања дозе која може остварити најбољи терапеутски ефекат. Значај овог истраживања јесте и потенцијални аспект за даља истраживања у клиничким студијама.

### 2.3. Наслов, циљеви и хипотезе докторске дисертације

**Наслов:** Испитивање утицаја примене емпаглифозина на репродуктивне и метаболичке карактеристике синдрома полицистичних јајника код пацова

#### **Циљеви:**

- Испитати да ли примена ЕМПА доводи до промена хормонског статуса на моделу *PCOS* код пацова.
- Испитати да ли примена ЕМПА доводи до промена гликорегулације на моделу *PCOS* код пацова.
- Испитати да ли примена ЕМПА доводи до промена вредности крвног притиска на моделу *PCOS* код пацова.
- Испитати да ли примена ЕМПА доводи до промена липидног статуса на моделу *PCOS* код пацова.
- Испитати да ли примена ЕМПА доводи до промена системског оксидационог статуса и оксидационог статуса на нивоу јајника на моделу *PCOS* код пацова.
- Испитати да ли примена ЕМПА доводи до промена морфолошких карактеристика јајника, утеруса и масног ткива на моделу *PCOS* код пацова.
- Упоредити ефекте примене ЕМПА са ефектима метформина на карактеристике *PCOS* код пацова.

#### **Хипотезе:**

- Примена ЕМПА доводи до промена хормонског статуса на моделу *PCOS* код пацова.
- Примена ЕМПА доводи до промена гликорегулације на моделу *PCOS* код пацова.
- Примена ЕМПА доводи до промена вредности крвног притиска на моделу *PCOS* код пацова.
- Примена ЕМПА доводи до промена липидног статуса на моделу *PCOS* код пацова.
- Примена ЕМПА доводи до промена системског оксидационог статуса и оксидационог статуса на нивоу јајника на моделу *PCOS* код пацова.
- Примена ЕМПА доводи до промена морфолошких карактеристика јајника, утеруса и масног ткива на моделу *PCOS* код пацова.
- Ефекти примене ЕМПА су бољи од ефектата које остварује метформин на карактеристике *PCOS* код пацова

## 2.4. Методе истраживања

### 2.4.1. Врста студије

Хронична, експериментална студија на материјалу анималног порекла *in vivo*.

### 2.4.2. Популација која се истражује

Експерименти ће се спровести у складу са одредбама Етичког комитета Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за употребу животиња у експериментима. Истраживање ће се спровести на 42 пацова (контролна група - 6 животиња и *PCOS* група - 36 животиња), Wistar albino соја, женског пола, старости 6 недеља, просечне телесне масе 150-170 g). Животиње ће боравити (3 животиње по кавезу) у контролисаним условима околине (температура -  $23 \pm 1$  °C, циклус светло/мрак - 12/12h) уз неограничен приступ храни и води током трајања протокола.

Све експерименталне процедуре ће се радити у складу са прописаним актима (EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes 86/609/ЕЕС) и принципима етичности.

Животиње ће бити сврстане у 2 велике групе: контролна група (n=6) и *PCOS* (n=36).

Након потврде индукције *PCOS*, 30 животиња из *PCOS* групе биће подељене у 5 група:

Група 1 - *PCOS* + физиолошки раствор (n=6)

Група 2 - *PCOS* + емпаглифозин, 5 mg/kg ТМ, дневно, током 4 недеље (n=6)

Група 3 - *PCOS* + емпаглифозин, 15 mg/kg ТМ, дневно, током 4 недеље (n=6)

Група 4 - *PCOS* + емпаглифозин, 45 mg/kg ТМ, дневно, током 4 недеље (n=6)

Група 5 - *PCOS* + метформин, 500 mg/kg ТМ, дневно, током 4 недеље (n=6)

### 2.4.3. Узорковање

#### Индукција *PCOS* код пацова

Женке које имају уредан еструсни циклус ће бити подељене у 2 групе. Прва група (контролна група, n=6) ће примити маслиново уље (растварач, у истој запремини као и *PCOS* група), супкутано, једнократно. Друга група (*PCOS* група, n=36) бити примити естрадиол-валерат (4 mg у 0.4 ml маслиновог уља) уз режим исхране богате мастима (12, 13). Овај комбиновани третман ће појачати метаболичке ефекте хормонски изазваних промена у циљу репродукције *PCOS* модела који имитира гојазни фенотип *PCOS* у хуманој популацији. Ради потврде *PCOS*, 6 животиња из контролне групе, као и 6 животиња из *PCOS* групе ће бити жртвовно декапитацијом на гиљотини након анестезије (50 mg/kg кетамина и 100 mg/kg ксилазина). Биохемијске и хистолошке анализе ће бити спроведене у циљу потврде индукције *PCOS* код пацова (очекује се хиперандрогенемија, појава цисти на јајнику, одсуство жутих тела). Цитолошки преглед вагиналног бриса биће вршен 12 дана пре потврде модела, као и током последњих 12 дана третмана *SGLT2i*, у циљу идентификације фазе еструсног циклуса (очекује се перзистентна вагинална корнификација – еструс фаза циклуса). Животиње из контролне групе ће бити жртвоване у

еструс фази циклуса, ради елиминације утицаја фазе циклуса на параметре од интереса. Након потврде индукције *PCOS*, пацови из *PCOS* групе ће бити сврстани у 5 група (6 животиња по групи) и третирани на следећи начин: физиолошки раствор, ЕМПА у дози 5 mg/kg ТМ, ЕМПА у дози 15 mg/kg ТМ, ЕМПА у дози 45 mg/kg ТМ, метформин у дози 500 mg/kg ТМ. Наведени третмани биће спроведени гаважом, сваког дана, током 28 дана третмана. Дозе естрадиол-валерата (12), емпаглифозина (7) и метформина (14) су изабране на основу података из литературе.

Након 28 дана од индукције *PCOS*, животиње ће бити жртвоване декапитацијом на гиљотини након анестезије (50 mg/kg кетамина и 100 mg/kg ксилазина) а узорци крви и ткива биће узети за даљу анализу.

#### **2.4.4. Варијабле које се мере у студији**

##### **Антропометријски параметри**

Телесна маса животиња биће мерена на почетку протокола, након индукције *PCOS*, као и два пута недељно током третмана *SGLT2i*, у циљу прерачунавања дозе, и након завршеног третмана *SGLT2i*, непосредно пре жртвовања.

##### **Еструсни циклус**

Еструсни циклус ће бити праћен током последњих 12 дана индукције *PCOS* модела, као и последњих 12 дана третмана *SGLT2i*.

##### **Метода мерења артеријског крвног притиска пацова**

Крвни притисак ће бити мерен методом репне плетизмографије, на крају експерименталног протокола. Неинвазивна метода мерења крвног притиска помоћу методе BP система (Rat Tail Cuff Method Blood Pressure Systems (MRBP-R), ИТC Life Science Inc. USA) омогућава прецизно мерење систолног, дијастолног, средњег артеријског притиска и срчаног пулса помоћу специјалног сензора за детектовање промена притиска волумена унутар крвног суда (VPR sensor).

##### **Ултразвуча анализа јајника**

Након завршеног експерименталног протокола, животиње ће бити подвргнуте ултразвучној анализи јајника уз коришћење Hewlett-Packard Sonos 5500 (Andover, MA, USA) апарата помоћу линеарне сонде пробојности 15.0 MHz. Ултразвучна анализа ће бити вршена након примене адекватне анестезије (50 mg/kg кетамина и 100 mg/kg ксилазина). Трансабдоминалним приступом, у В моду, на основу топографских локализација (испод претходно визуализованих бубрега) и ехогених карактеристика биће вршено мерење оба јајника у три димензије, као и следствено рачунање волумена. Анализу ће увек вршити исти истраживач.

### **Орални тест оптерећења глюкозом (ОГТТ)**

Дан пре жртвовања, након ноћног гладовања, животињама ће бити урађен ОГТТ. Након одређивања вредности гликемије наше, животињама ће гаважом бити администрирано 2g/kg глюкозе, а узорци крви за гликемију биће узимани након 30, 60, и 120 минута. Гликемија ће бити одређивана помоћу апарата Accu-Chek Performa (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA), уз коришћење адекватних трачица, након пункције репне вене.

### **Биохемијски параметари**

Након декапитације, крв ће бити прикупљена у адекватне епрувете у циљу добијања плазме/серума, центрифугирана на 3000 обртаја, а узорци плазме/серума и лизата еритроцита ће бити складиштени на -20°C до тренутка када ће бити анализирани. Из серума ће бити одређене вредности триглицерида, укупног холестерола, LDL и HDL холестерола стандардним биохемијским методама. Нивои тестостерона, естрадиола, прогестерона, фоликулостимулирајућег и лутеинизирајућег хормона, као и инсулина биће анализирани из узорака серума ELISA методом уз коришћење комерцијалних реагенаса. Из плазме и лизата еритроцита ће се одређивати вредности параметара антиоксидационог система заштите, као и про-оксиданаса: индекс липидне пероксидације мерен као TBARS, азот моноксид у форми нитрита ( $\text{NO}_2^-$ ), супероксид анијон радикал ( $\text{O}_2^-$ ) и водоник пероксид ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), каталаза (CAT), супероксид дисмутаза (SOD) и редуковани глутатион (GSH). Десни јајник ће бити хомогенизован у хладном PBS-у (у односу 1/10 масе и запремине), центрифугиран на 3000 обртаја, на 4°C, а супернатант ће бити прикупљен за даљу анализу. Из хомогената ткива јајника биће одређивани нивои TBARS, CAT, SOD и GSH.

### **Хистолошка анализа органа**

Леви јајник, утерус, периоваријално и супкутано масно ткиво биће изоловани, измерени и фиксирани у 4% формалдехиду на собној температури. Након фиксације узорци ткива ће бити дехидратисани кроз серију алкохола растуће концентрације (50, 70, 96 и 100%), просветљени у ксилолу и укалупљени у парапласту. Попречни серијски пресеци ткива јајника, дебљине 5 микрометара, биће сечени на ротационом микротому. Након сушења, ткивни пресеци ће бити депарафисани у ксилолу, и рехидратисани у опадајућим концентрацијама алкохола (100, 96, 70, 50%), испрани у води а потом обојени хематоксилином по Мауер-у и 2% раствором еозина. Након бојења, пресеци ће бити монтирани DPX-ом и покривени покровним стаклом.

Морфометријска анализа јајника, утеруса и масног ткива биће спроведена анализом пресека бојених хематоксилином и еозином. На пресецима ткива јајника биће извршена квантификација примарних, секундарних, терцијарних, атретичних и цистичних фоликула, као броја жутих тела уз коришћење светлосног микроскопа (Olympus BX51). Такође, морфометријска анализа утеруса (дебљина ендометријума, висина луминалног епитела) и масног ткива (површина и дијаметар адипоцита) биће спроведена анализом пресека бојених хематоксилином и еозином уз коришћење одговарајућег софтвера (Axiovision software, Zeiss).

#### 2.4.5. Снага студије и величине узорка

Прорачун величине узорка је извршен на основу резултата претходно објављене студије у којој је праћен утицај хидроалкохолног екстракта *Citrullus colocynthis* на морфолошке карактеристике јајника и хормонски статус код пацова којима је *PCOS* индукован применом естрадиол-валерата. За прорачун је коришћен Т-тест за независне узорке, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0.05 и снаге студије 0.8 (бета грешка 0.2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма (*G\*Power*). Узимањем у обзир резултате наведене студије, укупан студијски узорак је прорачунат на 42 (6 животиња по групи).

#### 2.4.6. Статистичка анализа

Подаци о основним карактеристикама експерименталних животиња биће обрађени и приказани методама дескриптивне статистике. За континуалне варијабле користиће се средња вредност  $\pm$  стандардна девијација, минимум и максимум уколико подаци прате нормалну расподелу, односно медијана и перцентили уколико подаци не прате нормалну расподелу, док ће за категоријске варијабле бити приказана учесталост (проценти). Након провере нормалности расподеле података за континуалне варијабле, за процену утицаја независних варијабли на посматрани исход користиће се одговарајући параметарски или непараметарски тестови (*ANOVA* или *Kruskal Wallis* тест, уз одговарајућу пост-хок анализу). За процену значајности разлике у учесталости код категоријских варијабли користиће се Хи-квадрат тест, док ће се у случају мале учесталости појединих категорија користити Фишеров тест. Вредност  $p < 0.05$  ће се сматрати статистички значајном, а интервал поверења за све тестове ће бити 95%. За одређивање јачине повезаности варијабли користиће се одговарајући коефицијент корелације (*Пирсонов* или *Спирманов*) зависно од тога да ли подаци прате нормалну расподелу. Добијени резултати ће бити груписани и приказани, табеларно и графички. Сви подаци ће се анализирати коришћењем статистичког програма *IBM statistics SPSS* верзија 20.

#### 2.5. Значај истраживања за развој науке

Очекује се да употреба ЕМПА доведе до побољшања хормонског и липидног статуса, гликорегулације, системског оксидационог статуса, оксидационог статуса на нивоу јајника, морфолошких карактеристика јајника, утеруса и масног ткива, као и вредности крвног притиска код животиња којима је индукован *PCOS*. Ова студија ће омогућити бољи увид у дејство које ЕМПА примењен у различитим дозама остварује на ендокринолошке, метаболичке и репродуктивне карактеристике *PCOS*. Значај ове студије се огледа у расветљавању патогенетских механизма *PCOS*, као и потенцијалном терапијском ефекту емпаглифозина, у односу на метформин, као и дефинисања дозе која може остварити

најбољи терапеутски ефекат. Значај овог истраживања јесте и потенцијални аспект за даља истраживања у клиничким студијама.

## 2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Употреба *SGLT2i*, као што је ЕМПА, би могла отворити нови терапијски приступ за лечење и *PCOS* и повезаних метаболичких последица. Претходно публиковани резултати истраживања говоре у прилог корисном дејству *SGLT2i* на антропометријске, метаболичке, и хормонске параметре код *PCOS* пацијената и у анималном моделу *PCOS*. С обзиром на велику учесталост *PCOS* у популацији жена репродуктивне доби, а уједно и недовољно ефикасних терапијских смерница које би циљано деловале на патогенезу *PCOS* и смањиле учесталост појаве компликација, сматра се да је од интереса испитати и идентификовати ефекте примене ЕМПА на репродуктивне и метаболичке карактеристике *PCOS*. Студија би обухватила испитивање ефеката три различите дозе ЕМПА, као и метформина на различите параметре, од којих се посебно издваја хистолошка анализа јајника, која до сада није спроведена у анималним експерименталним протоколима након примене ЕМПА у моделу *PCOS*, чиме се потенцира оригиналност идеје.

## 2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата

Дејана Ракић, сарадник у настави Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, звање доктора медицине стиче 2019. године. Своју академску каријеру започиње 2020. године у звању истраживач приправник за ужу научну област Гинекологија и акушерство. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписује школске 2019/2020 године, смер Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Као студент друге године докторских академских студија полаже усмени докторски испит са оценом 10. Специјалистичке студије из Гинекологије и акушерства уписује 2021. године. Наставу из Гинекологије и акушерства држи на интегрисаним академским студијама медицине и основним струковним студијама Факултета медицинских наука у Крагујевцу. Учесник је бројних конгреса и скупова са интернационалним учешћем. Тренутно је ангажована више иптерних Јуниор Пројеката Факултета медицинских наука. Дејана Ракић је аутор и коаутор бројних публикација објављених у престижним међународним научним часописима из области гинекологије и акушерства, као и физиологије и патофизиологије са посебним освртом на оксидациони стрес.

Као први аутор објавила један рад у целини у часопису категорије М51, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације:

1. **Rakic D**, Jovic N, Bicanin Ilic M, Dimitrijevic A, Djordjevic O, Vulovic T, Andric K, Jakovljevic V, Joksimovic Jovic J. Challenges in establishing the relevant model of polycystic



ovary syndrome in rats – a mini review. Ser J Exp Clin Res. 2021. doi: 10.2478/sjecr-2021-0034. M51

### 3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се доц. др Јована Јоксимовић Јовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија. Предложени ментор испуњава све услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

#### 3.1. Компетентност ментора

Доц. др Јована Јоксимовић Јовић

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;11(6):1099.
2. **Joksimovic Jovic J**, Jovic N, Sretenovic J, Zivkovic V, Nikolic M, Rudic J, Milosevic V, Ristic N, Andric K, Dimkic Tomic T, Milicic B, Jakovljevic V. Normotensive rats with *PCOS* exhibit the hypertensive pattern: focus on oxidative stress. *Reproduction*. 2021:REP-21-0219.R2.
3. **Joksimovic Jovic J**, Sretenovic J, Jovic N, Rudic J, Zivkovic V, Srejovic I, Mihajlovic K, Draginic 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;2021:8862878.
4. Nikolic M, Zivkovic V, **Joksimovic Jovic J**, Sretenovic J, Davidovic G, Simovic S, Djokovic D, Muric N, Bolevich S, Jakovljevic V. SGLT2 inhibitors: a focus on cardiac benefits and potential mechanisms. *Heart Fail Rev*. 2021 Feb 3. doi: 10.1007/s10741-021-10079-9.
5. Sretenovic J, **Joksimovic Jovic J**, Srejovic I, Zivkovic V, Mihajlovic K, Labudovic-Borovic M, Trifunovic S, Milosevic V, Lazic D, Bolevich S, Jakovljevic V, Milosavljevic Z. Morphometric analysis and redox state of the testicles in nandrolone decanoate and swimming treated adult male rats. *Basic Clin Androl*. 2021;31(1):17.

#### 4. Научна област дисертације

Медицина.

Предмет истраживања се односи на испитивање ефеката примене емпаглифлозина у три различите дозе на репродуктивне и метаболичке карактеристике синдрома полицистичних јајника код пацова. Предлог докторске дисертације обухвата обе наведене

уже научне области. Предмет истраживања, циљ, постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању међусобно су усклађени, а предложени ментор има научне компетенције подударне са предметом истраживања.

#### **5. Научна област чланова комисије**

1. **др Александра Димитријевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, председник;
2. **др Петар Арсенијевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан;
3. **др Марија Стојановић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан.

Сви предложени чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Дејане Ракић имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

### Закључак и предлог комисије

На основу увида у резултате досадашњег научно-истраживачког рада Дејане Ракић, комисија закључује да кандидат испуњава услове да приступи изради докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Дејане Ракић под називом: „Испитивање утицаја примене емпаглифлозина на репродуктивне и метаболичке карактеристике синдрома полицистичних јајника код пацова“ и одобри њену израду.

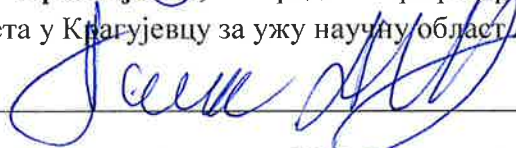
#### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. др **Александра Димитријевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, председник



---

2. др **Петар Арсенијевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан



---

3. др **Марија Стојановић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан



---

У Крагујевцу, фебруар 2023. године