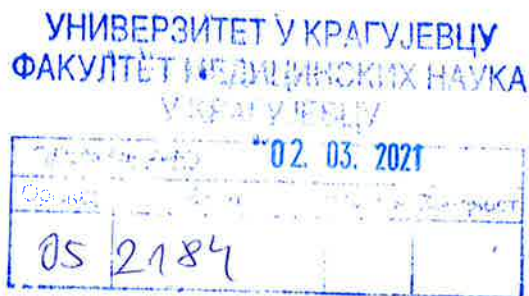


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-90/26 од 10.02.2021. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Душана Симића** под називом:

**„Утицај инозитола на ендокрино-метаболички профил и редокс статус  
пацијенткиња са синдромом полицистичних јајника“**

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Душан Ђурић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, председник;
2. **Доц. др Горан Бабић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан;
3. **Проф. др Ненад Стојиљковић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Физиологија*, члан.

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

## ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Душан Симић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

### 2.1. Кратка биографија кандидата

Рођена 1974. године у Нишу, Србија. Након завршене средње школе уписује основне а затим и специјалистичке студије на Медицинском факултету у Нишу чиме стиче звање специјалиста гинекологије и акушерства. Студент је треће године Докторских академских студија на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Полазник многих стручних едукација и курсева из области гинекологије. Тренутно запослен као лекар специјалиста гинекологије и акушерства у Дому здравља Ниш.

### 2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

**Наслов:** „Утицај инозитола на ендокрино-метаболички профил и редокс статус пацијенткиња са синдромом полицистичних јајника“

**Предмет:** Испитати потенцијалну улогу Д-хиро-инозитола у регулисању оваријалне функције жена са PCOS-ом. Посебан акценат овог истраживања биће на испитивању утицаја тромесечне суплементације Д-хиро-инозитолом на ендокринолошки и метаболички профил пацијенткиња са синдромом полицистичних јајника, као и на промене системског редокс статуса.

Очекује се да ће хронична примена Д-хиро-инозитол у трајању од три месеца значајно стабилизovati хормонски статус жена са поцистичним јајницима, као и да значајно утицати на телесну тежину, крвни притисак и ниво глукозе и инсулина у смислу смањења инсулинске резистенције.

Добијени резултати ће послужити бољем сагледавању ефекта Д-хиро-инозитола на функцију оваријума код жена а узимајући у обзир ендокрино-метаболичке и антропометријске карактеристике испитаника. Поред тога, анализираће се и потенцијални

механизми који посредују у оштећењу и опоравку оваријалне функције код жена, са посебним акцентом на улогу оксидационог стреса у синдрому полицистичних јајника пре и после третмана Д-хиро-инозитолом.

### 2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Душан Симић, је објавио рад у целини у часопису категорије M51, у коме је први аутор, чиме је стекао услов за пријаву теме докторске дисертације.

**Simic D**, Stefanovic K, Djuric D, Nikolic Turnic T. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation and Treatment. A mini-review article. Ser J Exp Clin Res. 2020; doi: 10.2478/sjecr-2020-0053. M51

### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Полицистични оваријални синдром (енг. PCOS, Polycystic Ovarial Syndrome), глобално се може сматрати ендокрино-метаболичким синдромом. PCOS су оригинално описали *Stein и Leventhal* давне 1935. године на основу клиничке презентације код седам жена, као обољење које карактеришу увећани јајници, хирзутизам, хронична ановулација и гојазност. Сада се зна да су основне клиничке манифестације PCOS: полицистично измењени јајници, хирзутизам, хиперандрогенемија, поремећај менструалних циклуса и овулације. Све наведене карактеристике се у сваком појединачном случају испољавају на различити начин што утиче на постојање изузетно велике фенотипске варијабилности у испољавању овог синдрома, а истовремено је и разлог због чега се овај поремећај дефинише као синдром, а не болест. Такође, фенотипска експресија синдрома варира са старењем али и у одређеним животним периодима када се под утицајем спољашњих фактора може мењати (нпр. дијетом регулисана телесна тежина може довести до “ремисије” тј, мировања болести). Иницијално је сматрано да су једине последице које PCOS носи репродуктивне и то: инфертилитет, оваријални хиперстимулациони синдром током терапије инфертилитета, а током гравидитета гестацијски дијабетес, прееклампсија

и превремени порођај. Међутим, након открића инсулинске резистенције и чињенице да се она често јавља у PCOS, овај синдром је препознат као мултисистемска ендокринопатија. Добијени резултати ће проценити терапијски ефекат инозитола на функцију оваријума, узимајући у обзир ендокрино-метаболичке и антропометријске карактеристике. Поред тога, анализираће се и потенцијални механизми који посредују у оштећењу и опоравку оваријалне функције у жена са PCOS-ом, са посебним акцентом на улогу оксидационог стреса у синдрому полицистичних јајника.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања се огледа у потенцијално новим сазнањима о утицају примене инозитола као потенцијалног терапијског средства код жена са полицистичним оваријалним синдромом.

Циљ ове студије је испитати потенцијалну улогу инозитола у регулисању оваријалне функције жена са PCOS-ом. Испитиваће се улога инозитола на ендокрини и метаболички профил ових пацијенткиња након тромесечне, и утицај Д-хиро-инозитола на системски редокс статус жена са *PCOS-ом*. У складу са овим општим циљем постављени су и следећи специфични циљеви:

1. Испитати утицај инозитола на ниво глукозе, инсулина, LH, FSH, пролактин и тестостерон;
2. Испитати утицај инозитола на крвни притисак, OGTT тест и ултразвучни налаз на оваријумима након тромесечне терапије у жена са PCOS-ом;
3. Испитати утицај инозитола на индекс телесне масе (BMI) и функционални статус односно клиничку симптоматологију након тромесечне терапије у жена са PCOS-ом;
4. Испитати утицај инозитола на маркере оксидационог стреса (супероксид ањон радикал ( $O_2^-$ ), водоник пероксид ( $H_2O_2$ ), нитрите ( $NO_2^-$ ) и индекс липидне пероксидације (TBARS) као и на ензиме антиоксидативне заштите (каталаза (CAT), супероксид дисмутаза (SOD) и редуковани глутатион (GSH)).

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Патофизиолошки аспекти полицистичног синдрома још увек нису сасвим јасни. Данас постоје три теорије о патогенези PCOS 1) теорија поремећене стероидогенезе у јајницима, 2) теорија инсулинске резистенције и 3) теорија хипоталамо-хипофизне осовине. Претходна сазнања говоре у прилог томе да овај синдром може имати генетску компоненту настанка, као и да присуство егзогених фактора попут гојазности, могу имати кључну улогу. Показано је да се у тека ћелијама јајника жена са PCOS налазе 20 пута веће концентрације андростенедиона него у здравих жена, а такође су повећане и концентрације 17 $\alpha$ -хидроксипрогестерона (17ОНР) и прогестерона. Ова локална оваријална хиперандрогенемија је последица повећане транскрипције гена који кодирају стероидне ензиме цитохром П450-11А1, цитохром П450-17 $\alpha$ хидроксилазу и 17, 20 лиазу и 3 $\beta$ -HSD у тека ћелијама полицистичних јајника. Цитохром П450-17 $\alpha$ -хидроксилаза је кључан ензим за производњу андрогена и у јајницима и у надбубрежним жлездама. Повећана продукција андрогена у тека ћелијама полицистичних јајника постоји и у случају ановулаторних и овулаторних циклуса, па самим тим не може бити једини узрок ановулације. Такође, вишак андрогена као и повишене вредности LH се среће код гојазних и нормално ухрањених али је присутан код жена са PCOS који доводи до већег лучења инсулина, а који до сада није укључиван у патогенезу. Имајући у виду да су тека ћелије јајника инсулин-сензитивне, јасно да је овим настаје зачаран круг у коме повећана продукција андрогена из јајника потенцира развој гојазности. Сви ови процеси са инсулинском резистенцијом у средишту доводе до полицистичног изгледа јајника.

Терапија PCOS-а захтева примену лекова који повећавају осетљивост ткива на инсулин (смањење инсулинске резистенције – *insulin sensitive agents*). У зависности од клиничке манифестације болести и репродуктивног статуса, савремени терапијски протоколи лечења PCOS-а су различити. То може бити модификација животног стила, орална хормонска контрацепција протоколи индукције овулације, блокаде јајника хипокампаљним сигнаlima, примена лептина или лечење инозитолом. Већина терапијских протокола ефикасна је у лечењу само појединих симптома док у лечењу других нема ефекта. Претходне студије показују значајну улогу Д-хиро-инозитола у лечењу PCOS-ом.

Клиничка истраживања у жена са PCOS-ом чији је индекс телесне масе нижи од  $26\text{kg/m}^2$ , показала су да инозитол смањује ниво инсулина у циркулацији, смањује андрогене у серуму и регулише неке метаболичке поремећаје (повишен крвни притисак и хипертриглицеридемију).

Студија која је испитивала ефикасност примене инозитола у дози од 500 mg дневно код пацијенткиња са прекомерном телесном тежином ( $\text{BMI}>26$ ) на регулацију нивоа хормона и метаболичких параметара, показала је значајно снижавање нивоа: LH, LH/FSH односа, андростенедиона, тестостерона, базног инсулина, однос глукозе и инсулина наташте, телесне тежине. Ниво инсулина у току OGTT-а, такође, је значајно побољшан, у смислу AUC (*Area Under Curve*) инсулина и максимума одговора на инсулин. Ове промене су биле присутне у целој студијској групи, али посебно код пацијенткиња са породичном анамнезом дијабетеса. Коначно, LH одговор у току GnRH теста, такође, је смањен после лечења инозитолом. Хипотезе наше студије су да примена инозитола може бити ефикасна: повећава осетљивост на инсулин и побољшава хормонски профил у гојазних жена са PCOS-ом, посебно у популацији са хиперинсулинемијом и PCOS-ом али и породичном анамнезом за дијабетес.

## 2.7. Методе истраживања

### 2.7.1. Врста студије

Проспективна интервенцијска мултицентрична студија.

### 2.7.2. Популација која се истражује

Истраживањем ће бити обухваћена популација од најмање 30 особа женског пола којима је дијагностикован PCOS (*Rotterdam criteria*) (10) и којима ће се ординирати Д-хиро-инозитолом у трајању од три месеца у дози од 500 mg једном дневно ради побољшања оваријалне функције. Истраживање ће се изводити у Заводу за здравствену заштиту жена, Дома здравља у Нишу и Факултету медицинских наука у периоду од почетка 2020 године до краја 2022. године. Истраживање ће се спровести уз релевантне директиве у области етике клиничког истраживања: Добра клиничка пракса, Хелсиншка декларација и одобрење Етичке комисије установе у којој се спроводи. Добровољни писани и информисани пристанак биће обезбеђен од сваког испитаника пре укључивања у студију. Након уласка у студију испитанице ће попуњавати посебно дизајниран упитник који ће садржати податке о старосној доби, антропометријским карактеристикама, начину живота, репродуктивном статусу и хроничним болестима за који је обезбеђена лиценца за употребу у истраживачке сврхе.

### 2.7.3. Узорковање

На основу врсте третмана, све пацијенткиње биће рандомизовано подељене у две групе (минимум 30 испитаница по групи):

1. Контролна група, PCOS група пацијенткиња без примене Д-хиро-инозитола инозитола;
2. Експериментална група, PCOS група пацијенткиња уз примену Д-хиро-инозитола (500 mg/дан) током три месеца.

Укључујући критеријуми биће: добровољан пристанак, дијагноза PCOS, старост од 19 до 49 година, индекс телесне масе (BMI) од 25-29 kg/m<sup>2</sup>, одсуство тешких болести и малигнитета.

Искључујући критеријуми биће: трудноћа, лактација, претходне операције и болести репродуктивног система, хипотиреоидизам, конгенитална адренална хиперплазија, *Cushing* синдром, ендометриоза, злоупотреба алкохола и опијата и други чиниоци који би могли да ометају извођење студије.

Дијагноза синдрома полицистичне болести оваријума ће се поставити по јасно утврђеним критеријумима (*Rotterdam criteria*). Синдром полицистичних јајника се дијагностикује на основу присуства најмање две од следеће три карактеристике: а) олиго или ановулација; б) клинички или биохемијски потврђен хиперандрогенизам; ц) потврђена полицистична морфологија јајника ултразвучним тестом; д) такође, други узроци хиперандрогенизма морају бити искључени.

#### **2.7.4. Варијабле**

##### *Антропометријска и клиничка мерења*

Пре почетка истраживања, и након терапије од три месеца вршиће се следећа антропометријска мерења: висина, телесна маса, обим струка, артеријски крвни притисак.

##### *Испитивања хормонског статуса и оваријалне функције*

Пре почетка истраживања, и након терапије од три месеца из узорака крви мериће се концентрација инсулина, тироидостимулишућег хормона, тријодтиронина, тироксина, лутеинизирајућег и фоликулостимулишућег хормона, естрогена, тестостерона и пролактина. Анти-Милеров хормон и прогестерон уколико су пацијенткиње старије од 45 година. Поред тога, применом 2Д ултразвука, 10-14-ог дана менструалног циклуса, пратиће се морфологија јајника, облик и величина оба јајника, као и број и димензије фоликула. Узорковање крви за анализу хормонског статуса ће бити обављено 2.-3. дана менструалног циклуса, пре и после терапије.



### *Испитивања метаболичког профила*

Пре почетка истраживања, и након терапије од три месеца мериће се индекс телесне масе, а из узорака крви концентрација глукозе, инсулина и OGTT тест стандардним биохемијским методама.

### *Испитивање клиничке симптоматологије и функционалног статуса*

Пре почетка истраживања, и након терапије од три месеца путем упитника самоевалуације, од пацијеткиња ће се добити подаци о природи, учесталости и тежини присутних симптома путем валидираног и лиценцираног упитника о процени симптома синдрома полицистичних јајника (PCOS questionnaire). Од аутора упитника је добијена лиценца за коришћење у истраживачке сврхе у Србији. Упитник се састоји од 26 питања која се односе на симптоме полицистичног оваријалног синдрома код испитаница и то у последње две недеље од тестирања. Упитник је заснован на самоевалуацији испитаника и представља алат за објективно сагледавање клиничке слике код сваког испитаника посебно.

### *Испитивања системског редокс статуса*

Пре почетка истраживања, и након терапије од три месеца из узорака крви/плазме ће се одређивати параметри оксидационог стреса: супероксидни анијон радикал ( $O_2^-$ ), водоник пероксид ( $H_2O_2$ ), индекс липидне пероксидације (TBARS) и азот моноксид (NO) и параметри антиоксидативне заштите (каталаза - CAT, редуковани глутатион - GSH, супероксид дисмутаза - SOD).

### **2.7.5. Снага студије и величина узорка**

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно објављене студија Paolo et al. у којима је праћен утицај примене инозитола на метаболичко-ендокрине промене гојазних жена. За прорачун је коришћен Т-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0.05 и снаге студије 0.8 (бета грешка 0.2) и уз коришћење G-Power софтвера. Узимањем у обзир резултате наведене студије и укупан број испитаника је прорачунат на 30 по групи.

### 2.7.6. Статистичка обрада података

За статистичку обраду резултата ће бити коришћен статистички програм *SPSS 22.0*. За опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, користиће се методе дескриптивне статистике. У случају да подаци не буду нормално распоређени, користиће се трансформација података (*log* функција) пре статистичке анализе. За поређење зависних варијабли у односу на групу и третман користиће се двофакторска анализа варијансе (ANOVA), а у случају постојања статистички значајних разлика средње вредности поредиће се *Newman-Keuls multiple comparison post-hoc* тестом. У случају немогућности трансформације података, употребиће се Kruskal-Wallis непараметријски тест. За тестирање повезаности између параметара, у зависности од њихове природе, користиће се Pearson-ов или Spearman-ов коефицијент корелације. Статистички значајним нивоом сматраће се вредност 0,05 ( $p < 0,05$ ).

### 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Добијени резултати ће послужити бољем сагледавању ефекта Д-хиро-инозитола на функцију оваријума код жена а узимајући у обзир ендокрино-метаболичке и антропометријске карактеристике испитаника. Поред тога, анализираће се и потенцијални механизми који посредују у оштећењу и опоравку оваријалне функције код жена, са посебним акцентом на улогу оксидационог стреса у синдрому полицистичних јајника пре и после третмана Д-хиро-инозитолом.

## 2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Истовремено праћење параметара ендокриног система и маркера метаболичког поремећаја као маркера оксидативног стреса, ензима антиоксидативне заштите могло би помоћи у расветљавању механизма дејства и развијање нових терапеутских решења у обољењима репродуктивног система и ендокриног поремећаја.

Обзиром на високу инциденцу ендокрино-метаболичких поремећаја код жена у репродуктивном периоду живота, од несумњивог је значаја открити нове потенцијалне превентивне стратегије наведених болести. Због свега наведеног, сматрамо да је ова тема вредна истраживања.

## 3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се Проф. др Александра Димитријевић, ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

Проф. др Александра Димитријевић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњавају услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

### 3.1 Компетентност ментора

Радови Проф. др Александре Димитријевић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Milosavljević MN, Janković SV, Janković SM, Djurić J, Protrka Z, Arsenijević S, Folić M, Stojadinović D, **Dimitrijević A**. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on motility of isolated fallopian tube. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2019;46(8):780-787.

2. Ilic I, Babic G, **Dimitrijevic A**, Ilic M, Sipetic Grujicic S. Reliability and validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) scale in Serbian women with abnormal Papanicolaou smear results. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(6):996-1002.
3. Sazdanovic P, Jankovic SM, Kostic M, **Dimitrijevic A**, Stefanovic S. Pharmacokinetics of linezolid in critically ill patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(6):595-600.
4. Zivanović A, **Dimitrijević A**, Kastratović T, Djurić J, Stanković V, Tanasković I. Ovarian endometroid adenocarcinoma in pregnancy. *Vojnosanit Pregl*. 2011;68(2):181-4.
5. Protrka Z, Arsenijevic S, **Dimitrijevic A**, Mitrovic S, Stankovic V, Milosavljevic M, Kastratovic T, Djuric J. Co-overexpression of bcl-2 and c-myc in uterine cervix carcinomas and premalignant lesions. *Eur J Histochem*. 2011;55(1):e8.

#### 4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Гинекологија и акушерство.

#### 5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Душан Ђурић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, председник;
2. **Доц. др Горан Бабић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан;
3. **Проф. др Ненад Стојиљковић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Физиологија*, члан.

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Душан Симић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Душана Симића, под називом „Утицај инозитола на ендокрино-метаболички профил и редокс статус пацијенткиња са синдромом полицистичних јајника“ и одобри њену израду.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

**Проф. др Душан Ђурић,**

редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, председник;

**Доц. др Горан Бабић**

доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан;

**Проф. др Ненад Стојиљковић,**

ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Физиологија*, члан

У Крагујевцу, 17.02.2021. године