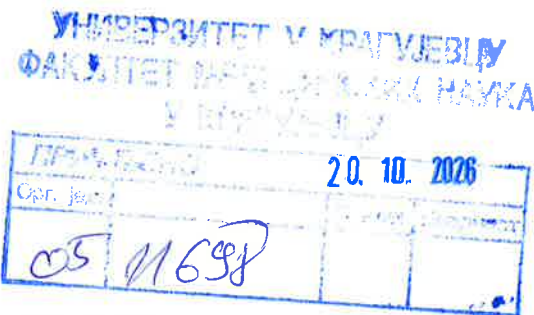


ОБРАЗАЦ 3

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ**

и

**ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 2.9.2026. године (број одлуке: IV-03-512/36) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Ефекти примене екстракта биљке *Allium Ursinum L.* на репродуктивне и метаболичке поремећаје синдрома полицистичних јајника код пацова”, и испуњености услова кандидата Теодоре Тодоровић, магистре фармације и сарадника у настави за ужу научну област Клиничка фармација и предложеног ментора др Јоване Јоксимовић Јовић, ванредног професора за ужу научну област Физиологија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

**ИЗВЕШТАЈ
О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА
КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА
ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1. Наслов докторске дисертације:
Ефекти примене екстракта биљке <i>Allium Ursinum L.</i> на репродуктивне и метаболичке поремећаје синдрома полицистичних јајника код пацова
1.2. Научна област докторске дисертације:
Медицинске науке
1.3. Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера):
1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања Синдром полицистичних јајника (<i>Polycystic Ovary Syndrome – PCOS</i>) представља један од најчешћих ендокринолошких поремећаја код жена репродуктивног доба и значајан је узрок ановулаторног инфертилитета. Поред репродуктивних манифестација, PCOS је повезан и са бројним метаболичким и кардиоваскуларним поремећајима који могу значајно нарушити здравље и квалитет живота оболелих жена. Процењује се да преваленца PCOS-а код жена репродуктивног доба износи између 8 и 13%, у зависности од примењених дијагностичких критеријума и испитиване популације.

Иако је у последњим деценијама забележен значајан пораст броја истраживања посвећених овом синдрому, његова етиопатогенеза и даље није у потпуности разјашњена, што у великој мери отежава развој ефикасних и циљаних терапијских приступа.

Патофизиологија *PCOS*-а је сложена и обухвата поремећаје у функционисању хипоталамо-хипофизно-оваријумске и хипоталамо-хипофизно-адrenalне осовине, који доводе до појачане продукције андрогена, нарушене фоликулогенезе, појаве цистичних фоликула, олигоменореје или аменореје, као и ановулације. Истовремено, код великог броја пацијенткиња присутне су метаболичке абнормалности које укључују инсулинску резистенцију, компензаторну хиперинсулинемију, гојазност и дислипидемију, а неретко и повишене вредности артеријског крвног притиска. Савремена истраживања указују да *PCOS* не треба посматрати искључиво као репродуктивни поремећај, већ као системско стање које повећава ризик за развој кардиометаболичких компликација током живота. Посебан значај има чињеница да је синдром често недовољно препознат и дијагностикован код младих жена, иако последице могу постати клинички значајне тек у каснијој животној доби. Метформин се већ деценијама користи у лечењу *PCOS*-а, самостално или у комбинацији са другим терапијским приступима, пре свега због повољног утицаја на инсулинску резистенцију и метаболичке поремећаје. Међутим, његова примена је често праћена гастроинтестиналним нежељеним ефектима, који код појединих пацијенткиња доводе до смањене комплијансе или прекида терапије. Из тог разлога, последњих година расте интересовање за испитивање природних производа и биљних препарата као потенцијалних адјувантних или алтернативних терапијских опција у лечењу *PCOS*-а. Бројне студије указују на могућност да биљни препарати, захваљујући антиоксидативним, антиинфламаторним и метаболички повољним ефектима, могу допринети ублажавању појединих аспеката овог синдрома. Посебно су значајни најновији налази који указују на важну улогу оксидационог стреса и хроничне инфламације ниског степена у настанку и прогресији *PCOS*-а, чиме се додатно оправдава испитивање агенаса са израженим антиоксидативним и антиинфламаторним својствима.

Сремуш или дивљи (медвеђи) лук (*Allium ursinum* L.) је вишегодишња зељаста биљка из породице Alliaceae која се традиционално користи у исхрани и народној медицини широм Европе. Његови листови представљају богат извор биолошки активних једињења, пре свега органосумпорних једињења, као и фенолних и полифенолних компоненти, којима се приписују антиоксидативна, антиинфламаторна, антимикробна и кардиопротективна својства. Поред тога, доступни подаци указују да екстракти сремуша могу повољно утицати на регулацију гликемије и метаболичку хомеостазу. Такође, описани су његови позитивни ефекти на кардиоваскуларни систем, укључујући повољан утицај на васкуларну функцију, регулацију артеријског крвног притиска и очување ендотелне функције, док се део ових ефеката повезује са антиоксидативним потенцијалом и утицајем на биорасположивост азот-моноксида. Имајући у виду комплексну природу *PCOS*-а, као и све већи број доказа који указују на значај метаболичких, инфламаторних и оксидативних механизма у његовој патогенези, оправдано је испитати потенцијалну примену екстракта биљке *A. ursinum* у овом контексту. Стога је циљ овог истраживања да се испита утицај одабраног екстракта сремуша на морфолошке карактеристике јајника, регулацију гликемије, хормонски, оксидациони и липидни статус, еструсни циклус, вредности артеријског крвног притиска и функцију миокарда код пацова са експериментално индукованим синдромом полицистичних јајника. Добијени резултати биће упоређени са ефектима метформина, као стандардног терапијског приступа у лечењу *PCOS*-а, као и са ефектима еналаприла, како би се омогућила свеобухватнија процена потенцијалног

терапијског значаја екстракта *A. ursinum*.

1.3.2. Полазне хипотезе

1. Хемијска карактеризација екстракта *A. ursinum* указује се на присуство флавоноида и органосумпорних једињења
2. Постоје морфолошке промене на нивоу јајника, еструсног циклуса, поремећај гликорегулације, хормонског и липидног статуса, вредности артеријског крвног притиска и оксидационог стреса, као и функције миокарда леве коморе код пацова са синдромом полицистичних јајника.
3. Примена екстракта *A. ursinum* утиче на морфолошке промене јајника, еструсни циклус, гликорегулацију, хормонски и липидни статус, вредности артеријског крвног притиска и оксидационог стреса, као и функцију миокарда леве коморе код пацова са синдромом полицистичних јајника.
4. Примена метформина утиче на морфолошке карактеристике јајника, еструсни циклус, гликорегулацију, хормонски и липидни статус, вредности артеријског крвног притиска и оксидационог стреса, као и функцију миокарда леве коморе код пацова са синдромом полицистичних јајника.
5. Примена еналаприла утиче на морфолошке карактеристике јајника, еструсни циклус, гликорегулацију, хормонски и липидни статус, вредности артеријског крвног притиска и оксидационог стреса, као и функцију миокарда леве коморе код пацова са синдромом полицистичних јајника.
6. Комбинована примена метформина и еналаприла утиче на морфолошке карактеристике јајника, еструсни циклус, гликорегулацију, хормонски и липидни статус, вредности артеријског крвног притиска и оксидационог стреса, као и функцију миокарда леве коморе код пацова са синдромом полицистичних јајника.

1.3.3. План рада

Планирана би била хронична, експериментална студија на материјалу анималног порекла *in vivo* и материјалу анималног порекла *in vitro*.

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/EEC) и принципима етичности. Експерименти ће се спровести у складу са одредбама Етичког комитета Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за употребу животиња у експериментима. За планирано истраживање добијена је сагласност Етичке комисије (09-694811 од 03.06.2026. године). Истраживање ће се спровести на 48 пацова, женског пола, Wistar albino соја (старости 6 недеља, просечне телесне масе 150-170 g – постпуберталне животиње). Животиње ће боравити (4 животиње по кавезу) у контролисаним условима околине (температура - 23 ± 1 °C, циклус светло/мрак - 12/12h) уз неограничен приступ храни и води током трајања протокола.

Припрема биљног материјала и процес екстракције: За процес добијања биљних препарата коришћени ће бити свежи листови сремуша (*A. ursinum*), сакупљени у марту месецу на планини Букуља, у близини Аранђеловца. Након сакупљања, биљни материјал ће бити очишћен, опран и припремљен за даљу обраду. Од свежих листова сремуша припремљена ће бити су два типа биљних препарата: етарско уље сремуша и хладно цеђени екстракт. Етарско уље ће бити добијено поступком хидродестилације из свежег биљног материјала, док ће хладно цеђени екстракт бити припремљен механичком обрадом свежих листова, без примене повишене температуре, са циљем очувања термолабилних биоактивних једињења. Добијени препарати ће бити чувани у тамним стакленим бочицама, на температури од 4 °C, до даље анализе. Оба препарата ће бити испитана у погледу садржаја укупних фенола и/или флавоноида, као и антиоксидативног потенцијала применом DPPH теста. На основу добијених резултата, препарат који покаже израженији антиоксидативни капацитет биће одабран је за даљу

примену у *in vivo* експерименталном моделу.

Индукција PCOS код пацова: Женке које имају уредан еструсни циклус ће бити укључене у студију. PCOS ће бити индукован оралном применом летрозола (1 mg/kg телесне масе), раствореног у карбоксиметилцелулози (СМС), уз режим исхране богате мастима. У циљу имитирања фенотипа PCOS у хуманој популацији који обухвата гојазност, овај експериментални модел ће обухватити комбиновани третман, како би се постигло потенцирање метаболичких ефеката хормонског дисбаланса. Контролна група (CTRL, n=8) ће примити СМС (растварач) у истој запремини као и животиње која се индукује PCOS (n=40), гаважом, током 21 дана. Након потврде успешно изазваног модела PCOS након 21 дана (перзистентни диеструс), PCOS животиње ће бити даље подељене на следеће групе: PCOS+дестилована вода (n=8), PCOS+M (n=8), PCOS+AU (n=8), PCOS+E (n=8) и PCOS+M+E (n=8), које ће бити третиране на следећи начин: PCOS+M - метформин у дози 500 mg/kg TM/дневно, PCOS+AU - екстракт сремуша (AU) у дози 500 mg/kg TM/ дневно, PCOS+E – еналаприл у дози 250 mg/kg TM/ дневно, и PCOS+M+E - метформин у дози 500 mg/kg TM/дневно и еналаприл у дози 250 mg/kg TM/ дневно. Наведени третмани биће спроведени гаважом, једном дневно сваког дана, током наредних 28 дана третмана. Дозе еналаприла, метформина и сремуша и су изабране на основу литературе.

1.3.4. Методе истраживања

Током последњих 12 дана индукције модела пратиће се еструсни циклус животиња применом цитолошке анализе вагиналног бриса, ради идентификације различитих фаза (просетрус, еструс, метаеструс и диеструс). Након завршетка периода индукције, потврда индукције синдрома полицистичних јајника засниваће се на процени карактеристика еструсног циклуса (очекује се перзистентни диеструс). По завршетку експерименталног периода биће спроведена функционална испитивања која ће обухватити процену еструсног циклуса, мерење артеријског крвног притиска, орални тест оптерећења глукозом уз узорковање крви из репне вене, као и ултразвучну процену морфофункционалних карактеристика јајника и срца. Након тога животиње ће бити жртвоване декапитацијом након претходне инхалационе анестезије изофлураном. Непосредно након жртвовања прикупиће се узорци крви за добијање серума, плазме и лизата еритроцита. Након дисекције, јеве јајник биће изолован и фиксирани у 4% формалдехиду, и припремљен за даљу хистолошку анализу. Десни јајник биће изолован, хомогенизован, а супернатант ускладиштен за даље биохемијске анализе. Соматометријски параметри: Једном недељно, као и непосредно пре жртвовања биће мерена телесна маса животиња.

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 методама. Концентрације тестостерона, естрадиола, прогестерона и инсулина биће анализирани из узорака серума ELISA методом уз коришћење комерцијалних реагенса. Из плазме и лизата еритроцита ће се одређивати вредности параметара оксидационог стреса: индекс липидне пероксидације мерен као TBARS, азот моноксид у форми нитрита (NO₂⁻), супероксид анјон радикал (O₂⁻) и водоник пероксид (H₂O₂), као и активност ензима каталазе (CAT), супероксид дисмутазе (SOD) и ниво редукованог глутатиона (GSH). Десни јајник ће бити хомогенизован у хладном PBS-у (у односу 1/10 масе и запремине), центрифугиран на 10000 обртаја, на 4°C, а супернатант ће бити прикупљен за даљу анализу. Из хомогената ткива јајника биће одређивани и нивои ензима антиоксидативне заштите.

Хистолошка анализа органа: Леви јајник биће изолован, измерен и фиксиран 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 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 Мауег- и 2% раствором еозина. Након бојења, пресеци ће бити монтирани DPX-ом и покривени покровним стаклом. Анализа ткива јајника биће спроведена анализом пресека бојених хематоксилином и еозином уз коришћење светлосног микроскопа.

Ултразвуча анализа јајника и срца: Након завршеног 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. Кардиоваскуларна процена укључиваће мерење артеријског крвног притиска и ултразвучну анализу миокарда леве коморе (IVSD, LViDd, LVPWd, IVSs, LViDs, LVPWs, FS, LVEDV, LVESV, EF), трансторакалним приступом. Анализу ће увек вршити исти истраживач.

Орални тест оптерећења глукозом (ОГТТ): Два дана пре жртвовања, након ноћног гладовања, животињама ће бити урађен ОГТТ. Након одређивања вредности гликемије наште, животињама ће гаважом бити администрирано 2g/kg глукозе, а узорци крви за гликемију биће узимани након 30, 60, 120 и 180 минута. Гликемија ће бити одређивана помоћу апарата Accu-Chek Performa (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA), уз коришћење адекватних трачица, након пункције репне вене.

Мерење артеријског крвног притиска: Дан пред жртвовање, неинвазивном методом репне плетизмографије биће измерене вредности крвног притиска пацова (Rat Tail Cuff Method Blood Pressure Systems (MRBP-R), IITC Life Science Inc. USA) и помоћу ове методе биће добијене вредности систолног и дијастолног притиска, као и вредност фреквенце срца.

1.3.5. Циљ истраживања

1. Хемијска карактеризација екстракта *A. ursinum*.
2. Испитати морфолошке карактеристике јајника, еструсни циклус, гликорегулацију, хормонски и липидни статус, вредности артеријског крвног притиска и оксидациони стрес, као и функцију миокарда леве коморе код пацова са синдромом полицистичних јајника.
3. Испитати утицај примене екстракта *A. ursinum* на морфолошке карактеристике јајника, еструсни циклус, гликорегулацију, хормонски и липидни статус, вредности артеријског крвног притиска и параметара оксидационог стреса, као и функцију миокарда леве коморе код пацова са синдромом полицистичних јајника.
4. Упоредити ефекте примене екстракта *A. ursinum* са ефектима метформина на морфолошке карактеристике јајника, еструсни циклус, гликорегулацију, хормонски и липидни статус, вредности артеријског крвног притиска и параметара оксидационог стреса, као и функцију миокарда леве коморе код пацова са синдромом полицистичних јајника.
5. Упоредити ефекте примене екстракта *A. ursinum* са ефектима еналаприла на морфолошке карактеристике јајника, еструсни циклус, гликорегулацију, хормонски и липидни статус, вредности артеријског крвног притиска и параметара оксидационог стреса, као и функцију миокарда леве коморе код пацова са

синдромом полицистичних јајника.

6. Упоредити ефекте примене екстракта *A. ursinum* са ефектима метформина у комбинацији са еналаприлом на морфолошке карактеристике јајника, еструсни циклус, гликорегулацију, хормонски и липидни статус, вредности артеријског крвног притиска и параметара оксидационог стреса, као и функцију миокарда леве коморе код пацова са синдромом полицистичних јајника.

1.3.6. Резултати који се очекују

Очекује се да примена екстракта биљке *A. ursinum* доведе до побољшања репродуктивних и метаболичких поремећаја код животиња са експериментално индукованим синдромом полицистичних јајника. Поред повољног утицаја на хормонски статус, овулаторну функцију и морфолошке карактеристике јајника, очекује се и побољшање параметара гликорегулације, липидног статуса и вредности артеријског крвног притиска. С обзиром на то да су кардиометаболички поремећаји и повећан кардиоваскуларни ризик важне дугорочне последице PCOS-а, испитивање потенцијалних заштитних ефеката сремуша може имати значајне импликације за развој нових терапијских приступа усмерених ка свеобухватном лечењу овог синдрома.

Посебан значај истраживања огледа се у испитивању механизма који повезују репродуктивне и метаболичке поремећаје у оквиру PCOS-а. Анализа редокс хомеостазе у ткиву јајника могла би да пружи увид у потенцијалне механизме деловања екстракта *A. ursinum*. Такође, поређење ефеката сремуша са ефектима фармаколошких приступа омогућиће бољу процену његовог терапијског потенцијала и могућности примене у превенцији или ублажавању компликација повезаних са PCOS-ом.

Научни значај ове студије огледа се у доприносу бољем разумевању сложених патофизиолошких механизма који повезују репродуктивне, метаболичке и кардиоваскуларне аспекте синдрома полицистичних јајника. Истовремено, резултати истраживања могли би да представљају основу за даља претклиничка и клиничка испитивања биљке *A. ursinum* као потенцијалног извора нових терапијских стратегија у лечењу овог честог и комплексног ендокриног поремећаја.

1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

Докторска дисертација биће структурирана кроз следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. У поглављу Увод биће приказани дефиниција, епидемиолошке карактеристике, дијагностички критеријуми, патофизиолошка основа, као и савремени приступи лечењу синдрома полицистичних јајника. Поглавље Циљеви и хипотезе истраживања обухватиће општи и специфичне циљеве студије, као и хипотезе на којима се истраживање заснива. У поглављу Материјал и методе детаљно ће бити описан дизајн студије и примењене методе, односно начин праћења и анализе репродуктивних, метаболичких, кардиоваскуларних, биохемијских и хистолошких параметара експерименталних животиња. Резултати истраживања биће приказани текстуално, графички и табеларно. У поглављу Дискусија резултати ће бити анализирани и тумачени у контексту релевантних података из претходно објављених студија. Поглавље Закључци садржаће синтезу најзначајнијих налаза истраживања, док ће у поглављу Литература бити наведене најрелевантније публикације из области предмета истраживања.

Релевантна литература која ће бити коришћена у изради докторске дисертације:

1. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, Costello MF, Boivin J, Redman LM, Boyle JA, Norman RJ, Mousa A, Joham AE; International PCOS Network. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment

and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Hum Reprod.* 2023;38(9):1655–1679. DOI: 10.1093/humrep/dead156

2. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, Nikfar S, Tsatsakis A, Abdollahi M. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):583. DOI: 10.3390/ijms23020583
3. Geraci G, Riccio C, Oliva F, Gabrielli D, Colivicchi F, Grimaldi M, Facchinetti F, Unfer V. Women with PCOS have a heightened risk of cardiometabolic and cardiovascular diseases: statement from the Experts Group on Inositol in Basic and Clinical Research and PCOS (EGOI-PCOS) and Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO). *Front Cardiovasc Med.* 2025;12:1520490. DOI: 10.3389/fcvm.2025.1520490
4. Zeng LH, Rana S, Hussain L, Asif M, Mehmood MH, Imran I, de Feo V, Rahman HU. Polycystic Ovary Syndrome: A Disorder of Reproductive Age, Its Pathogenesis, and a Discussion on the Emerging Role of Herbal Remedies. *Front Pharmacol.* 2022;13:874914. DOI: 10.3389/fphar.2022.874914
5. Mancini A, Bruno C, Vergani E, d'Abate C, Giacchi E, Silvestrini A. Oxidative Stress and Low-Grade Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Controversies and New Insights. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1667. DOI: 10.3390/ijms22041667
6. Singh N, Gusain A, Nigam M, Sevanthi AM, Sati P, Mansi, Kumar S, Thapliyal P, Mishra AP. The pharmacological and therapeutic versatility of Allium species: a comprehensive exploration of bioactive constituents and biological activities. *Discov Appl Sci.* 2025;7:349. DOI: 10.1007/s42452-025-06800-0
7. Petropoulos SA, Di Gioia F, Polyzos N, Tzortzakakis N. Natural Antioxidants, Health Effects and Bioactive Properties of Wild Allium Species. *Curr Pharm Des.* 2020;26(16):1816–1837. DOI: 10.2174/1381612826666200203145851
8. Taleghani A, Ayati Z, Eghbali S, Emami SA, Tayarani-Najaran Z. Health benefits of Allium spp. in metabolic syndrome: A review. *South African Journal of Botany.* 2024;167:217–255. DOI: 10.1016/j.sajb.2024.01.040
9. Preuss HG, Clouatre D, Mohamadi A, Jarrell T. Wild garlic has a greater effect than regular garlic on blood pressure and blood chemistries of rats. *Int Urol Nephrol.* 2001;32(4):525–530. DOI: 10.1023/a:1014417526290
10. Escalona XA, Ayala RS, Cortez K, Sánchez SF, Tomé-Dehesa T, Díaz-Hernández V, Larqué C, Escalona R. Comparative Analysis of Letrozole and Estradiol Valerate PCOS Models: Reproductive and Metabolic Outcomes with and Without High-Fat Diet. *Biology (Basel).* 2025;14(6):592. DOI: 10.3390/biology14060592

1.4. Веза са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Упркос значајном напретку у разумевању патофизиологије синдрома полицистичних јајника током последњих деценија, оптимална терапијска стратегија која би истовремено деловала на репродуктивне, метаболичке и кардиоваскуларне аспекте овог синдрома још увек није дефинисана. Из тог разлога, савремена истраживања су све више усмерена ка испитивању природних биоактивних једињења и биљних препарата који би могли представљати потенцијалну допуну постојећим терапијским приступима (1,2).

Сремуш (*A. ursinum*) је лековита и јестива биљка богата органосумпорним једињењима, фенолним једињењима и другим биолошки активним компонентама, којима се приписују антиоксидативни, антиинфламаторни, хиполипемични и кардиопротективни ефекти (3,4). Досадашња истраживања указују на његов повољан утицај на регулацију гликемије, липидни статус, васкуларну функцију и параметре повезане са кардиометаболичким ризиком (5,6). Међутим, упркос све већем интересовању за фармаколошки потенцијал врста рода *Allium*, подаци о ефектима сремуша у контексту синдрома полицистичних јајника су веома ограничени,

а посебно недостају студије које истовремено анализирају његове ефекте на репродуктивне, метаболичке и кардиоваскуларне параметре.

Оригиналношћу предложеног истраживања огледа се у томе што ће бити спроведена хемијска карактеризација екстракта *A. ursinum* и последично испитани његови ефекти на претходно успостављеном експерименталном моделу синдрома полицистичних јајника изазваном применом летрозолa и исхране са високим садржајем масти. За разлику од већине досадашњих студија које су биле усмерене на појединачне метаболичке или кардиоваскуларне ефекте сремуса, ово истраживање ће омогућити интегралну процену његовог утицаја на морфологију јајника, хормонски статус, гликорегулацију, липидни профил, артеријски крвни притисак, као и на промене у ткиву јајника.

Посебан допринос рада представља поређење ефеката екстракта сремуса са ефектима метформина као стандардне терапије за PCOS, као и еналаприла као лека са доказаним кардиоваскуларним и метаболичким ефектима. На тај начин биће омогућена свеобухватнија процена терапијског потенцијала сремуса у односу на постојеће фармаколошке приступе. Додатну вредност истраживању даје анализа ткивних механизма у јајнику, чиме се могу добити нови подаци о вези између репродуктивних и кардиометаболичких поремећаја који карактеришу PCOS.

Стога се очекује да резултати овог истраживања допринесу бољем разумевању механизма деловања екстракта *A. ursinum*, прошире постојећа сазнања о патофизиологији синдрома полицистичних јајника и пружи научну основу за будућа претклиничка и клиничка испитивања примене сремуса у превенцији и лечењу репродуктивних и кардиометаболичких компликација повезаних са овим синдромом.

1. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, Costello MF, Boivin J, Redman LM, Boyle JA, Norman RJ, Mousa A, Joham AE; International PCOS Network. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Hum Reprod.* 2023;38(9):1655–1679. DOI: 10.1093/humrep/dead156
2. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, Nikfar S, Tsatsakis A, Abdollahi M. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):583. DOI: 10.3390/ijms23020583
3. Singh N, Gusain A, Nigam M, Sevanthi AM, Sati P, Mansi, Kumar S, Thapliyal P, Mishra AP. The pharmacological and therapeutic versatility of *Allium* species: a comprehensive exploration of bioactive constituents and biological activities. *Discov Appl Sci.* 2025;7:349. DOI: 10.1007/s42452-025-06800-0
4. Petropoulos SA, Di Gioia F, Polyzos N, Tzortzakis N. Natural Antioxidants, Health Effects and Bioactive Properties of Wild *Allium* Species. *Curr Pharm Des.* 2020;26(16):1816–1837. DOI: 10.2174/1381612826666200203145851
5. Taleghani A, Ayati Z, Eghbali S, Emami SA, Tayarani-Najaran Z. Health benefits of *Allium* spp. in metabolic syndrome: A review. *South African Journal of Botany.* 2024;167:217–255. DOI: 10.1016/j.sajb.2024.01.040
6. Rankovic M, Krivokapic M, Bradic J, Petkovic A, Zivkovic V, Sretenovic J, Jeremic N, Bolevich S, Kartashova M, Jeremic J, Bolevich S, Jakovljevic V, Tomovic M. New Insight Into the Cardioprotective Effects of *Allium ursinum* L. Extract Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Front Physiol.* 2021 Jul 30;12:690696. doi: 10.3389/fphys.2021.690696

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Након разматрања приложене Пријаве докторске дисертације кандидата Теодоре Тодоровић,

Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације оцењује да је предложена тема актуелна, научно релевантна и оправдана. Предмет истраживања је прецизно дефинисан, док су дизајн студије и планирани методолошки поступци јасно, систематично и транспарентно представљени. Постављени циљеви и хипотезе истраживања у логичкој су и методолошкој повезаности са одабраним експерименталним приступом, чиме је обезбеђена унутрашња конзистентност предложеног истраживања.

С обзиром на високу учесталост синдрома полицистичних јајника, његов значајан утицај на репродуктивно и метаболичко здравље жена, као и на ограничења тренутно доступних терапијских приступа, експериментално испитивање ефеката екстракта сремуша представља оправдан и потенцијално значајан правац истраживања. Добијени резултати могли би да допринесу бољем разумевању потенцијалних терапијских ефеката испитиваног екстракта и да створе основу за развој нових адјувантних приступа у терапији PCOS-а, укључујући могућности њихове будуће примене у оквиру персонализованог лечења. Савремено осмишљен и свеобухватан методолошки приступ додатно доприноси научној вредности предложеног истраживања и обезбеђује добру основу за будућа истраживања у овој области.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Теодора Тодоровић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Докторске академске студије-Докторска школа-Медицинске науке, Година уписа: 2021/2022

2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):

Теодора Тодоровић, магистар фармације, рођена је 1995. године у Крагујевцу. Диплому о високом образовању Магистра фармације стекла је на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, 11. 07. 2018. године, са просечном оценом 9,52. Од марта 2019. до септембра 2024. године била је запослена у фармацеутској компанији „PharmaSwiss“ д.о.о. на радном месту стручно-комерцијалног сарадника. Стручни испит за магистра фармације положила је 2020. године. Од школске 2021/2022. године студент је докторских академских студија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, научна област медицинске науке, уже подручје Истраживања у фармацији, а 2024. године одбранила је пријаву теме докторске дисертације. Од школске 2024/2025. године је ангажована у извођењу практичне наставе, као сарадник у настави, на предметима из уже научне области Клиничка фармација на Интегрисаним академским студијама фармације на Факултету медицинских наука у Крагујевцу.

2.4. Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):

Досадашњи научноистраживачки рад кандидаткиње Теодоре Тодоровић усмерен је на претклиничка истраживања, са посебним фокусом на испитивање протективних и терапијских ефеката различитих биоактивних једињења природног порекла. Кроз досадашњи истраживачки ангажман кандидаткиња је стекла значајно практично искуство у примени различитих експерименталних метода и техника, нарочито у раду са анималним моделима. Поред тога, активно је учествовала на бројним домаћим и међународним научним и стручним скуповима, чиме је додатно унапредила своја знања и истраживачке компетенције. Аутор је једног научноистраживачког рада објављеног у часопису категорије M51, чиме испуњава прописане услове за пријаву теме докторске дисертације.

2.5. Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања,

странице од-до, DOI број ¹ , категорија):
Todorovic T, Jakovljevic V, Muric M, Sretenovic J, Rudic J, Todorovic D, Jovic N, Joksimovic Jovic J. Evaluation of morphometric parameters in PCOS rats treated with standardized Aronia Melanocarpa 1. extract and/or metformin. EABR. 2025; 26(2):169-177. DOI: 10.2478/eabr-2023-0016. M51
2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
На основу увида у научно-истраживачки рад кандидата Теодоре Тодоровић, комисија закључује да је кандидаткиња објавила један рад у целости, као први аутор, у часопису категорије M51 и тиме испуњава све прописане услове за пријаву теме докторске дисертације у складу са студијским програмом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, општим актом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и општим актом Универзитета у Крагујевцу.
3. Подаци о предложеном ментору
3.1. Име и презиме предложеног ментора:
Јована Јоксимовић Јовић
3.2. Звање и датум избора:
ванредни професор за ужу научну област физиологија; 24. 09. 2025.
3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
Научна област: Медицинске науке; Ужа научна област: Физиологија.
3.4. НИО у којој је запослен:
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
1. Rakic D, Jakovljevic V, Zivkovic V, Jakovljevic Uzelac J, Jovic N, Muric M, Pindovic B, Dimitrijevic A, Arsenijevic P, Rakic J, Mitrovic S, Vulovic T, Joksimovic Jovic J. Multiple Benefits of Empagliflozin in PCOS: Evidence from a Preclinical Rat Model. Pathophysiology. 2024 Oct 9;31(4):559-582. doi: 10.3390/pathophysiology31040041. M22
2. Novakovic S, Jakovljevic V, Jovic N, Andric K, Milinkovic M, Anicic T, Pindovic B, Kareva EN, Fisenko VP, Dimitrijevic A, Joksimovic Jovic J. Exploring the Antioxidative Effects of Ginger and Cinnamon: A Comprehensive Review of Evidence and Molecular Mechanisms Involved in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Other Oxidative Stress-Related Disorders. Antioxidants (Basel). 2024 Mar 25;13(4):392. doi: 10.3390/antiox13040392. M21a
3. Rakic D, Joksimovic Jovic J, Jakovljevic V, Zivkovic V, Nikolic M, Sretenovic J, Nikolic M, Jovic N, Bicanin Ilic M, Arsenijevic P, Dimitrijevic A, Vulovic T, Ristic N, Bulatovic K, Bolevich S, Stijak L, Pantovic S. High Fat Diet Exaggerate Metabolic and Reproductive PCOS Features by Promoting Oxidative Stress: An Improved EV Model in Rats. Medicina (Kaunas). 2023 Jun 7;59(6):1104. doi: 10.3390/medicina59061104. M21

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

4. Rakic D, Jakovljevic V, Jovic N, Bicanin Ilic M, Dimitrijevic A, Vulovic T, Arsenijevic P, Sretenovic J, Nikolic M, Petrovich Fisenko V, Bolevich S, Zarkovic G, **Joksimovic Jovic J.** The Potential of SGLT-2 Inhibitors in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: The Current Status and Future Perspectives. *Biomedicines*. 2023 Mar 23;11(4):998. doi: 10.3390/biomedicines11040998. **M21**

5. 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. doi: 10.3390/antiox11061099. **M21a**

3.6. Списак референци којима се доказује компетентност ментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

1. Rakic D, Jakovljevic V, Zivkovic V, Jakovljevic Uzelac J, Jovic N, Muric M, Pindovic B, Dimitrijevic A, Arsenijevic P, Rakic J, Mitrovic S, Vulovic T, **Joksimovic Jovic J.** Multiple Benefits of Empagliflozin in PCOS: Evidence from a Preclinical Rat Model. *Pathophysiology*. 2024 Oct 9;31(4):559-582. doi: 10.3390/pathophysiology31040041. **M22**

2. Novakovic S, Jakovljevic V, Jovic N, Andric K, Milinkovic M, Anicic T, Pindovic B, Kareva EN, Fisenko VP, Dimitrijevic A, **Joksimovic Jovic J.** Exploring the Antioxidative Effects of Ginger and Cinnamon: A Comprehensive Review of Evidence and Molecular Mechanisms Involved in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Other Oxidative Stress-Related Disorders. *Antioxidants (Basel)*. 2024 Mar 25;13(4):392. doi: 10.3390/antiox13040392. **M21a**

3. Rakic D, **Joksimovic Jovic J,** Jakovljevic V, Zivkovic V, Nikolic M, Sretenovic J, Nikolic M, Jovic N, Bicanin Ilic M, Arsenijevic P, Dimitrijevic A, Vulovic T, Ristic N, Bulatovic K, Bolevich S, Stijak L, Pantovic S. High Fat Diet Exaggerate Metabolic and Reproductive PCOS Features by Promoting Oxidative Stress: An Improved EV Model in Rats. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jun 7;59(6):1104. doi: 10.3390/medicina59061104. **M21**

3.7. Да ли се предложени ментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?

ДА

3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

За ментора ове докторске дисертације предлаже се проф. др Јована Јоксимовић Јовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, која испуњава све услове у складу са Стандардом 9, Правилником о стандардима и поступку за акредитацију студијских програма на високошколским установама, студијским програмом, општим актом Факултета медицинских наука и општим актом Универзитета у Крагујевцу. Проф. др Јована Јоксимовић Јовић се налази на листи ментора акредитованог студијског програма Докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Истраживачки опус проф. др Јоване Јоксимовић Јовић указује на компетентност ментора у вези са предложеним истраживањем.

4. Подаци о предложеном коментору
4.1. Име и презиме предложеног коментора:
[унос]
4.2. Звање и датум избора:
[унос]
4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
[унос]
4.4. НИО у којој је запослен:
[унос]
4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број*, категорија):
[унос]
4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
[унос]
4.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?
[изаберите]
4.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
[унос]
5. ЗАКЉУЧАК
<p>На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Теодори Тодоровић одобри израда докторске дисертације под насловом „Ефекти примене екстракта биљке <i>Allium Ursinum</i> L. на репродуктивне и метаболичке поремећаје синдрома полицистичних јајника код пацова” и да се за ментора/коментора именује Јована Јоксимовић Јовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу / [име и презиме коментора], [звање].</p>

Чланови комисије:

Јасмина Сретеновић, доцент

Факултет медицинских наука Универзитет у
Крагујевцу

Физиологија

Председник комисије

Александра Стојановић, ванредни професор

Факултет медицинских наука Универзитет у
Крагујевцу

Клиничка фармација

Члан комисије

Вања Тадић, научни саветник

Институт за хемију, технологију и металургију
Универзитет у Београду (запослена на Институту
за проучавање лековитог биља „Др Јосиф
Панчић“)

Природно-математичке науке - хемија

Члан комисије