

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

ПРИМЉЕНО 15.10.2019.			
Орг. јед.	Број	Датум	Правилна вредност
05	12076/21		

ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 16.09.2019. године, одлуком број IV-03-716/35 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Испитивање ефеката дијете обогаћене екстрактом ароније на настанак и развој метаболичког синдрома на анималном моделу” кандидата Петра Милића, у следећем саставу:

1. Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, председник;
2. Проф. др Марина Томовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска технологија*, члан;
3. ВНС Александра Арсић, виши научни сарадник Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду за ужу научну област *Биохемија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Петра Милића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата Петра Милића под називом „Испитивање ефеката дијете обogaћене екстрактом ароније на настанак и развој метаболичког синдрома на анималном моделу”, урађена под менторством научног саветника Весне Вучић, са Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду, представља оригиналну научну студију која се бави утицајем примене екстракта ароније на настанак и развој метаболичког синдрома на анималном моделу пацова.

Према дефиницији Светске Здравствене Организације из 1994. године, дијагноза метаболичког синдрома се може поставити код пацијената који уз дијабетес мелитус тип 2 и/или инсулинску резистенцију или поремећену толеранцију на глукозу имају присутна два или више од следећих критеријума: триглицериди (TG) $\geq 1,7$ mmol/L, липопротеин високе густине (HDL) $< 0,9$ mmol/L код мушкараца, односно $< 1,0$ mmol/L код жена; микроалбуминурија > 20 ug/min, тј. однос албумина и креатина > 30 mg/g; систолни крвни ≥ 140 mmHg и дијастолни крвни притисак ≥ 90 mmHg; централна гојазност коју карактерише BMI (*body mass index*) ≥ 30 kg/m² или однос струка и кукова $> 0,90$ код мушкараца, односно $> 0,85$ код жена.

Дислипидемија, која подразумева повишене нивое триглицерида, LDL и смањене нивое HDL, је веома важна карактеристика метаболичког синдрома и повећава ризик за настанак обољења као што су дисфункција бета ћелија панкреаса, атеросклероза, стеатоза јетре и друге. Сматра се да пацијенти са метаболичким синдромом имају и до три пута већи ризик за настанак кардиоваскуларних и обољења бубрега, од особа које немају метаболички синдром. Имајући у виду да све компоненте метаболичког синдрома директно или индиректно могу да погоршају морфологију и функцију срца, крвних судова и бубрега, ова чињеница је потпуно очекивана.

Aronia melanocarpa је веома богата фармаколошки активним супстанцама међу којима су значајнији полифеноли, посебно антоцијанини (којих има од 0,6 до 2 %) и процијанидини (којих има од 0,66 до 5,18 %), затим фенолна киселина и танини. Такође, у себи садржи и значајну количину сахарозе (око 15 g на 100 g ароније), шећерног алкохола

(сорбитол), дијететска vlakна (око 5 g на 100 g ароније), масти (око 0,1 g на 100 g ароније) и протеина (око 0,7 g на 100 g ароније).

Истраживање је спроведено као експериментална студија на пацовима *Wistar albino* соја. Поједини параметри праћени су *in vivo*, док је функција срца праћена *ex vivo*. Након жртвовања пацова, ефекат је испитиван и на ткивима појединих органа. Студија је спроведена у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију Факултета медицинских наука у Крагујевцу, при чему су се поштовале све препоруке Европске Уније према *EU Directive for welfare of laboratory animals (86/609/EEC)*, као и принципи добре лабораторијске праксе.

На основу резултата овог истраживања закључује се да четворонедељни унос испитиваног екстракта ароније показао је значајне кардиопротективне и повољне ефекте на функцију миокарда.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оргиналног 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*“, „*metabolic syndrome*“, „*lipid profiles*“, „*dietary pattern*“ и „*fatty acids*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Петра Милића под називом „Испитивање ефеката дијете обогаћене екстрактом ароније на настанак и развој метаболичког синдрома на анималном моделу“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Петар Милић рођен је 12.05.1966. године у Лесковцу, где је завршио основну и средњу школу. Основне студије на Технолошком факултету у Лесковцу (биохемијски одсек, прехранбени смер) уписао је школске 1985/1986. године, а завршио 1990. године. Основне студије на Фармацеутском факултету у Београду (смер - дипломирани фармацеут), уписао је школске 1994/1995. године, а завршио 2000. године. Специјалистичке студије (област -

фармакоекономија и фармацеутска легислатива) на Фармацеутском факултету у Београду завршио је 2007. године. Докторске студије на Технолошком факултету у Лесковцу, студијски програм Технолошко инжењерство, уписао је школске 2010/2011. године, а завршио 2014. године, одбранивши докторску дисертацију „Оптимизација и моделовање кинетике екстракције резиноида и минералних материја из белог ивањског цвећа (*Galium mollugo* L.)“. Радни однос у Високој медицинској школи струковних студија у Ћуприји засновао сам 09.10.2012. године, где и данас ради као професор струковних студија ангажован на предметима: Фармакологија са фармакокинетиком, ОТЦ препарати, Фармацеутска пракса и Медицински паковни материјал.

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

У истраживању под називом „Effects of different dietary regimes alone or in combination with standardized *Aronia melanocarpa* extract supplementation on lipid and fatty acids profiles in rats“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ ове студије је био да се испита утицај исхране обогаћене мастима комбиноване са уносом екстракта *Aronia melanocarpa* на липидни статус и слободне масне киселине пацова са метаболичким синдромом. Суплементација *Aronia melanocarpa* екстрактом је знатно редуковала однос омега-6/омега-3 масне киселине и смањила запаљење. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (*Mol Cell Biochem.* 2019. doi: 10.1007/s11010-019-03597-6)

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

1. **Milic P**, Jeremic J, Zivkovic V, Srejovic I, Jeremic N, Bradic J, Nikolic Turnic T, Milosavljevic I, Bolevich S, Bolevich S, Labudovic Borovic M, Arsic A, Mitrovic M, Jakovljevic V, Vucic V. Effects of different dietary regimes alone or in combination with standardized *Aronia melanocarpa* extract supplementation on lipid and fatty acids profiles in rats. *Mol Cell Biochem.* 2019. doi: 10.1007/s11010-019-03597-6. **M23**
2. Jakovljevic V, **Milic P**, Bradic J, Jeremic J, Zivkovic V, Srejovic I, Nikolic Turnic T, Milosavljevic I, Jeremic N, Bolevich S, Labudovic Borovic M, Mitrovic M, Vucic V.

Standardized *Aronia melanocarpa* Extract as Novel Supplement against Metabolic Syndrome: A Rat Model. Int J Mol Sci. 2018 Dec 20;20(1). pii: E6. **M21**

3. **Milić PS, Rajković KM, Stamenković OS, Veljković VB.** Kinetic modeling and optimization of maceration and ultrasound-extraction of resinoid from the aerial parts of white lady's bedstraw (*Galium mollugo* L.). Ultrason Sonochem. 2013;20(1):525-34. **M21a**

2.4. 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 Петра Милића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 107 страна и има 21 графикон, 9 табела и 12 слика. Поглавље Литература садржи 174 цитиране библиографске јединице из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о етиологији и патогенезиметаболичког синдрома, модалитетима лечења и компликацијама болести. Такође, кандидат је описао најзначајнија једињења која могу да се користе као дијететски суплементи у лечењу метаболичког синдрома, као и биљку *Aronia melanocarpa* и нутритивни садржај екстракта ове биљке.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да испита ефекте исхране обogaћене екстрактом ароније са стандардизованим процентом полифенола, на експерименталном моделу пацова са метаболичким синдромом.

Материјал и методологија рада су прецизно формулисани и подударaju се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као експериментална студија на пацовима *Wistar albino* соја. Поједини параметри праћени су *in vivo*, док је функција срца праћена *ex vivo*. Након жртвовања пацова, ефекат је испитиван и на ткивима појединих органа. Ова студија је спроведена на 72 пацова, *Wistar albino* соја, мушког пола, старости 8 недеља. Студија је спроведена у Лабораторији за кардиоваскуларну

физиологију Факултета медицинских наука у Крагујевцу, при чему су се поштовале све препоруке Европске Уније према *EU Directive for welfare of laboratory animals (86/609/EEC)*, као и принципи добре лабораторијске праксе. Да би се испитали ефекти различитих дијета обогаћених екстрактом ароније са стандардизованим процентом полифенола на развој и лечење метаболичког синдрома, сви ефекти су одвојени у неколико засебних целина.

Резултати истраживања су систематично приказани сликама (укупно 3), табелама (укупно 9) и графиконима (укупно 21). Резултати истраживања су показали да је експресија рецептора за прогестерон имала већи утицај на апоптозу и раст ћелија од естрогенских рецептора.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што су образложене ефекти дијете обогаћене аронијом на телесну тежину, функцију срца, тест оралног оптерећења глукозом, липидни профил, вредности гвожђа, редок статус и хистолошке промене ткива миокарда, јетре, бубрега и панкреаса. Добијени резултати упоређени су и са литературним подацима других аутора из ове области.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Петра Милића под називом „Испитивање ефеката дијете обогаћене екстрактом ароније на настанак и развој метаболичког синдрома на анималном моделу”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата истраживања изводе се закључци да конзумирање екстракта ароније са стандардизованим процентом полифенола спречава повећање телесне тежине код пацова са метаболичким синдромом. Четворонедељни унос испитиваног екстракта ароније показао је значајне кардиопротективне и повољне ефекте на функцију миокарда и допринео је бољој толеранцији на глукозу у ОГТ тесту. Испитивани екстракт ароније побољшао је системску редокс равнотежу тако што је повећао антиоксидационе и смањιο прооксидационе параметре у системској циркулацији. Стеатоза јетре, до које је дошло код пацова са метаболичким синдромом, значајно је умањена код пацова који су током четири недеље храњени и екстрактом ароније. Благотворнији ефекти испитиваног екстракта ароније бољи су уколико се он комбинује са здравијим начином исхране (стандардна

дијета).

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос могућностима фитотерапијског приступа у лечењу метаболичког синдрома и спречавању евентуалних компликација ове болести.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M23).

1. **Milic P**, Jeremic J, Zivkovic V, Srejovic I, Jeremic N, Bradic J, Nikolic Turnic T, Milosavljevic I, Bolevich S, Bolevich S, Labudovic Borovic M, Arsic A, Mitrovic M, Jakovljevic V, Vucic V. Effects of different dietary regimes alone or in combination with standardized Aronia melanocarpa extract supplementation on lipid and fatty acids profiles in rats. Mol Cell Biochem. 2019. doi: 10.1007/s11010-019-03597-6. **M23**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Петра Милића под називом „Испитивање ефеката дијете обogaћене екстрактом ароније на настанак и развој метаболичког синдрома на анималном моделу” 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 Петра Милића, под менторством научног саветника Весне Вучић, представља оригинални научни и практични допринос у испитивању фитотерапијских ефеката екстракта ароније на настанак и развој метаболичког синдрома.

Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Испитивање ефеката дијете обogaћене екстрактом ароније на настанак и развој метаболичког синдрома на анималном моделу“, кандидата Петра Милића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*,

председник

Драган Миловановић

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

Марина Томовић

ВНС Александра Арсић, виши научни сарадник Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду за ужу научну област *Биохемија*, члан

А. Арсић

У Крагујевцу, 20.09.2019. године