

ОБРАЗАЦ 3

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО:			
Орг. јед.	1.06.2024	Датум	
05	6315		

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 15.4.2024. године (број одлуке: IV-03-268/24) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Утицај витамина Е на експресију VAX и BCL-2 гена код преканцерозних лезија грлића материце, на микрофлуидном чипу”, и испуњености услова кандидата Анђеле Перих, доктора медицине и предложеног ментора Петра Арсенијевића, ванредног професора, за ужу научну област Гинекологија и акушерство 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

<b>1. Подаци о теми докторске дисертације</b>
1.1. Наслов докторске дисертације: Утицај витамина Е на експресију VAX и BCL-2 гена код преканцерозних лезија грлића материце, на микрофлуидном чипу
1.2. Научна област докторске дисертације: Медицина
1.3. Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера): 1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања Карцином грлића материце представља и даље водећи узрочник смрти од малигнитета код жена у земљама широм света. Развија се кроз стадијуме преинвазивних лезија (L-SIL/H-SIL), које током периода од 5-15 година, могу спонтано регредирати, остати стабилне или прогредирати. Највећа могућност регресије и могућег залечења јесте на нивоу лезије ниског степена дисплазије L-SIL. Осим добро познатих фактора ризика као што је ХПВ вирус додатни ко-фактори као што су антиоксиданси, микронутријенти као и имунски чиниоци пацијенткиње утичу на брзину регресије лезије. Показано је да витамин Е неутралише слободне радикале и оксидативни стрес, те смањује отпорност ткива на апоптозу, инхибира ћелијску пролиферацију и

ангиогенезу. Орган на чипу је релативно нови метод ткивног биоинжењеринга који имитира физиолошко окружење и функције различитих људских ткива ин витро. У нашем истраживању ми ћемо кроз култивацију ткива грлића материце на микрофлуидном чипу проучити дејство различитих агенаса на диспластичне промене грлића материце.

### 1.3.2. Полазне хипотезе

1. Могуће је уз помоћ микрофлуидике и ткивног биоинжењеринга култивисати и третирати ткиво грлића материце на микрофлуидном чипу.
2. Витамин Е смањује ризик за развој карцинома грлића материце, смањењем оксидативног стреса у ткивима те регулацијом антиапоптоске активности гена *bcl-2* и проапоптоске активности гена *bax*.
3. Примена конзервативне терапије, на диспластично ткиво грлића материце, узрокује регресију дисплазија.

### 1.3.3. План рада

1. Узорковање биоптата грлића материце, након добијеног пристанка и попуњавања упитника.
2. *Ex tempore* верификација биоптата
3. Израда микрофлуидног чипа
4. Манипулација узорцима
5. Третирање узорака
6. Утврђивање генске експресије
7. Проточна цитометрија
8. Статистичка обрада података

### 1.3.4. Методе истраживања

#### Врста студије

Експериментална студија на материјалу хуманог порекла *in vitro*.

#### Популација која се истражује

Експерименти ће се спровести у складу са одобрењем Етичког одбора Клиничког центра у Крагујевцу (Бр: 01/23-131). Истраживање ће се спровести на 60 жена, претходно одређених за биопсију цервикса, због абнормалног налаза ПАПА теста. Контролну групу ће представљати органоид настао из биоптираног ткива грлића материце, нетретираног током експеримента.

У студији ће бити укључене пацијенткиње које уз налаз ПАПА теста, испуњавају све укључујуће и немају ниједан искључујући критеријум.

Протокол клиничке студије се придржава важећих (последњих) верзија следећих докумената:

1. Хелсиншка декларација, Светске медицинске асоцијације ( [www.wma.org](http://www.wma.org) )
2. Добра клиничка пракса, Међународне конференције за хармонизацију ( [www.ich.org](http://www.ich.org) )

#### Узорковање

Након добровољног пристанка и потписивања формулара за пристанак испитаника узорковаће се биоптат грлића материце. Након *ex tempore* верификације, које искључује карцином грлића материце, узимаће се део тог ткива за израду микрофлуидног чипа.

У студију ће бити укључене испитанице по принципу згодног узорка, а које имају:

1. сумњу на преканцерозну лезију
2. потписан добровољни пристанак за учешће у студији.

Из студије ће бити искључени испитанице које су:

- 1) претходно оболеле од других малигних болести;
- 2) неодговарајућом медицинском документацијом;
- 3) оболеле од акутних инфекција.
- 4) испитанице које су ХИВ позитивне

Израда микрофлуидног чип уређаја

За израду калупа користи се стандардна УВ-фотолиитографија и калупљење реплика. Микрофлуидни чип се прави коришћењем поли(диметилсилоксана) (PDMS) због његове транспарентности и могућности сликања у реалном времену, извођења имуноцитохемије и узимања ћелија након експеримената за анализу генске експресије. Микрофлуидна комора и канали се дизајнирају помоћу САД софтвера. Наш микрофлуидни уређај имаће три одељка: кружну централну комору за екстрацелуларни матрикс (ЕСМ) налик хидрогелу (Matrigel®), са одвојеним улазом и излазом. Централна комора биће бочно оивичена паром перфузираних канала, који опонашају морфологију микроваскулатуре околног ткива, који нису међусобно повезани. Након изливања ПДМС-а, калуп се активира О<sub>2</sub> плазмом да би се направио коначни микрофлуидни чип уређај.

Независне варијабле:

- Број апоптотских или некротских ћелија – мерене методом проточне цитометрије

Зависне варијабле:

- Утицај витамина Е на експресију *baх* и *bcl-2* гена код преканцерозних лезија грлића материце, на микрофлуидном чипу. За потребе испитивања утицаја који витамин Е има на експресију *baх* и *bcl-2* гена, формираћемо 2 групе методом рандомизације. Прва група узорака ће бити третирана *Ialuna®* вагиналетама (*IBSA Farmaceutici Italia*), које у свом саставу садрже витамин Е у облику D,L – алфа токоферол ацетата; друга група узорака ће бити третирана чистим витамином Е који ће бити примењен у количинама које су еквивалентне количини витамина Е које садрже *Ialuna®* вагиналете. Контролну групу ће представљати органоид настао из биоптираног ткива грлића материце, нетретиран током експеримента.

Збуњујуће варијабле:

- Социо-демографске карактеристике жена – старост, радни статус (запослена/незапослена), место становања (село/град)- подаци ће бити прикупљани помоћу упитника
- Клиничке карактеристике жена – број трудноћа, број побачаја, време јављања прве менструације, присуство менопаузе (да/не), крвна група – подаци ће бити прикупљани помоћу упитника
- Присуство фактора ризика за настанак карцинома цервикса – одсуство акутне вагиналне инфекције, породична и лична анамнеза, употреба хормонских контрацептивних средстава- подаци ће бити прикупљани увидом у медицинску документацију испитаница и помоћу посебно дизајнираног упитника

Манипулација узорцима

Предвиђена су два начина манипулације изолованих узорака. Један начин представља култивацију дела ткива на чипу креирањем тзв. органоида на чипу, док други начин култивације представља изолацију епителних ћелија из узорка, пропацију популације изолованих ћелија и култивација 3Д конструкта на чипу (примитивни орган).

Разлика у ове две врсте култивације је у томе што се одређивање генске експресије и других параметара код култивације органоида врши након третмана органоида на чипу деградацијом целог узорка и изолацијом биомакромолекула таргетираних за даљу анализу. Нпр. изолује се укупна РНК за испитивање генске експресије таргет гена. Код испитивања истих параметара на култивисаним ћелијама цервикалног епитела разлика у односу на органоид је претходни ензимски третман узорка и изолација епителних ћелија, које се у другом кораку засејавају на чип.

Цервикални епител се изолује из одговарајућег ткива грлића материце тако што се прво ткиво устани на комадиће 5 x 5 mm, а затим се подвргне ензимској деградацији. Деградација се врши у раствору колагеназе тип II, концентрације 6.4 mg / ml, током 6 сати на температури од 37°C. Након деградације, раствор се профилира кроз стрејнер величине пора 40 µm. Изоловане ћелије се суспендују у Matrigel® у концентрацији од 10 x 10<sup>6</sup> cells / ml. Суспензија ћелија се улива у централни канал, а третман или медијум за раст ћелија се затим пушта кроз бочне перфузионе канале.

#### Третирање витамином Е

За потребе овог испитивања испитивања формираћемо 2 групе методом рандомизације. Прва група узорака ће бити третирана Ialuna® вагиналетама (IBSA Farmaceutici Italia), које у свом саставу садрже витамин Е у облику D,L – алфа токоферол ацетата; друга група узорака ће бити третирана чистим витамином Е који ће бити примењен у количинама које су еквивалентне количини витамина Е које садрже Ialuna® вагиналете. Контролну групу ће представљати органоид настао из биоптираног ткива грлића материце, нетретиран током експеримента.

#### Проточна цитометрија

Проточна цитометрија ће се користити за одређивање броја апоптотских или некротских ћелија према протоколу произвођача реагенса. Ћелије се ресуспендују у пуферу тако да се добије суспензија ћелија концентрације 0,25 – 1 x 10<sup>6</sup> ћелија / ml. Експеримент се изводи у тест тубама од 5 ml, у које се дода FITC Annexin и пропидијум јодид. Након инкубације од 15 минута, на собној температури, на тамном месту, анализа се врши на цитометру детекцијом анексина и пропидијум јодида.

#### Генска експресија

Квантитативни PCR биће коришћен за одређивање гена повезаних са апоптозом. Укупна информациона РНК екстраховаће се у TRIzol реагенсу према стандардном протоколу. Концентрација добијене иРНК мери се на UV/Vis спектрофотометру. Комплементарна ДНК биће синтетисана применом реверзне транскрипције у присуству олиго(dT) прајмера према упутствима произвођача реагенса. Одређивање релативне експресије гена вршиће се додавањем одабраних прајмера (Bcl-2, Вах, Caspase 3, Caspase 8, Caspase 9). β-актин биће коришћен као ген за нормализацију. Реакције ће бити обављене у qRT-PCR систему. Релативни нивои експресије се израчунавају применом 2-ΔΔCt методе.

#### Снага студије и величина узорка

Прорачун најмање потребне величине узорка заснован је на резултатима претходно публикованог истраживања у којем су Shrivastava и сарадници проучавали разлике у

серумским концентрацијама витамина Е између пацијенткиња са цервикалним карциномом и контролне групе пацијенткиња. За прорачун је коришћен програм G\*Power 3.1.9.2 и Т фамилија тестова (Means: Wilcoxon-Mann-Whitney test (two groups)). Величина ефекта је за потребе овог теста прорачуната на основу података из студије Shrivastava et al (1), у којој је средња вредност измерених серумских концентрација витамина Е код пацијенткиња са цервикалним карциномом износила  $658,30 \pm 59,72 \mu\text{g/dL}$ , док је средња вредност витамина Е у серуму пацијенткиња из контролне групе износила  $832,73 \pm 85,51 \mu\text{g/dL}$ . Величина ефекта израчуната на основу ових параметара износила је 2,3651185. Узимајући у обзир да је жељена снага студије 80%, вероватноћа грешке првог типа (алфа грешка) 5%, величина ефекта 2,3651185, израчунато је да величину узорка треба да чини најмање 4 пацијенткиње по групи. Ипак, за потребе овог истраживања ће бити коришћен значајно већи узорак који ће чинити укупно 60 пацијенткиња, односно 20 пацијенткиња у свакој групи.

#### Статистичка обрада података

Подаци добијени истраживањем ће бити обрађени методама дескриптивне и аналитичке статистике и приказани табеларно и графички. Статистичка обрада ће обихватити употребу SPSS софтвера, 21.0 (SPSS 21.0 for Windows). За испитивање нормалности расподеле користиће се тестови Kolmogorov Smirnov и Shapir Wilk. Статистичка значајност ће се одређивати Студент-овим Т тестом и ANOVA тестом за узорке који имају нормалну расподелу и Mann-Whitney и Kruskal-Wallis тестом за узорке који немају нормалну расподелу. Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износи  $p < 0.05$ , док је статистички веома значајна разлика када је  $p < 0.01$ .

#### 1.3.5. Циљ истраживања

1. Испитати модел ткива грлића материце на микрофлуидном чипу.
2. Испитати утицај витамина Е на преинвазивне лезије, сквамозног епитела грлића материце.
3. Испитати утицај конзервативне терапије на регресију диспластичних лезија ткива грлића материце.

#### 1.3.6. Резултати који се очекују

Третирањем ткива агенсом-витамином Е, доћи ће до повећане експресије проапоптотских - бах и смањене експресије антиапоптотских гена - bcl-2, што би ишло у прилог регресији лезије.

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

Докторска дисертација ће се састојати од увода који ће се односити на досадашња испитивања везана за развој преинвазивних лезија као и карцинома грлића материце. Након уводног дела и кратког осврта на циљеве студије и методологију биће приказани резултати и образложена дискусија који би требало да опишу и потврде евентуалну могућност конзервативном лечењу.

1. Li Z, Hui J, Yang P, Mao H. Microfluidic Organ-on-a-Chip System for Disease Modeling and Drug Development. Biosensors (Basel). 2022 May 27;12(6):370.
2. Koyilot, M.C.; Natarajan, P.; Hunt, C.R.; Sivarajkumar, S.; Roy, R.; Joglekar, S.; Pandita,

S.; Tong, C.W.; Marakkar, S.; Subramanian, L.; et al. Breakthroughs and Applications of Organ-on-a-Chip Technology. *Cells* 2022, 11, 1828.

3. Lee JS, Romero R, Han YM, Kim HC, Kim CJ, Hong JS, Huh D. Placenta-on-a-chip: a novel platform to study the biology of the human placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(7):1046-54.

4. Hoffman B.L., & Schorge J.O., & Halvorson L.M., & Hamid C.A., & Corton M.M., & Schaffer J.I.(Eds.), (2020). *Williams Gynecology*, 4e. McGraw Hill.

5. Alrajjal A, Pansare V, Choudhury MSR, Khan MYA, Shidham VB. Squamous intraepithelial lesions (SIL: LSIL, HSIL, ASCUS, ASC-H, LSIL-H) of Uterine Cervix and Bethesda System. *Cytojournal.* 2021;18:16.

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

1. Shrivastava A, Pradhan S, Pratap Mishra S, Kumar Asthana A, Choudhary S, Zahra K, Mohan Aggarwal L. Serum vitamin A, E and C status in cervical cancer patients undergoing Concurrent Chemo-Radiotherapy, an institutional study. *Journal of Nutrition and Intermediary Metabolism.* 2019;18:100107.

2. S. Ebrahimi, A. Soltani, S.I. Hashemy Oxidative stress in cervical cancer pathogenesis and resistance to therapy *J. Cell. Biochem.*, 120 (5) (2019), pp. 6868-6877.

3. Ganguly C, Dutta K, Sanyal U, Roy C, Basu PS, Das S. Response of Cervical Intra-epithelial Lesions to Vitamin E Supplementation - A Preliminary Report. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2001;2(4):305-308.

4. Frey N, Sönmez UM, Minden J, LeDuc P. Microfluidics for understanding model organisms. *Nat Commun.* 2022 Jun 9;13(1):3195.

5. Li Z, Hui J, Yang P, Mao H. Microfluidic Organ-on-a-Chip System for Disease Modeling and Drug Development. *Biosensors (Basel).* 2022 May 27;12(6):370.

6. Koyilot, M.C.; Natarajan, P.; Hunt, C.R.; Sivarajkumar, S.; Roy, R.; Joglekar, S.; Pandita, S.; Tong, C.W.; Marakkar, S.; Subramanian, L.; et al. Breakthroughs and Applications of Organ-on-a-Chip Technology. *Cells* 2022, 11, 1828.

7. Lee JS, Romero R, Han YM, Kim HC, Kim CJ, Hong JS, Huh D. Placenta-on-a-chip: a novel platform to study the biology of the human placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(7):1046-54.

8. Tantengco OAG, Richardson LS, Medina PMB, Han A, Menon R. Organ-on-chip of the cervical epithelial layer: A platform to study normal and pathological cellular remodeling of the cervix. *FASEB J.* 2021 Apr;35(4):e21463.

9. Norouzi-Barough L, Sarookhani M, Salehi R, Sharifi M, Moghbelinejad S. CRISPR/Cas9, a new approach to successful knockdown of ABCB1/P-glycoprotein and reversal of chemosensitivity in human epithelial ovarian cancer cell line. *Iran J Basic Med Sci.* 2018 Feb;21(2):181-187.

10. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods.* 2001 Dec;25(4):402-8.

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Скоро 90% свих случајева цервикалног карцинома се развија кроз преинвазивне лезије, које настају 10-15 година раније и које могу бити дијагностиковане цитолошком скрининг методом - Папаниколу тестом. Стадирање преинвазивних лезија обухваћено је Бетесда класификацијом, почевши од преканцерозних лезија ниског степена дисплазије - LSIL, дисплазије високог степена - HSIL, до инвазивног сквамозелуларног карцинома. Преинвазивне лезије могу

спонтано регредирати, остати стабилне или прогредирати, при чему ризик од прогресије у карцином корелира са тежином дисплазије. Упркос бројним напорима, откриће идеалног маркера који би предвидео прогресију преканцерозних лезија као узнапредовалим стадијумима још није остварено.

Постоје различити методи лечења ових лезија, од конзервативног, базираног на излечењу хроничне инфекције и побољшању имунског одговора пацијенткиње, до хирушког где се конизацијом или електрокаутеризацијом уклања део цервикалног ткива. Поред инфекције високо онкогеним типовима ХПВ вируса, добро познати предиспонирајући фактори за развој карцинома грлића материце су употреба оралних контрацептива, пушење цигарета и малнутриција. Наведени фактори погодују настанку слободних радикала и оксидативног стреса. Показано је да витамин Е може смањити ризик за развој цервикалног карцинома, тако што неутралише слободне радикале и оксидативни стрес, те смањује отпорност ткива на апоптозу, инхибира ћелијску пролиферацију и ангиогенезу *in vitro*.

Развој нових метода, као што је микрофлуидика, омогућава стварање строго контролисаних услова који имитирају *in vivo* моделе. Орган на чипу је уређај који комбинује микрофлуидику и ткивни-биоинжењеринг, не би ли имитирао физиолошко окружење и функције различитих људских ткива.

Ова студија ће показати како ткиво грлића материце може бити третирано и праћено на микрофлуидном чипу, те да ће употреба витамина Е, смањити оксидативни стрес ткива и последично довести до повећане експресије проапоптотских - *бх* и смањене експресије антиапоптотских гена - *Bcl 2*, што би ишло у прилог регресији лезије. Значај ове студије се огледа у потенцијалном конзервативном терапијском приступу лечења болести и смањењу потребе за инвазивним лечењем.

## 2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Анђела Перић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Докторске академске студије, 2021.

2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):

Др Анђела Перић, је рођена 01.01.1997. године у Крагујевцу, Република Србија. Факултет медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу уписала је 2015. а завршила у јулу 2021. године. Докторске академске студије уписала је у октобру 2021. године на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, смер Хумана репродукција и развој. Од јула 2022. године запослена је у Универзитетско-Клиничком центру у Крагујевцу, на Клиници за Гинекологију и акушерство. У децембру 2023. године уписала је специјализацију из области Гинекологије и акушерства на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Од октобра 2023. године кандидаткиња је ангажована као фацилитатор на предмету Гинекологија и акушерство, на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

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

Кандидаткиња, др Анђела Перић као студент докторских академских студија, активно учествује у клиничком као и научноистраживачком раду на Клиници за Гинекологију и акушерство, УКЦ Крагујевац. Од октобра 2023. године кандидаткиња је и фацилитатор на предмету Гинекологија и акушерство, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

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

DOI број <sup>1</sup> , категорија):
Perić A, Mirić A, Košarić J, Milivojević N, Zivanović M, Čičarić N, Arsenijević P. Expression of proapoptotic-antiapoptotic genes in malignant, borderline and benign ovarian tumors. <i>Kragujevac Journal of Science</i> . 2023;45:121-128. 10.5937/KgJSci2345121P. M24
2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
Кандидаткиња је као први аутор објавила један рад у целини у часопису категорије М24, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета.
<b>3. Подаци о предложеном ментору</b>
3.1. Име и презиме предложеног ментора:
Петар Арсенијевић
3.2. Звање и датум избора:
Ванредни професор, 2022.
3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
Медицина/Гинекологија и акушерство
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, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Protrka, Z., Dimitrijević, A., Jović, N., Kastratović, T., Djurić, J., Nedović, Zivanović S., Vujčić A., Drakulić SM., Arsenijević, P. Expression analysis of the Beclin-1 in premalignant and malignant tissues of the uterine cervix. <i>EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY</i>, (2018). 39(6), 915-920.</li> <li>2. Blagojević, S., Andrić, B., Jovankić, J., Milutinović, M., Nikodijević, D., Arsenijević, P., &amp; Cvetković, D "MicroRNA expression as a diagnostic parameter in early endometrial cancer." <i>International Journal of Gynecologic Cancer</i> 33.9 (2023).</li> <li>3. Andrić, B., Cvetković, D., Blagojević, S., Stanković, M., Kokošar, N., Sretenović, D., Sljivancanin, D., Milosević, B., Milosev, D., Arsenijević, P. "Expression Analysis of COPB2 and Bcl-2 in Early Stages of Endometrial Carcinoma." <i>Clinical and Experimental Obstetrics &amp; Gynecology</i> 50.12 (2023): 254.</li> <li>4. Milosavljević, J. Z., Milosavljević, M. N., Arsenijević, P. S., Milentijević, M. N., &amp; Stefanović, S. M. "The effects of selective serotonin reuptake inhibitors on male and female fertility: a brief literature review." <i>International Journal of Psychiatry in Clinical Practice</i> (2021): 1-7.</li> <li>5. Milošević-Djordjević, O., Vukajlović, J. T., Marković, A., Grujičić, D., Arsenijević, P., &amp; Arsenijević, S "Assessment of Chromosomal Damage in Umbilical Blood Lymphocytes of Newborns from Kragujevac in Central Serbia Born 18 Years after Environmental Contamination." <i>The Tohoku Journal of Experimental Medicine</i> 255.3 (2021): 213-219.</li> <li>6. Milosavljević, J., Pejčić, A., Arsenijević, P., Dimitrijević, A., Milosavljević, M., Macuzić, I. Z., Milentijević, M., Janković, S. "Factors associated with fetal growth restriction and small for</li> </ol>

<sup>1</sup> Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN



gestational age newborns." Ginekologia polska 94.8 (2023): 645-653.

7. Milosavljević, J., Pejčić, A., Arsenijević, P., Dimitrijević, A., Milosavljević, M., Mihajlović, D., & Janković, S. "Testing of new instrument for measuring quality and diversity of nutrition in pregnancy." Ginekologia Polska 94.1 (2023): 73-78.
8. 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 11.4 (2023): 998.
9. Rakic, D., Joksimovic Jovic J., Jakovljevic V., Zivkovic V., Nikolic Maja, Sretenovic J., Nikolic Marina, 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 59.6 (2023): 1104.
10. Stevan Eric , Radica Zivkovic Zaric, Jasna Jevdjic, Svetlana Miletic Drakulic , Ivan Stanojevic, Danilo Vojvodic , Petar Arsenijevic , Bojan Stojanovic , Stefan Jakovljevic , Nenad Markovic, Milan Zaric , Petar Canovic , Jelena Nesic and Nenad Zornic "Interleukin 33, soluble suppression of tumorigenicity 2, interleukin 27, and galectin 3 as predictors for outcome in patients admitted to intensive care units." Open Medicine 18.1 (2023): 20230859.

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

1. Zoran Protrka, Slobodan Arsenijević, Petar Arsenijević, Slobodanka Mitrović, Vesna Stanković, Miloš Milosavljević, Jasmina Nedović, Tatjana Kastratović, Janko Đurić Prognostic significance of co-overexpression of bcl-2 and c-erbB-2/neu in uterine cervix carcinomas and premalignant lesions Medicinski glasnik Lekarske komore Zeničko -Dobojačkog kantona 2012; 9(2): 248-255.
2. Protrka, Z., Dimitrijevic, A., Jovic, N., Kastratovic, T., Djuric, J., Nedovic, Zivanovic S., Vujic A., Drakulic SM., Arsenijevic, P. Expression analysis of the Beclin-1 in premalignant and malignant tissues of the uterine cervix. EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY, (2018). 39(6), 915-920.
3. Blagojević, S., Andrić, B., Jovankić, J., Milutinović, M., Nikodijević, D., Arsenijević, P., & Cvetković, D "MicroRNA expression as a diagnostic parameter in early endometrial cancer." International Journal of Gynecologic Cancer 33.9 (2023).
4. Andrić, B., Cvetković, D., Blagojević, S., Stanković, M., Kokošar, N., Sretenović, D., Sljivancanin, D., Milosevic, B., Milosev, D., Arsenijević, P. "Expression Analysis of COPB2 and Bcl-2 in Early Stages of Endometrial Carcinoma." Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology 50.12 (2023): 254.
5. Mitrovic, S. L., Arsenijevic, P. S., Kljatic, D., Djuric, J. M., Milosavljevic, M. Z., Protrka, Z. M., & Vojinovic, R. H. (2014). Gestational Choriocarcinoma of the Cervix. Archives of Iranian medicine, 17(11), 783-785.

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):

Комисија сматра да предложени ментор, проф. др Петар Арсенијевић, испуњава све услове за

ментора докторске дисертације, у складу са Стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама, студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета.

#### 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, 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, 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

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 Анђели Перић одобри израда докторске дисертације под насловом „Утицај витамина Е на експресију ВАХ и ВСL-2 гена код преканцерозних лезија грлића материце, на микрофлуидном чипу” и да се за ментора/коментора именује Петар Арсенијевић, ванредни професор, за ужу научну област Гинекологија и акушерство / [име и презиме коментора], [звање].

\*Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

**Чланови комисије:**



Александра Димитријевић, редовни професор  
Факултет медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу

Медицина/ Гинекологија и акушерство

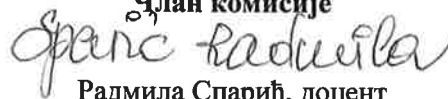
**Председник комисије**

Иван Јовановић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу

Медицина/ Микробиологија и имунологија,  
Онкологија

**Члан комисије**



Радмила Спарих, доцент

Медицински факултет Универзитета у Београду

Медицина/ Гинекологија и акушерство

**Члан комисије**