

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

26. 10. 2022	
05	12 014

## 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу о формирању Комисије за оцену завршене докторске дисертације

Одлуком већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу број III-03-651/31 од 13.09.2022. године именовани су чланови Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Александре Стојановић под називом „Утицај састава фоликуларне течности на квалитет јајних ћелија и исход вантелесне оплодње“, у следећем саставу:

Чланови Комисије су:

1. Доц. др Горан Бабић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник
2. Проф. др Биљана Љујић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, члан
3. Проф. др Биљана Божић Недељковић, редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Имунологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Александре Стојановић и подноси Наставно-научном већу следећи

## 2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

### 2.1. Опис докторске дисертација

Докторска дисертација кандидата Александре Стојановић под називом „Утицај састава фоликуларне течности на квалитет јајних ћелија и исход вантелесне оплодње“, је урађена под менторством проф. др Марије Шорак, специјалисте гинекологије и акушерства, субспецијалисте стерилитета и фертилитета, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство.

У поглављу Увод кандидат је врло прецизно, користећи савремене литературне податке изложио досадашња сазнања о менструалном циклусу, фоликулогнези и оогнези, функцији хормона јајника, грађи јајне ћелије, фоликуларне течности као микросредине јајних ћелије, као и о биомедицински потпомогнутој оплодњи.

У поглављу Циљеви јасно су дефинисани циљеви студије као и конкретни задаци у складу са постављеним циљем. Основни циљ овог истраживања је био да се процени утицај састава фоликуларне течности на квалитет јајних ћелија, а самим тим и на исход вантелесне оплодње.

У поглављу Материјал и методе прецизно је наведена методологија која је коришћена током истраживања, а која се подудара са предложеном у пријави дисертације. Детаљно је објашњено који су критеријуми за укључивање у студију, а који су за искључивање пацијенткиња као и на основу којих карактеристика су пацијенткиње подељене у одређене групе. Наведено је шта је све од материјала коришћено, који су лекови коришћени за стимулацију јајника, као и медијуми за култивацију јајних ћелија и ембриона. Описане су све методе које су коришћене у студији: стимулација овулације, аспирација јајних ћелија, колекција јајних ћелија, класична *In vitro fertilization*, интрацитоплазматска инјекција сперматозоида, култивација ембриона и ембриотрансфер. Детаљно је објашњен начин оцене ембриона по данима. Варијабле истраживања су груписане у четири категорије: концентрација хормона (естрадиол, прогестерон, тестостерон и *FSH*) у фоликуларној течности, ниво *IL-6* у фоликуларној течности, ниво биоелемената (Na, K, Ca, Mg и Fe) у фоликуларној течности и ниво ензима (*LDH*, *AST*, *ALT* и *ALP*). На крају поглавља Материјал и методе наведено је који су статистички тестови коришћени.

У поглављу Резултати јасно, детаљно и прецизно су изнети резултати истраживања који су приказани табеларно (укупно 28) и графички (укупни 19). Прво су приказани резултати основних параметара који се прате током самог процеса вантелесне оплодње, а анализирани у односу на укупан број пацијенткиња који је учествовао у студији, а затим њихова дистрибуција у односу на старост пацијенткиња и на исход процеса вантелесне оплодње. Основни параметри који су праћени током процеса вантелесне оплодње су: године старости, *BMI* и *AMH* у серуму, карактеристике оваријалог одговора (естрадиола на дан стоп инјекције, број фоликула на дан завршне инјекције, фоликули > 17mm, фоликули < 17mm, број јајних ћелија), квалитет јајних ћелија и успех фертилизације, метода оплодње, квалитет ембриона и исход процеса вантелесне оплодње. Затим у другом делу су приказане концентрације параметара

одређиваних у фоликуларној течности за време извођења студије, као и корелација тих параметара са основним параметрима који су праћени током самог процеса вантелесне оплодње. На крају поглавља Резултати дат је приказ резултата *ROC* анализе, да би се утврдило који од параметра из фоликуларне течности може да служи као предиктивни маркер за исход процеса вантелесне оплодње.

У поглављу Дискусија детаљно су образложени и утврђени резултати истраживања са доступним савременим подацима из ове области. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих па чак и опречних података о саставу фоликуларне течности и њеног утицаја како на квалитет јајних ћелија тако и на исход вантелесне оплодње.

### **2.2.Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области**

Један од најозбиљнијих проблема данашњице у свету и код нас, са којим се сусрећу парови у репродуктивном добу јесте инфертилитет. Инфертилитет погађа приближно 10-15% популације широм света и у порасту је у последњој деценији. Глобално, један од шест до седам парова широм света тренутно има неких потешкоћа са зачећем. Иако фреквенција и узрок неплодности нису потпуно окарактерисани, приближно 40% случајева може се приписати мушком фактору, 40% женском, а 20% се везује за комбиноване проблеме оба пола. Асистирани репродуктивне технике се убрзано развијају и данас обухватају велики број метода за остваривање трудноће (1).

Један од фактора успешности биомедицински потпомогнуте оплодње је правилно sazревање једне или више јајних ћелија. Главни циљ ембриолога је процена квалитета јајне ћелије на основу морфологије комплекса кумулуса и ооците и на основу морфологије саме ооците након отклањања ћелија кумулуса. На квалитет јајне ћелије значајан утицај има окружење у којем се она налази, тзв. микросредина која укључује ћелије кумулуса, фоликуларну течност у којој се излучују хормони и фактори раста укључени у њен раст и развој, као и микро и макроелементи. Свака промена у саставу фоликуларне течности може се одразити на јајну ћелију, што потенцијално утиче на њен развој и квалитет, оплодњу и рани ембрионални развој.

Дефинисање појединих параметара микросредине, који се једноставно и брзо могу детектовати, а који омогућавају разликовање јајних ћелија бољег, односно лошијег квалитета, потенцијално би могло повећати успешност метода вантелесне оплодње, јер свака промена у саставу фоликуларне течности може се одразити на јајну ћелију, што

може да утиче на њен развој и квалитет, оплодњу и рани ембрионални развој. Предвиђање исхода асистиране фертилизације на основу састава фоликуларне течности, односно на основу квалитета јајних ћелија још увек је у повоју. Ова студија може да допринесе избору оптималног биохемијског теста за предвиђање исхода асистиране фертилизације.

Имајући у виду наведене чињенице, циљ овог истраживања је испитивање утицаја састава фоликуларне течности на квалитет јајних ћелија и исход вантелесне оплодње.

### **2.3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „PubMed“, „Medline“ и „CoBSON“ помоћу кључних речи: „infertility“, „biomedically assisted fertilization“, „In vitro fertilization“, „follicular fluid“, „oocytes“, „embryos“, „hormones“, „cytokines“, „enzymes“, „bioelements“, као и одговарајућом претрагом у домаћој бази часописа, наилази се на студије које су се бавиле сличном проблематиком али ниједна није на овакав начин свеобухватно испитивала састав фоликуларне течности и утицај на квалитет јајних ћелија и исход вантелесне оплодње (уз напомену да до сада ниједна слична студија није рађена у Србији у области Гинекологије и акушерства).

На основу свега наведеног, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Александре Стојановић **„Утицај састава фоликуларне течности на квалитет јајних ћелија и исход процеса вантелесне оплодње“**, представља резултат оригиналног научног рада.

### **2.4. Преглед остварених резултата кандидата у одређеној научној области**

#### **А. Лични подаци**

Александра Стојановић удато Гавриловић, рођена је 22.07.1987. године у Параћину. Основну школу у Милошеву и Средњу медицинску школу у Ћуприји завршила је са одличним успехом. Основне студије на Природно-математичком факултету, Универзитета у Крагујевцу је завршила 2012. године, а затим и мастер студије 2015. године са просечном оценом 9.00 и стекла звање мастер биолог. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2014/2015 године, изборно подручје Матичне ћелије у биомедицинским наукама и положила све испите предвиђене програмом студија, укључујући и усмени докторски

испит 10.12.2020. године са оценом 10 (десет), чиме је остварила просечну оцену студија 9.16.

Од 2013. године је запослена у Универзитетском клиничком центру Крагујевац, најпре као лабораторијски техничар у Служби за лабораторијску дијагностику, а од 2018. године као биолог - ембриолог у Центру за биомедицински потпомогнуту оплодњу.

Члан је Европског удружења за хуману репродукцију и ембриологију (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE). Аутор је и ко-аутор више оригиналних научних радова у часописима од међународног и националног значаја са рецензијом.

#### **Б. Списак објављених радова (прописани минимум за одбрану докторске дисертације)**

1. **Stojanovic Gavrilovic AZ**, Cekovic JM, Parandilovic AZ, Nikolov AB, Sazdanovic PS, Velickovic AM, Andjelkovic MV, Sorak MP. IL-6 of follicular fluid and outcome of in vitro fertilization. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(29):e29624. **M23**
2. Živanović MN, **Stojanović AZ**, Cvetković DM, Milutinović MG, Stanković MS, Marković SD. Effects of Teucrium spp. extracts on migratory potential and redox status of human colon SW-480 and breast MDA-MB-231 cancer cells. *Kragujevac J Sci*. 2016;38:161-172. **M51**
3. **Gavrilovic A**, Cekovic J, Parandilovic A, Nikolov A, Sazdanovic P, Velickovic A, Andjelkovic M and Sorak M. Steroid hormones of follicular fluid and the outcome of in vitro fertilization. *Ser J Exp Clin Res*. 2021; doi: 10.2478/sjerc-2021-0018. **M51**

#### **2.5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Наведена докторска дисертација представља оригиналну студију која се бавила испитивањем утицаја састава фоликуларне течности на квалитет јајних ћелија и на исход самог процеса вантелесне оплодње. Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви и примењена методологија истраживања у складу су са пријављеним и одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Александре Стојановић садржи следећа поглавља: Увод, Циљ истраживања, Материјал и методе, Резултати истраживања, Дискусија, Закључци и Литература.

Дисертација је написана на 113 страна, садржи 19 слика, 30 табела и 19 графикана. У поглављу Литература адекватно је цитирано 241 библиографска јединица из домаћих и иностраних научних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација Александре Стојановић под називом „Утицај састава фоликуларне течности на квалитет јајних ћелија и исход вантелесне оплодње“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми докторске дисертације.

## 2.6. Научни резултати докторске дисертације

1. Концентрација естрадиола, прогестерона и тестостерона у фоликуларној течности није у корелацији са квалитетом јајних ћелија, као ни са исходом вантелесне оплодње
2. Концентрација *FSH* је у корелацији са квалитетом јајних ћелија и исходом процеса вантелесне оплодње. Више концентрације су забележене у фоликуларној течности старијих пацијенткиња и пацијенткиња са негативним исходом.
3. Концентрација ензима *AST*, *ALP* и *LDH* у фоликуларној течности није у корелацији са квалитетом јајних ћелија, као ни са исходом вантелесне оплодње.
4. Концентрација *ALT* у фоликуларној течности је у корелацији са квалитетом јајних ћелија и исходом процеса вантелесне оплодње. Више концентрације су забележене у фоликуларној течности старијих пацијенткиња и пацијенткиња са негативним исходом.
5. Концентрација *IL-6* у фоликуларној течности је у корелацији са квалитетом јајних ћелија и исходом процеса вантелесне оплодње и виша је у фоликуларној течности код млађих пацијенткиња и пацијенткиња са позитивним исходом.
6. Концентрација биоелемената у фоликуларној течности није повезана са квалитетом јајних ћелија, као ни са исходом вантелесне оплодње
7. Резултати *ROC* анализе указују да се као предиктивни маркери исхода вантелесне оплодње могу користити концентрације *FSH*, *ALT* и *IL-6* у фоликуларној течности.

## 2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају допринос унапређењу процеса вантелесне оплодње и представљају добру основу за даље детаљније испитивање молекуларних механизма деловања састава фоликуларне течности на квалитет јајних ћелија и на сам исход вантелесне оплодње. Дефинисање појединих параметара микросредине, који се једноставно и брзо могу детектовати, а који омогућују разликовање јајних ћелија бољег, односно лошијег квалитета, потенцијално би могло повећати успешност вантелесне оплодње. Ова студија може да допринесе избору оптималног биохемијског теста за предвиђање исхода вантелесне оплодње.

## 2.8. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације су до сада објављени у једном оригиналном научном раду у међународном часопису категорије M23:

1. **Stojanovic Gavrilovic AZ, Cekovic JM, Parandilovic AZ, Nikolov AB, Sazdanovic PS, Velickovic AM, Andjelkovic MV, Sorak MP.** IL-6 of follicular fluid and outcome of in vitro fertilization. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(29):e29624. **M23**

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Александре Стојановић под називом „Утицај састава фоликуларне течности на квалитет јајних ћелија и исход вантелесне оплодње“, на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и валидираној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено. Добијени резултати су јасни, прегледни, добро продискутовани и дају значајан допринос процесу вантелесне оплодње.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Александре Стојановић под менторством проф. др Марије Шорак има оригинални научни и практични значај у вантелесној оплодњи.

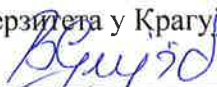
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Утицај састава фоликуларне течности на квалитет јајних ћелија и исход вантелесне оплодње“ кандидата Александре Стојановић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. Доц. др Горан Бабић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник



2. Проф. др Биљана Љујић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, члан



3. Проф. др Биљана Божић Недељковић, редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Имунологија, члан

