

Примљено 2.4. 2024.

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
ФАКУЛТЕТ: МЕДИЦИНСКИ

Образац 2



ИЗВЈЕШТАЈ

о оцјени подобности студента, теме и ментора за израду докторске дисертације

1. ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовано комисију: Научно- наставно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци

Датум именовања комисије: 13.03.2024.

Број одлуке: 18/3.151/24

Чланови комисије:

- | | | |
|---|------------------|---------------------------------|
| 1. Проф. др Младенко Васиљевић | редовни професор | Гинекологија и акушерство |
| Презиме и име | Звање | Научно поље и ужа научна област |
| Медицински факултет Универзитета у Београду | | предсједник |
| Установа у којој је запослен-а | | Функција у комисији |
| 2. Проф. др Нела Рашета Симовић | редовни професор | Патофизиологија |
| Презиме и име | Звање | Научно поље и ужа научна област |
| Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци | | члан |
| Установа у којој је запослен-а | | Функција у комисији |
| 3. Доц. др Мирослав Поповић | доцент | Гинекологија и акушерство |
| Презиме и име | Звање | Научно поље и ужа научна област |
| Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци | | члан |
| Установа у којој је запослен-а | | Функција у комисији |

2. ПОДАЦИ О СТУДЕНТУ

Име, име једног родитеља, презиме: Драгана (Љубан) Павловић Васић

Датум рођења: 28.08.1972.

Мјесто и држава рођења: Приједор, Република Српска, Босна и Херцеговина

2.1. Студије првог циклуса или основне студије или интегрисане студије

Година уписа:	1991/1992.	Година завршетка:	1999/2000.	Просјечна оцјена током студија:	7,85
---------------	------------	-------------------	------------	---------------------------------	------

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: Медицина

Стечено звање: Доктор медицине

2.2. Студије другог циклуса или магистарске студије

Година уписа:		Година завршетка:		Просјечна оцјена током студија:	
---------------	--	-------------------	--	---------------------------------	--

Универзитет:

Факултет/и:

Студијски програм:

Назив завршног рада другог циклуса или магистарске тезе, датум одбране:

Ужа научна област завршног рада другог циклуса или магистарске тезе:

Стечено звање:

2.3. Студије трећег циклуса

Година уписа:	2019/2020.	Број ECTS остварених до сада:	180	Просјечна оцјена током студија:	9,18
---------------	------------	-------------------------------	-----	---------------------------------	------

Факултет/и: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци

Студијски програм: Биомедицинска истраживања

2.4. Приказ научних и стручних радова кандидата

РБ	Подаци о референци	Категорија ¹
1.	Pavlović Vasić D, Sibinčić S, Milaković I, Lukač S, Vujnić S, Gvero M, Madžar D, i saradnici. Influence of EmbryoGlue Transfer Medium on Implantation of Human Embryos. Scripta Medica 2021; 52:119-123.	

¹ Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикацији научних публикација („Службени гласник РС”, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС”, бр. 102/14) односно припадност рада часописима индексираним у свјетским цитатним базама.

<p>Objective: determine whether EG medium is of greater importance for embryo implantation than conventional medium in ART. compare the rate of embryo implantation with EG and conventional medium in relation to the quality of the embryo, the age of the patients and tobacco smoking.</p> <p>Methods: We designed this study to compare the impact of EmbryoGlue (Vitrolife) and conventional (Flushing medium, Origio) medium on implantation rates in smoker and non-smoker patients, of different ages and quality of embryos. The retrospective study included 50 patients who used EG medium in ET and 50 patients in the control group using conventional medium</p> <p>Results: There is an obvious difference in implantation success rate between these two groups of 8% in favor of EG medium. We observed a higher rate of embryo implantation on the second day of transfer and in elderly patients (>35 years) with EG medium and that in women smokers the rate of implantation with EG medium.</p> <p>Conclusions: As a result of this study, we concluded that EG medium had a positive effect on the second day of ET, patients in the age of 35 year olds and patients who smoked</p>		
РБ	Подаци о референци	Категорија
2.	Vilendečić R, Čančarević- Đajić B, Dunjić S, Đukić V, Perendija V, Vilendečić Z, Vasić D. Višeploidne trudnoće i perinatalni ishod. Zbornik radova, 51. Ginekološko akušerska nedelja SLD, Beograd. 2007: 145-50.	
<p>Увод: Главни узрок повећаног перинаталног морталитета код вишеплодних трудноћа је висока инциденца ниске тјелесне тежине, пријевремени порођај, интраутерина рестрикција раста плода, плацента превија, абрупција постељице, прееклампсија, патолошке презентације и конгениталне аномалије. 1.1.2003.-31.12.20006.</p> <p>Циљ рада: Анализа перинаталног исхода код вишеплодних трудноћа и начин завршавања порођаја на Клиници за гинекологију и акушерство Бања Лука у периоду од 1.1.2003.-31.12.2006. и поређење са претходним петогодишњим периодом.</p> <p>Материјал и методе: Ретроспективна анализа перинаталних података за вишеплодне трудноће у периоду од 1.1.2003.-31.12.2006. на Клиници за гинекологију и акушерство Бања Лука.</p> <p>Резултати: Са гестацијом до 33. недеље је било 12,1% породиља, царски рез је обављен код 42,1% недонесених близанаца, Укупна перинатална смртност код близанаца је 4,8%</p> <p>Закључак: Перинатални исход код дјете из вишеплодних трудноћа зависи првенствено од трајања гестације. Највећа смртност новорођенчади је прије 31. недеље гестације.</p>		
РБ	Подаци о референци	Категорија
3.	Pavlović Vasić D, Sibinčić S, Milaković I, Lukač S, Vujnić S, Gvero M, Madžar D, i saradnici. Prednosti Embryogluе medijuma u imlantaciji embriona. 2. Kongres ginekologa i opstetričara Republike Srpske sa međunarodnim učešćem i XX međunarodni Simpozijum UGOSCGRS. Banja	

	Luka, 2021; Knjiga sažetaka: 186.	
--	-----------------------------------	--

Увод: *EmbryoGlue* је специјални медијум за трансфер ембриона током завршног стадијума *IVF* третмана. Садржи адхезивну супстанцу која помаже заштити ембриона током процеса трансфера и креира мост између ембриона и утеруса.

Циљ: Упоредити утицај *EmbryoGlue* медијума и конвенционалног медијума на стопу имплантације зависно од дебљине ендометријума, квалитета ембриона, старосне доби, пушача и непушача.

Методe: Ретроспективна анализа након *Embryotransfera* 50 пацијенткиња које су користиле конвенционални медијум и 50 пацијенткиња које су користиле *EmbryoGlue*.

Резултати: Већа успјешност имплантације у испитиваној групи код пацијенткиња старијих од 35 година, дебљином ендометријума мањом од 9мм, квалитет ембриона други дан и пушача.

Закључак: *EmbryoGlue* медијум има позитивне ефекте на имплантацију код старијих пацијенткиња, пушача, мање дебљине ендометријума, слабијег квалитета ембриона у односу на конвенционални медијум.

РБ	Подаци о референци	Категорија
4.	Pavlović Vasić D, Sibinčić S, Milaković I, Lukač S, Madžar D, Vujnić S, i saradnici. Procjena ishoda postupaka IVF nakon infekcije virusom SARS COV 2. Simpozijum udruženja ginekologa i opstetričara Republike Srpske sa međunarodnim učešćem. Trebinje, 2022; Knjiga sažetaka: 51.	

Увод: Пандемија проузрокована SARS COV 2 вирусом отварала је низ питања о могућим посљедицама након пребољеле болести и утицаја на имплантацију ембриона током *IVF*.

Циљ: упоредити групу пацијенткиња које су имале *IVF* поступке прије пандемије и групу пацијенткиња које су имале *IVF* поступке непосредно након што су имале инфекцију SARS COV 2 и увидјети да ли је то имало негативан утицај на резултате *IVF* поступака.

Методe: Ретроспективна студија обухвата 60 пацијенткиња које су имале *IVF* поступке 3-6 мјесеци након инфекције и 60 пацијенткиња које су имале *IVF* поступке прије пандемије.

Поређена је успјешност ИВФ између ове двије групена основу; квалитете и стопа оплодње јајних ћелија, бриј и квалитет ембриона и витрификација, стопа имплантације ембриона.

Резултати: није пронађена већа разлика у испитиваним параметрима између ове двије групе. Стопа оплодње у COVID групи је била 68%, у контролној 73%, а успјешност имлантације у COVID групи 48%, а у контролној 37%.

Закључак: Инфекција SARS COV 2 није утицала на број и квалитет јајних ћелија, оплодњу, квалитет ембриона и имплантацију ембриона.

РБ	Подаци о референци	Категорија
5.		

Кратак опис садржаја (до 150 ријечи):		
Оцјена релевантности научне и стручне активности кандидата за предложену тему дисертације:		
Да ли студент испуњава прописане услове?	<u>ДА</u>	НЕ

3. ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

Име и презиме: Марија Шорак

Академско звање: Ванредни професор

Научно поље и ужа научна област: Гинекологија и акушерство

Матична институција стицања избора у звање: Факултет медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

Биографија :

Др сци Марија Шорак (рођено Бркић) је рођена 07.11.1971. године у Крагујевцу. Основну школу и Гимназију завршила је у Крагујевцу. Медицински факултет у Крагујевцу уписала је школске 1990/91. године. Дипломирала је 16.07.1997. год. са просечном оценом 8.51. Стручни испит за доктора медицине положила у Београду 27.07.1998. год. Радилa је на Медицинском факултету у Крагујевцу као научни истраживач-сарадник у току 1997/98/99. године на ГАК-у КБЦ-а у Крагујевцу. Од 10.01.2000. примљена је на место клиничког лекара на специјализацији из Гинекологије и акушерства, ГАК-КБЦ Крагујевац.

Последипломске студије уписала школске 1997/1998 год, смер "Хумана репродукција". Магистарску тезу под називом: "Локална примена Метотрексата у терапији миома материце" је одбранила 12. 07. 2000. године, на Медицинском факултету у Крагујевцу.

Специјалистички испит из Гинекологије и акушерства положила је 25. 05. 2004. године са одличним успехом.

Докторску тезу под називом: "Повезаност експресије молекуларних маркера онкогенезе у ткиву са нивоима серумских туморских маркера и испитивање функције моноцита у карциному оваријума" је одбранила 17. 10. 2005. године на Медицинском факултету у Крагујевцу.

Похађала је школу породичства у Ваљеву у Новембру 2005.године. Више других курсева

и студија: Медицински аспекти планирања породице (2006.), Иновације у медицинској едукацији (2006.), базични курс из гинеколошке лапароскопије (2007.), Медицинска генетика-регионална конференција (2009.), Виши курс лапароскопске хирургије у гинекологији (2009.).

Од 05. 03. 2005. је изабрана за асистента за ужу научну област Гинекологија и акушерство, а у октобру 2008. и 2009. примила је признање за најбољег асистента на клиничким предметима Медицинског факултета у Крагујевцу.

Од 2006. сарадник је на пројекту: Имунорегулаторне интеракције у туморским и аутоимунским феноменима (ОН 145065)-Проф др Слободан Арсенијевић/ Министарство за науку и технологију. Од 2008. сарадник на јуниор пројекту: Ин витро матурација јајних ћелија и деривација плурипотентних матичних ћелија. Проф др Миодраг Стојковић/Медицински факултет у Крагујевцу.

Од 26.01.2012. је изабрана за Доцента на катедри за Гинекологију и акушерство Медицинског факултета у Крагујевцу.

Ужу специјализацију из области „Стерилитет и фертилитет“ уписала је 04.11.2010. године на Медицинском факултету у Београду под називом: „Исход поступака АРТ код жена старосне доби између 40 и 45 година“ и одбранила је са одличним успехом у априлу 2012.

Руководилац је Јуниор пројекта „Нивои цитокина пре и после хистероскопске полипектомије код инфертилинних пацијенткиња“ (ЈП 11/14) од октобра 2014.

Секретар часописа Гинекологија и перинатологија од 2004. до престанка рада часописа.

Секретар је катедре за Гинекологију и акушерство, основне студије од 2005. до 2009.

Секретар катедре за специјалистичке студије из Гинекологије и акушерства од 2015.

Библиографија:

Часописи категорије М51:

1. **Sorak Marija P**, Nikolov Aleksandar B, Sazdanović Predrag S, Arsenijević Neda S, Miličić Vesna M, Ceković Jelena M, Parandilović Aida Z, Gavrilović Aleksandra Z. Activity of enzymes in the follicular fluid and outcome of in vitro fertilization. *Medicine (Baltimore)* 2024;103(4):
2. Nenadovic A, Radovanovic S, Joksimovic S, Gavrilovic J, **Sorak M**, Spasic M, Djonovic N, Vasiljevic D, Stajic D, Djordjevic G, Djordjevic O, Vuckovic-Filipovic J, Zivkovic Z, Sekulic M. Burnout Syndrome among Medical Nurse-Technicians in Intensive Care Units in Cardiovascular Surgery. *Front Public Health.* 2023;11:1287756. doi:

10.3389/fpubh.2023.1287756. **M21**, IF 6,461 (2021)

3. Stojkovic M, Sekulic M, Jovanovic R. M, Kocovic A, Djokovic D, Minic N, Djordjic M, Joksimovic S, **Sorak M**, Stojanovic M, Sretenovic S, Cvetkovic A, Stojanovic T, Radmanovic O, Radmanovic B. The impact of the COVID-19 pandemic on the trend of prescribing long-acting injections of paliperidone and risperidone in Central Serbia. *Frontiers in Psychiatry*. doi:10.3389/fpsyt.2023.1301835. **M21**. IF 5.556 (2021)
4. Djordjevic S, Dimitrijevic I, Boricic K, Radovanovic S, Simic Vukomanovic I, Mihaljevic O, Jovanovic S, Randjelovic N, Lackovic A, Knezevic S, Stankovic V, **Sorak M**, Jovanovic V. Sociodemographic Factors Associated with Breast Cancer Screening Among Women in Serbia, National Health Survey. *Iran J Public Health*. 2024;53(2):387-396. **M22**
5. Simic Vukomanovic I, Kocic S, Vukomanovic V, Janicijevic K, **Šorak M**, Simic V, Djukic S, Djordjevic S, Radevic S. Assessment of Sexual Health and Use of Cervical Cancer Screening among the Female Working Population. *Iran J Public Health*. 2024;53(1):198-207.
6. 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.
7. Lukovic JD, Mitrovic MM, Popovic SLj, Milosavljevic ZV, Stanojevic-Pirkovic MS, Andjelkovic MV, Zelen IR, Sorak M, Muskinja JM, Ratkovic ZR, Nikolic IS. Antitumor Effects of Vanillin Based Chalcone Analogs in Vitro. *Acta Pol Pharm*. 2020;77(1):57-67.
8. Dević A, Vasiljević M, **Šorak M**, Dević A, Rudić-Biljić-Erski I, Zajić G. The effect of hysteroscopic polypectomy on the concentrations of tumour necrosis factor- α (TNF- α) in uterine flushings and serum in infertile women. *Srp Arh Celok Lek*. 2020;148(5-6):315-321.
9. Arsenijevic PS, Zivanovic AS, Protrka ZM, Dimitrijevic AB, **Sorak M**, Vulovic T, Vukcevic-Globarevic G, Vilendecic Z, Andric B, Arsenijevic SN. Cervical breaking point; a phenomenon unveiled during continuous controllable balloon dilatation. *Clin Exp Obstet Gyn*. 2018;45(6):833-6.
10. Tasic-Pajic J, Sazdanovic P, **Sorak M**, Cukic J, Arsovic A, Milovanovic D, Baskic D. Chlamydia trachomatis screening in resource-limited countries - Comparison of diagnostic accuracy of 3 different assays. *J Infect Dev Ctries*. 2018;12(9):733-740.
11. Stosic I, Grujicic D, Arsenijevic S, **Brkic M**, Milosevic-Djordjevic O. Glutathione S-

transferase T1 and M1 polymorphisms and risk of uterine cervical lesions in women from central Serbia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(7):3201-5.

12. Kastratović T, Arsenijević S, Matović Z, Mitrović M, Nikolić I, Milosavljević Z, Protrka Z, **Šorak M**, Đurić J. Methotrexate and myotrexate induce apoptosis in human myoma fibroblasts (T hES cell line) via mitochondrial pathway. *Acta Pol Pharm.* 2015; 72(3):455-464.
13. **Sorak M**, Zivanović A, Varjacić M, Lukić G, Babić G. [The ultrasonographic diagnosis of fetal encephalocele at 13th gestational week]. *Vojnosanit Pregl.* 2010 Jan;67(1):69-72.

Часописи категорије M50

1. Dević A, Dević A, **Šorak M**, Zajić G, Mitrović S. Immunohistochemical analysis of the expression of the glycodelin cytokine in endometrial tissue and the endometrial polyp, before and after hysteroscopy, in infertile female patients. *Ser J Exp Clin Res.* 2021: DOI 10.2478/sjocr-2021-0023 M51
2. Gavrilović A, Ceković J, Parandilović A, Nikolov A, Sazdanović P, Veličković A, Anđelković M i **Šorak M**. Steroid hormones of follicular fluid and the outcome of in vitro fertilisation. *Ser J Exp Clin Res.* 2021: DOI 10.2478/sjocr-2021-0018 M51
3. **Šorak M**, Sazdanović P, Tulić L, Garalejić E, Arsić B, Arsenijević N. Decline in female fertility after 40 years. *Ser J Exp Clin Res.* 2018;19(4):343-53.
4. **Šorak M**, Dević A. Analysis of glycodelin levels before and after hysteroscopic polypectomy in infertile patients. *Ser J Exp Clin Res.* 2018;19(3):247-53.
5. Tošić-Pajić J, Baskić D, Milovanović DR, Ninković V, Čukić J, Sazdanović P, **Šorak M**. Dijagnoza hlamidijalne infekcije. *Med J (Krag).* 2018;52(3):105-12.
6. Devic A, Vasiljevic M, Devic A, **Sorak M**. Ovarian Dysgerminoma. *Ser J Exp Clin Res* 2016;17(1):67-70.
7. Arsenijevic N, Kastratovic T, Zivanovic A, Djuric J, **Sorak M**. Adenosarcoma Mulleri Associated with Tamoxifen use after Breast Cancer Therapy: A Case Report. *Ser J Exp Clin Res* 2016;17(1):161-166.

Домаћи конгреси:

1. Jelena Tošić-Pajić, **Marija Šorak**, Predrag Sazdanović, Dragan R Milovanović, Violeta Ninković, Jelena Čukić, dejan Baskić. ROC analiza serumskog nivoa IgA i IgG antitela na hlamidijalni MOMP antigen. *Internacionalni kongres 53 Days of Preventive Medicine.* Niš 2019.
2. Sekulić Marija, Joksimović Stefan, Petrović Ivica, **Šorak Marija**, Đonović Nela,

Vasiljević Dragan, Stajić Dalibor, Stepović Miloš. Incidence and mortality of cervical cancer in the region of Sumadija and western Serbia. Book of abstracts 55th days of preventive medicine. Niš 2023.

Радови из области којој припада приједлог теме докторске дисертације:

РБ	Навести појединачно радове, књиге, поглавља. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци.	Категорија
1.	Sorak Marija P , Nikolov Aleksandar B, Sazdanović Predrag S, Arsenijeвић Neda S, Miličić Vesna M, Ceković Jelena M, Parandilović Aida Z, Gavrilović Aleksandra Z. Activity of enzymes in the follicular fluid and outcome of in vitro fertilization. Medicine (Baltimore) 2024;103(4).	
2.	Šorak M , Sazdanović P, Tulić L, Garalejić E, Arsić B, Arsenijeвић N. Decline in female fertility after 40 years. Ser J Exp Clin Res. 2018;19(4):343-53.	
3.	Šorak M , Dević A. Analysis of glycodeilin levels before and after hysteroscopic polypectomy in infertile patients. Ser J Exp Clin Res. 2018;19(3):247-53	
4.	Dević A, Vasiljević M, Šorak M , Dević A, Rudić-Biljić-Erski I, Zajić G. The effect of hysteroscopic polypectomy on the concentrations of tumour necrosis factor- α (TNF- α) in uterine flushings and serum in infertile women. Srp Arh Celok Lek. 2020;148(5-6):315-321.	
5.	Gavrilović A, Ceković J, Parandilović A, Nikolov A, Sazdanović P, Veličković A, Anđelković M i Šorak M . Steroid hormones of follicular fluid and the outcome of in vitro fertilisation. Ser J Exp Clin Res. 2021: DOI 10.2478/sjecr-2021-0018 M51	
Да ли ментор испуњава прописане услове?		<u>ДА</u> НЕ

4. ПОДАЦИ О КОМЕНТОРУ

Име и презиме: Лана Нежић

Академско звање: Ванредни професор

Научно поље и ужа научна област: Фармакологија, токсикологија и клиничка фармакологија

Матична институција стицања избора у звање: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци

НАСТАВНО НАУЧНА ЗВАЊА / ПРОФЕСИОНАЛНО ИСКУСТВО

2018.-сад Ванредни професор, Катедра за фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију, Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, Бања Лука, Република Српска (РС), Босна и Херцеговина (БХ)

2017.-сад Етички одбор за истраживања на људима и биолошком

материјалу, предсједница, Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, Бања Лука, РС, БХ

2017.-сад Продекан за међународну сарадњу Медицински факултет, Универзитету Бањој Луци, Бања Лука, РС, БХ

2013-2019. Доцент Катедра за фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, Бања Лука, РС, БХ

2000.-2013. Асистент и виши асистент

Катедра за фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију
Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, Бања Лука, РС, БХ

ОБРАЗОВАЊЕ / АКАДЕМСКА ЗВАЊА

2013. Докторска дисертација / Доктор медицинских наука

Назив докторске дисертације „Улога симвастатина у апоптози инфламаторних ћелија у експерименталном ендотоксичном шоку“ Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, Бања Лука, РС, БХ

2006. Магистарски рад / Магистар медицинских наука

Назив магистарског рада „ Антиинфламаторно дејство симвастатина у експериментално изазваној акутној инфламацији“ Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, Бања Лука, РС, БХ

2002.-2004. Постдипломски студиј „Биомедицинска истраживања“

Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, Бања Лука, БХ

(Просјечна оцјена 9.6/од максимално 10)

СТРУЧНА ЗВАЊА

2020. Интерна медицина / специјалиста, Универзитетски клинички центар Републике Српске, Бања Лука, БХ и Клинички центар Србије, Београд, Србија

2009. Клиничка фармакологија / специјалиста Универзитетски клинички центар Републике Српске, Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, Бања Лука, РС, БХ

1994.–2000. Доктор медицине Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци, Бања Лука, РС, БХ (Просјечна оцјена 9.0/од максимално 10)

ПРОФЕСИОНАЛНО ИСКУСТВО

2021.-сад Специјалиста интерне медицине, Здравствена установа MedicoS, чланица Pronatal Group, Бања Лука

2020.-сад Медицински консултант за дизајн и провођење спонзорисаних клиничких испитивања, Edge-Comac Medical, Велика Британија-Бугарска

2015.-сад Клинички фармаколог у клиничким испитивањима лијекова Универзитетски клинички центар Републике Српске, Бања Лука, РС, БХ

2011.–2020. Сарадник у клиничким испитивањима у БХ, Comac Medical, Ltd., БХ

Области: одабир центара за спонзорисана клиничка испитивања, пројекти квалитета живота, мониторинг клиничких испитивања.

Била на студијским боравцима за научно и стручно образовање у Базелу, Бечу и Београду. Учествовала у бројним међународним и националним истраживачким пројектима као и клиничким испитивањима у Универзитетском клиничком центру Републике Српске.

Добитник је многобројних награда за научноистраживачки рад и успјех остварен током студирања од Универзитета у Бањој Луци и Министарства за научнотехнолошки развој и високо образовање Владе Републике Српске.

Учествовала као предавач по позиву на бројним Симпозијумима

ЧЛАНСТВО У УДРУЖЕЊИМА

Европска асоцијација за клиничку фармакологију и терапију (ЕАСРТ, делегат из БХ)

Комора доктора медицине РС (члан), Друштво фармаколога Србије (члан)

Удружење за клиничку фармакологију Републике Српске (члан)

2019-сад Члан уређивачког одбора међународног часописа - *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*

2020-сад Члан уређивачког одбора међународног часописа - *Frontiers of Pharmacology*

2018-сад Члан уређивачког одбора националног научног часописа Scripta Medica
Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Друштва доктора медицине РС.

Менторство кандидата за трећи циклус

У току: Др Весна Вујић-Алексић, Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци

Мр Наташа Војиновић, Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци

Завршене докторске дисертације: Др Југослав Ђери, научна област: Хирургија,
Фармакологија, Биологија и Др Данијела Мандић, научна област: Хематологија,
Фармакологија, Биологија.

Била је ментор студентским радовима на међународном студентском конгресу.

БИБЛИОГРАФИЈА

**Публикације објављене у часописима цитираним међународним цитатним базама
Scientific Citation Index (SCI list) и *Scopus*.**

1. Grujić-Milanović J, Rajković J, Milanović S, Jačević V, Miloradović Z, **Nežić L**, Novaković R. Natural Substances vs. Approved Drugs in the Treatment of Main Cardiovascular Disorders-Is There a Breakthrough? *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(12):2088.
2. Mirjanic-Azaric B, Stankovic S, **Nezic L**, Radic Savic Z, Malcic-Zanic D, Skrbic R, Kotur-Stevuljevic J, Bogavac-Stanojevic N. Analysis of redox status and HDL subclasses in patients with lymphoma and the associations with FDG-PET/CT findings. *Front Oncol*. 2023 ;13:1221414.
3. Mandić D, **Nežić L**, Amdžić L, Vojinović N, Gajanin R, Popović M, Đeri J, Balint MT, Dumanović J, Milovanović Z, Grujić-Milanović J, Škrbić R, Jačević V. Overexpression of MRP1/ABCC1, Survivin and BCRP/ABCC2 Predicts the Resistance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma to R-CHOP Treatment. *Cancers (Basel)*. 2023;15(16):4106.
4. Jačević V, Dumanović J, Grujić-Milanović J, Milovanović Z, Amidžić L, Vojinović N, **Nežić L**, Marković B, Dobričić V, Milosavljević P, Nepovimova E, Kuča K. Oxidative stress status assessment of rats' brains injury following subacute exposure to K-oximes. *Chem Biol Interact*. 2023;383:110658.
5. Sokolović D, Drakul D, Vujić-Aleksić V, Joksimović B, Marić S, **Nežić L**. Antibiotic consumption and antimicrobial resistance in the SARS-CoV-2 pandemic: A single-center experience. *Front Pharmacol*. 2023;14:1067973.
6. Popović T, Matavulj M, **Nežić L**, Radulović TN, Škrbić R. Pulsed electromagnetic field attenuates bone fragility in estrogen-deficient osteoporosis in rats. *Technol Health Care*. 2023;31(4):1343-1353

7. Banjac Baljak V, Mihajlovic G, Zivlak-Radulovic N, Nezic L, Miskovic M, Banjac V. Association between Vitamin D and Cognitive Deficiency in Alcohol Dependence. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(9):1772.
8. **Nežić L**, Amidžić L, Škrbić R, Gajanin R, Mandić D, Dumanović J, Milovanović Z, Jačević V. Amelioration of Endotoxin-Induced Acute Lung Injury and Alveolar Epithelial Cells Apoptosis by Simvastatin Is Associated with Up-Regulation of Survivin/NF-kB/p65 Pathway. *Int J Mol Sci* 2022;23(5):2596.
9. Benić MS, **Nežić L**, Vujić-Aleksić V, Mititelu-Tartau L. Novel Therapies for the Treatment of Drug-Induced Liver Injury: A Systematic Review. *Front Pharmacol*;12:785790.
10. Robles-Díaz M, **Nezic L**, Vujic-Aleksic V, Björnsson ES. Role of Ursodeoxycholic Acid in Treating and Preventing Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. A Systematic Review. *Front Pharmacol* 2021;12:744488.
11. Lecour S, Andreadou I, Bøtker HE, Davidson SM, Heusch G, Ruiz-Meana M, Schulz R, Zurbier CJ, Ferdinandy P, Hausenloy DJ; on behalf of the European Union-CARDIOPROTECTION COST ACTION CA16225. IMPROVING Preclinical Assessment of Cardioprotective Therapies (IMPACT) criteria: guidelines of the EU-CARDIOPROTECTION COST Action. *Basic Res Cardiol*. 2021;116(1):52.
12. Kuruc Poje D, Kifer D, Huys I, Miranda J, Jenzer H, Miljković N, Hoppe-Tichy T, Bochniarz M, Frontini R, Schwartz DG, Vujić-Aleksić V, **Nežić L**, Rinaki E, Tzimis L, Green K, Jovanić J, Carić B, Mandić D, Vilić K, Bochenek T, Bačić Vrca V, Marušić S. Patients perspectives on drug shortages in six European hospital settings - a cross sectional study. *BMC Health Serv Res*. 2021;21(1):689.
13. **Nežić L**, Škrbić R, Amidžić L, Gajanin R, Milovanović Z, Nepovimova E, Kuča K, Jačević V. Protective Effects of Simvastatin on Endotoxin-Induced Acute Kidney Injury through Activation of Tubular Epithelial Cells' Survival and Hinderig Cytochrome C-Mediated Apoptosis. *Int J Mol Sci*;21(19):7236.
14. Miljković N, Godman B, Kovačević M, Polidori P, Tzimis L, Hoppe-Tichy T, Saar M, Antofie I, Horvath L, De Rijdt T, Vida RG, Kkolou E, Preece D, Tubić B, Peppard J, Martinez A, Yubero CG, Haddad R, Rajinac D, Zelić P, Jenzer H, Tartar F, Gitler G, Jeske M, Davidescu M, Beraud G, Kuruc-Poje D, Haag KS, Fischer H, Sviestina I, Ljubojević G, Markestad A, Vujić-Aleksić V, **Nežić L**, Crkvenčić A, Linnolahti J, Ašanin B, Duborija-Kovačević N, Bochenek T, Huys I, Miljković B. Prospective Risk Assessment of Medicine Shortages in Europe and Israel: Findings and Implications. *Front Pharmacol* 2020;11:357.

15. **Nežić L**, Amidžić L, Škrbić R, Gajanin R, Nepovimova E, Vališ M, Kuča K, Jačević V. Simvastatin Inhibits Endotoxin-Induced Apoptosis in Liver and Spleen Through Up-Regulation of Survivin/NF- κ B/p65 Expression. *Front Pharmacol.* **2019** Feb 15;10:54.
16. **Nežić L**, Škrbić R, Amidžić L, Gajanin R, Kuča K, Jačević V. Simvastatin Protects Cardiomyocytes Against Endotoxin-induced Apoptosis and Up-regulates Survivin/NF- κ B/p65 Expression. *Sci Rep.* **2018** Oct 2;8(1):14652.
17. Pavlic V, Aleksic Vujic V, Aoki A, **Nezic L**. Treatment of recurrent aphthous stomatitis by laser therapy: A systematic review of the literature. *Vojnosanit Pregl* **2015**; 72:722-8.
18. **Nezic L**, Derungs A, Bruggisser M, Tschudin-Sutter S, Krähenbühl S, Haschke M. Therapeutic drug monitoring of once daily aminoglycoside dosing: comparison of two methods and investigation of the optimal blood sampling strategy. *Eur J Clin Pharmacol.* **2014**;70:829-37.
19. Donzelli M, Derungs A, Serratore MG, **Nezic L**, Krähenbühl S, Haschke M. The basel cocktail for simultaneous phenotyping of human cytochrome P450 isoforms in plasma, saliva and dried blood spots. *Clin Pharmacokinet.* **2014**;53:271-82.
20. **Nezic L**, Škrbić R, Dobrić S, Stojiljković M, Milovanović ZA, Jačević V, Stoisavljević Šatara S, Stojaković N. Simvastatin and indomethacin have similar anti-inflammatory activity in a rat model of acute local inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 104:185-91.
21. **Nezic L**, Škrbić R, Dobrić S, Stojiljković M, Milovanović ZA, Stoisavljević Šatara S, Stojaković N. Effect of simvastatin on proinflammatory cytokines production in rats during lipopolysaccharide-induced inflammation. *Gen Physiol Biophys* 2009, Spec No: 119-26.

Публикације објављене у часописима међународним цитираним у *PubMed* и *Scopus*.

1. **Nezic L**, Raetz-Bravo A, Bruggisser M, Kraehenbuel S. [Diclofenac-induzierte Leberschaeden] German. Liver Injury induced by Diclophenac. *Praxis* 2012;101(6)371-9.
2. Mandić D, **Nezic L**, Škrbić R. Severe hyperkalemia induced by propranolol. *Med Pregl.* 2014;67(5-6):181-4.
3. Stojaković N, Škrbić R, Stoisavljević-Šatara S, Babic-Djuric D. **Nezic L**, Sabo A. Prescription only-drugs in Banja Luka-region: Utilisation analysis. *Med Pregl*, 2004;1-2:72-5.
4. Škrbic R, Babic-Djuric D, Stoisavljevic-Satara S, Stojakovic N, **Nezic L**. The role of drug donations on hospital use of antibiotics during the war and postwar period. *Int J Risk Safety Med*, 2001;14(1-2):31-40.

Публикације у националном часопису I категорије

1. **Nežić L**, Vujić-Aleksić V, Dukić M, Đeri A. Klinička ispitivanja lijekova i značaj banaka

biološkog materijala u rijetkim bolestima. **Scr Med** 2018;49:49-56.

2. Jotanović N, **Nežić L**, Vučen M, Lakić D, Đukić B, Mandić D. Neodgovarajuće propisivanje lijekova starijim osobama u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. **Biomedicinska istraživanja** 2016;7:168-177.
3. Čurguz A, **Nežić L**, Mandić D. Lijekovima izazvana oštećenja jetre: patogeneza, kliničke karakteristike i monitoring. **Scr Med** 2016;47:140-147.
4. Mandić D, **Nežić L**. QTc prolongation induced by amytriptiline. **Scr Med** 2012;43:36-7.
5. **Nežić L**, Amidžić Lj, Jačević V, Dobrić S, Škrbić R, Stojiljković MP, Komić J. Simvastatin improves survival and reduces leukocyte recruitment and hepatocyte apoptosis in endotoxin-induced liver injury. **Scr Med** 2011;42:7-14.
6. Đukić B, Stjepanović R, **Nežić L**. Propisivanje benzodiazepina u ambulantomu porodične medicine: studija o poznavanju i propisivačkim navikama ljekara porodične medicine. **Scr Med** 2007;38:31-36.
7. Todorović N, Pilipović Broćeta N, **Nežić L**. Liječenje akutnih infekcija gornjeg respiratornog trakta u ordinaciji porodičnog ljekara. **Scr Med** 2007;38:33-39.
8. Stoisavljević Šatara S, Pejić A, Ćurić V, Stojaković N, **Nežić L**, Jovanić N. Upotreba antibiotika u trudnoći. **Scr Med** 2006;37: 59-64.
9. Stoisavljević Šatara S, Škrbić R, Nikolić J, Amidžić LJ, Stojaković N, **Nežić L**. Protektivni efekti apafanta kod cisplatin izazvane nefrotoksičnosti kod pacova. **Scr Med** 2002;33: 65-77.

Остале публикације у тематским зборницима радова у цјелини Академије наука и умјетности Републике Српске

1. **Nežić L**, Škrbić R, Dobrić S, Stoisavljević Šatara S, Stojaković N. Novi pristupi liječenju ateroskleroze: Antiinflamatorna dejstva statina. Naučna konferencija, Knjiga 2. Akademija nauke i umjetnosti Republike Srpske, Banja Luka, Bosna i Hercegovina, 2007:251-69.
2. Stojaković N, Škrbić R, Stoisavljević Šatara S, **Nežić L**. Žučne kiseline kao novi terapijski agensi. Komemorativni volumen Knjiga IV; Odjsek za medicinske nauke. Akademija nauke i umjetnosti Republike Srpske, Banja Luka, Bosna i Hercegovina, 2006:253-63.

Научна монографија националног значаја

Назив: Лijekови који изазивају продужење QT интервала

Лана Нежић, уредник и аутор; Аутори: Ранко Шкрбић, Весна Вујић Алексић

Издавач: Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци.

CIP Каталогизација у публикацији; Национална универзитетска библиотека Републике

Српске, Бања Лука

Назив Клиничка фармакологија у геријатрији

Лана Нежић, уредник и аутор; Аутори: Ранко Шкрбић, Свјетлана Стоисављевић Шатара, Весна Вујић Алексић, Бојана Царић, Данијела Мандић. Издавач: Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци. СР Каталогизација у публикацији; Национална универзитетска библиотека Републике Српске, Бања Лука

Назив: Апоптоза“

Лана Нежић, аутор; Аутори: Љиљана Амићић, Издавач: Медицински факултет, Универзитет у Бањој Луци. СР Каталогизација у публикацији; Национална универзитетска библиотека Републике Српске, Бања Лука

Научни рад на скупу међународног значаја, штампан у зборнику извода радова

1. **Nezic L, Skrbic R, Amidzic.** Simvastatin protects against endotoxin induced acute lung injury and apopto-sis via activation of survivin/NF- κ B signaling pathway. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2018, Kyoto, Japan.
2. **Nezic L, Amidzic LJ, Skrbic R.** Amelioration of lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by simvastatin: involvement of mitochondrial apoptotic and NF- κ B signaling pathways. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2018, Kyoto, Japan.
3. **Nezic L, Amidzic LJ, Skrbic R, Gajanin R, Stoisavljevic Satara S.** Protective effects of simvastatin on endotoxin induced apoptosis in liver and spleen. 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2014, Cape Town, South Africa. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2014;115 (Suppl 1):1-374.
4. **Nezic L, Amidzic LJ, Skrbic R, Gajanin R, Stoisavljevic Satara S.** Simvastatin attenuates endotoxin induced myocardial injury and apoptosis of cardiomyocytes in a rat model of sepsis. 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology 2014, Cape Town, South Africa. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2014;115(Suppl 1):1-374.
5. Donzelli M, **Nezic L** Krähenbühl S. “Pharmacokinetic profile of efavirenz in dried blood spot (DBS) samples. Comparison of manual sample preparation and automated on-line extraction with the CAMAG DBS-MS device” 3rd Annual Open European Bioanalytic Forum “From Challenges to Solutions”, Abstract Book. Barcelona 2011, Spain.
6. Donzelli M, **Nezic L**, Krähenbühl S. New applications for an old technique: Clinical Validation of Dried Blood Spot (DBS) sampling for CYP1A2 phenotyping . 3rd Annual Open European Bioanalytic Forum “From Challenges to Solutions”, Abstract Book. Barcelona

2011, Spain.

7. Bruggisser M, **Nezic L**, Donzelli M, Krähenbül S, Haschke M. TDM once-daily aminoglycoside dosing: usefulness of algorithm to estimate C_{max} and AUC. 2011 Swiss Society of Pharmacology and Toxicology, Spring Meeting. Zürich, Switzerland.
8. **Nezic L**, Amidzic Lj, Skrbic R. Up-regulation of survivin expression in simvastatin treated rats in endotoxic shock. 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology; Basic Clin Pharmacol Toxicol 2010; 107 (Suppl. 1). Copenhagen 2010, Denmark.
9. **Nezic L**, Skrbic R, Dobric S, Milovanovic Z, Satara SS, Stojakovic N. Inhibition of Inflammatory Effect of Alendronate by Simvastatin in a Rat Model of Acute Local Inflammation. 35th European Symposium on Calcified Tissues, Barcelona 2008, Spain.
10. **Nežić L**, Borćeta Pilipović N. Potential drug drug interaction in the treatment of elderly patients in family medicine practice. 9th Congress of European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Br J Pharmacol 2009;94 (Suppl 1); Edinburgh, 2009, UK.
11. **Nežić L**, Mandić D. Quality of Drug Prescribing Among Elderly Residents in Nursing Home. IX World Congress of clinical pharmacology and therapeutics, Quebec 2008, Canada.
12. **Nezic L**, Skrbic R, Dobric S, Satara SS, Stojakovic N. The protective effects of simvastatin on endotoxin-induced acute liver and renal tissue damage in rats.. Proceedings of the XVI International Symposium on Drugs affecting lipid metabolism, J Clin Lipid 2007;1(Suppl 1); New York 2007, USA.
13. **Nezic L**, Skrbic R, Dobric S, Milovanovic Z, Satara SS, Stojakovic N. Effect of simvastatin on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β production in vivo. 8th Congress of the EACPT, Basic Clin Pharmacol Toxicol 2007;101 (Suppl 1) Amsterdam; 2007, Netherlands.
14. Djeri A, **Nezic L**, Latinovic Tadic LJ. Mandibular bone loss in experimental osteoporosis and efficacy of antiresorptive treatment. 12 th Congress of BaSS 2007, Istanbul, Turkey.
15. **Nezic L**, Skrbic R, Dobric S, Satara SS, Stojakovic N. Antiinflammatory activity of simvastatin in a rat model of acute local inflammation. XIV International symposium on Atherosclerosis, Atherosclerosis 2006;7 (Suppl 3), Rome 2006., Italy
16. Stoisavljević-Šatara S, Škrbić R, Предојевић J, Simić E, **Nežić L**, Stojaković N. Acute poisoning in children hospitalized to Pediatric clinic of Clinical Center of Banja luka during 2001-2002. In: Škrbić R. ed. The proceedings of the 6th Xenobiotic Metabolism and Toxicity Workshop of Balkan Countries, Scr Med 2004;35 (Suppl. 1), Banja Luka 2004, B&H.
17. **Nežić L**, Škrbić R, Stoisavljević-Šatara S, Stojaković N, Vučen M. Utilization of

psychotropic drugs in Banja Luka region(North-West Bosnia): 8-year follow-up. 20th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management. Pharmacoepidemiology 2004;4 (Suppl 2), Bordeaux 2004, France.

18. Verhaz A, Škrbić R, Stoisavljević-Šatara S, Babić-Đurić D, Stojaković N, **Nežić L** Antibiotic Resistance in Catheter-Associated Urinary Infections at the Clinical Center of Banja Luka-Bosnia and Herzegovina. The Proceedings of VI of EACPT, Istanbul 2003, Turkey.
19. Stoisavljević-Šatara S, Babić-Djurić D, Vučen M, Škrbić R, Stojaković N, **Nežić L**. Antibiotic utilization in Banja Luka region (North-West Bosnia) during past decade. The Proceedings of VI of the EACPT, Istanbul 2003, Turkey.
20. Stojaković N, Škrbić R, Stoisavljević-Šatara S, Babić-Đurić D, **Nežić L**, Sabo A. Drug Utilization Analyses in Banja Luka region (North-West Bosnia). The Proceedings of VI of the EACPT, Istanbul 2003, Turkey.

Радови из области којој припада приједлог теме докторске дисертације:

РБ	Навести појединачно радове, књиге, поглавља. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци.	Категорија
1.	Nezic L , Derungs A, Bruggisser M, Tschudin-Sutter S, Krähenbühl S, Haschke M. Therapeutic drug monitoring of once daily aminoglycoside dosing: comparison of two methods and investigation of the optimal blood sampling strategy. Eur J Clin Pharmacol. 2014 Jul;70(7):829-37.	
2.	Donzelli M, Derungs A, Serratore MG, Noppen C, Nezic L , Krähenbühl S, Haschke M. The basel cocktail for simultaneous phenotyping of human cytochrome P450 isoforms in plasma, saliva and dried blood spots. Clin Pharmacokinet. 2014 Mar;53(3):271-282.	
3.	Nezic L , Škrbić R, Dobrić S, Stojiljković M, Milovanović ZA, Stoisavljević Šatara S, Stojaković N. Effect of simvastatin on proinflammatory cytokines production in rats during lipopolysaccharide-induced inflammation. Gen Physiol Biophys 2009, Spec No: 119-26.	
4.	Jačević V, Dumanović J, Grujić-Milanović J, Milovanović Z, Amidžić L, Vojinović N, Nežić L , Marković B, Dobričić V, Milosavljević P, Nepovimova E, Kuča K. Oxidative stress status assessment of rats' brains injury following subacute exposure to K-oximes. Chem Biol Interact. 2023;383:110658.	
5.	Popović T, Matavulj M, Nežić L, Radulović TN, Škrbić R. Pulsed electromagnetic field attenuates bone fragility in estrogen-deficient osteoporosis in rats. Technol Health Care. 2023;31(4):1343-1353.	

Да ли коментор испуњава прописане услове?	<u>ДА</u>	НЕ
---	-----------	----

5. ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

5.1. Формулација назива дисертације (наслова)

Повезаност дужине теломера у леукоцитима периферне крви и састава фоликуларне течности са исходом *In vitro* фертилизације код жена са смањеном резервом јајника

Да ли је наслов тезе подобан?	<u>ДА</u>	НЕ
-------------------------------	-----------	----

5.2. Научно поље и ужа научна област

Медицинске науке, гинекологија и акушерство

Да ли су научно поље и ужа научна област исти као код ментора/коментора?	<u>ДА</u>	НЕ
--	-----------	----

5.3. Предмет истраживања

Дефиниција и дијагностички тестови оваријалне резерве

Оваријална резерва (eng. ovarian reserve, OR) одражава репродуктивни потенцијал жене и односи се на број фоликула и квалитет јајних ћелија у различитим фазама развоја у јајнику. Процјену OR могуће је користити за предвиђање преосталог репродуктивног потенцијала и за процјену исхода употребе метода вантјелесне оплодње тзв. *in vitro* оплодње (eng. *in vitro* fertilization, IVF). Велике изазове у репродуктивној гинекологији и лијечењу неплодности представљају управо смањена OR, старење јајника и пораст просјечне доби мајке при првој трудноћи која са собом носи ризик дјеловања фактора који оштећују репродуктивно здравље жене (1). Дијагностички тестови за процјену OR посредно показују колика је резерва јајника, преко броја преосталих фоликула и квалитета јајних ћелија. Примарни циљ ових претрага је открити жене са смањеном OR, а затим прилагодити начин лијечења за сваку жену којој је лијечење потребно. Методе процјене OR дијеле се на статичке тестове, динамичке тестове и клиничку процјену.

Етиологија и критеријуми дијагнозе смањене резерве јајника

Смањена оваријална резерва (DOR) се према Болоњском критеријуму установљеном 2011. консензусом Европског друштва за људску репродукцију и ендокринологију (eng. *European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE*) карактерише смањењем AFC, билатерални $AFC \leq 7$, $AMH \leq 1,1$ ng/mL и повећање $FSH \geq 10$ IU/L. Пацијенткиње са DOR показују оштећену резерву јајника, ризик од лошег одговора на стимулацију јајника, мање добијених ооцита и веће стопе отказивања поступка IVF, што драматично смањује шансе за зачеће (2).

Фактори који могу довести до DOR укључују факторе животне средине, аутоимуне или метаболичке поремећаје, инфекције, генетске абнормалности и јатрогене узроке (3).

Карактеристике јајне ћелије и квалитет јајних ћелија код смањене резерве јајника.

Постоје двије главне хипотезе које описују опадање квалитета ооцита у вези са годинама. Прва хипотеза се односи на физиолошки процес селекције развоја фоликула, што значи да се најквалитетније јајне ћелије ослобађају из фоликула у врло младом репродуктивном добу. Сходно томе, јајне ћелије са смањеним квалитетом овулирају у старијој доби, па су стога ове ооците много дуже изложене хроничном стресу (4). Друга хипотеза је повезана са самим старењем, које утичући на јајне ћелије зауставља их у профази и прије него што буду одабране за овулацију (5). Иако механизми који узрокују пад квалитета јајних ћелија нису у потпуности разјашњени, данас је познато да појачан оксидативни стрес (eng. oxidative stress, OS) изазван реактивним врстама кисеоника (eng. reactive oxygen species, ROS) доприноси старењу изазваном дисфункцијом митохондрија и једра јајних ћелија. Такође се претпоставља да је смањена антиоксидативна заштита узрокована старењем повезана са нижим квалитетом јајних ћелија. Иако су учињени покушаји да се спречи слаба функција и побољша нарушен квалитет јајних ћелија, за сада није успостављена ефикасна метода (6,7).

Терапијске могућности у жена са смањеном резервом јајника

Темељ индукције вишеструке фоликулогенезе је повећање јачине стимулације јајника за 5- 15%. На тај начин ће 5-10, у групи од двадесетак фоликула који расту почетком сваког циклуса бити сачувано од атрезије. Од њих ће 2/3 дати квалитетну јајну ћелију (8). Осмишљени су различити терапијски протоколи за жене са DOR-ом, у поступку биомедицински потпомогнуте оплодње (БМПО), које су имале лош одговор на примјену индукционе терапије тзв. „poor responders“ (PR). Укључују употребу високих доза гонадотропина (GN), GnRH агониста, GnRH антагониста, природне и модификоване циклусе, ниске дозе hCG, те летрозол. Као адјуванти додају се естрогени у лутеалној фази, антиагрегациона терапија као што је ацетилсалицилна киселина, хормон раста, мелатонин или рекомбинантни LH. Од других могућности постоје акумулација јајних ћелија, двострука стимулација и донација јајних ћелија. Новији приступи, који захтијевају додатна истраживања наводе могућности трансплантације јајника, преноса митохондрија и добијање јајних ћелија из матичних ћелија (9).

Фоликул и фоликуларна течност као микросредина јајне ћелије

Отприлике једна трећина неплодности је необјашњива и претпоставља се да једно од објашњења може бити последица утицаја миљеа фоликуларне течности и њеног утицаја на квалитет јајне ћелије. Анализа фоликуларне течности компоненти које су доступне током узимања ооцита даје информације о метаболичким промјенама у овом микроокружењу (10). Све више истраживача се бави испитивањем квалитета фоликуларне течности у хуманој и ветеринарској репродукцији. Претходне студије су идентификовале неколико клиничких фактора који су повезани са саставом фоликуларне течности. Жене са DOR или поодмаклим годинама имају измијењен метаболизам фоликуларних ћелија, метаболите фоликуларне течности и производњу прогестерона (11). Цитокини и имуне ћелије, укључујући интерлеукин (eng. interleukin, IL)-6, IL-12, cHLA-G, макрофаге, природне ћелије убице (eng. natural killer cells, NKc) и лимфоците, могу утицати на СОС, мијењајући равнотежу садржаја имуног система. Овај процес је вјероватно укључен у неплодност повезану са имунолошки посредованим болестима као што је ендометриоза (12). Кермаск и сарадници су навели да се састав масних киселина хумане фоликуларне течности мијења 6-недјељном интервенцијом у исхрани која укључује морске омега-3 масне киселине (13). Штавише, ћелије изведене из фоликуларне течности су показале карактеристике матичних ћелија, које би могле бити корисне за примјену регенеративне медицине и терапије засноване на ћелијама (14). Недавни резултати су показали да су нивои Ф 2 изопростана, који су оксигенисани производи метаболизма арахидонске киселине и ресолвина (липидни медијатори решавања упале) обећавајући биомаркери за процјену квалитета фоликуларне течности (15). Сличан рад који истражује метаболички, ензимски и протеински састав фоликуларне течности у ветеринарској репродукцији нпр. код кобила сугерише да би хранљиво окружење јајних ћелија и фоликуларних ћелија могло да побољша клиничку дијагнозу неплодности (16). Додатно, бржа фоликулогенеза може довести до повећања нивоа Е2 у фоликуларној течности код пацијената са DOR (17).

Значај оксидативног стреса и инфламације у фоликуларној течности

Односи се на неравнотежу између производње ROS и способности фоликуларне течности да детоксикује ове врсте у течности која окружује јајну ћелију у фоликулу у развоју. озбиљни оксидативни стрес у фоликуларној течности је повезан са смањеним квалитетом јајних ћелија и смањеном стопом оплодње, што може бити последица оштећења DNK у

јајној ћелији, промјена у фоликуларном микроокружењу и смањене доступности антиоксиданата. Ово на крају може довести до смањења стопе трудноће. Реактивне врсте кисеоника утичу на вишеструке физиолошке процесе од сазријевања јајне ћелије до оплодње, развоја ембриона и трудноће. Бројне студије су показале да би OS могао бити значајан у патофизиологији неплодности и потпомогнуте плодности (18). Виши нивои ROS директно утичу на јајну ћелију након њеног ослобађања из јајника, развоја зигота/ембриона или оштећења сперматозоида (19). Међутим, ROS може да изазове инфламаторни одговор праћен ослобађањем проинфламаторних цитокина, као што је IL-6 који смањује активност ароматазе унутар фоликула и доводи до смањења концентрације интрафоликуларног естрадиола, плодности и капацитета имплантације ембриона. Повећана производња IL-6, IL-8 и смањена производња IL-10 могу довести до неравнотеже између про- и антиинфламаторних цитокина што доводи до измијењене стероидогенезе, одложеног сазријевања фоликула и дисфункције јајника. IL-1 β индукује инфламаторни одговор у ендотелним ћелијама, што се огледа у повећаној експресији фактора адхезије и хемокина, и промовише акумулацију инфламаторних ћелија у крвним судовима и њихову инвазију у локалну интиму крвних судова, што се често дешава на почетку атеросклероза. У поређењу са другим цитокинима, IL-1 β је повезан са акутном и хроничном упалом (20,21).

Биомаркери оксидативног стреса

Биомаркери оксидативног стреса се могу подијелити у двије различите фазе: антиоксиданси, укључујући ензимске и неензимске молекуле и оксидативно оштећење молекула. Редуковани глутатион је неензимски антиоксиданс који неутралише пероксиде. Супероксид дисмутаза (eng. Superoxide dismutase, SOD), каталаза (eng. Catalase, CAT), глутатион пероксидаза (eng. Glutathione peroxidase, GSH-PX) и пероксидаза (eng. Peroxidase, POD) су репрезентативни ензимски антиоксиданти. Укупни антиоксидативни капацитет (eng. Total antioxidant capacity, TAOC) који је резултат ензимске и неензимске антиоксидативне одбране, представља укупне нивое антиоксиданса. Малондиалдехид (eng. Malondialdehyde, MDA) и липидна пероксидација (eng. lipid peroxidation, LPO) представљају крајње производе пероксидације липида. Карбонилација протеина, главни је знак оксидативног оштећења протеина, 8-Хидрокси-2'-деоксигуанозин (eng. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG) је један од доминантних биомаркера оксидативног оштећења DNK. Практично, мјере се укупни оксидативни статус (eng. total oxidant status, TOS) и

укупни антиоксидативни статус (eng. total antioxidant status, TAS), а индекс оксидативног стреса (eng. oxidative stress index, OSI), који одражава степен оксидативног стреса израчунава се пропорцијом TOS према TAS (22). Студија Gulsah и сарадника је показала да статус оксидативног стреса у серуму и проинфламаторни цитокини FF могу бити повезани са исходима IVF. Утврђено је да су низак TOS у серуму и низак ниво IL-6 у FF повезани са узимањем зрелијих јајних ћелија, а низак ниво IL-8 у FF је значајно повезан са позитивним резултатима трудноће (23). У студији Јана и сарадника закључено је да је значајно смањен TAS у FF био у корелацији са лошим квалитетом јајних ћелија и ембриона и ниском стопом оплодње (24). Акумулирани докази показују да је OS један од кључних фактора који индукује апоптозу јајних ћелија и гранулоза ћелија (eng. granulosa cells, GC) код сисара (25). Експерименти на животињама такође пружају снажне доказе да је фенотип јајника, укључујући смањену стопу овулације и драматичан пад плодности, примијећен код хих мутантних (Narahuh/hyh) мишева, заснован на повећаној стопи апоптозе у GC и фоликуларној атрезији (26). Однос параметара оксидативног стреса у FF и плазми до данас није довољно испитан. Ранија истраживања везана за биоелементе показују да постоји досљедна скоро линеарна веза између величине фоликула, концентрације биоелемената у FF и концентрације биоелемената у крви, што указује на то да FF потиче од трансудата крви (27).

Према томе, од наредних истраживања се очекује да установе поуздан и специфичан биомаркер квалитета састава FF, који ће се добијати што мање инвазивним путем, односно, који је у доброј корелацији са плазмом као биолошким медијом најдоступнијим и највише кориштеним за узимањем узорака.

Мелатонин и сигнални пут сиртуина у антиоксидативној заштити

Мелатонин се налази у високим концентрацијама у хуманој FF у коју се филтрира из циркулације и постепено повећава пропорционално расту фоликула у менструалном циклусу. Једна од најважнијих функција мелатонина у фоликулу је елиминација ROS које се производе унутар фоликула, посебно током процеса овулације. Вишак ROS у FF може бити укључен у оксидативни стрес јајних ћелија и гранулоза ћелија. Резултати *in vitro* истраживања су показали да мелатонин смањује оксидативно оштећење DNK показано смањеном концентрацијом 8-OHdG, митохондријалну дисфункцију, пероксидацију липида и апоптозу гранулозних ћелија. Претпоставка је да равнотежа између ROS и антиоксиданата (мелатонина) унутар фоликула може бити критична за сазријевање јајних

ћелија, мејозу и лутеинизацију ћелија гранулозе (28). До данас је објављено само неколико истраживања, међу којима је и оно од Jahromi и сарадника, који су испитивали повезаност суплементација мелатонином и клинички исход IVF/ET. Први резултати су показали да суплементација мелатонином, повећава број зрелих јајних ћелија, стопу оплодње и број висококвалитетних ембриона (29). Према тома, у поступку IVF, од мелатонина би се могло очекивати допринос у стопи трудноће побољшањем квалитета јајних ћелија, као и промовисањем стопе оплодње и развоја ембриона како код пацијенткиња са NOR тако и оних са DOR (30).

Улога сиртуина у антиоксидативној заштити

Сиртуини (eng. Sirtuin, SIRT) су високо конзервирана протеинска породица NAD (eng. nicotinamide adenosine dinucleotide-dependent) зависних хистон деацетилаза, односно, породице ензима који уклањају ацетил групе из лизинских аминокиселина у протеинима. До сада је идентификовано седам чланова ове породице и названо SIRT 1-7.

За SIRT1 је доказано да штити ћелије од оксидативног стреса, регулише метаболизам глукозе/липида, промовише стабилност DNK и продужава животни вијек ћелије (31). Метаболички одговор на рестрикцију уноса калорија такође регулише SIRT1, што је главни фактор у успоравању старења и смањењу поремећаја повезаних са старењем. Осим тога, SIRT1 може посредовати у различитим ћелијским одговорима јер његови супстрати могу бити ензими који модификују хистон, фактори транскрипције, регулатори прогресије ћелијског циклуса/опстанак под стресом, компоненте ћелијске сигнализације, модулатори поправке DNK и регулатори метаболизма (32). Он је такође идентификован као позитиван регулатор дужине теломера јер ублажава скраћивање теломера повезано са старењем. Важно је да посттранслациона модификација SIRT1 различитим киназама може имати или стимулативне или инхибиторне ефекте на његову активност (33). Што се тиче функције у хуманој женској репродукцији, нуклеарни SIRT1 и SIRT6 и митохондријски SIRT3 су најопсежније проучавани SIRT. Недавно су Zhao и сарадници пружили доказ да је свих седам чланова породице SIRT било присутно у људским заметним везикулама и у зрелим јајним ћелијама *in vivo* или *in vitro* (34). Неколико студија је испитивало однос концентрација SIRT молекула између серума и фоликуларне течности и утицаја на исходе хумане репродукције. Студије које су примјењивале анималне моделе, као што је модел старења јајника код глодара су јасно показале да су SIRT1, SIRT3 и SIRT6 уско повезани са резервом јајника и могу се сматрати маркерима старења јајника. Важно је нагласити да

је експресија SIRT документована у јајницима сисара, гранулоза ћелијама, јајним ћелијама и ембрионима. Штавише, глодари са недостатком SIRT1 имају дисфункцију јајника и компромитован развојни потенцијал јајних ћелија (35). У студији гдје су гојазни мишеви третирани мелатонином проузрокована је деацетилација SIRT3, што је даље омогућило деацетилацију и активацију SOD2 и као резултат је довело до значајног смањења претјераног оксидативног стреса мјереног у јајним ћелијама гојазних животиња. Коначно, ова студија додатно је потврдила суштинску улогу SIRT 3/SOD 2 пута у одржавању одрживих јајних ћелија код гојазних животиња и поново нагласила важност мелатонина у регулисању овог сигналног пута (36).

Значај дужине теломера у очувању здравља

Теломере су поновљене DNK секвенце на крају хромозома чија је главна функција очување стабилности генома, штитећи крајеве хромозома од скраћивања узрокованог прогресивним губитком који се јавља при свакој репликацији ћелије или оштећењу DNK. Теломере штите крајеве хромозома од разградње с нуклеазама, непотребног DNK поправка и фузије с другим хромозомима, те на тај начин одржавају стабилност генома. Уз то имају још неке важне улоге у ћелији као што су позиционирање хромосома у ћелијском једру, транскрипцијској репресији, формирању хетерохроматина и контроли ћелијске диобе (37). Теломере се састоје од некодирајућих тандемских понављања (5'-TTAGGG-3')_n и протеинског комплекса, шелтерина. Иако је ерозија теломера нормалан биолошки догађај у одраслом животу, овај физиолошки процес може бити убрзан под патолошким условима. Абномално скраћивање теломера је у ствари примијећено код генетских болести које имплицирају гене чија дерегулација уништава одржавање теломера, што доводи до клинички значајних болести, такође познатих као теломеропатије. Штавише, све више се идентификују поремећаји класификовани као теломерни синдроми и већина њих погоршава патолошка стања повезана са старењем, као што су кардиоваскуларне болести и дијабетес иако још увек није утврђено како TL може бити узрочно повезана са патогенезом ових болести (38,39). Сходно томе, здрав начин живота и смањена изложеност опасним агенсима животне средине могу успорити абномално и рано скраћивање, што би смањило ризик од развоја болести повезаних са старењем. (40).

Дужина теломера и квалитет јајних ћелија у репродуктивном здрављу жена

Неке студије су показали да су теломере краће у GC жена са POF него код здравих.

Штавише, резултати двије студије су такође показале смањену активност теломеразе у GC код пацијенаткиња са POF. Ови резултати сугеришу да су кратке теломере GC повезане са смањењем плодности због чега се TL може сматрати новим маркером репродуктивног животног вијека код жена. Компаративна истраживања су показала да жене које имају дуже теломере у леукоцитима улазе у менопаузу отприлике три године касније у поређењу са онима са краћим теломерама, као то да су дуге теломере у леукоцитима повезане са продужењем плодности код жена у одмаклим репродуктивним годинама (41,42). Како је утврђено да је скраћивање теломера повезано са поновљеним побачајем, анеуплоидијом, инсуфицијенцијом јајника, ограничењем раста и смањеним успјехом БМПО код жена са NOR, неопходно би било испитати значај TL током старења јајних ћелија и код жена са DOR (43). Претпостављена веза између TL леукоцита периферне крви и гранулоза ћелија треба да буду у корелацији. Познато је да је TL синхронизована у соматским ткивима при рођењу и да упркос разлици у TL уоченој између ткива због различитих пролиферативних индекса, јака корелација TL између соматских ткива постоји касније у животу (44). С обзиром на непознанице функције теломера у женској хуманој репродукцији, потребно је спровести опсежнија истраживања како би се добио бољи увид у значај TL, патофизиологији смањене оваријалне резерве, а тиме и клиничког значаја на предикцији репродукције, нарочито у предикцији исхода IVF поступка (45, 46).

Према испитивањима проведеним до данас, микроокружење јајне ћелије које се прије свега односи на састав фоликуларне течности сматра се важним у предикцији развоја зрелих јајних ћелија, а тиме и ембриона најбољег квалитета код жена са очуваном репродуктивном функцијом, али вјероватно и код оних са DOR. У многим центрима за БМПО, ембриони се бирају према њиховим морфолошким карактеристикама, које не могу предвидјети квалитет јајне ћелије и ембриона у крајњем исходу IVF-ET поступка, односно потврђеној трудноћи.

Да ли је предмет истраживања релевантан и у складу са предложеним насловом?	ДА	НЕ
---	----	----

5.4. Релевантност и савременост коришћених референци и литературе са списком литературе

1. Baird DT, Collins J, Egozcue J, Evers LH, Gianaroli L, Leridon H, et al. Fertility and ageing. Hum Reprod Update 2005;11:261–276.
2. Cedars MI. Managing poor ovarian response in the patient with diminished ovarian reserve. Fertil Steril 2022; 117:655-656.
3. Aborzi S, Madadi G, Samsami A, Soheil P, Azizi M, Alborzi M, et al. Decreased

ovarian reserve: any new hope? Review *Minerva Ginecol* 2015;67:149-167.

4. Chatzidaki EE, Powell S, Dequeker BJH, Gassler J, Silva MCC, Tachibana, K. Ovulation suppression protects against chromosomal abnormalities in mouse eggs at advanced maternal age. *Curr Biol* 2021;31:4038–4051.e7
5. Bentov Y, Casper RF. The aging oocyte-can mitochondrial function be improved? *Fertil Steril* 2013;99:18–22.
6. Zhang T, Xi Q, Wang D, Li J, Wang M, Li D et al. Mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress involved in oocyte aging: An analysis using single-cell RNA-sequencing of mouse oocytes. *J Ovarian Res* 2019;12:53.
7. Lim J, Luderer U. Oxidative damage increases and antioxidant gene expression decreases with aging in the mouse ovary. *Biol Reprod* 2011; 84:775–782.
8. Šimunić V. i sur. *Ginekologija*. 2.izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
9. Rasool S, Shah D. Fertility with early reduction of ovarian reserve: the last straw that breaks the Camel's back. *Fertil Res Pract* 2017; 3-15.
10. Freitas C, Neto AC, Matos L, Silva E, Ribeiro A, Silva-Carvalho JL et al. Follicular fluid redox involvement for ovarian follicle growth. *J Ovarian Res* 2017;10:44.
11. Pacella L, Zander-Fox DL, Armstrong DT, Lane M. Women with reduced ovarian reserve or advanced maternal age have an altered follicular environment. *Fertil Steril* 2012; 98, 986–994.e1–2.
12. Prins JR, Marissen LM, Scherjon SA, Hoek A, Cantineau AEP. Is there an immune modulating role for follicular fluid in endometriosis? A narrative review. *Reproduction* 2020;159:R45–R54.
13. Kermack AJ, Wellstead SJ, Fisk HL, Cheong Y, Houghton FD, Macklon NS et al. Fatty acid composition of human follicular fluid is altered by a 6-week dietary intervention that includes marine omega-3 fatty acids. *Lipids* 2021; 56, 201–209.
14. Rungsiwiwut R, Numchaisrika P, Thuwanut P, Pruksananonda K. Characterisation of stem cells from human ovarian follicular fluid; a potential source of autologous stem cell for cell-based therapy. *Hum Cell* 2021; 34:300–309.
15. Collodel G, Moretti E, Noto D, Corsaro R, Signorini C. Oxidation of polyunsaturated fatty acids as a promising area of research in infertility. *Antioxidants* 2022;11:1002.
16. Satué K, Fazio E, Ferlazzo A, Medica P. Haematochemical patterns in follicular fluid and blood stream in cycling mares: A comparative note. *J Equine Vet Sci* 2019;80, 20–26.
17. Roudebush WE, Kivens WJ, Mattke J. Biomarkers of ovarian reserve. *Biomark Insights*

2008; 3:259-268.

18. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol* 2005;3:28.
19. Agarwal A, Allamaneni SS. Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2004; 9:338–347.
20. Nunez-Calonge R, Cortes S, Gutierrez Gonzalez LM, et al. Oxidative stress in follicular fluid of young women with low response compared with fertile oocyte donors. *Reprod Biomed Online*. 2016; 32:446–456.
21. Vural P, Degirmencioglu S, Saral NY, et al. Tumor necrosis factor alpha (-308), interleukin-6 (-174) and interleukin-10 (-1082) gene polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150:61–65.
22. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37:277–285.
23. Gulsah I, Besim Haluk B, Ayse Kose V, Meryem Kurek E, Ayse Filiz, Gokmen K, Bulent Emre B e all. The effect of individual oocyte matched follicular fluid oxidant, antioxidant status, and pro- and anti-inflammatory cytokines on IVF outcomes of patients with diminished ovarian reserve. *Medicine* 2023; 10; e32757.
24. Jana SK, K NB, Chattopadhyay R. Upper control limit of reactive oxygen species in follicular fluid beyond which viable embryo formation is not favorable. *Reprod Toxicol* 2010; 29:447–451.
25. Prasad S, Tiwari M, Pandey AN, Shrivastav TG, Chaube SK. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. *J Biomed Sci*. 2016 Mar 29;23:36.
26. Arcos A, de Paola M, Gianetti D, Acuña D, Velásquez ZD, Miró MP, Toro G, Hinrichsen B, Muñoz RI, Lin Y, Mardones GA, Ehrenfeld P, Rivera FJ, Michaut MA, Batiz LF. α -SNAP is expressed in mouse ovarian granulosa cells and plays a key role in folliculogenesis and female fertility. *Sci Rep*. 2017 Sep 18;7(1):11765.
27. Silberstein T, Saphier O, Paz-Tal O, Gonzalez L, Keefe DL, Trimarchi JR. Trace element concentrations in follicular fluid of small follicles differ from those in blood serum, and may represent long-term exposure. *Fertil Steril* 2009; 91:1771-1774.
28. Tanabe M, Tamura H, Taketani T, Okada M, Lee L, Tamura I, et al. Melatonin protects the integrity of granulosa cells by reducing oxidative stress in nuclei, mitochondria, and plasma membranes in mice. *J Reprod Dev* 2015;61:35–41.
29. Jahromi BN, Sadeghi S, Alipour S, Parsanezhad ME, Alamdarloo SM. Effect of melatonin

- on the outcome of assisted reproductive technique cycles in women with diminished ovarian reserve: A double-blinded randomized clinical trial. *Iran J Med Sci* 2017; 42:73–78.
30. Espino J, Macedo M, Lozano G, Ortiz A, Rodriguez C, Rodriguez AB, et al. Impact of melatonin supplementation in women with unexplained infertility undergoing fertility treatment. *Antioxidants* 2019; 8:338.
 31. Guarente L, Franklin H. Epstein lecture: sirtuins, aging, and medicine. *N Engl J Med* 2011; 364: 2235–2244.
 32. Gonfloni S, Iannizzotto V, Maiani E. P53 and Sirt1: routes of metabolism and genome stability. *Biochem Pharmacol* 2014; 92: 149–156.
 33. Flick F, Lüscher B. Regulation of sirtuin function by posttranslational modifications. *Front Pharmacol* 2012; 3:29.
 34. Zhao HC, Ding T, Ren Y, Li TJ, Li R, Fan Y, et al. Role of Sirt3 in mitochondrial biogenesis and developmental competence of human in vitro matured oocytes. *Hum Reprod* 2016; 31: 607–622.
 35. Luo LL, Chen XC, Fu YC, Xu JJ, Li L, Lin XH, et al. The effects of caloric restriction and a high-fat diet on ovarian lifespan and the expression of SIRT1 and SIRT6 proteins in rats. *Aging Clin Exp Res* 2012; 24 125–133.
 36. Reiter RJ, Ma Q, Sharma R. Melatonin in Mitochondria: Mitigating Clear and Present Dangers. *Physiology* 2020; 35:86–95.
 37. Chan SRWL, Blackburn EH. Telomeres and telomerase. *Philos trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004; 359:109–121.
 38. Wang J, Dong X, Cao L, Sun Y, Qiu Y, Zhang Y, et al. Association between telomere length and diabetes mellitus: A meta-analysis. *J Int Med Res* 2016; 44:1156–1173.
 39. Calado R, Young N. Telomeres in disease. *F1000 Med Rep* 2012; 4:8.
 40. Valerio D, Luddi A, De Leo V, Labella D, Longobaradi S, Piombolini P. SA1/SA2 cohesion proteins and SIRT1-NAD⁺ deacetylase modulate telomere homeostasis in cumulus cells and are eligible biomarkers of ovarian aging. *Hum Reprod* 2018; 33:887–894.
 41. Butts S, Riethman H, Ratcliffe S, Shaunik A, Coutifaris C, Barnhart K. Correlation of telomere length and telomerase activity with occult ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:4835–4843.
 42. Xu X, Chen X, Zhang X, Liu Y, Wang Z, Wang P, et al. Impaired telomere length and

telomerase activity in peripheral blood leukocytes and granulosa cells in patients with biochemical primary ovarian insufficiency. Hum Reprod Oxf Engl 2017; 32:201–207.

43. Hanson BM, Tao X, Zhan Y, Kim JG, Klimczak AM, Herlihy NS, et al. Shorter telomere length of white blood cells is associated with higher rates of aneuploidy among infertile women undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril 2021; 115:957–965.
44. Daniali L, Benetos A, Susser E, Kark JD, Labat C, Kimura M, et al. Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults. Nat Commun 2013; 4:1597.
45. Bódis J, Sulyok E, Kőszegi T, Gödöny K, Prémusz V, Várnagy Á. Serum and follicular fluid levels of sirtuin 1, sirtuin 6, and resveratrol in women undergoing in vitro fertilization: An observational, clinical study. J Int Med Rep 2019; 47, 772–782.
46. Zaha I, Muresan M, Tulcan C, Huniadi A, Naghi P, Sandor M et al. The Role of Oxidative Stress in Infertility. J Pers Med 2023;13:1264.

Да ли су коришћена литература и референце релевантне у погледу обима, садржаја и савремености.

ДА

НЕ

5.5. Циљеви истраживања

1. Испитати концентрацију биомаркера оксидативног стреса, антиоксидативне заштите и проинфламаторног IL-1 β у фоликуларној течности и плазми и њихове корелације са квалитетом јајне ћелије и исходима IVF-ET поступка (степеном оплодње/фертилизације, квалитет ембриона и вриједност β HCG хормона у плазми) код пацијенткиња са DOR.
2. Испитати однос концентрације мелатонина и SIRT1 у фоликуларној течности и плазми и њихове корелације са квалитетом јајне ћелије и исходима IVF-ET поступка (степеном оплодње, квалитет ембриона и вриједност β HCG хормона у плазми) код пацијенткиња са DOR.
3. Испитати дужину теломера у леукоцитима периферне крви код пацијенткиња са DOR и значаја у предикцији оваријалне резерве и исходима IVF-ET поступка
4. Испитати корелацију биомаркера оксидативног стреса, инфламације и антиоксидативне заштите укључујући мелатонин, SIRT1 и IL-1 β у фоликуларној течности и плазми, са стандардним клиничко-лабораторијским анализама (AFC, E2, прогестерон, FSH, LH и AMH) у предикцији квалитетних јајних ћелија и исходима IVF-ET поступка (степеном оплодње, квалитет ембриона и вриједност β HCG хормона у плазми) код пацијенткиња са DOR.

Да ли су циљеви истраживања јасно дефинисани и усклађени са предметом истраживања?	ДА	НЕ
--	----	----

5.6. Хипотеза истраживања: главна и помоћне хипотезе

- Статус оксидативног стреса, антиоксидативне заштите и концентрација проинфламаторног IL-1 β у фоликуларној течности може објаснити потенцијални утицај локалне микросредине на квалитет јајне ћелије и исходе IVF-ET поступка (степен оплодње, квалитет ембриона и налаз β -HCG у плазми) код пацијенткиња са DOR.
- SIRT1 – зависним механизмом мелатонин доприноси антиоксидативној заштити и матурацији јајних ћелија и доприноси исходу IVF-ET поступка (висок степен оплодње, број и квалитет ембриона и позитиван налаз β -HCG у плазми) код пацијенткиња са DOR.
- Концентрације биомаркера оксидативног стреса и антиоксидативне заштите, IL-1 β , мелатонина и SIRT1 у плазми су у снажној корелацији са истим биомаркерима у фоликуларној течности.
- Дужина теломера у леукоцитима периферне крви је поуздан биомаркер у предикцији квалитета јајне ћелије и исходу IVF-ET поступка (степен оплодње, квалитет ембриона и налаз β -HCG у плазми) код пацијенткиња са DOR.
- Изабрани биомаркери оксидативног стреса, инфламације и антиоксидативне заштите у плазми и фоликуларној течности могу допринијети поузданости стандардних клиничко-лабораторијских анализа у предикцији квалитетних јајних ћелија и исхода IVF-ET поступка (степен фертилизације, квалитет ембриона или налазу β -HCG у плазми) код пацијенткиња са DOR.

Да ли је хипотеза истраживања јасно дефинисана?	ДА	НЕ
---	----	----

5.7. Очекивани резултати

Селекција хуманих ембриона у IVF-ET поступку у центрима за БМПО се заснива на морфолошким карактеристикама и степену развоја ембриона утврђених инвертним микроскопом. Узимајући у обзир значај састава фоликуларне течности као најважније микросредине за развој и сазријевање јајне ћелије, анализа биомаркера оксидативног стреса и антиоксидативне заштите укључујући специфичне маркере, мелатонин, SIRT1 и проинфламаторне цитокине, у фоликуларној течности код пацијенткиња са DOR може дати научно засновано објашњење у предикцији исхода предстојећег IVF-ET поступка, додатно уз морфолошке индикаторе ембриона.

Упоредна испитивања вриједности маркера оксидативног стреса и антиоксидативне заштите укључујући мелатонин, SIRT1 и IL-1 β , у плазми и фоликуларној течности, ће дати увид у корелацију концентрација у два биолошка медија, а тиме и у осјетљивост ових биомаркера у предикцији квалитета јајне ћелије и ембриона код пацијенткиња са DOR у поступку IVF-ET.

Утврђивање дисфункције оксидативног стреса и антиоксидативне заштите и/или инфламације у фоликуларној течности и плазми код пацијенткиња са DOR даје одговор на сврсисходност суплементације антиоксидансима попут мелатонина у циљу побољшања квалитета јајне ћелије и исхода поступка IVF-ET.

Познато је да је дужина теломера динамичан процес у матурацији јајних ћелија и раном развоју ембриона у физиолошким условима, али и у току приреме у поступку IVF-ET. Имајући у виду етичност и законску регулативу које не дозвољавају мјерења дужине теломера у јајним ћелијама у току БМПО, мјерење дужине теломера у леукоцитима периферне крви је једна од обећавајућих индиректних метода која може допринијети у предикцији развојног потенцијала јајних ћелија и ембриона и на тај начин помоћи у предикцији успјешности БМПО код пацијенткиња са DOR.

Да ли је образложен научни значај и/или потенцијална примјена очекиваних резултата?

ДА

НЕ

5.8. План рада и временска динамика

1. фаза

Након пријаве докторске дисертације Комисији за III циклус студија на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци, а прије почетка истраживања, пријава ће бити поднесена на оцјену етичности и прибављања позитивног мишљења од локалног етичког одбора Универзитетско-клиничког центра Републике Српске, Етичког одбора за истраживање на људима и биолошком материјалу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и од руководиоца здравствене установе за БМПО Medico S – чланица *Pronatal Group* са сједиштем у Бањалуци ради одобрења провођења истраживања.

2. фаза

Информисање и регрутација пацијенткиња о планираном истраживању у оквиру докторске дисертације коју ће водити одговорни гинеколог/главни истраживач, др Драгана Павловић Васић. Након пружања информација о стандардним и истраживачким

процедурама и одговора на сва питања, заинтересоване пацијенткиње ће потписати Информације и информисани пристанак за учешће у истраживању. Све пацијенткиње ће добити информације о стандардној терапији за планирани IVF поступак, додатним прегледима, опису интервенције и датуму интервенције која претходи IVF, односно, аспирацији оваријалних фоликула, као и информације о узорцима и анализама планираним за експериментални дио истраживања

У овој фази, пацијенткиње ће на основу анамнезе, медицинске документације и гинеколошког прегледа бити распоређене у двије групе - кохорте, пацијенткиње са DOR и пацијенткиње са NOR и сходно томе ће се планирати стандардни терапијски протокол и процедуре за оба партнера. Планирано је да фаза 2 траје до максимално 12 мјесеци, односно, од дана укључења прве пацијенткиње до IVF поступка и познавања исхода процедуре код посљедње пацијенткиње.

3. фаза

Према стандардним дијагностичко-терапијским процедурама за IVF, пацијенткиње из обе кохорте ће добити одговарајући терапијски протокол према процјени одговорног гинеколога/главног истраживача.

У овој фази, пацијенткиње ће добити информације о лијековима и дозирању тих лијекова које ће проводити у кућним условима и долазити повремено на прегледе, мјерење величине фоликула и дебљине ендометријума прије планираног поступка-аспирације оваријалних фоликула. У овој фази је планирано прикупљање свих медицински релевантних података из анамнезе, гинеколошког и ултразвучног прегледа и лабораторијских налаза.

Планирано да ова фаза траје 10-12 дана по пацијенткињи.

4. Фаза

Примјена стандардног терапијског протокола има за циљ индукцију овулације и добијање више оваријалних фоликула коначне величине око 16-22 mm спремних са поступак аспирације. Величина оваријалних фоликула се мјери на редовним гинеколошким прегледима према стандардном дијагностичком протоколу (3. фаза истраживања) и на основу тога гинеколог се одлучује за примјену ињекције HCG за матурацију јајних ћелија, а то је најчешће 10-12 дана након почетка примјене стандардне терапије стимулације овулације. Након 34-36 сати од примјене ињекције HCG се очекује овулација. Како би се тачније предвидјело вријеме овулације, односно, планирала аспирација оваријалних фоликула, стандардни дијагностичко-терапијски протокол подразумијева анализу полних

хормона (LH, прогестерон и естрадиол) из крви непосредно прије (неколико сати) примјене инјекције HCG.

У овој 4. фази поред узимања једног узорка крви за анализу статуса полних хормона, пацијенткињама из групе ће додатно бити узета два узорка крви: један за истраживачке биомаркере (маркери оксидативног стреса и антиоксидативне заштите, мелатонин, SIRT1, IL-1 β) и други узорак за одређивање дужине теломера.

На дан заказане аспирације оваријалних фоликула пацијенткиње ће бити хоспитализоване у здравственој установи Medico S – чланица *Pronatal Group*. Планирана хоспитализација траје просјечно 3 сата у току једног дана.

Након стандардне процедуре - аспирације оваријалних фоликула (фоликуларне течности) и одвајања јајних ћелија за поступак IVF, преостала фоликуларна течност ће се похранити у епрувете, центрифугирати, транспортовати и замрзнути до почетка анализа истраживачких маркера у Центру за биомедицинска истраживања Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци.

5. фаза

Анализа истраживачких биомаркера ће бити урађена у Центру за биомедицинска истраживања Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и то: мелатонин, маркери оксидативног стреса и антиоксидативне заштите, SIRT1 и IL-1 β у плазми и фоликуларној течности у јединици за биохемију и мјерење теломера у јединици за молекуларну биологију.

Увидом у медицинску документацију, биће прикупљени подаци лабораторијских анализа, карактеристика јајних ћелија и квалитета ембриона, као и подаци о утврђивању трудноће (стандардна лабораторијска анализа вриједности β HCG хормона 12-14 дана након IVF поступка). Подаци ће бити анализирани наведеним статистичким тестовима.

Планирано је да ова фаза траје до 12 мјесеци.

6. фаза

Писање докторске дисертације и припрема за публикацију добијених резултата.

Планирано је да ова фаза траје до 6 мјесеци.

Да ли су предложени одговарајући план рада и временска динамика израде дисертације?	ДА	НЕ
---	----	----

а. Материјал и методологија рада

У истраживање ће бити укључено максимално 60 пацијенткиња за поступак IVF подржан од стране ФЗО РС у периоду од фебруара до децембра 2024. године. У свакој кохорти ће

бити до 30 пацијенткиња (1:1 пацијенткиња са DOR и NOR).

Према критеријумима комисије ФЗО РС и дијагностичко-терапијског протокла центра за БМПО, да би приступиле поступку вантјелесне оплодње односно IVF, пацијеткиње морају урадити сљедеће налазе и дијагностику:

- анамнеза неплодности- дужина трајања неплодности, за пацијенткиње млађе од 35 година, најмање једна година, за пацијенткиње старије од 35 година, најмање шест мјесеци; супружници, односно ванбрачни партнери код којих су исцрпљене друге могућности лијечења неплодности; примарни или секундарни стерилитет, број претходних поступака БМПО.
- Гинеколошки ултразвучни преглед обављен вагиналном сондом у фоликуларној фази менструалног циклуса
- скрининг грлића материце у циљу раног откривања премалигних или малигних промјена (цитолошки брис по *Papanikolau*, колпоскопија)
- хормонски статус (2. или 3. дана менструалног цуклуса - FSH, LH, естрадиол, прогестерон, пролактин, тиреостимулирајући хормон (eng. *Thyroid stimulating hormone*, TSH), слободни тироксин (eng. *free Thyroxine*, fT4) и АМН.
- микробиолошка испитивања (вагинални и цервикални брис на бактерије и гљивице, цервикални брис на *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, вагинални брис за VDRL (eng. *Venereal disease research laboratory test*) на бактеријску вагинозу.
- вирусолошка испитивања за хепатитис Б (eng. *Hepatitis B virus*, HBV), хепатитис Ц (eng. *Hepatitis C virus*, HCV), вирус хумане имунодефицијенције (eng. *Human immunodeficiency virus*, HIV)
- хематолошки и биохемијски налази крви (комплетна крвна слика, гликемија, инсулинемија наташте и након 2h од јела, тестови функције јетре, уреа, креатинин, липидограм)
- лабораторијска испитивања на урођене и стечене тромбофилије и преглед хематолога
- по потреби преглед ендокринолога и љекара других специјалности

Критеријуми за укључење пацијенткиња са DOR

- критеријуми за DOR: билатерални број AFC ≤ 7 ; АМН $\leq 1,1$ ng/mL; а базални FSH

2. или 3. дана спонтаног менструалног циклуса ≥ 10 IU/L

- неостваривање трудноће у најмање години дана незаштићених односа (млађе од 35 година) или најмање шест мјесеци (старије од 35 година) односно, дијагноза примарног или секундарног стерилитета.
- пацијенткиње којима је ово први, други или трећи поступак IVF
- пацијенткиње од 30-42 године животне доби
- индекс телесне масе (eng. *body mass index*, BMI) $< 30 \text{ kg/m}^2$
- спермограм партнера у референтним границама
- пацијенткиње које у задња три мјесеца нису имале системску примјену кортикостероида
- индикација за кратки антагонистички терапијски протокол и IVF поступак
- потписан пристанак за учешће у истраживању

Критеријуми за неукључивање пацијенткиња са DOR :

- ендометриоза и аденомиоза
- миом $> 5 \text{ cm}$
- оваријалне цисте са повишеним естрадиолом
- одстрањен јајник или агенезија јајника
- лијечени карцином јајника
- деформације утеруса као што је септум или уникорнис
- контраиндикације за IVF- било која обољења која се сматрају контраиндикацијом и без дозволе су за спровођење процедуре БМПО (интернистичка, имунолошка, инфектолошка, неуролошка или психијатријска), обољења код којих би анестезија или трудноћа потенцијално угрожавали живот пацијенткиње.
- постојање HCV, HBV или HIV инфекције

Критеријуми за укључење пацијенткиња са NOR

- добра оваријална резерва: AFC 10-20, AMH 1,2-4ng /ml и базални (2 или 3 дан спонтаног менструалног циклуса) FSH < 10 IU
- пацијенткиње од 30-42 године животне доби
- опструкција јајовода као узрок стерилитета
- неостваривање трудноће у најмање години дана незаштићених односа (млађе од 35

година) или најмање шест мјесеци (старије од 35 година), односно, дијагноза примарног или секундарног стерилитета

- BMI < 30kg/m²
- партнерка мушкарца са доказаним стерилитетом

Критеријуми за искључење пацијенткиња са DOR и NOR

- нежељена реакција стимулације јајника
- повлачење сагласности за учешће у истраживању

МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА

1. Стандардни дијагностичко-терапијски протокол и процедуре

На редовним гинеколошким прегледима у центру за БМПО Здравствена установа *Medico S*, чланица *Pronatal Group* и у лабораторијским анализама, пацијенткиње обе кохорте ће дати пристанак на кориштење података из медицинске историје, имати редовне гинеколошке прегледе, самостално примијенити терапијски протокол за стимулацију јајника према упутству гинеколога/ главног истраживача и приступити стандардној процедури аспирације фоликула јајника ради добијања јајних ћелија.

Стандардни дијагностичко-терапијски поступци ће се проводити током 2 - 4 фазе истраживања (видјети сљедеће поглавље) и они подразумевају сљедеће:

а. Демографске и клинички подаци

- медицинска историја, лична и породична анамнеза
- године старости пацијенткиње
- занимање
- пушачки статус
- године и врста инфертилитета (примарни или секундарни)
- број претходних IVF поступака

б. Гинеколошки прегледи и налази хормона

-гинеколошки ултразвучни преглед ради одређивања броја антралних фоликула на оба јајника (AFC) 2. дан менструалног циклуса и величине фоликула тзв. фоликулометрија у интервалима одређеним од стране гинеколога/главног истраживача почевши од 2. дана менструалног циклуса, просјечно током 10-12 дана. Фоликулометријом се добија процјена одговора јајника на примијењени терапијски протокол стимулације у смислу постизање

оптимальног дијаметра оваријалног фоликула (16-22mm) спремних за аспирацију јајних ћелија.

-ендокринолошки налаз: базалне вриједности хормона- FSH, LH, естрадиола, прогестерона, АМН и пролактин.

в. Стандардни терапијски протокол за стимулацију јајника за раст фоликула и овулацију

-употреба лијекова GN (хумани менопаузални гонадотропин или рекомбинантни хумани гонадотропини) или комбинација летрозола или кломифен цитрата са GN у конвенционалним кратким антагонистичким протоколима према индивидуалном протоколу за пацијенткињу према одлуци гинеколога/главног истраживача.

-самостална примјена лијечења започиње 2. дана менструалног циклуса након одређивања броја AFC и лабораторијских налаза базалних вриједности полних хормона.

-дужина примјене лијекова за стимулацију јајника ће се одредити на основу редовних ултразвучних гинеколошких прегледа и налаза фоликулометрије и дебљине ендометријума.

-на дан предвиђене ињекције HCG за финалну матурацију јајних ћелија (тзв. стоп ињекција или *trigger injection*) стимулираних јајника урадиће се лабораторијска анализа статуса полних хормона LH, прогестерона и естрадиола и мјерење дебљине ендометријума.

-на основу лабораторијских и налаза фоликулометрије, као и дебљине ендометријума, гинеколог се одлучује за примјену ињекције HCG. Стандардни терапијски протокол за стимулацију јајника и примјену HCG ињекције обично траје 10-12 дана за пацијенткињу.

г. Пункција оваријалних фоликула и аспирација јајних ћелија:

Пункција фоликула (аспирација јајних ћелија) се најчешће обавља 34-36 сати након примјене HCG ињекције.

-све пацијенткиње потписују информисани пристанак за интервенцију и испуњавају анестезиолошки упитник.

-поступак се изводи у сали за интервенције под стерилним условима и у краткорочној општој интравенској анестезији.

-припрема за поступак уобичајено траје 20-25 минута, а сама аспирација јајних ћелија 10-15 минута (зависи од броја и доступности фоликула).

-гинеколог приступа пункцији фоликула тако што дезинфикује родницу, затим вагиналном сондом на коју је причврћен водич за аспирацијску иглу обавља оптималан приступ јајницима тј.фоликулима кроз родницу, уз мониторинг на ултразвучном апарату. Аспирацијском иглом пунктира сваки фоликул од 16-22mm и усисава фоликуларну течност под негативним притиском (120-150 mm Hg). Усисана фоликуларна течност се у загријаној епрувети шаље у ембриолошки лабораториј након чега ембриолог реферише сваку добијену јајну ћелију уз примарну оцјену њеног квалитета (MI, MII, GV).

-фоликуларна течност аспирирана из 1-3 фоликула у којима се налазила јајна ћелија се даље користи за експериментално истраживање и похрањује се према истраживачком протоколу (опис дат у Биомаркери и методологија у експерименталном дијелу истраживања)

-након захвата се провјери уредност органа мале карлице и хемостаза у родници; пацијенткиња се превезе у болнички кревет и сљедећа 2-3 сата се контролише здравствено стање пацијенткиње, након чега се она отпушта у добром општем стању уз препоруке о даљем понашању.

-Прије отпуста пацијенткињи се поднесе извјештај о броју и квалитету јајних ћелија и информације о даљем поступку у вези IVF.

- истовремено на дан аспирације партнер даје ејакулат сперме који се обрађује за поступак IVF.

д. Процјена степена фертилизације, квалитета ембриона, ембриотрансфер и исход IVF

- Након оцјене ембриолога, само зреле јајне ћелије (MII) се селекују у процес IVF.

- зависно од квалитета сперматозоида ембриолог се одлучује за поступак оплодње IVF или ICSI (описано у уводу)

-Степен фертилизације се може потврдити већ након 14-16 сати код ICSI и 18-20 сати код IVF. Успјех оплодње (фертилизације) се сматра када је 65-80% јајних ћелија оплођено.

-Ембриолог одређује број и квалитет ембриона и то класификацијом, 2, 3 или 5. дан од оплодње. Примјера ради, идеални ембрион на дан 2. има четири ћелије једнаке величине, са по једним једром, и са мање од 10% фрагментације, док идеални ембрион на дан 3. има осам ћелија једнаке величине, са по једним једром и са мање од 10% фрагментације. Идеална бластоциста (ембрион на 5. дан) треба да има истакнут, лако уочљив бластоцел, унутрашњу ћелијску масу (eng. *inner cell mass*), састављен од великог броја ћелија које су

чврсто стиснуте једна уз другу и трофоектодерма (eng. *Trophectoderm*) који би требало да се састоји од великог броја ћелија које чине кохезивни епител;

-Поступак ЕТ подразумева пренос ембриона у материцу пацијенткиње.

-Ембриони се могу вратити у фази развоја 2., 3. или 5. дана од оплодње и ту одлуку доноси ембриолог зависно од брзине развоја и доби пацијенткиње. Стандардно, могу се вратити један (eng. *Single ET*) или два ембриона (eng. *Double ET*).

Поступак ЕТ је стандардна, неинвазивна метода, без дубоке седације, а обавља је гинеколог/ истраживач уз помоћ ултразвучног навођења или тактилне технике.

Изводи се меким ЕТ катетером кроз цервикални канал до кавума утеруса. Након ЕТ ембриолог провјерава и потврђује да ембриони више нису присутни у катетеру.

Пацијенткиња након захвата мирује у установи још 30-60 минута, а затим се отпушта уз препоруке за терапију и савјет о понашању.

-Пацијенткињи је дата препорука да након 12-14 дана уради налаз β -HCG у плазми.

-На основу података о β -HCG одређује се укупна стопа трудноћа по ЕТ.

2. Биомаркери и методологија у *in vitro* истраживању на материјалу хуманог поријекла

У *in vitro* истраживању биомаркера у плазми, фоликуларној течности и леукоцитима периферне крви ће се анализирати следеће:

- параметри оксидативног стреса и антиоксидативне заштите: тотални оксидативни статус (engl. *total oxidatant status*, TOS), тотални антиоксидант статус (engl. *total antioxidatant status*, TAS), малондиалдеhid, продукт липидне пероксидације (engl. *malondialdehyde*, MDA), укупне сулфхидрилне групе (engl. *total sulfhydryl groups*, TSH)/glutathion (engl. *glutathione*, GSH) и каталаза (CAT).
- Мелатонин
- SIRT1
- IL-1 β
- дужина теломера мјерена само у леукоцитима периферне крви

Узимање узорака крви

Узорци крви за *in vitro* истраживања биомаркера ће се узимати само једанпут, у исто вријеме када ће се узети узорак крви за статус полних хормона, исти дан и неколико сати прије примјене HCG инјекције за завршну матурацију јајних ћелија.

За анализу биомаркера у плазми ће се узети два узорка пуне крви по 5 mL у вакутанере са антикоагулансом етилендиаминтетрасирћетна киселина (EDTA). Један узорак ће бити намијењен за анализу плазматских биомаркера, а други за одређивање дужине теломера у леукоцитима периферне крви. Узорци крви ће се транспортовати преносним фрижидером у Центар за биомедицинска истраживања Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци. Тамо ће узорак крви бити центрифугиран, а добијена плазма ће се распоредити у три аликвоте, обиљежити у складу са идентификационим бројем додијељеним пацијенткињи и похрањена у тзв. *freezing* бочице од 2 mL на температуру -70° C до даљег испитивања.

Узимање узорка фоликуларне течности

Фоликуларна течност добијена из 1 до 3 оваријална фоликула (дијаметра 16 – 22mm), преостала након издвајања јајних ћелија и без контаминације крви, ће бити кориштена у *in vitro* дијелу истраживања. Очекује се да ће укупни волумен фоликуларне течности преостале након аспирације 1 до 3 оваријална фоликула бити до 15 mL. За лабораторијску анализу ће се користити само фоликуларна течност у којој су нађене јајне ћелије. Узорци фоликуларне течности ће се транспортовати преносним фрижидером у Центар за биомедицинска истраживања Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци. Цјелокупна количина фоликуларне течности ће бити центрифугирана на 3000 обртаја током/мин током 10 минута како би се издвојила чиста течност без других ћелијских елемената (епителне, крвне или гранулоза ћелије).

Узорци фоликуларне течности, односно, добијени супернатант ће се распоредити у три аликвоте, обиљежити у складу са идентификационим бројем додијељеним пацијенткињи и похрањен у тзв. *freezing* бочице од 2 mL на температуру -70° C до даљег испитивања.

Вриједности маркера оксидативног стреса и антиоксидативне заштите у плазми и фоликуларној течности ће бити анализирани спектрофотометријски.

Вриједности мелатонона и SIRT1 у плазми и фоликуларној течности ће бити анализирани ELISA *sandwich* имуноесејом примјеном лабораторисјких китова за Melatonin ELISA Kit (ab285251) и Human Sirtuin 1 (SIRT1) ELISA Kit 2021704

(произвођач MyBiosource) у складу са упутствима произвођача.

Вриједности IL-1 β у плазми и фоликуларној течности ће бити анализирани ELISA *sandwich* имуноесејом примјеном лабораторисјког кита Human IL-1 beta ELISA Kit (ab214025) у складу са упутствима произвођача.

Мјерење дужине теломера

Мјерење теломера у леукоцитима периферне крви ће бити урађено методологијом квантитани *Real-time PCR* према упутствима произвођача Thermo Scientific Maxima SYBR Green/ROX qPCR Master Mix (2X) уз кориштење следећих прајмера:

Tel1 5'-GGTTTTTGAGGGTGAGGGTGAGGGTGAGGGTGAGGGT-3'

Tel2 5'-TCCCGACTATCCSTATCCSTATCCSTATCCSTATCCSTATCCSTA-3'

36B4u 5'-CAGCAAGTGGGAAGGTGTAATCC-3'

36B4d 5'-CCCATTCTATCATCAACGGGTACAA-3'

и примјеном кита за изолацију DNA произвођача Qiagen: DNeasy Blood and Tissue Kits.

Статистичка анализа

За статистичку анализу ће бити кориштен SPSS програм верзија 25.0. Континуиране варијабле са нормалном или скоро-нормалном дистрибуцијом ће бити изражене као средња вриједност, стандардна девијација и анализирани Student t тестом или Mann-Whitney U тестовом. Фреквенција класификованих података ће се статистички анализирати Chi-square

- тестом. За корелацију ће се користити Spearman rank коефицијент корелације. Статистичка значајност је дефинисана као $P < 0.05$.

Да ли су предвиђени материјал и методологија рада одговарајући?	ДА	НЕ
---	----	----

в. Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

Истраживање у оквиру ове докторске дисертације је дизајнирано као неинтервентна-опсервациона, проспективна кохортна студија.

Истраживање ће започети формирањем двије кохорте које обухватају пацијенткиње укључене у Национални програм БМПО финансиран од стране Фонда здравственог осигурања Републике Српске (ФЗО РС), а које су се одлучиле да поступак БМПО раде у здравственој установи *Medico S*, чланица *Pronatal Group*. Здравствена установа *Medico S*, чланица *Pronatal Group* је једина здравствена установа у Републици Српској која има рјешење Министарства здравља и социјалне заштите Владе Републике Српске да проводи лијечење БМПО код пацијенткиња са индикацијом за вантјелесну оплодњу стандардним терапијским протоколом.

У једну кохорту ће бити укључене пацијенткиње са DOR и индикацијом за IVF терапијски

поступак, а у другу кохорту ће се укључити пацијенткиње са нормалном резервом јајника (engl. *normal ovarian reserve, NOR*) са индикацијом за IVF поступак према критеријумима наведеним у „Испитивана популација“. У овом дијелу истраживања ће бити кориштени подаци из медицинске документације (гинеколошки, ултразвучни и лабораторијски налази) неопходни за стандардни дијагностичко-терапијски IVF поступак.

In vitro истраживање на материјалу хуманог поријекла ће бити реализовано у Центру за биомедицинска истраживања Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци. У овом дијелу истраживања биће кориштени узорци крви и фоликуларне течности добијене стандардном дијагностичко-терапијском процедуром у IVF поступку-аспирацијом фоликула јајника, од пацијенткиња које су пристале на учешће у истраживању

Фоликуларна течност јајника се не користи у дијагностичко-терапијским протоколима и према Правилнику о начину и поступку, сакупљања, складиштења и третмана медицинског отпада Републике Српске 74/22 се класификује се као медицински, патолошки, неинфективни отпад који се одлаже у складу са интерним процедурама Здравствене установе Medico S, чланици *Pronatal Group*.

Да ли су предвиђени одговарајуће мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад?	<u>ДА</u>	НЕ
Да ли је планирана сарадња са другим институцијама у земљи и иностранству?	<u>ДА</u>	НЕ
Да ли је тема подобна?	<u>ДА</u>	НЕ

5. ЗАКЉУЧАК

Да ли студент испуњава прописане услове?	<u>ДА</u>	НЕ
Да ли је тема подобна?	<u>ДА</u>	НЕ
Да ли ментор испуњава прописане услове?	<u>ДА</u>	НЕ
Да ли коментор испуњава прописане услове?	<u>ДА</u>	НЕ

Образложење :

Предложена тема „Повезаност дужине теломера у леукоцитима периферне крви и састава фоликуларне течности са исходом *In vitro* фертилизације код жена са смањеном резервом

ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије дужан је да у извјештај унесе образложење, односно разлоге због којих не жели да потпише извјештај.

У прилогу Извјештаја доставити:

1. Одлуку о прихватању пријаве теме докторске дисертације;
2. Одлуку о именовану Комисије за оцјену подобности студента, теме и ментора за израду докторске дисертације;
3. Доказе о подобности чланова комисије (радови и пратећи докази из члана 12. Правила студирања на III циклусу студија за студије започете закључно са академском годином 2021/2022, односно докази из члана 31. Правила студирања на трећем циклусу студија за студије започете од академске 2022/2023. године); и
4. Доказе о подобности ментора/коментора (радови и пратећи докази из члана 11. Правила студирања на III циклусу студија за студије започете закључно са академском годином 2021/2022, односно докази из члана 30. Правила студирања на трећем циклусу студија за студије започете од академске 2022/2023. године).