

## МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

**ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**  
**-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена**

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

<b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b>
<p>1. Датум и орган који је именовео комисију</p> <p align="center">21.10.2019. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p><b>Проф. др Љиљана Гојковић-Букарица</b>, редовни професор, Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија, 22.11.2008., Медицински факултет, Универзитет у Београду</p> <p><b>Проф. др Александар Рашковић</b>, редовни професор, Фармакологија са токсикологијом, 08.05.2017., Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду</p> <p><b>Доц. др Милица Атанацковић-Крстоношић</b>, доцент, Фармација, 23.01.2014., Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду</p>
<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Вељко, Зорица, Ћућуз</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 21.04.1988. Суботица, Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив</p> <p align="center">Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, интегрисане студије фармације, магистар фармације</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија</p> <p align="center">2012., докторске академске студије клиничке медицине</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: /</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: /</p>
<b>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
Анализа комине грожђа и дијететских суплемената на бази грожђа и јапанског трокота и испитивање утицаја суплементације код експерименталних животиња
<b>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.

Докторску дисертацију кандидата Вељка Ђуђуза чине три целине којима је заједнички елемент испитивање фенола, у погледу њиховог садржаја и доступности у дијететским суплементима на бази грожђа и јапанског троскота, испитивања утицаја суплементације код експерименталних животиња, односно могућности екстракције фенолних једињења из комине грожђа.

Докторска дисертација је написана систематично, јасним и разумљивим стилем на 132 странице. Садржи све неопходне делове научног рада који су организовани у 7 поглавља: увод, општи део, циљеви и хипотезе, материјал и методе, резултати и дискусија, закључак и литература. Дисертација садржи 8 слика, 11 графикона, 20 табела и 3 схеме. Литература са 222 референце у складу је са важећим правилима за цитирање. На почетку докторске дисертације дата је кључна документација са изводом на српском и енглеском језику.

## **V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

**Наслов** докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан, у складу са садржајем истраживања.

У поглављу **Увод** описана је проблематика и потреба за испитивањем. Указано је на уочени проблем и на детаље који још нису разјашњени. Наведено је да докторску дисертацију чине три целине. Први део обухвата контролу квалитета дијететских суплемената на бази грожђа и јапанског троскота, у другом делу је приказана оптимизација екстракције фенола из комине грожђа, док је у трећем делу испитана делотворност дијететског суплемента на бази грожђа на лабораторијским животињама.

**Општи део** је написан систематично са детаљним прегледом савремених сазнања о изучаваној проблематици. У уводу докторске дисертације кандидат најпре даје основне податке о фенолима грожђа, њиховој подели, синтези и биорасположивости. Затим је детаљно описан утицај ресвератрола на дијабетес и липидни статус кроз претклиничка и клиничка испитивања. У последњем делу општег дела описана је комина грожђа као извор фенола и представљене су различите методе екстракције фенола из ње. Литературни преглед у оквиру општег дела је актуелан и опсежан.

Комисија сматра да увод и општи део пружају савремен и свеобухватан приказ проблематике којом се истраживање бави. Указано је на уочени проблем и на детаље који још нису разјашњени. Дефинисано је подручје истраживања и прецизно су објашњени разлози истраживања.

У поглављу **Циљеви и хипотезе** истраживања јасно су дефинисани основни циљеви истраживања који омогућују доношење конкретних закључака. Основни циљеви истраживања засновани су на три правца истраживања, којима је заједнички елемент испитивање фенола. Први циљ односио се на анализу дијететских суплемената на бази грожђа и јапанског троскота у погледу одређивања концентрације *trans*- ресвератрола и других појединачних фенола, уједначености њихове масе и садржаја, ослобађања активних компоненти из чврстих дозирањих облика, као и антиоксидантне активности и садржаја укупних фенола. Поред тога укључено је и испитивање здравствене исправности дијететских суплемената у погледу присуства остатака пестицида и токсичних метала. Други циљ је представљао испитивање утицаја дијететског суплемента на гликемијски и липидни статус експерименталних животиња. Трећи циљ је захтевао развој методе екстракције полифенола из праха комине грожђа, одређивање њихове концентрације, антиоксидантне активности и садржаја укупних фенола.

Хипотезе су јасно формулисане у односу на постављене циљеве истраживања, логичне и засноване на добро аргументованим основама.

Комисија сматра да су циљеви истраживања јасно и прецизно дефинисани, а хипотезе постављене адекватно у односу на циљеве истраживања, те у потпуности усклађени са формулацијама наведеним у пријави теме докторске дисертације.

**Материјал и методе** одговарају принципима методологије научно-истраживачког рада и принципима добре лабораторијске праксе. Методологија је јасно и прецизно описана у раду. Истраживање је изведено на Заводу за фармацију Медицинског факултета у Новом Саду, Институту за јавно здравље Војводине и Заводу за фармакологију, токсикологију и клиничку фармакологију Медицинског факултета у Новом Саду, у периоду од фебруара 2014. године до септембра 2016. године. Експериментални део је подељен у три дела. У оквиру првог дела истраживања испитано је 14 дијететских суплемената на бази грожђа и јапанског троскота у погледу њиховог квалитета и

здравствене исправности, као и одређивања антиоксидантне активности и садржаја укупних фенола. Други део испитивања обухватио је развој методе екстракције фенола из пет различитих комина грожђа и анализу добијених екстраката у погледу одређивања појединачних фенола, антоцијана, антиоксидантне активности и садржаја укупних фенола. Комина грожђа која је показала највећу антиоксидантну активност и највиши садржај укупних фенола одабрана је за оптимизацију експерименталних фактора ултразвучне екстракције. Експериментални фактори екстракције који су оптимизовани укључили су концентрацију растварача (етанол), масени однос растварача и узорка, рН растварача, температуру и време екстракције.

Трећи део обухватио је испитивање утицаја суплементације одабраног суплемента на бази ресвератрола на гликемијски и липидни статус лабораторијских пацова соја *Wistar* ради потврде његове делотворности. Сви огледи на животињама су вршени у складу са Законом о добробити огледних животиња и директивама Европске Уније (2010/63/EU) и за њихово извођење је добијена сагласност Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Универзитета у Новом Саду.

Комисија сматра да су примењене методе истраживања описане јасно и детаљно чиме се у потпуности омогућава поновљивост експеримената. Изабране методе статистичке обраде података у потпуности су адекватне и примерене истраживачком задатку. Комисија сматра да је избор коришћених метода испитивања адекватан што обезбеђује добијање поузданих резултата у складу са постављеним циљевима дисертације.

**Резултати и дискусија** су у циљу прегледности и једноставности тумачења дати у оквиру сваког појединачног циља истраживања, као обједињена целина. **Резултати** испитивања су уверљиво, прегледно и стручно приказани табеларно и графички. Сви табеларни и графички прикази праћени су јасним текстуалним тумачењима. Резултати произлазе из примењене методологије уз коришћење адекватних статистичких метода. Добијени резултати у оквиру ове дисертације дају оригиналан допринос разумевању потребе за контролом безбедности и квалитета дијететских суплемената на бази грожђа и јапанског троскота присутних на тржишту Републике Србије. Резултати фармакодинамских испитивања на пацовима показали су антиоксидантна, анти-дијабетска и хиполипидемијска својства дијететског суплемента на бази ресвератрола. Резултати анализе пет различитих комина грожђа показали су да овај нуспродукт производње вина садржи различите феноле од којих је само катехин био присутан у значајној количини. На основу резултата оптимизације екстракције фенола из комине грожђа предложени су оптимални фактори екстракције чиме се отвара могућност даље употребе овог нуспродукта производње вина у различите сврхе.

Комисија сматра да су резултати у овој дисертацији приказани на систематичан и прегледан начин, логичним редоследом и да су свеобухватни и јасни за интерпретацију.

**Дискусија** је јасно написана уз резултате и објективно их анализира. Кандидат аргументовано и критички анализира резултате истраживања и компарира их са релевантним наводима из литературе. Литературни подаци су адекватно одабрани, актуелни и релевантни за извођење валидних закључака из проучаване проблематике. Коментари и тумачења резултата су логични. Дискусија добијених резултата је исцрпна, научно утемељена, те указује на завидно познавање проучаване проблематике уз критички осврт у односу на актуелну литературу.

Комисија сматра да је дискусија добијених резултата исцрпна, правилно и критички постављена и уверљива. Прецизно су истакнуте сличности и разлике између резултата добијених у дисертацији и резултата из литературе.

У поглављу **Закључак**, на основу добијених резултата и дискусије изведени су јасни и концизни, научно засновани и поуздани закључци.

Комисија сматра да закључци произлазе из постављених циљева, примењене методологије и резултата истраживања.

Поглавље **Литература** садржи списак 222 литературна навода цитирана по Ванкуверским правилима на прописан начин. Избор референци је актуелан и примерен тематици која је предмет ове

дисертације.

**Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.**

**VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ**

Rašković A, Ćućuz V, Torović Lj, Tomas A, Gojković-Bukarica Lj, Ćebović T, et al. Resveratrol supplementation improves metabolic control in rats with induced hyperlipidemia and type 2 diabetes. *Saudi Pharm J.* 2019; 27(7):1036-1043. (M21)

Ćućuz V, Stojkov S, Cvejić J, Torović Lj. Quality control of resveratrol-based dietary supplements. The Third Congress of Pharmacist of Montenegro with international Participation. Budva, Bečići: Pharmaceutical Chamber of Montenegro, 9-12 May, 2019. p. 122. (M34)

Ćućuz V, Cvejić J, Torović Lj. Extraction of polyphenols from grape pomace- method development. The International Bioscience Conference and the 6<sup>th</sup> International PSU-UNS Bioscience Conference- IBSC 2016. Novi Sad: Faculty of Sciences University of Novi Sad, University Prince of Songkla Thailand, September 19-21, 2016. p. 297. (M34)

Ćućuz V, Rašković A, Cvejić J. Effects of resveratrol supplementation in rats with diet-induced hypercholesterolemia. 22<sup>nd</sup> Scientific Symposium of the Austrian Pharmacological Society. Vienna: Austrian Pharmacological Society, September 8-10, 2016. 4(Suppl.3):A1.2. (M34)

Ćućuz V. Activities of grape pomace extract as a source of polyphenol constituents. 10<sup>th</sup> International Medical Students' Congress. Novi Sad: Faculty of Medicine University of Novi Sad, July 16-19, 2015. p. 151. (M34)

**VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА**

Након спроведених испитивања и анализе добијених резултата, могу се донети следећи закључци:

-Код испитивања квалитета суплемената два од четрнаест нису задовољила фармакопејске захтеве који се односе на лекове у погледу уједначености масе.

-Код испитивања квалитета суплемената два од четрнаест нису задовољила фармакопејске захтеве који се односе на лекове у погледу уједначености садржаја.

-Код испитивања брзине растворљивости суплемената ни један суплемент није ослободио ни близу довољну количину *trans*-ресвератрола, чиме се поставља питање њихове ефикасности код људи.

-Дијететски суплементи на бази грожђа и јапанског троскота поседовали су значајан антиоксидантни капацитет.

-Суплементи су били здравствено исправни у погледу присуства остатака пестицида и токсичних метала.

-Модел 10%-тна фруктоза у води и стрептозотин показао се као успешан за индукцију дијабетеса типа 2 код пацова соја *Wistar* .

-Модел холестерол и холна киселина показао се као успешан за индукцију хиперхолестеролемије код пацова соја *Wistar*.

-Фармакодинамска испитивања на пацовима показала су антиоксидантна, анти-дијабетска и

хиполипидемијска својства дијететског суплемента на бази ресвератрола.

-Суплемент ресвератрола значајно је побољшао липидни профил у плазми и толеранцију на глукозу код пацова са индукованим дијабетесом типа 2 и хиперлипидемијом, чиме је потврдио своју делотворност.

-Анализа пет различитих комина грозђа показала је да овај нуспродукт производње вина садржи различите феноле од којих је само катехин био присутан у значајној количини.

-Имајући у виду свеобухватне критеријуме у погледу ефикасности екстракције, закључено је да су 55%-тни етанол, однос узорак / растварач 1:40, рН 4,5, Т 55°C и време од 30 min оптимални експериментални услови за екстракцију фенола из комине грозђа.

-У зависности од основног циља процеса екстракције (антиоксидативна активност, садржај укупних фенола, садржај појединачних фенола или садржај антоцијана) параметри екстракције се могу лако модификовати како би се остварио жељени циљ.

Добијени резултати испитивања брзине растворљивости дијететских суплемената на бази грозђа и јапанског троскота у оквиру испитивања контроле квалитета суплемената указују на проблеме који се могу јавити и код других суплемената доступних на тржишту, а посебно код оних чије активне компоненте имају малу растворљивост у води. Иако је изабрани суплемент ресвератрола значајно побољшао липидни профил у плазми и толеранцију на глукозу код пацова са индукованим дијабетесом типа 2 и хиперлипидемијом и тиме потврдио своју делотворност, поставља се питање његове делотворности код људи где је биорасположивост ресвератрола вишеструко мања. Једини начин да се делотворност суплемента ресвератрола потврди код људи је добро дизајнирано клиничко испитивање на довољном броју испитаника.

**Комисија сматра да су формулисани закључци логично изведени из добијених резултата и јасно одражавају значај и научни допринос спроведеног истраживања.**

#### **VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА**

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Кандидат Вељко Ђуђуз је показао систематичан научно-истраживачки приступ анализи великог броја добијених резултата. Резултати истраживања у односу на постављене циљеве приказани су систематично, детаљно су обрађени и критички продискутовани. Графички прикази и табеле доприносе прегледности резултата. Подаци добијени у току истраживања обрађени су и анализирани помоћу адекватних статистичких тестова. Добијени резултати су јасно тумачени на основу најновијих доступних научних сазнања, на прикладан начин анализирани и логички повезани са литературним наводима. Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачења резултата истраживања.

**Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата истраживања.**

#### **IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме

Докторска дисертација је написана у потпуности у складу са предложеним испитивањима и образложењем наведеним у пријави теме

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Докторска дисертација садржи све битне елементе оригиналног научног рада на основу којих би се истраживање могло поновити. Рад је написан концизно, разумљиво и резултат је самосталног

истраживања кандидата.
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци</p> <p>Докторска дисертација даје оригиналан научни допринос из инструменталне фармацеутске анализе и броматологије у погледу испитивања квалитета и безбедности дијететских суплемената на бази грожђа и јапанског троскота, јер указује на недостатке који се могу јавити код осталих суплемената присутних на тржишту Републике Србије.</p> <p>Фармакодинамска испитивања на животињама потврдила су делотворност изабраног дијететског суплемента на бази ресвератрола, док је за потврду његове делотворности на људима неопходно организовати добро дизајнирано клиничко испитивање на довољном броју испитаника.</p> <p>Оптимизација екстракције фенола из комине грожђа резултовала је изналажењем оптималних фактора екстракције који се лако могу модификовати у зависности од циља екстракције. Тиме се комина грожђа не посматра само као нуспродукт производње вина, већ се отвара могућност њеног даљег коришћења као извора фенола у различите сврхе.</p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p>Докторска дисертација не садржи формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања.</p>
<b>X ПРЕДЛОГ:</b>
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
- да се докторска дисертација под називом "Анализа комине грожђа и дијететских суплемената на бази грожђа и јапанског троскота и испитивање утицаја суплементације код експерименталних животиња" прихвати, а кандидату Вељку Ђуђузу одобри одбрана.

датум: 19.12.2019.

Чланови Комисије

\_\_\_\_\_  
Проф. др Љиљана Гојковић-Букарица - председник комисије

\_\_\_\_\_  
Проф. др Александар Рашковић - члан комисије

\_\_\_\_\_  
Доц. др Милица Атанацковић-Крстоношић - члан комисије

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