

Биолошки факултет
Број захтева: 50/54-1
Датум: 14. 4. 2026.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на одлуке о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и о именовану комисије за одбрану

Молимо да, сходно члану 48. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 201/2018, 207/2019, 213/2020, 214/2020, 217/2020, 230/21, 232/22 и 236/22), дате сагласност на одлуку о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације:

КАНДИДАТ: **Александра А. Ружичић**

студент докторских студија на студијском програму: Биологија, модул: Анимална и хумана физиологија, уписан на докторске студије 2019/2020 године,

пријавио је тему докторске дисертације дана 12. 5. 2023. под називом:

„Ефекти претретмана мелдонијумом на исход различитих модела сепси код пацова”

НАУЧНА ОБЛАСТ: Биолошке науке.

Универзитет је дана 29. 6. 2023. године. својим актом под бр. 02-07 Број: 61206-2269/2-23 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

„Ефекти претретмана мелдонијумом на липополисахаридом и фецесом индуковану сепсу код пацова“

Име и презиме ментора: др Ива Лакић, доцент, Универзитет у Београду – Биолошки факултет.

Комисија за оцену докторске дисертације образована је на седници одржаној 20. 2. 2026. год, одлуком Факултета под бр. 50/30 у саставу:

	Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1.	др Јелена Ђорђевић	редовни професор	физиологија животиња и човека	Универзитет у Београду – Биолошки факултет
2.	др Синиша Ђурашевић	редовни професор	физиологија животиња и човека	Универзитет у Београду – Биолошки факултет
3.	др Зоран Тодоровић	редовни професор	фармаколошке науке и фармакогнозија	Универзитет у Београду – Медицински факултет

Напомена: уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.

Датум стављања извештаја Комисије и докторске дисертације на увид јавности 9. 3. 2026. године.

Наставно-научно веће факултета усвојило је извештај Комисије за оцену докторске дисертације на седници одржаној 14. 4. 2026. године.

Комисија за одбрану докторске дисертације именована је на седници одржаној 14. 4. 2026. године, одлуком факултета под бр. 50/53, у саставу:

	Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1.	др Јелена Ђорђевић	редовни професор	физиологија животиња и човека	Универзитет у Београду – Биолошки факултет
2.	др Синиша Ђурашевић	редовни професор	физиологија животиња и човека	Универзитет у Београду – Биолошки факултет
3.	др Зоран Тодоровић	редовни професор	фармаколошке науке и фармакогнозија	Универзитет у Београду – Медицински факултет

Напомена: уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Љубиша Станисављевић

- Прилог: 1. Одлука Наставно-научног већа о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и одлука о именовању Комисије за одбрану докторске дисертације**
2. Извештај Комисије о оцени докторске дисертације
3. Примедбе на извештај Комисије о оцени докторске дисертације (уколико их је било) и мишљење Комисије о примедбама



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Студентски трг 16
11000 БЕОГРАД
Република СРБИЈА
Тел: +381 11 2186 635
Факс: +381 11 2638 500
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

50/54 - 14. 4. 2026.

На основу члана 40. став 3. Закона о високом образовању и члана 38. став 1. Правилника о докторским академским студијама Универзитету у Београду - Биолошком факултету, Наставно-научно веће Факултета, на VI редовној седници одржаној 14. 4. 2026. године, донело је

ОДЛУКУ

1. Усваја се Извештај Комисије за оцену докторске дисертације кандидата:

Александра А. Ружичић, под називом:

„Ефекти претретмана мелдонијумом на липополисахаридом и фецесом индуковану сепсу код пацова“

2. Именује се Комисија за одбрану докторске дисертације из тачке 1. Ове одлуке:

- др Јелена Ђорђевић, редовни професор Универзитет у Београду – Биолошки факултет - члан,

- др Сениша Ђурашевић, редовни професор, Универзитет у Београду – Биолошки факултет - члан,

- др Зоран Тодоровић, редовни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет - члан.

Универзитет је дана 29. 6. 2023. године. својим актом под бр. 02-07 Број: 61206-2269/2-23 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације.

Образложење

Наставно-научно веће Факултета, на седници оджаној 14. 4. 2026. године, размотрило је Извештај Комисије за оцену докторске дисертације и констатовало да је докторска дисертација у складу са одобреном темом и да кандидат испуњава све услове за одбрану докторске дисертације предвиђене Правилником о докторским академским студијама на Универзитету у Београду - Биолошком факултету, укључујући и

Радове и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја:

1. **Ružičić A**, Srdić T, Bobić K, Drakulić D, Veljković F, Todorović A, Đurašević S, **M21a** Lakić I. Region-specific neuroprotective effects of meldonium pretreatment in two models of sepsis-associated encephalopathy. *Front Pharmacol.* 2025 Apr 30;16:1588831. DOI: [10.3389/fphar.2025.1588831](https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1588831) (**M21a**)
2. Đurašević S, **Ružičić A**, Lakić I, Tosti T, Đurović S, Glumac S, Pejić S, Todorović A, **M21** Drakulić D, Stanković S, Jasnić N, Đorđević J, Todorović Z. The Effects of a Meldonium Pre-Treatment on the Course of the LPS-Induced Sepsis in Rats. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 21;23(4):2395. DOI: [10.3390/ijms23042395](https://doi.org/10.3390/ijms23042395) (**M21**)
3. Đurašević S, **Ružičić A**, Lakić I, Tosti T, Đurović S, Glumac S, Pavlović S, **M21** Borković-Mitić S, Grigorov I, Stanković S, Jasnić N, Đorđević J, Todorović Z. The Effects of a Meldonium Pre-Treatment on the Course of the Faecal-Induced Sepsis in Rats. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 8;22(18):9698. DOI: [10.3390/ijms22189698](https://doi.org/10.3390/ijms22189698) (**M21**)

Будући да наводи садржани у Извештају Комисије потврђују да су се стекли услови за одбрану докторске дисертације, то је донета одлука као у диспозитиву.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Љубиша Станисављевић

Доставити:

- Универзитету у Београду,
- докторанту,
- Стручној служби Факултета.
- Архиви Факултета

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ –
БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА**

На IV редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду-Биолошког факултета, одржаној 20. фебруара 2026. године, на основу молбе ментора, др Иве Лакић, ванредног професора Универзитета у Београду-Биолошког факултета, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Александре А. Ружичић**, асистента на Катедри за физиологију животиња и човека Универзитета у Београду-Биолошког факултета под насловом: „**Ефекти претретмана мелдонијумом на липополисахаридом и фецесом индуковану сепсу код пацова**“ у саставу: др Јелена Ђорђевић, редовни професор, Универзитет у Београду-Биолошки факултет; др Сениша Ђурашевић, редовни професор, Универзитет у Београду-Биолошки факултет; др Зоран Тодоровић, редовни професор, Универзитет у Београду-Медицински факултет. Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Наставно-научном већу Универзитета у Београду-Биолошког факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је на седници одржаној 29. јуна 2023. године дало сагласност на одлуку Наставно-научног већа Универзитета у Београду-Биолошког факултета о прихватању теме докторске дисертације **Александре А. Ружичић** под насловом „Ефекти претретмана мелдонијумом на липополисахаридом и фецесом индуковану сепсу код пацова“ (Одлука 02-07 Број: 61206-2269/2-23).

Докторска дисертација **Александре Ружичић** је оригинално научно истраживање урађено у лабораторији Катедре за физиологију животиња и човека Универзитета у Београду-Биолошког факултета, и у сарадњи са одељењима за Физиологију и Молекуларну биологију Института за биолошка истраживања „Сениша Станковић“; лабораторијама за Молекуларну биологију и ендокринологију и Физичку хемију Института за нуклеарне науке Винча; Центром за хемију Института за хемију,

технологију и металургију и Институтом за патологију Медицинског факултета, у саставу Универзитета у Београду.

Текст докторске дисертације написан је у складу са Упутством о облику и садржају докторске дисертације која се брани на Универзитету у Београду. Дисертација је написана на српском језику, латиничним писмом, и садржи: насловну страну на српском и енглеском језику, страну са подацима о ментору и члановима Комисије за преглед и оцену докторске дисертације, захвалницу, сажетак на српском и енглеском језику, списак скраћеница, садржај, текст дисертације, биографију кандидаткиње и три изјаве. Дисертација садржи 159 страна, 30 слика, 13 табела, и 406 литературна навода. Текст докторске дисертације подељен је на следећа поглавља: Увод (странице 1–28), Циљеви (страница 29), Материјал и методе (странице 30–48), Резултати (странице 49–87), Дискусија (странице 88–114), Закључци (странице 115–116), и Литература (странице 117–139). Након биографије кандидаткиње, написане на једној страни, приложене изјаве обухватају: Изјаву о ауторству, Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације и Изјаву о коришћењу.

Анализа докторске дисертације

Александра Ружичић је у оквиру своје докторске дисертације испитивала потенцијално протективно дејство четворонедељног оралног претретмана мелдонијумом на развој сепсе изазване липополисахаридом (LPS) или фецесом код пацова. Истраживање је обухватало праћење тока сепсе кроз анализу преживљавања, телесне температуре и сета рефлексних функција, анализу одређених биохемијских маркера у серуму као и процену оштећења јетре, бубрега, срца и мозга. Посебна пажња посвећена је анализи хистолошких промена на наведеним органима. Истраживање је обухватало и испитивања антиоксидативног, антиинфламаторног и антиапоптотског потенцијала мелдонијума, анализом: ензимске и неензимске компоненте антиоксидативне заштите, експресије кључних медијатора инфламације, као и односа про- и антиапоптотских фактора. Анализирана је и активација симптоадренално-медуларног система (SAM) мерењем концентрације катехоламина. Поред тога проучавани су поремећаји метаболизма глукозе и липида, пуринска сигнализација у одабраним можданим регионима као и оштећења мембрана у структурама централног нервног система од интереса.

Кроз поглавље **Увод**, које садржи пет тематских целина, кандидаткиња уводи проблематику научног истраживања дисертације. У тематској целини *Дефиниција сепсе и епидемиолошки значај* дата је дефиниција сепсе, објашњени су узроци и последице њеног настанка. Представљени су инциденца настанка и епидемиолошки подаци на светском нивоу, али и у Републици Србији. Указано је на проблем високе стопе морталитета нарочито код мушкараца и старијих особа, као и на значајан ризик у неонаталној популацији. У другој тематској целини *Сепса као мултисистемски поремећај*, кандидаткиња је описала учесталост и физиолошки значај измењених функција органа код пацијената са сепсом, као и њен утицај на смртност. Посебна пажња посвећена је SOFA (енг. *sepsis-related organ failure assessment*) скору као стандардизованом инструменту за процену оштећења виталних органа и предвиђања исхода болести код људи. Кандидаткиња је дала и објашњење модификација SOFA скору у циљу примене у анималним студијама сепсе. У трећој тематској целини *Процеси укључени у развој, прогресију и терминацију сепсе* кандидаткиња је приказала патофизиолошке механизме кључне за настанак и прогресију сепсе, са циљем образлагања избора анализираних параметара у експерименталном делу рада. Посебно је описан значај системске инфламације, улога про- и антиинфламаторних цитокина, активација сигналног пута NFκB (енг. *nuclear factor kappa B*), као и допринос молекула као што су HMGB1 (енг. *high mobility group box protein 1*) и хаптоглобин (Hr) у регулацији инфламаторног одговора. Наглашена је улога апоптозе, која може ограничити прекомерну инфламацију, али и довести до имуносупресије услед губитка кључних имунских ћелија. У овом поглављу је размотрен оксидативни стрес као важан механизам оштећења ћелија, са освртом на продукцију реактивних врста кисеоника, антиоксидативне системе и маркере оксидативних оштећења липида, протеина и ДНК. Посебна пажња посвећена је поремећајима енергетског метаболизма у сепси, укључујући промене у метаболизму глукозе и липида. Описан је прелазак имунских ћелија на метаболизам глукозе, појава хипергликемије и повећане концентрације лактата, као и промена функције митохондрија. Такође су објашњени механизми појачане липолизе, смањене β-оксидације и настанка липотоксичности, који додатно доприносе оштећењу ткива и лошијем исходу болести. У четвртој тематској целини *Експериментални модели сепсе* кандидаткиња је окарактерисала најчешће коришћене експерименталне моделе сепсе, описујући њихове методолошке карактеристике, тип имунског одговора и транслациону вредност. Посебно су размотрени модели инфекције појединачним патогенима, ендотоксемија, интраперитонеална

полимикробна сепса – CLP (енг. *cecal ligation and perforation*) и фецесом индукован перитонитис (енг. FIP), модели „двоструког удара“ и употреба хуманизованих мишева, уз истицање њихових предности и ограничења. На основу тог прегледа образложен је избор LPS и FIP модела у дисертацији, због могућности стандардизације и њихове комплементарности у проучавању инфламације и клиничке релевантности сепсе. У петој, последњој тематској целини Увода, *Мелдонијум*, кандидаткиња је представила фармаколошке и биохемијске карактеристике мелдонијума, са посебним освртом на његов утицај на метаболизам L-карнитина, β -оксидацију масних киселина и регулацију метаболизма липида и глукозе. Детаљно су приказани резултати бројних експерименталних студија које указују на антиинфламаторна, антиоксидативна, антиапоптотска и метаболички модулишућа својства мелдонијума у различитим анималним моделима кардиоваскуларних, неуролошких, плућних и метаболичких обољења, као и подаци из клиничких испитивања. На основу доступне литературе закључено је да, упркос широком спектру показаних протективних ефеката, потенцијална улога мелдонијума у сепси до сада није систематски испитана, што представља научну основу за даља истраживања.

Циљеви докторске дисертације су прецизно и јасно дефинисани. Општи циљ докторске дисертације био је да се истраже потенцијална протективна дејства четворонедељног оралног претретмана пацова мелдонијумом на развој сепсе изазване LPS-ом или фецесом. Ради праћења ефеката претретмана мелдонијумом на ток сепсе и потенцијалну превенцију сепсом индукованих оштећења јетре, бубрега, срца, плућа и одабраних можданих региона, дефинисани су и специфични циљеви испитивања утицаја претретмана мелдонијумом на:

1. Кумулативно преживљавање, телесну температуру и очуваност рефлексних функција, као стандардних показатеља тока сепсе код пацова;
2. Активност аланин аминотрансферазе (ALT), аспартат аминотрансферазе (AST) и алкалне фосфатазе (ALP) у серуму као маркера оштећења јетре; кардијачног тропонина Т (сТnТ) као маркера оштећења срца; урее и креатинина као маркера оштећења бубрега септичних пацова;
3. Сепсом индукована оштећења јетре, бубрега, срца и плућа пацова применом хистолошких анализа, као и одређивањем садржаја воде у мозгу и/или плућима;
4. Капацитет антиоксидативне заштите код септичних пацова одређивањем активности и/или нивоа супероксид дисмутаза (CuZnSOD, MnSOD), каталазе (CAT), глутатион

- пероксидазе (GSH-Px), глутатион трансферазе (GST), глутатион редуктазе (GR), укупног садржаја и/или односа редуковане и оксидоване форме глутатиона (GSH/GSSG), нивоа липидне пероксидације (LPO), протеинских карбонила (PCO), прооксидативног-антиоксидативног баланса (PAB), производа узнапредовале оксидације протеина (AOPP) и Nrf2 (енг. *nuclear factor erythroid 2*) у јетри, бубрезима, срцу, плућима, односно одабраним структурама мозга;
5. Инфламаторни одговор одређивањем релативног нивоа експресије HMGB1, TNF (енг. *tumor necrosis factor*), (p)-NFκB p65, Нр и виментина (Vim) у крви и/или јетри, бубрезима, срцу и изабраним струјтурама мозга септичних пацова;
 6. Однос релативних нивоа експресије проапоптотског фактора Вах (енг. *Bcl-2-associated X protein*) и антиапоптотског фактора Bcl-2 (енг. *B-cell lymphoma 2*) јетри, бубрезима, срцу и плућима септичних пацова;
 7. Активацију SAM, одређивањем концентрације адреналина и норадреналина у крви и надбубрежним жлездама септичних пацова;
 8. Метаболизам глукозе и липида одређивањем нивоа глукозе, лактата, L-карнитина, триглицерида (TG), укупних и појединачних слободних масних киселина (SMK), глицерола као и транскрипционог фактора PGC-1α/β (енг. *PPARγ coactivator 1-α/β*) у крви и/или јетри, бубрезима и срцу септичних пацова;
 9. Пуринску сигнализацију у малом мозгу, продуженој мождини и префронталном кортексу септичних пацова одређивањем активности екто-5'-нуклеотидазе (CD73);
 10. Оштећења мембрана ћелија малог мозга, продужене мождине и префронталног кортекса септичних пацова, одређивањем нивоа фосфатидилхолина (PC) и лизофосфатидилхолина (LPC).

Поглавље **Материјал и методе** подељено је у девет целина. У овом поглављу описани су услови гајења експерименталних животиња и детаљан експериментални дизајн. Објашњена је поставка експеримента у коме су животиње подељене у три групе: контрола (C), сепса (S) и мелдонијум + сепса (M+S), у оквиру два модела – LPS и FIP. На крају експеримента са LPS моделом сепсе, величина свих експерименталних група износила је n = 8. У FIP моделу, услед морталитета, број узорака коришћен за анализе можданих структура, срца, јетре и бубрега био је: 8 за C групу, 12 за S групу и 8 за M+S групу. За анализе плућа, као и за биохемијске и хематолошке анализе крви, број узорака у C, S и M+S групама износио је редом 9, 8 и 7.

У овом поглављу детаљно је описан начин изазивања сепсе, дозирање мелдонијума, као и протокол мониторинга животиња који је обухватао праћење телесне температуре, неуролошких рефлекса и преживљавања. Такође је детаљно приказан поступак жртвовања животиња, прикупљања крви и ткива, као и методе за процену едема и припрему узорака за даље биохемијске и хистолошке анализе.

Истраживање је одобрено од стране Управе за ветерину Министарства пољопривреде, шумарства и водопривреде Републике Србије (бр. решења 323-07-11574/2021-05, 323-07-05650/2021-05/1 и 323-07-11023/2023-05).

Целина Методе написане су детаљно и подељене у пет потпоглавља и то следећим редоследом:

- Хистолошке анализе – у коме је објашњен начин хистолошког бојења препарата јетре, срца, бубрега и плућа хематоксилин-еозин бојењем као и бојење перјодном киселином и Шифовим реагенсом (PAS), а затим и принцип хистолошке процене оштећења ових органа.
- Биохемијске анализе – у коме су описане методе одређивања концентрације глукозе, TG и SMK, активности ензима јетре, сTnT, урее и креатинина у серуму пацова, као и начини одређивања маркера оксидативног стреса и активност екто-5'-нуклеотидазе (CD73).
- Хроматографске анализе – које описује начине припреме узорака, одређивање концентрације L-карнитина, глукозе, глицерола и лактата, адреналина и норадреналина, TG и маснокиселинског профила.
- Масено-спектрометријске анализе – у овој целини описује се припрема узорака за одређивање PC/LPC односа у можданим структурама коришћењем MALDI-TOF масене спектрометрије.
- Молекуларно биолошке анализе – у овом потпоглављу детаљно се описује припрема и анализа протеина из различитих ткива пацова (јетре, бубрега, срца, плућа и можданих структура), као и припрема и анализа серумских узорака. Потпоглавље је подељено у четири кључна корака: изолација протеина, одређивање концентрације, Western blot анализа и ELISA.

Резултати добијени у овој докторској дисертацији статистички су анализирани помоћу софтверског пакета GraphPad Prism, верзија 8.4.3 (GraphPad Software, Inc., САД). У сваком сету података најпре је испитивано присуство аутајлера, применом ROUT теста, при Q вредности од 1%. Након елиминације аутајлера, нормалност

дистрибуције тестирана је Шапиро-Вилк тестом. Сетови података који су показали нормалну дистрибуцију анализирани су помоћу једнофакторског (енг. *one-way*) ANOVA теста, док је у *post hoc* анализи коришћен Тукијев тест. Подаци који нису задовољавали услове нормалне дистрибуције анализирани су непараметарским Крускал-Волис тестом, уз *post hoc* Дунов тест. Каплан-Мејер криве преживљавања поређене су применом Log-rank теста.

Код кривих промене телесне температуре током времена најпре је рачуната површина испод криве (енг. *area under the curve*, AUC), након чега су добијене нумеричке вредности анализирани на присуство аутајлера и нормалност дистрибуције, те су, у складу са тим, обрађене применом одговарајућих статистичких тестова. Криве промене просечног скорa рефлекса анализирани су тако што су оцене рефлексне функције све три експерименталне групе упоређиване у сваком сату од изазивања сепсе. Праг статистичке значајности за све статистичке тестове одређен је као $P < 0,05$. Уколико није другачије наглашено, подаци су представљени као средња вредност \pm стандардна грешка средње вредности (SEM) и графички приказани у односу на одговарајућу контролну групу (C).

Поглавље Материјал и методе написано је на начин да у потпуности омогућава репродуцибилност добијених резултата коришћењем истих.

Поглавље **Резултати** написано је јасно и у сагласности са постављеним циљевима докторске дисертације, а обухвата 4 слике, 19 графикона и 10 табела. Подељено је у 16 потпоглавља. Кроз прва три потпоглавља представљени су резултати анализе утицаја претретмана мелдонијумом на преживљавање, телесну температуру и очуваност рефлексних функција пацова са LPS-ом и фецесом индукованом сепсом. Резултати су показали да је у FIP моделу смртност пацова M+S групе износила 50% и да је била статистички значајно виша у односу на S групу пацова (12,5%). У LPS моделу, смртност мелдонијумом претретираних септичних пацова износила је 12,5%, док није забележено угинуће септичних пацова без претретмана. У FIP моделу сепсе, мелдонијум није изменио сепсом изазван пад телесне температуре, док је у LPS моделу довео до њеног додатног снижења. Даље, резултати су показали да је у FIP моделу рефлексна функција била нарушена независно од претретмана мелдонијумом. Истиче се да је статистички значајан пад скорa рефлекса наступио у M+S групи пацова сат времена раније него у S групи. У наредна три потпоглавља приказани су резултати анализе маркера оштећења органа мерених у серуму, као и анализе хистолошких

промена на органима и садржаја воде у мозгу и плућима, имајући у виду да су едем мозга и плућа стандардне сепсом индуковане промене. Претретман мелдонијумом је у оба модела снизио маркере хепатоцелуларног оштећења (AST, ALT) и миокардног оштећења (сTnT), али не и маркере холестатског оштећења (ALP) и нарушене функције бубрега (повишене концентрације урее и креатинина). Хистолошка анализа је показала да је у оба модела сепсе мелдонијум довео до ублажавања венске конгестије јетре, као и вакуолизације и некрозе хепатоцита, али без значајног побољшања хистолошког налаза бубрега. У плућном ткиву пацова којима је фецесом индукована сепса мелдонијум је умањио развој појединих хистолошких лезија, нарочито развој хијалиних мембрана, хеморагију и некрозу, док је у срчаном ткиву, у оба модела сепсе, условио изражене патохистолошке промене, са инфламаторним инфилтратима. Додатно, повећао је садржај воде у мозгу пацова у FIP моделу сепсе у поређењу са септичним пацовима без претретмана мелдонијумом. Седмо, осмо и девето потпоглавље приказују резултате анализа утицаја претретмана мелдонијумом на нивое ензимских и неензимских маркера оксидативног стреса (CuZnSOD, MnSOD, CAT, GSH-Px, GST, GR, GSH/GSSG, LPO, PCO, PAB, AOPP, Nrf2), експресију проинфламаторних маркера (HMGB1, TNF, (p)-NFκB p65, Hp, Vim) као и анализу односа релативних нивоа експресије проапоптотског фактора Вах и антиапоптотског фактора Bcl-2. Укупно посматрано, антиоксидативни ефекат мелдонијума био је израженији и конзистентнији у LPS моделу, нарочито у јетри и срцу; у бубрезима и плућима није довео до јасног побољшања; док су у мозгу забележене хетерогене промене без јединственог обрасца. Пертурбације проинфламаторних маркера у јетри, бубрезима и срцу биле су израженије у FIP моделу сепсе и значајно су биле ублажене мелдонијумом. Насупрот томе, у LPS моделу, анализа срчаног ткива указала је на израженију инфламацију код септичних пацова претретраних мелдонијумом. У можданим структурама, пертурбације су такође биле израженије у FIP моделу сепсе, где је њихова превенција мелдонијумом изостала у префронталном кортексу. Антиапоптотско дејство мелдонијума забележено је у оба модела сепсе, изузев у бубрезима пацова којима је LPS-ом индукована сепса. У десетом потпоглављу приказани су резултати испитивања утицаја претретмана мелдонијумом на активацију SAM система, док потпоглавља 11–13 приказују утицај претретмана мелдонијумом на концентрацију глукозе, лактата, L-карнитина и липидни статус у ткивима септичних пацова. Претретман мелдонијумом је у FIP моделу сепсе додатно исцрпео адреналне резерве катехоламина, уз снижење и њихових серумских концентрација испод

контролних вредности, док овакви ефекти мелдонијума нису уочени у LPS моделу. У FIP моделу сепсе, претретман мелдонијумом спречио је сепсом изазвано повећање садржаја глукозе у јетри, бубрезима и срцу, али није спречио хипогликемију. У истом моделу, мелдонијум је значајно снизио концентрације L-карнитина, као и сепсом повећаних TG, глицерола и SMK у јетри, односно глицерола и SMK у бубрезима, при чему су вредности већине параметара биле смањене испод контролних. У LPS моделу сепсе, претретман мелдонијумом спречио је сепсом индуковану хипергликемију и повећање садржаја глукозе у срцу. У овом моделу, мелдонијум је повећао концентрацију L-карнитина у поређењу са вредностима измереним у јетри, бубрезима и срцу пацова S групе. Такође, додатно је повисио садржај сепсом повишених TG, глицерола, укупних и већине појединачних SMK, уз истовремено смањење циркулишућих липида. У оба модела сепсе, у свим испитиваним органима, претретман мелдонијумом је снизио садржај лактата у односу на вредности измерене код пацова S група. Посебно се истиче да је претретман мелдонијумом у оба модела у срчаном ткиву снизио садржај већине липидних врста у односу и на септичне и на контролне вредности. Ради потпунијег увида у ефекте мелдонијума на метаболички статус септичних пацова, анализирана је експресија транскрипционог фактора PGC-1 α/β у ткивима, а резултати су представљени у четрнаестом потпоглављу. Упркос израженим поремећајима липидног статуса које је остварио, мелдонијум није утицао на експресију овог транскрипционог фактора, при чему је смањење његовог садржаја уочено само у јетри животиња којима је LPS-ом индукована сепса, независно од претретмана. Последња два потпоглавља односе се на резултате анализе потенцијала мелдонијума да специфично у мозгу спречи сепсом индуковане пертурбације. Префронтални кортекс се издвојио као мождани регион нарочито осетљив на сепсом индуковане пертурбације пуринске сигнализације, које су, укупно посматрано, биле израженије у FIP моделу, где су захватале и продужену мождину. Претретман мелдонијумом спречио је ове промене у оба модела, али је у LPS сепси повећао активност екто-5'-нуклеотидазе (CD73) у малом мозгу, што је промена која није уочена у самој сепси. Резултати приказани у последњем потпоглављу су такође издвојили префронтални кортекс као мождани регион нарочито осетљив на оштећења у сепси, будући да су промене односа PC/LPC указала на присуство мембранских оштећења у овом региону у оба модела сепсе. Сепсом индуковане промене овог параметра су у оба модела сепсе биле успешно спречене претретманом мелдонијумом.

У оквиру поглавља **Дискусија**, добијене резултате кандидаткиња коментарише и пореди са резултатима других, релевантних научних студија. У сепси организам реагује снажним метаболичким променама. Иако је ткивна оксигенација очувана, ћелије не користе кисеоник адекватно, што доводи до интензивне продукције лактата услед појачане тзв. *аеробне* гликолизе. Мада лактат може да се користи као енергетски супстрат за глуконеогенезу у јетри и бубрезима, његово појачано стварање одражава измењени енергетски метаболизам ћелије и адаптацију организма на септички стрес. Регулација гликемије зависи од типа инфекције односно сепсе. У FIP моделу, као моделу инвазивне полимикробне сепсе, долази до хипогликемије услед смањеног капацитета глуконеогенезе, док LPS модел у раној фази показује хипергликемију. Ове разлике показују да промене гликемије у сепси нису униформне и да зависе од природе типа инфекције и интензитета метаболичког стреса.

Када је реч о катаболичком одговору организма, он има за циљ да мобилише енергију из липида и протеина. Повећан ниво L-карнитина и засићених и мононезасићених масних киселина у ткивима показује спремност организма за β -оксидацију, али њен ограничен капацитет у сепси доводи до акумулације липида и стеатозе. Иако су стеатогене промене у јетри, бубрезима и срцу биле присутне у оба модела сепсе, уочене су и јасне модел-специфичне промене. Наиме, у јетри пацова са FIP сепсом, али не и LPS сепсом је уочен пораст палмитинске и палмитолеинске киселине, што указује на појачан прилив услед липолизе или *de novo* липогенезе. Пораст ткивног садржаја SMK, који указује на њихов повећан прилив услед липолизе и ткивне акумулације, забележен је и у срцу пацова којима је фецесом индукована сепса, док је у LPS моделу сепсе уочен њихов пад. Истовремено, у FIP моделу сепсе је, за разлику од LPS сепсе, дошло до смањења нивоа потенцијално корисних липидних врста у бубрезима и срцу.

И у ефектима мелдонијума, као лека који инхибира карнитин-зависну β -оксидацију и помера метаболизам ка коришћењу глукозе, уочене су модел-специфичне промене. У FIP моделу мелдонијум је снизио концентрацију липида у ткивима, што потенцијално штити ткива од липотоксичности, али је уједно снизио и садржај протективних липидних врста испод контролних нивоа. С друге стране, претпоставка је да је у LPS моделу очувана SAM активација делимично ублажила овакве ефекте мелдонијума и резултовала стеатогеним променама у јетри и бубрезима. Срце се издвојило као орган посебно осетљив на ове метаболичке промене, вероватно услед изузетно високих енергетских захтева и дугог елиминационог периода мелдонијума.

Нервни систем је изузетно осетљив на сепсом индуковане промене. У FIP моделу рано долази до пада рефлексне функције, док LPS модел задржава стабилност. Мелдонијум може делимично побољшати рефлексне функције код преживелих FIP пацова, али овај ефекат је повезан са преживљавањем и отпорношћу јединки. Различите мождане структуре реагују специфично на тип сепсе. Оксидативни стрес је још један кључни елемент септичког оштећења мозга. Повећани PAB и LPO у малом мозгу и префронталном кортексу показују оштећење мембрана, док мелдонијум делује заштитно – смањује LPO и очувава однос PC/LPC, одржавајући интегритет мембрана и протеина, посебно у продуженој мождини.

Све ове промене интегришу се у слику у којој FIP модел брже улази у метаболичку декомпензацију са слабијом SAM активацијом, док LPS модел, захваљујући очуванијој SAM активности, показује вишу метаболичку флексибилност. Претпоставља се да су управо ове разлике резултовале повећаном смртношћу мелдонијумом претретираних септичких пацова у FIP моделу, као резултату који је највише изненадио у оквиру ове студије. На крају, ефекти мелдонијума се не могу проценити засебно анализирајући његова дејства по појединачним органима. За потпуно разумевање неопходно је у целини сагледати динамику SAM активације, способност организма да прилагоди коришћење глукозе и липида у септичком стресу тј. свеукупну метаболичку флексибилност организма.

Резултати ове докторске дисертације указују да мелдонијум испољава орган-специфичне ефекте у моделима сепсе. Кандидаткиња се кроз поглавље Дискусија критички осврнула и на сва ограничења ове студије, као и на правце будућих истраживања у циљу провере и потврде добијених резултата.

Закључци до којих је кандидаткиња дошла су јасно формулисани и произилазе из резултата ове докторске дисертације. Закључци су изведени описно, а затим и таксативно наведени како следи:

Четворонедељни орални претретман мелдонијумом је:

1. у FIP моделу сепсе повећао смртност пацова, без промене телесне температуре и побољшања рефлексне функције, док је у LPS моделу снизио телесну температуру без утицаја на преживљавање;
2. у оба модела снизио сепсом индуковано повећање AST, ALT и cTnT, али не и ALP, урее и креатинина у серуму;

3. у оба модела сепсе значајно ублажио хистолошка оштећења јетре, али не и бубрега, док је у срцу довео до њиховог погоршања. У FIP моделу сепсе је повећао садржај воде у мозгу и делимично ублажио хистолошка оштећења плућа;
4. испољио конзистентније антиоксидативне ефекте у јетри и срцу у LPS моделу. Антиоксидативни ефекти мелдонијума су у мозгу били хетерогени, док су у бубрезима и плућима изостали;
5. испољио антиинфламаторне ефекте, али уз њихов изостанак у префронталном кортексу у оба модела и повећање проинфламаторних маркера у срцу у LPS моделу сепсе;
6. испољио антиапоптотске ефекте, али уз њихов изостанак у бубрезима у LPS моделу сепсе;
7. у FIP моделу сепсе додатно исцрпео адреналне резерве катехоламина, уз снижење њихових концентрација у серуму и испод контролних вредности, док у LPS моделу није спречио сепсом индуковану активацију SAM система;
8. у FIP моделу снизио сепсом индукован пораст L-карнитина и већине липидних врста у јетри и бубрезима, и то испод контролних вредности, као и садржај глукозе у овим органима и срцу, али није спречио појаву хипогликемије. У LPS моделу сепсе је додатно повећао садржај липида у ткивима уз снижење циркулишућих липида и пораст концентрације L-карнитина; спречио сепсом индуковану хипергликемију и повећао садржај глукозе у срцу. У оба модела сепсе, снизио је ткивни садржај лактата у односу на пацове септичне групе без претретмана мелдонијумом;
9. у оба модела очувао пуринску сигнализацију у можданим регионима, при чему је у LPS моделу сепсе у малом мозгу повећао активност екто-5'-нуклеотидазе;
10. у оба модела сепсе испољио неуропротективни ефекат на нивоу мембрана, одржавањем PC/LPC односа у испитиваним можданим регионима.

У поглављу **Литература** наведено је укупно 406 извора цитираних у *Vancouver* стилу према смерницама Националне медицинске библиотеке (енг. *National Library of Medicine*, NLM) Сједињених Америчких Држава.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја:

1. **Ružičić A**, Srdić T, Bobić K, Drakulić D, Veljković F, Todorović A, Đurašević S, Lakić I. Region-specific neuroprotective effects of meldonium pretreatment in two models of sepsis-associated encephalopathy. *Front Pharmacol.* 2025 Apr 30;16:1588831. DOI: [10.3389/fphar.2025.1588831](https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1588831) (M21a)
2. Đurašević S, **Ružičić A**, Lakić I, Tosti T, Đurović S, Glumac S, Pejić S, Todorović A, Drakulić D, Stanković S, Jasnić N, Đorđević J, Todorović Z. The Effects of a Meldonium Pre-Treatment on the Course of the LPS-Induced Sepsis in Rats. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 21;23(4):2395. DOI: [10.3390/ijms23042395](https://doi.org/10.3390/ijms23042395) (M21)
3. Đurašević S, **Ružičić A**, Lakić I, Tosti T, Đurović S, Glumac S, Pavlović S, Borković-Mitić S, Grigorov I, Stanković S, Jasnić N, Đorđević J, Todorović Z. The Effects of a Meldonium Pre-Treatment on the Course of the Faecal-Induced Sepsis in Rats. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 8;22(18):9698. DOI: [10.3390/ijms22189698](https://doi.org/10.3390/ijms22189698) (M21)

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја:

1. **Ružičić A**, Srdić T, Bobić K, Drakulić D, Todorović A, Đurašević S, Dakić T, Jevđović T, Vujović P, Jasnić N, Đorđević J. Meldonium pre-treatment reduces oxidative stress and neuroinflammation in the cerebellum and medulla oblongata of septic rats. 5th International Caparica Christmas Conference on Translational Chemistry. Portugal, Lisboa, Costa da Caparica. Dec 8-12, 2024. p149
2. Lakić I, Đurašević S, **Ružičić A**, Tosti T, Đurović S, Glumac S, Pavlović S, Borković-Mitić S, Grigorov I, Stanković S, Jasnić N, Todorović Z, Đorđević J. The effects of a meldonium pre-treatment on the sepsis-induced rat heart injury. 7th Meeting of the European section and 8th Meeting of the North American section of the International academy of cardiovascular sciences (IACS). Bosnia and Herzegovina, Banja Luka. Sep 20-23, 2021. p57

Б3. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја:

1. Lakić I, Đurašević S, **Ružičić A**, Tosti T, Đurović S, Glumac S, Pavlović S, Borković-Mitić S, Grigorov I, Stanković S, Pejić S, Todorović A, Drakulić D, Jasnić N, Đorđević J, Todorović Z. Efekti pretretmana meldonijumom na tokove različitih modela sepsi kod pacova. Treći kongres biologa Srbije. Srbija, Zlatibor. Sep 21-25, 2022. p340

Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма *iThenticate* којим је извршена провера оригиналности, утврђено подударање текста је износило 11%. Анализом добијеног Извештаја уочено је преклапање 486 речи од укупно 53,289 речи и сва појединачна преклапања описана су као мања од 1%. У складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, ментор др Ива Лакић, ванредни професор Биолошког факултета, закључила је да извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидаткиње Александре А. Ружичић, под насловом „Ефекти претретмана мелдонијумом на липополисахаридом и фецесом индуковану сепсу код пацова“ и препоручује да се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

Докторска дисертација кандидаткиње **Александре А. Ружичић** представља оригиналан научно-истраживачки рад који показује да ефекти претретмана мелдонијумом у сепси зависе од сложености модела болести, са јасним разликама између LPS и FIP модела. Мелдонијум је показао орган- и модел-специфична антиоксидативна, антиинфламаторна и антиапоптотска дејства. У FIP сепси, где је прогресија ка метаболичкој декомпензацији бржа, мелдонијум је повећао смртност, док је у LPS моделу очувана активност SAM система ублажила негативне ефекте. Резултати истичу важност избора експерименталног модела при проучавању метаболичких модулатора као што је мелдонијум.

На основу увида у експериментални рад, добијене резултате, написану дисертацију и објављене научне радове (један M21a и два M21), Комисија закључује да су постављени циљеви у потпуности испуњени. Стога са задовољством предлажемо Наставно-научном већу Универзитета у Београду-Биолошког факултета да усвоји извештај позитивне оцене докторске дисертације **Александре А. Ружичић** под насловом „**Ефекти претретмана мелдонијумом на липополисахаридом и фецесом индуковану сепсу код пацова**“ и упути Већу области природних наука Универзитета у Београду на сагласност за јавну одбрану докторске дисертације.

У Београду, 19. фебруар 2026. године

КОМИСИЈА:

др Јелена Ђорђевић, редовни професор
Универзитет у Београду-Биолошки факултет

др Сениша Ђурашевић, редовни професор
Универзитет у Београду-Биолошки факултет

др Зоран Тодоровић, редовни професор
Универзитет у Београду-Медицински факултет

Већу докторских студија
Наставно-научном већу
Биолошког факултета Универзитета у Београду

ОЦЕНА ИЗВЕШТАЈА О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација кандидаткиње Александре А. Ружичић, број индекса Б3009/2019, послата је дана 19. фебруара 2026. године на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментор је добио истог дана. На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности, констатујем да утврђено подударане текста износи 11%. Анализом добијеног Извештаја уочено је преклапање 486 од укупно 53,289 речи и сва појединачна преклапања описана су као мања од 1%. Сва подударанја потичу од употребе уобичајених стручних термина, назива институција, личних имена, научне номенклатуре, скраћеница, општих места попут хемијских једињена и списка материјала, затим података која се односе на коришћени формат дисертације и библиографских података о коришћеној литератури као и претходно публикованих резултата истраживања докторанткиње који су проистекли из њене дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника.

Када се све изнето узме у обзир, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, изјављујем да извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидаткиње Александре А. Ружичић, под насловом „Ефекти претретмана мелдонијумом на липополисахаридом и фецесом индуковану сепсу код пацова“, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

У Београду, 27. 2. 2026. године

Ментор

др Ива Лакић, ванредни професор,
Универзитет у Београду-Биолошки факултет



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Студентски трг 16
11000 БЕОГРАД
Република СРБИЈА
Тел: +381 11 2186 635
Факс: +381 11 2638 500
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

42/12 - 7. 3. 2025.

На основу члана 93. став 4. Статута Универзитета у Београду-Биолошког факултета и члана 24а став 3. Правилника о докторским студијама на Универзитету у Београду-Биолошком факултету, број 15/297 од 20. 5. 2014. године, а на захтев Александре Ружичић, студента докторских студија, Наставно-научно веће Факултета, на V редовној седници одржаној 7. 3. 2025. године, донело је

ОДЛУКУ

Александри Ружичић, Б3002/2019, студенту докторских студија на Биолошком факултету у Београду, одобрава се продужетак рока за завршетак студија најкасније до истека рока у троструком броју школских година потребних за реализацију студијског програма, односно до 30. 9. 2028. године.

Образложење

Александра Ружичић, уписала је докторске студије на Биолошком факултету у Београду школске 2019/2020. године.

Пре истека наведеног рока, 30. 9. 2024. године, именована је поднела захтев Наставно-научном већу Факултета да јој се продужи рок за завршетак студија у складу са Статутом Факултета наводећи као разлог проблеме до којих је дошло у процесу завршетка докторске дисертације.

Чланом 101. став 4. Статута Универзитета у Београду прописано је да се студенту на лични захтев, поднет пре истека рока из ст. 1. и 2. овог члана, односно, двоструког броја школских година потребних за реализацију студијског програма, може продужити рок за завршетак студија до истека рока у троструком броју школских година потребних за реализацију студијског програма.

На основу наведеног донета је одлука као у диспозитиву.



Председник ННВ, Декан Факултета

Prof. dr. Ljubisha Stanisavljević

Проф. др Љубиша Станисављевић