

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО	27.06.17		
Српска	Београд	Телефон	Факс
СБ	8060/2-2		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-584/36 од 07. 06. 2017. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Наташе Мијаиловић под називом:

„Бихевиорални ефекти дуготрајне примене дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина код пацова“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник
2. **Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, члан
3. **Доц. др Владимир Михаиловић**, доцент Природно математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Биохемија*, члан
4. **Проф. др Љиљана Шћепановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан
5. **Проф. др Душан Митровић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу следећи

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Наташа Мијаиловић рођена је 03. 11. 1978. године у Приштини, Република Србија. Основну школу и Гимназију завршила је у Крагујевцу као одличан ђак. Медицински факултет у Крагујевцу уписала је школске 1997/1998. године, а звање доктора медицине стекла је 14. 03. 2008. године. Факултет је завршила са просечном оценом 9,06. Након завршених студија обавила је обавезан приправнички стаж и положила стручни испит 2009. године. Докторске академске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу

уписала је школске 2009/2010. године – изборно подручје Молекулска медицина, подмодул Клиничка и експериментална фармакологија. Све испите предвиђене планом и програмом студија положила је са просечном оценом 9,33. Усмени докторски испит положила је 04. 05. 2012. године са оценом 9 (девет). Године 2011. изабрана је за сарадника у настави за ужу научну област Физичка хемија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. У изборном периоду активно је учествовала у извођењу наставе на предмету Увод у фармацеутску праксу са физиком, а од школске 2012/2013. године учествује у извођењу наставе на предмету Молекуларна фармакологија. Од септембра 2014. изабрана је у звање асистента за ужу научну област Физичка хемија. Активно учествује у извођењу наставе на предметима Основи физичке хемије и Молекуларна фармакологија. Говори енглески језик и познаје рад на рачунару.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов: „Бихевиорални ефекти дуготрајне примене дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина код пацова“

Предмет: Утврђивање бихевиоралних ефеката дуготрајне примене дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина код пацова

Хипотеза: Дуготрајна примена дијететског протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина код пацова доводи до промена у понашању животиња. Постоји повезаност између бихевиоралних промена и промена параметара оксидативног стреса у ткиву мозга насталих након дуготрајне примене дијететског протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина код пацова.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је као први аутор објавила рад у целини у часопису категорије M52 који излази на једном од водећих светских језика, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

Mijailović N, Selaković D, Joksimović J, Jakovljević V, Nikolić T, Rosić G. The effects of methionine-enriched and vitamin (folate, pyridoxine and cobalamine) deficient diets on exploratory activity in rats - a brief report. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. 2017; doi: 10.1515/sjecr-2017-0004. **M52**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Хомоцистеин (Hcy) је тиоаминокиселина, која у организму настаје као метаболит есенцијалне аминокиселине метионина. Настанак хомоцистеина је изузетно сложен биохемијски процес који се одвија под дејством бројних ензима и кофактора. Hcy настаје трансметилацијом метионина, есенцијалне аминокиселине која се уноси храном, под дејством ензима метионин синтазе. У даљем току сложеног метаболизма Hcy који чине

процеси реметилације и транссулфурације, кључне улоге као кофактори ензимских реакција имају поједини витамини В-комплекса - фолна киселина (В₉), пиридоксин (В₆) и кобаламин (В₁₂). Пиридоксин је кофактор В₆-зависних ензима, који учествују у транссулфурационом путу, док су фолати и витамин В₁₂ укључени у реметилационе реакције којима се из Нсу поново добија метионин. У бројним студијама потврђено је да повећан унос метионина, као и смањен унос поменутих витамина, доводе до пораста хомоцистеина у крви и то благог и умереног типа.

Хиперхомоцистеинемија је у бројним епидемиолошким и експерименталним студијама препозната као фактор ризика за настанак бројних болести ЦНС-а као што су: неуролошки когнитивни дефицит, ментална ретардација, демијелинација, Алцхајмерова болест, Паркинсонова болест, Хантингтонова болест, церебрални инсулт, схизофренија, депресија и анксиозност. Сматра се да је нервно ткиво посебно осетљиво на повишене вредности хомоцистеина због специфичности одн. лимитираности метаболичких путева за његову деградацију, што за последицу има нарушавање нормалних путева метилације и испољавање токсичних ефеката хомоцистеина. У досадашњим клиничким студијама потврђено је да су симптоми поремећаја расположења, као што су повећање анксиозности и депресивности, повезани са нивоом витамина В₁₂, фолата и хомоцистеина. Овакви резултати објашњавају се значајном улогом коју хомоцистеин, фолати и витамин В₁₂ имају у процесима метилације који су неопходни за стварање серотонина, других моноаминских неуротрансмитера и катехоламина. Описано је и да пацијенти са депресијом имају нижу серумску концентрацију фолата и витамина В₁₂.

Улога оксидативног стреса у патогенези настанка депресије и анксиозности предмет је бројних истраживања последњих година. Мозак је веома осетљив на оксидативни стрес и погодан за стварање слободних радикала. Један од разлога је велика метаболичка активност и повећана потрошња кисеоника у мозгу, као и велике количине полинезасићених масних киселина у мозгу које су веома осетљиве на пероксидацију. Са друге стране, антиоксидативни капацитети мозга су релативно слаби у поређењу са другим органима. Поред тога, један од главних извора слободних радикала у мозгу је и метаболизам катехоламина, неуротрансмитера који се ослобађају у анксиозним стањима.

Један од патогенетских механизма којим хиперхомоцистеинемија доводи до оштећења можданих ћелија је и оксидативни стрес. Одговор неурона на оксидативни стрес није униформан у мозгу. Услед селективне вулнерабилности можданог ткива, неки неурони манифестују функционалну деградацију много пре других што доводи до повећања параметара оксидативног стреса у различитим регионима мозга, након индиковане хиперхомоцистеинемије код експерименталних животиња.

Постоје подаци да примена статина доводи до смањења оксидативног стреса у мозгу. Имајући у виду да се значајан број нежељених ефеката Нсу остварује услед повећања активности хидроксиметилглутарил-коензим-А редуктазе, од посебног значаја може бити испитивање ефеката различитих статина, као инхибитора овог ензима, на бихевиоралне ефекте хиперхомоцистеинемије.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Значај студије се огледа у томе што би резултати овог истраживања требало да омогуће прецизније дефинисање ефеката дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина на промене у понашању животиња. Такође, подаци добијени у овој студији ће омогућити бољи увид у повезаност промена параметара оксидативног стреса са бихевиоралним ефектима наведених дијететских протокола. Истовремено, резултати ове студије ће омогућити увид у потенцијалне ефекте примене статина на бихевиоралне промене настале дуготрајном применом дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина на понашање животиња.

Циљеви и хипотезе студије

Циљеви студије су утврђивање ефеката дуготрајних дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина на промене у понашању животиња. Циљ је и испитати ефекте дуготрајних дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина на промене параметара оксидативног стреса у можданом ткиву. Поред тога, циљ је и испитати потенцијалне ефекте примене статина на бихевиоралне промене настале дуготрајном применом наведених дијететских протокола, уз праћење индикатора нежељених дејстава самих статина.

Хипотезе студије су:

1. Дуготрајна примена дијететског протокола са повећаним садржајем метионина доводи до промена у понашању животиња;
2. Дуготрајна примена дијететског протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина доводи до промена у понашању животиња;
3. Суплементација статинима (аторвастатин и симвастатин) током дуготрајне примене дијететског протокола са повећаним садржајем метионина доводи до промена у понашању животиња;
4. Суплементација статинима (аторвастатин и симвастатин) током дуготрајне примене дијететског протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина доводи до промена у понашању животиња;
5. Постоје промене параметара оксидативног стреса у ткиву мозга током дуготрајне примене дијететског протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина код пацова;
6. Постоји повезаност између бихевиоралних промена и промена параметара оксидативног стреса у ткиву мозга насталих након дуготрајне примене дијететског протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина код

пацова;

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Хиперхомоцистеинемиа је у последње две деценије препозната као фактор ризика за настанак бројних болести различитих система органа, међу којима и за настанак болести централног нервног система. Међу овим болестима, због изразитог пораста броја оболелих у свету као и великих трошкова лечења, посебан акценат у истраживањима стављен је на испитивање улоге метаболизма хомоцистеина на појаву анксиозности и депресије, као и на испитивање биохемијских механизма који леже у основи ових поремећаја.

Резултати досадашњих студија, када је реч о утицају метаболизма хомоцистеина на поремећаје расположења, су прилично контрадикторни. Резултати Hordaland студије (Vjelland et al. 2003) нису показали везу између анксиозности и хиперхомоцистеинемие, али су зато показали код старијих особа оба пола позитивну везу између нивоа хомоцистеина и депресије. За разлику од ове студије, АТТИСА студија (Pitsavos et al. 2003) показала је позитивну везу између нивоа хомоцистеина и анксиозних стања код особа оба пола.

У досадашњим истраживањима на анималним моделима, које су имале за циљ да испитају ефекте хомоцистеина на промене у понашању, примењиване су различите методе изазивања хиперхомоцистеинемие. Показано је да посебни режими исхране са повећаним садржајем метионина и смањеним садржајем витамина В комплекса, воде развоју умерене хиперхомоцистеинемие. У овим студијама показан је утицај повишеног нивоа хомоцистеина на емоционално понашање животиња. Међутим, постоје и студије нису показале бихевиоралне ефекте након примене метионина. Поред тога, поједине студије, указале су на везу између анксиозног понашања животиња и оксидативног стреса, доказавши оштећења система антиоксидативне заштите у поремећајима понашања животиња. Међутим, број студија које испитују утицај повишеног нивоа хомоцистеина на емоционално понашање животиња, као и на повећање параметара оксидационог стреса у мозданом ткиву, је врло оскудан. Како би се отклониле дилеме у вези са бихевиоралним ефектима хиперхомоцистеинемие, у овој студији ће се анализирати ефекти дуготрајне примене дијететских протокола са повећаном количином метионина (дупло веће количине метионина у односу на стандардну) и са недостатком витамина В комплекса на понашање животиња, као и ефекти примене наведених дијететских протокола на промене параметара оксидативног стреса у мозданом ткиву. Поред тога, ова студија ће омогућити увид у повезаност промена параметара оксидативног стреса са бихевиоралним ефектима наведених дијететских протокола. Истовремено, ова студија ће омогућити увид у потенцијалне ефекте примене статина на бихевиоралне промене настале дуготрајном применом наведених дијететских протокола.

2.7. Методе истраживања

2.7.1 Врста студије

У питању је експериментална студија на животињама *in vivo* и на материјалу анималног порекла *in vitro*.

2.7.2. Популација која се истражује

Планирано истраживање би обухватило 72 пацова (Wistar albino сој, мушки пол, старости 4 недеље; просечне телесне масе око 110 g; са Одељења за узгој лабораторијских и експерименталних животиња, Војно-Медицинска академија Београд). Животиње ће боравити (4 животиње по кавезу) у контролисаним условима околине (температура - 23 ± 1 °C, циклус светло/мрак - 12/12h) уз неограничен приступ храни и води током 30 дана третмана. Све експерименталне процедуре ће се радити у складу са прописаним актима (EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes 86/609/EEC) и принципима етичности.

2.7.3. Узорковање

Истраживање ће бити подељено у девет (9) експерименталних група (8 животиња у групи):

1. контролна група* - пацови са стандардном исхраном предвиђеном за ту врсту глодара;
2. експериментална група са аторвастатином - пацови са стандардном исхраном предвиђеном за ту врсту глодара уз суплементацију аторвастатином (3 mg/kg, интраперитонеално, дневно);
3. експериментална група са симвастатином - пацови са стандардном исхраном предвиђеном за ту врсту глодара уз суплементацију симвастатином (5 mg/kg интраперитонеално, дневно);
4. експериментална група са повећаним уносом метионина* - пацови на режиму исхране са повећаним садржајем метионина (7.7 g метионина / kg хране);
5. експериментална група са повећаним уносом метионина уз суплементацију аторвастатином - пацови на режиму исхране са повећаним садржајем метионина (7.7 g метионина / kg хране) уз суплементацију аторвастатином (3 mg/kg интраперитонеално, дневно);
6. експериментална група са повећаним уносом метионина уз суплементацију симвастатином - пацови на режиму исхране са повећаним садржајем метионина (7.7 g метионина / kg хране) уз суплементацију симвастатином (5 mg/kg интраперитонеално, дневно);
7. експериментална група са повећаним уносом метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина* - пацови на режиму исхране са повећаним садржајем метионина (7.7 g метионина / kg хране) и смањеним садржајем В витамина (фолати - 0.08 mg/kg, пиридоксин - 0.01 mg/kg и кобаламин - 0.01 mg/kg,);

8. експериментална група са повећаним уносом метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина уз суплементацију аторвастатином - пацови на режиму исхране са повећаним садржајем метионина (7.7 g метионина / kg хране) и смањеним садржајем В витамина (фолати - 0.08 mg/kg, пиридоксин - 0.01 mg/kg и кобаламин - 0.01 mg/kg,) уз суплементацију аторвастатином (3 mg/kg, интраперитонеално, дневно);

9. експериментална група са повећаним уносом метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина уз суплементацију симвастатином - пацови на режиму исхране са повећаним садржајем метионина (7.7 g метионина / kg хране) и смањеним садржајем В витамина (фолати - 0.08 mg/kg, пиридоксин - 0.01 mg/kg и кобаламин - 0.01 mg/kg,) уз суплементацију симвастатином (5 mg/kg, интраперитонеално, дневно).

* животиње из ових група ће имати интраперитонеалну администрацију физиолошког раствора у запремини која одговара просечној запремини раствора који садржи статине

Након 24 сата од завршетка дијететских протокола, животиње ће бити смештене у просторију где ће се изводити бихевиорални тестови (2 сата пре почетка тестирања, у циљу аклиматизације).

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Бихевиорални тестови

Промене у понашању ће се одређивати на основу параметара добијених из тестова који ће се изводити у различитим лавиринтима:

А. Тест отвореног поља (параметри):

1. укупни пређени пут (cm)
2. просечна брзина кретања (cm/s)
3. укупно време проведено у централној зони (s)
4. учесталост уласка у централну зону
5. проценат времена кретања током трајања теста
6. број усправљања

Б. Тест уздигнутог крстастог лавиринта (параметри):

1. укупно време проведено у отвореним крацима (s)
2. учесталост уласка у отворене краке
3. укупни пређени пут (cm)
4. просечна брзина кретања (cm/s)
5. проценат времена кретања током трајања теста
6. број нагињања
7. број усправљања

В. Тест вруће плоче (параметар):

1. време до реакције (s)

Г. Тест качења за реп (параметри):

1. време до прве имобилности (s)
2. број епизода имобилности
3. укупно трајање имобилности (s)

Извођење тестова ће се снимати дигиталном видео камером, а добијени видео записи ће се обрађивати помоћу одговарајућег софтверског пакета (Ethovision software [version XT 12 base] Noldus Information Technology, the Netherlands), у циљу добијања нумеричких параметара за квантификацију бихевиоралних манифестација.

Узорковање биолошког материјала

После завршеног тестирања, животиње ће, након анестезије (интраперитонеално примењена комбинација кетамина - 10 mg/kg и ксилазина - 5 mg/kg) бити жртвоване декапитацијом на гиљотини. Након пажљивог изоловања, možдано ткиво ће бити хомогенизовано у PBS-у, а хомогенати ће бити центрифугирани 15 минута на 4000 обртаја на 4°C. Добијени супернатант ће се користити за одређивање параметара оксидативног стреса. Истовремено, након декапитације, из трупа ће бити узимани узорци крви за серумске анализе.

У узорцима možданог ткива биће одређивани:

1. Индекс липидне пероксидације (TBARS; nmol MDA/mg протеина)
2. Активност каталазе (U/mg протеина)
3. Супероксид дисмутаза (U/mg протеина)
4. Укупни глутатион (mg/g протеина)

У узорцима крви биће одређиване серумске концентрације:

1. аспартат аминоксидотрансфераза - AST
2. аланин аминоксидотрансфераза - ALT
3. креатин киназа - СК-ММ

При експерименталном раду биће поштовани прописи о добробити лабораторијских животиња и правилник за рад са експерименталним животињама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, који су усклађени са европском директивом у овој области.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун узорка је сачињен на основу података из ранијег сличног истраживања у коме је испитиван утицај дуготрајног дијететског протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина на експлоративну активност у тесту уздигнутог крстастог лавиринта (изражено преко броја нагињања у отвореним крацима) . Средња вредност величине овог параметра у контролној групи је била $11,125 \pm 1,48$, док је у експерименталној била знатно мања $4,375 \pm 0,42$. На основу тога, претпоставка је да ће у овој студији примена наведеног дијететског протокола смањити величину овог параметра у експерименталним групама најмање за поменуту разлику (око 60%). Коришћењем ових података, за t-тест два независна узорка (алфа 0,05, снага студије 0,8, однос 1:1 у две групе), уз употребу одговарајућег рачунарског програма (G*Power 3) израчунат је број од по 5 експерименталних животиња у свакој групи. С обзиром да се очекује да један број експерименталних животиња неће бити део завршне анализе (могући губици током хроничног третмана), број животиња ће се повећати на 8 по експерименталној групи. Имајући у виду да ће се у истраживању користити већи број група (9), укупан узорак је утврђен на 72 експерименталне животиње.

2.7.6. Статистичка анализа

Статистичка обрада података ће се вршити на следећи начин:

1. За опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, користиће се: фреквенција, проценти, узорачка средња вредност, узорачка медијана, узорачка стандардна девијација, ранг и 95% интервали поверења.
2. За испитивање нормалности расподеле користиће се тестови *Kolmogorov Smirnov* и *Shapir Wilk*, и графици: хистограм и *normal QQ plot*.
3. За тестирање разлика између параметара, у зависности од њихове природе, користиће се One-Way ANOVA (уз одговарајућу *posthoc* анализу) или Kruskal–Wallis тест. Испитивање потенцијалне међусобне повезаности одговарајућих параметара добијених бихевиоралним тестовима са маркерима оксидативног стреса у мозданом ткиву вршиће се анализом линеарне регресије.
4. Статистичка обрада података ће се радити у статистичком пакету *SPSS 18.0 for Windows*.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекивани резултати ће омогућити прецизније дефинисање ефеката дуготрајне примене дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина на промене у понашању животиња. Истовремено, подаци добијени у овој студији ће омогућити бољи увид у ефекте примене наведених дијететских

протокола на промене параметара оксидативног стреса у можданом ткиву. Значај ове студије се може манифестовати и кроз омогућавање увида у повезаност промена параметара оксидативног стреса са бихевиоралним ефектима наведених дијететских протокола. Такође, резултати ове студије ће омогућити увид у потенцијалне ефекте примене статина на бихевиоралне промене настале дуготрајном применом дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина на понашање животиња.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Хиперхомоцистеинија се може манифестовати кроз низ бихевиоралних поремећаја. Циљ овог истраживања је утврђивање бихевиоралних ефеката дуготрајне примене (30 дана) дијете са повећаним садржајем метионина (дупло већи садржај метионина од нормалног) и са недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина код пацова. Истовремено, циљ је и утврђивање ефеката примене наведених дијететских протокола на промене параметара оксидативног стреса у можданом ткиву. Ова студија има за циљ да омогући бољи увид у повезаност промена параметара оксидативног стреса са бихевиоралним ефектима наведених дијететских протокола. Такође, имајући у виду да се значајан број нежељених ефеката Нсу остварује услед повећања активности хидроксиметилглутарил-коензим-А редуктазе (HMG Co-A редуктазе), а с обзиром на то да постоје подаци да примена статина доводи до смањења оксидативног стреса у мозгу, од посебног значаја може бити испитивање антиоксидативног ефекта различитих статина (аторвастатина и симвастатина), као инхибитора овог ензима, на бихевиоралне ефекте хиперхомоцистеиније. Испитивање бихевиоралних ефеката примене наведених дијететских протокола ће се реализовати на основу параметара добијених у тестовима који ће се изводити у различитим лавиринтима: тест отвореног поља, тест уздигнутог крстастог лавиринта, тест вруће плоче и тест качења за реп. Извођење тестова ће се снимати дигиталном видео камером, а добијени видео записи ће се обрађивати помоћу одговарајућег софтверског пакета у циљу добијања нумеричких параметара за квантификацију бихевиоралних манифестација.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Гвозден Росић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Радови у вези са темом докторске дисертације:

1. Joksimovic J, Selakovic D, Matovic M, Zaletel I, Puskas N, **Rosic G**. The role of neuropeptide-Y in nandrolone decanoate-induced attenuation of antidepressant effect of exercise. Plos One. 2017; doi: 10.1371/journal.pone.0178922.
2. Joksimović J, Selaković D, Jakovljević V, Mihailović V, Katanić J, Boroja T, **Rosić G**. Alterations of the oxidative status in rat hippocampus and prodepressant effect of chronic testosterone enanthate administration. Mol Cell Biochem. 2017 Mar 24. doi: 10.1007/s11010-017-3014-0.
3. Selakovic D, Joksimovic J, Obradovic D, Milovanovic D, Djuric M, **Rosic G**. The adverse effects of exercise and supraphysiological dose of testosterone-enanthate (TE) on exploratory activity in elevated plus maze (EPM) test - indications for using total exploratory activity (TEA) as a new parameter for ex. Neuro Endocrinol Lett. 2016 Oct;37(5):383-388.
4. **Rosic G**, Joksimovic J, Selakovic D, Milovanovic D, Jakovljevic V. Anxiogenic effects of chronic exposure to nandrolone decanoate (ND) at supraphysiological dose in rats: a brief report. Neuro Endocrinol Lett. 2014;35(8):703-10.
5. Obradovic Z, Pantovic S, **Rosic G**, Selakovic Z, Rosic M. The new experimental model for behavioral investigations in animal studies. Gen Physiol Biophys 2009; 28:77-86.

4. Медицина. Ужа област: Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином.

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник
2. **Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, члан
3. **Доц. др Владимир Михаиловић**, доцент Природно математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област *Биохемија*, члан
4. **Проф. др Љиљана Шћепановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан
5. **Проф. др Душан Митровић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Наташе Мијаиловић, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

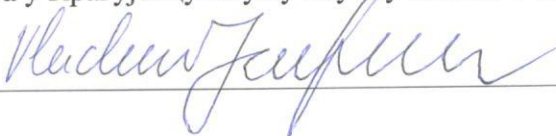
Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да испита утицај ефеката дуготрајне примене дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина на промене у понашању животиња. Истовремено, подаци добијени у овој студији ће омогућити бољи увид у ефекте примене наведених дијететских протокола на промене параметара оксидативног стреса у možданом ткиву. Значај ове студије се може манифестовати и кроз омогућавање увида у повезаност промена параметара оксидативног стреса са бихевиоралним ефектима наведених дијететских протокола.

Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Наташе Мијаиловић бити од великог научног и практичног значаја у смислу проучавања различитих манифестација у понашању животиња услед дуготрајне примене дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Наташе Мијаиловић **„Бихевиорални ефекти дуготрајне примене дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина код пацова“** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник



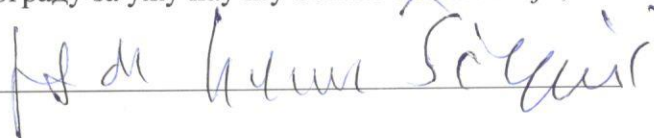
Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, члан



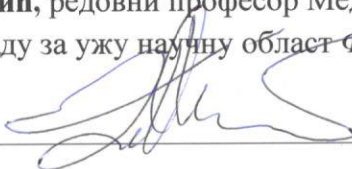
Доц. др Владимир Михаиловић, доцент Природно математичког факултета
Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област *Биохемија*, члан



Проф. др Љиљана Шћепановић, редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан



Проф. др Душан Митровић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у
Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан



У Крагујевцу, 13. 06. 2017. године