

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО		23.01.18	
Број	Датум	Получила	Издатост
05	617/7-7		

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 11.01.2018. године, одлуком бр. IV-03-1209/15 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Утицај андрогених анаболичких стероида на бихевиоралне манифестације узроковане рестрикцијом уноса хране код пацова” кандидата Јоване Јоксимовић, у следећем саставу:

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 Немања Јовичић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хистологија и ембриологија*, члан;
4. **Доц. др Владимир Михаиловић**, доцент Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Биохемија*, члан;
5. **Проф. др Љиљана Шћепановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Јоване Јоксимовић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата Јоване Јоксимовић под називом „Утицај андрогених анаболичких стероида на бихевиоралне манифестације узроковане рестрикцијом уноса хране код пацова”, урађена под менторством проф. др Гвоздена Росића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем ефеката андрогених анаболичких стероида на бихевиоралне карактеристике пацова при рестрикцији нутритивног уноса.

Злоупотреба андрогених анаболичких стероида (ААС), синтетичких деривата ендогеног мушког полног хормона - тестостерона, је иницијално представљала спорадичну појаву међу спортистима. Током неколико претходних деценија ова појава се не само проширила на велики број врхунских (и не само врхунских) спортиста, већ и у значајним деловима популације која се не бави спортским активностима. Као најчешће појаве које прате злоупотребу ААС се уочавају ригорозне рестрикције уноса хране и спровођење екстремно тешких програма физичке активности. Рестрикције уноса хране по правилу представљају хаотичне дијететске програме уз примену суплемената са циљем смањивања садржаја телесних масти и повећања мишићне масе.

Механизми за контролу уноса хране представљају сложени систем у коме се одвијају кључне интеракције између мозга, дигестивног тракта и масног ткива. Највећи број интеракција између фактора укључених у регулацију уноса хране се остварује на нивоу аркуатног једра хипоталамуса. Унутар аркуатног једра се својим функционалним значајем у регулацији уноса хране издвајају две групе неурона, са супротним ефектима на величину уноса хране. Орексигена група неурона синтетише неуропептид Y (NPY) и Agouti-related peptide (AgRP) чији ефекат се манифестује повећањем уноса хране (NPY/AgRP неурони). Други тип ћелија повезан са регулацијом уноса хране који је описан у аркуатном једру (POMC/ α MSH неурони), који секретује кључни анорексигени пептид меланокортин (α MSH).

Анимални модели имају централну улогу у свим истраживачим пољима биомедицинских наука. Развијен је широки спектар бихевиоралних парадигми у циљу да

се омогући што бољи увид у основе неуробихевиоралних поремећаја код људи. Бихевиорална тестирања су најчешће спровођена на пацовима, који су били глодари избора дуги низ година. Међутим, развој молекуларне генетике омогућава да различити сојеви генетски модификованих мишева заузму примат у овој категорији истраживања.

Анализом резултата овог истраживања закључује се да хронична примена андрогених анаболичких стероида изазива повећање анксизности, депресивности, смањење когнитивних способности и хипералгезијски ефекат. Рестрикција уноса хране такође има анксиогени и хипералгезијски ефекат, али са друге стране делује антидепресантно и нема значајан ефекат на когнитивне способности.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*“ и „*KoBSON*“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*nandrolone decanoate*“, „*testosterone enanthate*“, „*oxidative stress*“, „*exercise*“, „*hippocampus*“ и „*behavior*“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Јоване Јоксимовић под називом „Утицај андрогених анаболичких стероида на бихевиоралне манифестације узроковане рестрикцијом уноса хране код пацова“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Јована Јоксимовић је рођена 06. 02. 1987. године у Косовској Митровици. Уписала Медицински факултет у Крагујевцу 2005. године, који је завршила 2011. године са просечном оценом 8.55. Од школске 2012/2013. године је студент Докторских академских студија, на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Положила је све испите предвиђене студијским планом и програмом. Усмени докторски испит положила је 2014. године са оценом 10. Тема докторске дисертације под насловом "Утицај андрогених анаболичких стероида на бихевиоралне манифестације узроковане рестрикцијом уноса

хране код пацова" је одобрена 2016. године. Од 2013. ради као сарадник у настави за ужу научну област Физиологија на свим студијским програмима на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. У звање асистента за ужу научну област Физиологија је бирана 2015. године. Аутор је и коаутор у: пет публикација категорије M21 (први аутор у једној публикацији), шест публикација категорије M23 (први аутор у једној публикацији), две публикација категорије M52 (први аутор у једној публикацији).

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираним на *SCI* листи. Резултати радова наведених под редним бројем 1 и 2 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

У истраживању под називом „The role of neuropeptide-Y in nandrolone decanoate-induced attenuation of antidepressant effect of exercise“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ овог истраживања је био да се испитају ефекти хроничне примене супрафизиолошких доза нандролон деканоата и физичке активности на параметре депресивности код пацова, као и садржан неуропептида Y, у крви и хипокампусу. На основу резултата овог истраживања закључује се да вредности неуропептида Y корелирају са депресивношћу, при чему физичка активност има антидепресантно дејство, а нандролон деканоат узрокује депресивно понашање. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M21** (PLoS One. 2017; 12(6): e0178922).

У студији под називом „Alterations of the oxidative status in rat hippocampus and prodepressant effect of chronic testosterone enanthate administration“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ ове студије је било испитивање ефеката супрафизиолошких доза тестостерон енантата и физичке активности на депресивност пацова. Резултати ове студије су потврдили јасан депресивни ефекат тестостерон енантата, док је физичка активност имала антидепресивно дејство. Антидепресивно дејство физичке активности је повезано са бољим оксидо-редукционим статусом у хипокампусу. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Mol Cell Biochem. 2017; 433(1-2): 41-50)

У истраживању под називом „The effects of N-acetylcysteine on cisplatin-induced changes of cardiodynamic parameters within coronary autoregulation range in isolated rat hearts“

циљ је био испитивање протективних ефеката N-ацетилцистеина на кардиотоксичност изазвану цисплатином. N-ацетилцистеин је редуковањем оксидационог стреса смањио промене изазване цисплатином у вредностима кардиодинамских параметара, биомаркера оксидационог стреса, као и морфолошке промене миокарда миокарда и коронарних крвних судова. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M21** (Toxicol Lett. 2016; 242: 34-46).

У студији под називом „The Beneficial Effects of Sulfur-containing Amino Acids on Cisplatin-induced Cardiotoxicity and Neurotoxicity in Rodents“ циљ је био приказивање досадашњих резултата везано за протективне ефекте сумпоровитих аминокиселина на кардиотоксични и неуротоксични потенцијал цисплатине. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M21** (J Tissue Eng Regen Med. 2017; doi: 10.1002/term.2452).

У истраживању под називом „*In vitro* and *in vivo* assessment of meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) as anti-inflammatory agent“ испитиван је антиинфламаторни потенцијал екстракта *F. ulmaria* у *in vitro* и *in vivo* условима. Показано је да екстракти *F. ulmaria* испољавају антиинфламаторни ефекат. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M21** (J Ethnopharmacol. 2016; 193: 627-636)

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану 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; 12(6): e0178922. **M21**
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; 433(1-2): 41-50. **M23**
3. Rosic G, **Selakovic D**, Joksimovic J, Srejovic I, Zivkovic V, Tatalović N, Orescanin-Dusic Z, Mitrovic S, Ilic M, Jakovljevic V. The effects of N-acetylcysteine on cisplatin-induced changes of cardiodynamic parameters within coronary autoregulation range in isolated rat hearts. Toxicol Lett. 2016; 242: 34-46. **M21**

4. Rosic G, Joksimovic J, **Selakovic D**, Jakovljevic V, Zivkovic V, Srejovic I, Djuric M, Djuric D. The beneficial effects of sulfur-containing amino acids on cisplatin-induced cardiotoxicity and neurotoxicity in rodents. *Curr Med Chem*. 2017. doi: 10.2174/0929867324666170705114456. **M21**
5. Katanić J, Boroja T, Mihailović V, Nikles S, Pan SP, Rosić G, **Selaković D**, Joksimović J, Mitrović S, Bauer R. In vitro and in vivo assessment of meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) as anti-inflammatory agent. *J Ethnopharmacol*. 2016; 193: 627-636. **M21**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Сprovedено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Јоване Јоксимовић садржи следећа поглавља: Увод, Циљ истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 339 страна и има 48 табела, 137 графикона и 12 слика. Поглавље Литература садржи 390 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о андрогеним анаболичким стероидима, њиховом механизму деловања, терапијским индикацијама и нежељеним ефектима, као и бихевиоралним ефектима и утицају на оксидоредуциону равнотежу. Такође, објашњени су бихевиорални ефекти старења и физичке активности. У овом делу су објашњени и бихевиорални тестови који се користе на анималним моделима који се користе за испитивање претходно наведених параметара.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да испита бихевиоралне ефекте рестрикције уноса хране код пацова млађе и средње животне доби, затим бихевиоралне манифестације након рестрикције уноса хране после хроничног третмана супрафизиолошким дозама андрогених анаболичких стероида (нандролон деканоата и тестостерон енантата) и после дуготрајног програмираног тренажног процеса код пацова млађе и средње животне доби. Такође, планирано је и дефинисање могуће хистоморфолошке основе (промене у експресији интернеурона који садрже NPY у

специфичним регионима мозга) за промене у понашању пацова индуковане хроничним третманом ААС и/или дуготрајним тренажним процесом.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као експериментална студија са испитивањем животиња *in vivo* и испитивањем анималног материјала *in vitro*. Групе третирне нандролон-деканоатом (*DEKA 300, SteroxLab, EU*) су имале супкутану администрацију (на медијалној линији леђа, 1.5-2 cm изнад репа) нандролон-деканоата (20 mg/kg телесне масе), раствореног у стерилисаном рафинисаном маслиновом уљу, максималне укупне запремине од 3 ml, једном недељно, током 6 недеља. Групе третиране тестостерон-енантатом (*Testosteron depo, Galenika a.d., Србија*) су имале супкутану администрацију (на медијалној линији леђа, 1.5-2 cm изнад репа) тестостерон-енантата (20 mg/kg телесне масе), раствореног у стерилисаном рафинисаном маслиновом уљу, максималне укупне запремине од 3 ml, једном недељно, током 6 недеља. Код група које су подвргнуте процесу пролонгираног тренажног процеса је спровођен протокол пливања током 6 недеља. Након завршетка хроничних протокола, приступило се спровођењу акутних протокола за контролу уноса хране, у складу са стандардним процедурама уклањања хране са циљем одржавања мотивационог статуса потребног за спровођење бихевиоралних испитивања.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 47), графиконима (укупно 137) и сликама (укупно 5). Показано је да да хронична примена андрогених анаболичких стероида изазива повећање анксиозности, депресивности, смањење когнитивних способности и хипералгезијски ефекат. Рестрикција уноса хране такође има анксиогени и хипералгезијски ефекат, али са друге стране делује антидепресантно и нема значајан ефекат на когнитивне способности. Физичка активност има наксиолитичко, антидепресантно и антиноцицептивно дејство, као такође изазива и дискретно побољшање когнитивних способности. Старење изазива промену понашања, са истовременим анксиогеним и анксиолитичким манифестацијама, има продепресантно дејство, узрокује промењен тип испољавања когнитивних функција (спорије и рационалније реакције) и хипоалгезијско дејство.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно образложен утицај спроведених протокола (примене ААС-а и физичке

активности) на промене нивоа анксиозности код животиња различите старосне доби у зависности од величине уноса хране, утицај спроведених протокола (примене ААС-а и физичке активности) на промене нивоа депресивности код животиња различите старосне доби у зависности од величине уноса хране, утицај спроведених протокола (примене ААС-а и физичке активности) на промене когнитивних функција код животиња различите старосне доби у зависности од величине уноса хране и утицај спроведених протокола (примене ААС-а и физичке активности) на промене ноцицепције код животиња различите старосне доби у зависности од величине уноса хране.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Јоване Јоксимовић под називом „Утицај андрогених анаболичких стероида на бихевиоралне манифестације узроковане рестрикцијом уноса хране код пацова”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата истраживања показано је да да хронична примена андрогених анаболичких стероида изазива повећање анксиозности, депресивности, смањење когнитивних способности и хипералгезијски ефекат. Рестрикција уноса хране такође има анксиогени и хипералгезијски ефекат, али са друге стране делује антидепресантно и нема значајан ефекат на когнитивне способности. Физичка активност има наксиолитичко, антидепресантно и антиноцицептивно дејство, као такође изазива и дискретно побољшање когнитивних способности. Старење изазива промену понашања, са истовременим анксиогеним и анксиолитичким манифестацијама, има продепресантно дејство, узрокује промењен тип испољавања когнитивних функција (спорије и рационалније реакције) и хипоалгезијско дејство.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос разумевању утицаја супрафизиолошких доза андрогених анаболичких стероида комбинованих са физичком активношћу на бихевиоралне карактеристике и промене у понашању при депривацији уноса хране. Резултати овог истраживања доприносе

разумевању патофизиолошких процеса који се налазе у основи промена понашања приликом злоупотребе андрогених анаболичких стероида.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часописима индексираном на SCI листи (категорија M20).

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; 12(6): e0178922. **M21**
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; 433(1-2): 41-50. **M23**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Јоване Јоксимовић под називом „**Утицај андрогених анаболичких стероида на бихевиоралне манифестације узроковане рестрикцијом уноса хране код пацова**” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Јоване Јоксимовић, под менторством проф. др Гвоздена Росића, представља оригинални научни допринос у испитивању ефеката андрогених анаболичких стероида и тренажног процеса уз депривацију нутритивног уноса на бихевиоралне карактеристике.

Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Утицај андрогених анаболичких стероида на бихевиоралне манифестације узроковане рестрикцијом уноса хране код пацова**“, кандидата Јоване Јоксимовић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

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

Владимир Јаковљевић

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

Драган Миловановић

Доц. др Немања Јовичић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу за ужу научну област *Хистологија и ембриологија*, члан;

Немања Јовичић

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

Владимир Михаиловић

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

Проф. др Љиљана Шћепановић

У Крагујевцу, 12.01.2018. године