

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРЕСМЕРИЦА	23. 01. 18		
Срп. јед.			
05	617/6-6		

**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-03-1209/16 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Бихевиорални ефекти хроничне примене супрафизиолошких доза андрогених анаболичких стероида и програмираног тренажног процеса код пацова**” кандидата Драгице Селаковић, 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. **Проф. др Слободанка Митровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка анатомија*, члан;
4. **Доц. др Владимир Михаиловић**, доцент Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Биохемија*, члан;
5. **Проф. др Душан Митровић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Драгице Селаковић 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 Драгице Селаковић под називом „**Бихевиорални ефекти хроничне примене супрафизиолошких доза андрогених анаболичких стероида и програмираног тренажног процеса 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 употребе супрафизиолошких доза андрогених анаболичких стероида и тренажног процеса на бихевиоралне карактеристике пацова.

Андрогени анаболички стероиди (ААС) представљају заједнички назив за групу синтетских деривата мушког полног хормона - тестостерона. Два главна аспекта која карактеришу коришћење ААС-а су дозирање и начин примене. Терапијске дозе андрогена (на пример код особа са хипогонадизмом) су у распону од 6 до 10 mg дневно, и на тај начин је омогућено одржавање физиолошких концентрација хормона. Супротно томе, дозирање код особа које злоупотребљавају ове супстанце превазилази оквире терапијског режима, супрафизиолошке дозе које су у употреби могу да буду 40 до 100 пута веће од физиолошких.

Прецизни механизам дејства ААС-а још увек није потпуно разјашњен, те из тог разлога и даље представља предмет многих истраживања. Представљено је више различитих механизма којима се може објашњавати деловање ААС-а, а сложеност овог питања се додатно повећава због чињенице да постоје значајне разлике у механизму деловања ААС-а у различитим ткивима и органима. Основни механизам деловања ААС-а се разликује у зависности од врсте анаболика, односно молекулске структуре ових стероида.

Рецептори за полне хормоне (андрогене, естроген α и β) се налазе у готово свим регионима мозга, укључујући и делове који су одговорни за контролу понашања, попут хипокампуса. Региони мозга који су задужени за контролу понашања, поред рецептора за полне хормоне, садрже и велики број ензима за синтезу и трансформацију стероида. Стога је потребно да се приликом анализе ефеката полних хормона пажња обрати на оба ова елемента. Злоупотреба ААС-а је удружена са манифестацијама које су класификоване у

психијатрији, као и различитим бихевиоралним променама који могу да варирају од неких блажих облика који су друштвено прихавтљиви, па све до неконтролисаног, импулсивног понашања, уз испољавање агресије, анксиозности, хипоманије, повремено и маничних епизода.

Резултати претходно спроведених студија показују да примена ААС-а може повећати мишићну снагу, када се ААС примењују истовремено са предвиђеним протоколом тренинга. Повећање мишићне снаге се показивало у широком опсегу (5-20%), али су резултати нехомогени услед примена различитих врста ААС-а, у различитим дозама и са различитим временом администрације.

Анализом резултата овог истраживања закључује се да хронична примена андрогених анаболичких стероида (НД, ТЕ) у супрафизиолошким дозама изазива повећање анксизности, док је пролонгирани програм физичке активности има анксиолитички ефекат.

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*”, „*parvalbumin*” и „*behavior*”, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Драгице Селаковић под називом „Бихевиорални ефекти хроничне примене супрафизиолошких доза андрогених анаболичких стероида и програмираног тренажног процеса код пацова” представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Драгица Селаковић је рођена 29. 07. 1984. године у Крагујевцу. Уписала Медицински факултет у Крагујевцу 2003. године, који је завршила 2012. године са просечном оценом 8.91. 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 „Бихевиорални ефекти хроничне примене супрафизиолошких доза андрогених анаболичких стероида и програмираног тренажног процеса 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 индексираном 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 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 exploratory activity estimation in EPM” у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ овог истраживања је био да се ефекти тестостерон-енантата и пролонгиране физичке активности на анксиозност код пацова. На основу резултата овог истраживања закључује се да физичка активност има анксиолитичко дејство, док са друге стране тестостерон-енантат, у супрафизиолошким дозама, има супротан ефекат. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (*Neuro Endocrinol Lett.* 2016; 37(5): 383-388).

У студији под називом „The opposite effects of nandrolone decanoate and exercise on anxiety levels in rats may involve alterations in hippocampal parvalbumin-positive interneurons” испитивани су бихевиорални ефекти хроничне примене нандролон деканоата, синтетског анаболичког стероида, и физичке активности, као и њихове комбинације. Такође, испитиван је и садржај парвалбумина у хипокампусу, и могуће везе између функционисања појединих делова ГАВА-ергичког система у хипокампусу и образаца понашања. Резултати ове студије су потврдили анксиогене ефекте нандролон деканоата,

што је удружено са смањеним бројем интернеурона који садрже парвалбумин у хипокампусу. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M21** (PloS One. 2017; 12(12): e0189595).

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 истраживања је био приказивање досадашњих резултата везано за протективне ефекте сумповитих аминокиселина на кадиотоксични 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. **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. **M23**

2. **Selakovic D**, Joksimovic J, Zaletel I, Puskas N, Matovic M, Rosic G. The opposite effects of nandrolone decanoate and exercise on anxiety levels in rats may involve alterations in hippocampal parvalbumin-positive interneurons. *PLoS One*. 2017; 12(12): e0189595. **M21**
3. Rosic G, **Selakovic D**, Joksimovic J, Srejsovic 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, Srejsovic 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 Драгице Селаковић садржи следећа поглавља: Увод, Циљ истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 316 страна и има 62 табеле, 85 графикона и 18 слика. Поглавље Литература садржи 358 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, наведени су резултати досадашњих истраживања која се баве бихевиоралним променама које узрокује физичка активност, утицајем физичке активности на анксиозност, депресивност, когницију, ноцицепцију, параметре физичке способности и оксидациони стрес. 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 хроничне примене супрафизиолошких доза андрогених анаболичких стероида (нандролон деканоата и тестостерон енантата) код пацова, бихевиоралне ефекте дуготрајног програмираног тренажног процеса код пацова, као и бихевиоралне ефекте симултане администрације андрогених анаболичких стероида и дуготрајног програмираног тренажног процеса код пацова. Такође, планирано је и дефинисање хистоморфолошке основе за промене у понашању пацова индуковане хроничним третманом андрогеним анаболичким стероида и/или дуготрајним тренажним процесом

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударaju 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-деканоматом (*DEKA 300, SteroxLab, EU*) су имале супкутану администрацију (на медијалној линији леђа, 1.5-2 cm изнад репа) нандролон-деканомата (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. Супрафизиолошке дозе ААС-а су коришћене у циљу прављења паралеле са дозама које се срећу код злоупотребе ААС-а у хуманој популацији, па су дозе примењене у овом истраживању биле еквивалентне дозама које су забележене код злоупотреба ових супстанци код људи.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 62), графиконима (укупно 85) и сликама (укупно 7). Показано је да хронична примена андрогених анаболичких стероида у супрафизиолошким дозама изазива повећање анксиозности, док је пролонгирани програм физичке активности имао анксиолитички ефекат. Анаболички стероиди су повећавали број андрогених и смањивали

број естрогених α рецептора, а тренажни процес је имао супротан ефекат - смањење броја андрогених рецептора и повећање броја естрогених рецептора α . Физичка активност и суплементација синтетским дериватима тестостерона су имале супротне ефекте на вредности параметара за процену степена депресивности. Хронична примена андрогених анаболичких стероида у супрафизиолошким дозама је доводила до повећања депресивности, док је пролонгирани програм физичке активности имао антидепресантни ефекат. Хронична примена андрогених анаболичких стероида у супрафизиолошким дозама је доводила до смањења когнитивних способности, док пролонгирани програм физичке активности није значајно утицао на когницију.

У поглављу „Дискусија” детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно образложен утицај употребе андрогених анаболичких стероида, као и физичке активности, на анксиозност, депресивност, когнитивне способности, ноцицепцију, физичку способност. Такође, детаљно је размотрен утицај андрогених анаболичких стероида и физичке активности на промене серумских концентрација полних хормона, број PV имунореактивних неурона у хипокампусу, број AR имунореактивних неурона у хипокампусу, број ER α имунореактивних неурона у хипокампусу, AR/ER α индекс у хипокампусу и оксидативно оштећење у хипокампусу.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Драгице Селаковић под називом „Бихевиорални ефекти хроничне примене супрафизиолошких доза андрогених анаболичких стероида и програмираног тренажног процеса код пацова”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата истраживања могу да се изведу закључци да хронична примена андрогених анаболичких стероида у супрафизиолошким дозама узрокује повећање анксиозности, док је пролонгирани програм физичке активности имао анксиолитички ефекат. Сви наведени протоколи су доводили до повећања серумских вредности полних хормона, али су имали различит утицај на број рецептора за полне хормоне у хипокампусу. Анаболички стероиди су повећавали број андрогених и смањивали број естрогених α рецептора, а тренажни процес је имао супротан ефекат - смањење броја андрогених

рецептора и повећање броја естрогених рецептора α . Повећање броја андрогених рецептора је негативно утицало на број габаергичких неурона у хипокампусу, што се може директно довести у везу са уоченим анксиогеним ефектом анаболика. Промена експресије естрогених рецептора у хипокампусу није значајно утицала на број габаергичких неурона. Физичка активност и суплементација синтетским дериватима тестостерона су имале супротне ефекте на вредности параметара за процену степена депресивности. Хронична примена андрогених анаболичких стероида у супрафизиолошким дозама је доводила до повећања депресивности, док је пролонгирани програм физичке активности имао антидепресантни ефекат. Хронична примена андрогених анаболичких стероида у супрафизиолошким дозама је доводила до смањења когнитивних способности, док пролонгирани програм физичке активности није значајно утицао на когницију. Негативан утицај анаболика на меморијски процес је био повезан са повећањем броја андрогених рецептора, као и са смањењем броја естрогених рецептора α и габаергичких неурона у хипокампусу. Пролонгирани тренажни процес је имао значајан антиноцицептивни ефекат, док самостална примена андрогених анаболичких стероида није имала значајан утицај на ноцицепцију.

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. 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. **Selakovic D**, Joksimovic J, Zaletel I, Puskas N, Matovic M, Rosic G. The opposite effects of nandrolone decanoate and exercise on anxiety levels in rats may involve alterations in hippocampal parvalbumin-positive interneurons. *PloS One*. 2017; 12(12): e0189595. **M21**

2. **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. M23

ЗАКЉУЧАК

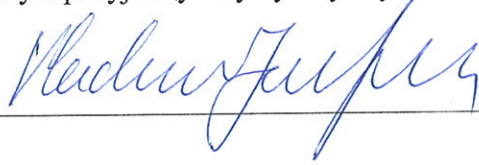
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Драгице Селаковић под називом „**Бихевиорални ефекти хроничне примене супрафизиолошких доза андрогених анаболичких стероида и програмираног тренажног процеса код пацова**” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Драгице Селаковић, под менторством проф. др Гвоздена Росића, представља оригинални научни допринос у испитивању ефеката андрогених анаболичких стероида и тренажног процеса на бихевиоралне карактеристике.

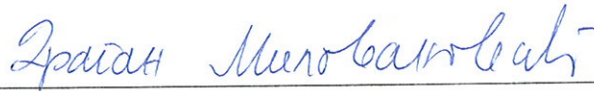
Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Бихевиорални ефекти хроничне примене супрафизиолошких доза андрогених анаболичких стероида и програмираног тренажног процеса код пацова**”, кандидата др Драгице Селаковић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

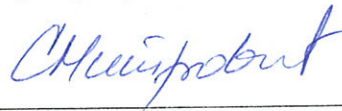
Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;



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



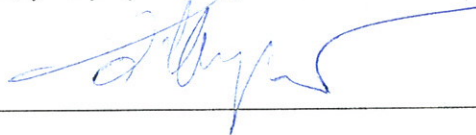
Проф. др Слободанка Митровић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка анатомија*, члан ;



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



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



У Крагујевцу, 12.01.2018. године