

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО: 28.12.2018			
Број	Број	Број	Број
05	16	115/1	

**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 11.12.2018. године, одлуком број IV-03-1005/19 формирана је комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Бихевиорални ефекти дуготрајне примене дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина код пацова**“ кандидата Наташе Мијаиловић, 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 Душан Митровић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Физиологија*, члан;
3. **Доц. др Драгица Селаковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан;
4. **Доц. др Владимир Михаиловић**, доцент Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Биохемија*, члан;
5. **Доц. др Јанко Самарцић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Фармакологија са токсикологијом*, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Наташе Мијаиловић 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 Наташе Мијаиловић под називом „Бихевиорални ефекти дуготрајне примене дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина 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 примене дуготрајних дијететских протокола са повећаним уносом метионина и недостатком витамина В групе (фолата, пиридоксина и кобаламина), као и утицај истовремене примене статина (аторвастатин и симвастатин) на бихевиоралне карактеристике пацова.

Повећани унос есенцијалне аминокиселине метионина (Met) доводи до пораста нивоа важног и потенцијално врло токсичног метаболита ове аминокиселине – хомоцистеина (Hcy). Hcy је непротеиногена, тиолна аминокиселина која искључиво настаје као интермедијер у метаболизму метионина. У многобројним клиничким и експерименталним студијама хомоцистеин је уочен као фактор ризика за настанак болести различитих система органа, при чему је последњих година врло актуелно испитивање улоге хомоцистеина у настанку психијатријских поремећаја. Витамини В комплекса - витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин), В<sub>9</sub> (фолат) и В<sub>12</sub> (кобаламин), представљају кофакторе у кључним ензимским реакцијама метаболизма метионина и самим тим имају важну улогу како у настанку хомоцистеина, тако и у његовом уклањању из организма. Смањен унос ових витамина, такође, је уочен као један од фактора ризика за настанак поремећаја расположења, попут депресије и анксиозности.

Прецизни механизми којима хомоцистеин испољава штетне ефекте у централном нервном систему нису још увек у потпуности разјашњени, због чега је Hcy и даље предмет многобројних истраживања. Представљено је неколико различитих механизма којима се може објаснити неуротоксично дејство хомоцистеина. Један од ових механизма је и оксидативни стрес. Део централног нервног система који је одговоран за контролу понашања, као и за поремећаје расположења, је хипокампус.

Стога је неопходно да се приликом анализе ефеката хомоцистеина на промене у понашању и расположењу, обрати пажња управо на овај део мозга.

Посебну пажњу научне јавности последњих година заокупљају статини и то преваходно због својих такозваних плеиотропних (холестерол-независних) својстава, попут антиинфламаторних, имуномодулаторних, антиромботичних, али и антиоксидативних својстава. Резултати претходно спроведених истраживања су показали да примена статина може довести и до смањеног ризика за настанак депресивних и анксиозних поремећаја.

Анализом резултата овог истраживања закључује се да дуготрајна исхрана обогаћена метионином, као и исхрана обогаћена метионином комбинована са недостатком витамина В групе, изазивају повећање степена анксиозности и депресивности, док дуготрајна примена статина уз наведене дијететске протоколе доводи до испољавања анксиолитичког и антидепресантног ефекта.

## **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: „*homocysteine*”, „*anxiety*”, „*depression*”, „*behaviour*”, „*oxidative stress*”, „*atorvastatin*” и „*simvastatin*”, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Наташе Мијаиловић под називом „Бихевиорални ефекти дуготрајне примене дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина код пацова“ представља резултат оригиналног научног рада.

## **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **А. Лични подаци**

Наташа Мијаиловић је рођена 03. 11. 1978. године у Приштини, Република Србија. 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 је уписала школске 2009/2010. године – изборно

подручје Молекулска медицина, подмодул Клиничка и експериментална фармакологија. Положила је све испите предвиђене студијским планом и програмом. 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 предмету Основи физичке хемије. Тема докторске дисертације под називом „Бихевиорални ефекти дуготрајне примене дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина код пацова“ је одобрена 2017. године. Кандидат је аутор у две публикације категорије M23 (први аутор у једној публикацији), у једној публикацији категорије M51 (први аутор) и у једној публикацији категорије M53 (први аутор).

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

У истраживању под називом „The anxiolytic effects of atorvastatin and simvastatin on dietary-induced increase in homocysteine levels in rats”, у коме је кандидат први аутор, представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ овог истраживања је био испитивање ефеката примене статина (аторвастатина и симвастатина) на степен анксиозности код пацова са хиперхомоцистеинемijом. Резултати овог истраживања су показали да је примена специјалних дијететских протокола са повећаним уносом метионина и недостатком витамина В комплекса довела до значајног пораста нивоа хомоцистеина, док је примена статина уз наведене дијететске протоколе испољила значајан анксиолитички ефекат. Резултати овог истраживања публиковани су у часопису категорије **M23** (*Mol Cell Biochem.* 2018. doi: 10.1007/s11010-018-3425-6).

## **Б) Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)**

1. **Mijailović N, Selaković D, Joksimović J, Mihailović V, Katanić J, Jakovljević V, Nikolić T, Bolevich S, Živković V, Pantić M, Rosić G.** The anxiolytic effects of

atorvastatin and simvastatin on dietary-induced increase in homocysteine levels in rats. *Mol Cell Biochem.* 2018. doi: 10.1007/s11010-018-3425-6. **M23**

2. **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. *Ser J Exp Clin Res.* 2017;18(4):307-12. **M51**
3. Janković SM, Aleksić D, Bahtijari Z, Jelić A, Klačar J, Kovačević A, **Mijailović N**, Milovanović O, Petrović A, Radovanović A, Sovrlić M, Ružić Zečević D. Risk factors for severe dental anxiety among students of a medical faculty. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71(1):16-21. **M23**

#### **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 Наташе Мијаиловић садржи следећа поглавља: Увод, Циљ истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 226 страна и има 2 табеле и 38 слика. Поглавље Литература садржи 571 цитирану библиографску јединицу из иностраних и домаћих публикација.

У уводном и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о метаболизму хомоцистеина и механизмима којима повишени нивои хомоцистеина испољавају токсичност, као и бихевиоралним ефектима и утицају хомоцистеина на оксидо-редукциону равнотежу. У овом делу изложена су и најновија сазнања о антиоксидативним својствима статина, као и њиховом утицају на анксиозност и депресивност. Такође, објашњени су и бихевиорални тестови који се користе на анималним моделима за процену анксиозности, депресивности и ноцицепције.

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 дуготрајне примене специјалних дијететских протокола са повећаним садржајем метионина, дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и са недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина код пацова, као и бихевиоралне ефекте истовремене примене статина (аторвастатина и симвастатина) уз наведене дијететске протоколе. Такође, планирано је и испитивање параметара

оксидативног стреса у ткиву хипокампуса након примене наведених дијететских протокола, као и након примене статина.

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*. Животиње су имале слободан приступ води, као и стандардној и специјалној лабораторијској храни без ограничења (*ad libitum*) током 30 дана третмана. Специјална лабораторијска храна примењена у овом истраживању подразумевала је протокол са храном обогаћеном метионином, као и протокол са храном обогаћеном метионином комбинованом са недостатком витамина В групе. Примењени дијететски протоколи у овом истраживању одабрани су на основу претходних истраживања која су потврдила умерени пораст нивоа хомоцистеина након примене наведених протокола. Групе животиња третиране статинима су примале статине интраперитонеално, и то аторвастатин у дози од 3 mg/kg и симвастатин у дози од 5 mg/kg сваког дана, у исто време, током 30 дана третмана. Дозе статина примењене у овом истраживању су одабране на основу истраживања у којима је показано да ове дозе испољавају утицај на бихеворалне манифестације, као и на параметре оксидативног стреса, а да су при томе далеко мање од токсичних доза.

Резултати истраживања су систематично приказани у сликама (укупно 34). Показано је да дуготрајна примена дијететских протокола са повећаним садржајем метионина, као и протокола са повећаним садржајем метионина и смањеним садржајем витамина В комплекса, доводе до испољавања проанксиогеног и продепресантног ефекта. Истовремена примена статина (аторвастатина и симвастатина) уз наведене дијететске протоколе је испољила анксиолитички и антидепресантни ефекат. Примена наведених дијететских протокола довела је до пораста вредности параметара оксидативног оштећења, док је паралелна примена статина уз наведене дијететске резултовала смањењем вредности ових параметара.

У поглављу „Дискусија” детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно образложен утицај примене специјалних дијететских протокола, као и утицај дуготрајне примене статина, на анксиозност, депресивност и ноцицепцију. Такође, детаљно је размотрен утицај наведених дијететских протокола на параметре оксидативних оштећења у хипокампусу, као и утицај примене статина на наведене параметре.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Наташе Мијаиловић под називом „Бихевиорални ефекти дуготрајне примене дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина код пацова“ по обиму и по квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## **2.5. Научни резултати докторске дисертације**

На основу резултата истраживања могу да се изведу закључци да су оба дијететска протокола, протокол са повећаним уносом метионина, као и протокол са повећаним уносом метионина и са недостатком витамина В комплекса, узроковали повећање анксиозности, док је дуготрајна примена статина уз наведене дијететске протоколе имала супротан ефекат на вредности параметара за процену степена анксиозности. Дијететски протокол са повећаним уносом метионина је довео до пораста депресивности, док је примена статина уз наведени дијететски протокол испољила антидепресантни ефекат. Оба дијететска протокола су имала значајан антиноцицептивни ефекат, док је истовремена примена статина уз наведене дијететске протоколе испољила супротан ефекат на ноцицепцију. Повећан унос метионина, као и повећан унос метионина комбинован са недостатком витамина В комплекса довели су пораста оксидативних оштећења у ткиву хипокампуса, док је примена статина резултовала смањењем оксидативних оштећења.

## **2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос разумевању утицаја хиперхомоцистеинемије и примене статина на бихевиоралне карактеристике и промене у понашању. Резултати овог истраживања доприносе разумевању патофизиолошких процеса који се налазе у основи промена понашања под утицајем хиперхомоцистеинемије.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M23).

1. **Mijailović N, Selaković D, Joksimović J, Mihailović V, Katanić J, Jakovljević V, Nikolić T, Bolevich S, Živković V, Pantić M, Rosić G.** The anxiolytic effects of

atorvastatin and simvastatin on dietary-induced increase in homocysteine levels in rats. Mol Cell Biochem. 2018. doi: 10.1007/s11010-018-3425-6. **M23**

## **ЗАКЉУЧАК**

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Наташе Мијаиловић под називом **„Бихевиорални ефекти дуготрајне примене дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина 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 Наташе Мијаиловић, под менторством проф. др Гвоздена Росића, представља оригинални научни допринос у испитивању ефеката хиперхомоцистеинемije и примене статина на бихевиоралне карактеристике.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„Бихевиорални ефекти дуготрајне примене дијететских протокола са повећаним садржајем метионина и недостатком фолата, пиридоксина и кобаламина код пацова“**, кандидата др Наташе Мијаиловић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.



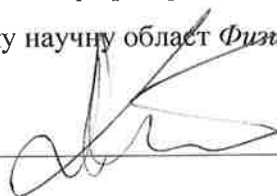
## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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



---

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



---

**Доц. др Драгица Селаковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан;



---

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



---

**Доц. др Јанко Самарцић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за  
ужу научну област *Фармакологија са токсикологијом*, члан;



---

У Крагујевцу, 14.12.2018. године