

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
Универзитет у Крагујевцу

Бр. документа	24.11.2021		
Организација			
05	15578		

**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 10.11.2021. године, одлуком бр. IV-03-888/15 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Значај антиоксидантне суплементације N-ацетилцистеином у третману манифестација неуротоксичности изазване цисплатином код пацова**“ кандидата Радета Вуковића, у следећем саставу:

- 1. проф. др Гвозден Росић** редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник;
- 2. проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан;
- 3. проф. др Тихомир Илић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Неурологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Радета Вуковића 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 Радета Вуковића под називом „Значај антиоксидантне суплементације N-ацетилцистеином у третману манифестација неуротоксичности изазване цисплатином код пацова“, урађена под менторством доц. др Драгице Селаковић, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем утицаја антиоксидантне суплементације N-ацетилцистеином на бихевиоралне манифестације неуротоксичности изазване цисплатином.

Цисплатина је једно од најраспрострањенијих и најзаступљенијих хемотерапијских средстава. Користи се за лечење тумора солидних органа и хематолошких малигних болести и то као монотерапија или у комбинацији са другим цитостатикима. Упркос успеху у лечењу малигних болести, употреба цисплатине као цитостатика је ипак ограничена пре свега нежељеним пропратним ефектима која су последица системске токсичности цисплатине. Главни узроци настајања нежељених ефеката цисплатине су оштећење ДНК и настајање слободних радикала који изазивају оксидативни стрес и фаворизују процес апоптозе. Ови механизми оштећења ћелије јављају се како у малигним ћелијама тако и у здравим и као последица тога јављају се нежељени ефекти дејства цисплатине. Смањење нежељених ефеката цисплатине се постиже коришћењем одређених суплемената који различитим механизмима постижу тај циљ. Према подацима из литературе антиоксидативна суплементација како природним суплементима тако и одређеним фармаколошким средствима смањује учесталост и интензитет нежељених дејстава цисплатине.

Неуротоксичност представља трећи најчешће заступљени облик токсичности цисплатине. Цисплатина више оштећује прогениторне ћелије ЦНС-а и олигодендроците него саме малигне ћелије што за последицу има јаче изражене нежељене ефекте од стране ЦНС-а. Нарочито вулнерабилне су ћелије у дентатном гирусу хипокампуса и ћелије у Corpus callosum где се највише убрзава и повећава ћелијска смрт администрацијом

цисплатине. Циљ овог рада је био и да се испита потенцијални неуропротективни ефекат N-ацетилцистеина на очекивану неуротоксичност изазвану цисплатином.

Резултати ове студије су потврдили да примена цисплатине изазива промене у понашању. Такође, неуротоксичност је потврђена и променама у маркерима оксидативног стреса и апоптозе у хипокампусу и префронталном кортексу пацова. Антиоксидативна суплементација N-ацетилцистеином имала је неуропротективни ефекат, умањујући промене настале дејством цисплатине.

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: *„цисплатина, N-ацетилцистеин, бихевиорални тестови, анксиозност, депресивност, оксидативни стрес, апоптоза, хипокампус, префронтални кортекс“*, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Радета Вуковића под називом *„Значај антиоксидантне суплементације N-ацетилцистеином у третману манифестација неуротоксичности изазване цисплатином код пацова“* представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Раде Вуковић је рођен 5. јула 1977. године у Прибоју, где је завршио основну школу и гимназију. Медицински факултет Универзитета у Београду уписује школске 1996/1997. године, а дипломира 2004. године са просечном оценом 8.53. Од 2005. до 2009. године био је запослен у Војномедицинском центру у Београду као лекар опште праксе. Специјализацију из области Анестезиологије је уписао 2009. године на Војномедицинској академији у Београду и успешно завршио у року, 2013. године, са одличном оценом. У чин санитетског пуковника ванредно унапређен у јуну 2021. године због заслуга у формирању

и раду Војне КОВИД болнице „Карабурма“. Тренутно запослен на Клиници за анестезиологију и интензивну терапију, ВМА у Београду. Кандидат је објавио више радова као аутор или коаутор из области анестезиологије и експерименталне медицине у часописима који су на SCI листи. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао је школске 2017/2018. године – изборно подручје Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Положио је све испите предвиђене планом и програмом студија. Усмени докторски испит положио је у јулу 2019. године са оценом 9.

У истраживању под називом „Alteration of Oxidative stress and apoptotic markers alterations in the rat prefrontal cortex influence behavioral response induced by cisplatin and N-acetylcysteine in the tail suspension test“, циљ је био проценити повезаност промена у нивоу оксидативног стреса и промена апоптотских маркера у префронталном кортексу пацова са променама у резултатима бихевиоралних тестова изазваних дејством цисплатине и N-ацетилцистеина код пацова. Резултати добијени у овој студији доводе до закључка да антиоксидансна суплементација N-ацетилцистеином смањује оксидативно оштећење цисплатином и апоптозу у префронталном кортексу, што се заузврат манифестује променама у бихевиоралним манифестацијама неуротоксичности. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису *Journal of Integrative Neuroscience*, 2021. године (doi: 10.31083/j.jin2003076).

Део резултата докторске дисертације представљен је и у истраживању под називом „N-Acetylcysteine Protects against the Anxiogenic Response to Cisplatin in Rats“. Циљ овог истраживања је био да се утврди ефекат антиоксидантне суплементације N-ацетилцистеина на цисплатином изазван анксиогени ефекат код пацова. Главни закључак ове студије је био да суплементација N-ацетилцистеином може да умањи неуротоксичне манифестације цисплатине у виду анксиозности и то позитивним утицајем на ниво оксидативног оштећења и регулацију апоптозе. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису *Biomolecules*, 2019. године (doi: 10.3390/biom9120892).

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

1. **Vukovic R**, Kumburovic I, Joksimovic Jovic J, Jovicic N, Katanic Stankovic JS, Mihailovic V, et al. N-Acetylcysteine Protects against the Anxiogenic Response to Cisplatin in Rats. *Biomolecules*. 2019;9(12):892. **M21**
2. **Vukovic R**, Selakovic D, Katanic Stankovic JS, Kumburovic I, Jovicic N, Rosic G. Alteration of Oxidative stress and apoptotic markers alterations in the rat prefrontal cortex influence behavioral response induced by cisplatin and N-acetylcysteine in the tail suspension test. *J Integr Neurosci*. 2021;20(3):711-718. **M23**
3. **Vukovic R**, Kumburovic I, Jovicic N, Velickovic S, Arnaut A, Selakovic D. Antioxidant Supplementation with N-Acetylcysteine as a Protection Against Cisplatin-Induced Motor Impairment in Rats. *Ser J Exp Clin Res*. 2019; doi: 10.2478/sjecr-2019-0076. **M51**
4. Selakovic D, Kumburovic I, **Vukovic R**, Katanic Stankovic JS, Mihailovic V, Rosic G. Molecular mechanisms of behavioral manifestations of neurotoxicity induced by platinum-based chemotherapeutics: a beneficial role for antioxidant supplementation. *Biologia Serbica*. 2021,43(1):12-15. **M51**

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

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација Радета Вуковића садржи следећа поглавља: Увод, Циљ истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 88 страни и има 37 слика. Поглавље Литература садржи 177 цитираних библиографских јединица из иностраних стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о цисплатини, терапијским индикацијама за примену цисплатине, механизму дејства на ћелијском нивоу, као и о нежељеним ефектима њене примене са посебним освртом на неуротоксичност цитостатика на бази платине. Такође, у уводном делу кандидат је

обратио улогу слободних радикала у организму, механизам њиховог настанка као и њихова штетна дејства по организам. Затим је описан механизам дејства антиоксиданата на слободне радикале и неутралисање њиховог штетног дејства. Кандидат је навео и описао више врста како ензимских, тако и неензимских антиоксидантних једињења у организму, обративши посебну пажњу на N-ацетилцистеин, његову улогу у организму, апсорпцију, дистрибуцију, метаболизам, елиминацију, нежељена дејства као и најважније утицаје N-ацетилцистеина на органе и системе органа.

Циљеви истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да испита утицај суплементације N-ацетилцистеином на манифестације неуротоксичности изазване цисплатином код пацова.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударaju се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као експериментална студија на анималном моделу *in vivo* и на материјалу анималног порекла *in vitro*.

Студија је обухватила 32 пацова Wistar albino пацова, старости 2 месеца, телесне масе од 200 до 250 g, подељених у 4 групе: контролна, цисплатинска, цисплатина + NAC група и NAC група. Цисплатина је примењивана у појединачној дози (7.5 mg/kg) петог дана док је антиоксидантна суплементација N-ацетилцистеином примењиван у одговарајућим групама првог и петог дана (500 mg/kg). Промене у понашању су се утврђивале десетог дана помоћу бихевиоралних тестова (тест отвореног поља, тест уздигнутог крстатстог лавиринта и тест качења о реп). Након ових тестирања животиње су биле жртвоване и ткиво хипокампуса и префронталног кортекса је анализирано ради одређивања маркера оксидативног стреса и апоптозе.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани сликама и графиконима (укупно 37). Резултати бихевиоралног испитивања су показали анксиогени ефекат цисплатине. Бихевиорални тестови су такође указали на антидепресантни ефекат цисплатине што није у складу са очекивањима на основу резултата из досадашњих студија, па се тај закључак не може са сигурношћу извести и потребно су додатне студије и анализе. Такође, смањење неуротоксичности изазване цисплатином, у смислу утицаја на вредности параметара оксидативног стреса и апоптозе је

остварено применом N-ацетилцистеина и у ткиву хипокампуса и у ткиву префронталног кортекса пацова.

У поглављу Дискусија детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је анализиран утицај појединачно сваког од четири терапијска протокола (група која је била третирана цисплатином, група која је била третирана N-ацетилцистеином, група која је третирана цисплатином и N-ацетилцистеином и контролна група) из ове студије на резултате бихевиоралних тестова као и на испитиване параметре оксидативног стреса и апоптотске активности. Такође анализирани су добијени резултати у смислу међусобне корелације резултата добијених у бихевиоралним тестовима и испитивању оксидативног баланса и апоптотске активности у хипокампусу.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Радета Вуковића под називом „Значај антиоксидантне суплементације N-ацетилцистеином у третману манифестација неуротоксичности изазване цисплатином код пацова“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Резултати овог истраживања су омогућили дефинисање бихевиоралних ефеката администрације цисплатине, као и утицај овог третмана удруженог са третманом N-ацетилцистеином код пацова. Такође, утврђене су промене нивоа оксидативног стреса и апоптозе у хипокампусу и префронталном кортексу током примене цисплатине, са или без симултане примене N-ацетилцистеина. Показано је да су промене у понашању пацова третираних цисплатином, самостално или заједно са третманом N-ацетилцистеином, значајно повезане са променама маркера оксидативног стреса и апоптозе. Резултати ове студије указују на значај антиоксидантне суплементације у третману бихевиоралних манифестација неуротоксичности изазване цисплатином.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати ове студије могу користити у превенцији неуротоксичних манифестација, индукованих применом цисплатине као хемиотерапијског средства.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часописима индексираним на SCI листи (категија M21 и M23) као и у националним часописима категорије M51:

1. **Vukovic R**, Kumburovic I, Joksimovic Jovic J, Jovicic N, Katanic Stankovic JS, Mihailovic V, et al. N-Acetylcysteine Protects against the Anxiogenic Response to Cisplatin in Rats. *Biomolecules*. 2019; 9(12): 892. **M21**
2. **Vukovic R**, Selakovic D, Katanic Stankovic JS, Kumburovic I, Jovicic N, Rosic G. Alteration of Oxidative stress and apoptotic markers alterations in the rat prefrontal cortex influence behavioral response induced by cisplatin and N-acetylcysteine in the tail suspension test. *J Integr Neurosci*. 2021;20(3):711-718. **M23**
3. **Vukovic R**, Kumburovic I, Jovicic N, Velickovic S, Arnaut A, Selakovic D. Antioxidant Supplementation with N-Acetylcysteine as a Protection Against Cisplatin-Induced Motor Impairment in Rats. *Ser J Exp Clin Res*. 2019; doi: 10.2478/sjecr-2019-0076. **M51**
4. Selakovic D, Kumburovic I, **Vukovic R**, Katanic Stankovic JS, Mihailovic V, Rosic G. Molecular mechanisms of behavioral manifestations of neurotoxicity induced by platinum-based chemotherapeutics: a beneficial role for antioxidant supplementation. *Biologia Serbica*. 2021, 43(1): 12-15. **M51**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Радета Вуковића под називом „Значај антиоксидантне суплементације N-ацетилцистеином у третману манифестација неуротоксичности изазване цисплатином 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 Радета Вуковића, под менторством доц. др Драгице Селаковић, представља оригинални научни допринос у испитивању неуропротективног дејства N-ацетилцистеина.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Значај антиоксидантне суплементације N-ацетилцистеином у третману манифестација неуротоксичности изазване цисплатином код пацова“, кандидата Радета Вуковића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Гвозден Росић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник



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



Проф. др Тихомир Илић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Неурологија, члан



У Крагујевцу, 24.12.2021. године