

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА ВМА
УНИВЕРЗИТЕТА ОДБРАНЕ**

Одлуком бр. 33/142 од 05.03.2026. године на 142. седници Наставно-научног већа Медицинског факултета Војномедицинске Академије Универзитета одбране у Београду, која је одржана 26.02.2026. године, именована је Комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„СЕРУМСКИ НИВО ДЕХИДРОЕПИАНДРОСТЕРОНА (ДХЕА) И АЛЦХАЈМЕРОВА БОЛЕСТ: ПОВЕЗАНОСТ СА ИСПОЉАВАЊЕМ И ТЕЖИНОМ КОГНИТИВНОГ ОШТЕЋЕЊА“

кандидата др мед. спец. др Немање Ненезића, из Академије васпитачко-медицинских струковних студија Крушевац.

Ментор: вс проф. др Смиљана Костић, Медицински факултет Војномедицинске Академије Универзитета одбране у Београду.

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације именована је у саставу:

1. пк. проф. др Ранко Раичевић, редовни професор, Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет одбране у Београду – председник комисије,

2. ВС проф. др Немања Ранчић, ВНС, ванредни професор, Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет одбране у Београду – члан комисије,

3. проф. др Јанко Самарцић, ванредни професор, Медицински факултет Универзитета у Београду – члан комисије.

На основу анализе приложене докторске дисертације, као и њеног идејног пројекта, Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације једногласно подноси Наставно-научном већу Медицинског факултета Војномедицинске Академије, Универзитета одбране у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

1) Основни подаци о докторанту и докторској дисертацији

Докторска дисертација под насловом „Серумски ниво дехидроепиандростерона (ДХЕА) и Алцхајмерова болест: повезаност са испољавањем и тежином когнитивног оштећења“, кандидата др мед. спец. др Немање Ненезића, из Академије васпитачко-медицинских струковних студија Крушевац, написана је на укупно 93 стране и подељена је на следећа поглавља: увод (34 стране), хипотезе и циљеви истраживања (1 страна), материјал и методе (6 страна), резултати (19 страна), дискусија (14 страна), закључци (1 страна) и литература (18 страна). Увод је илустрован са две слике и једном табелом. Резултати су документовани са 22 табеле и 6 графикона. У дисертацији су наведени подаци из 260 цитатних извора. Рад по својој структури садржи све елементе докторске дисертације.

2) Предмет и циљ докторске дисертације

У приложеном докторском раду испитан је серумски ниво дехидроепиандростерон-сулфата код оболелих од Алцхајмерове болести у поређењу са когнитивно очуваним испитаницима контролне групе, усклађене по старости, полу и степену образовања. Такође, у оквиру групе оболелих испитивана је корелација нивоа серумског дехидроепиандростерон-сулфата са тежином деменције, степеном когнитивног оштећења и постигнућима у појединачним когнитивним доменима. Поред тога, упоређиван је однос кортизол/дехидроепиандростерон-сулфат у групи оболелих од Алцхајмерове болести у односу на контролну групу когнитивно очуваних испитаника истог пола и старосне доби. Циљеви рада су јасно дефинисани и у складу са постављеним хипотезама. Они садрже и све параметре које је било потребно прикупити током истраживања и статистички обрадити, како би се дошло до резултата на основу којих је могуће извући валидне закључке. У вези са тим, ова дисертација се бави оригиналном идејом која је значајна за развој неурологије и фармакологије у академском смислу, а потенцијално доприноси унапређењу клиничке праксе са аспекта дијагностике и клиничког праћења оболелих од Алцхајмерове болести.

3) Основне хипотезе

Хипотезе су формиране на основу очекиваних резултата студије и досадашњих познатих чињеница описаних у уводу докторске дисертације. Приказане су кроз тврдњу да пацијенти оболели од Алцхајмерове болести имају нижи ниво серумског дехидроепиандростерон-сулфата у поређењу са когнитивно очуваним испитаницима

контролне групе, усклађене по старости, полу и степену образовања, што је и била примарна хипотеза истраживања. Секундарне хипотезе се огледају у тврдњама да нивои серумског дехидроепиандростерон-сулфата показују негативну повезаност са тежином деменције, степеном когнитивног оштећења и постигнућима у појединачним когнитивним доменима, као и да испитаници оболели од Алцхајмерове болести имају већи јутарњи однос кортизол/дехидроепиандростерон-сулфат у односу на контролну групу когнитивно очуваних испитаника истог пола и старосне доби.

4) Кратак опис садржаја докторске дисертације

У поглављу **Увод** је нотиран кратак историјат хормона дехидроепиандростерона и хемијска структура истог. Потом су објашњене физиолошке и фармаколошке концентрације дехидроепиандростерона током живота, обзиром да овај хормон карактерише специфична промена концентрације у серуму са годинама старости. У посебним потпоглављима Увода објашњена је биосинтеза и метаболизам наведеног хормона у организму, као и његова фармакокинетика, фармакодиманика и рецептори за дехидроепиандростерон. Даље, описани су доказани и потенцијални фармаколошки ефекти дехидроепиандростерона у организму, као и кратак осврт на његову потенцијалну терапијску примену. Наредна потпоглавља у Уводу су посвећена неуростероидном дејству дехидроепиандростерона, Алцхајмеровој болести и потенцијалној повезаности Алцхајмерове болести и овог хормона. У њима је детаљно елаборирано неуростероидно дејство наведеног хормона, пружене су савремене и релевантне информације о Алцхајмеровој болести и нотирани подаци и образложења везана за потенцијалну корелацију између Алцхајмерове болести и дехидроепиандростерона.

У поглављу **Материјал и методе** кандидат је навео да је истраживање реализовано као клиничка студија пресека. Испитаници су били старости преко 60 година са дијагнозом клинички вероватне Алцхајмерове болести, утврђене према НИА-АА критеријумима из 2011. године, уз средњи ниво доказа за дијагнозу Алцхајмерове болести, допуњен клиничким критеријумима и позитивним неуроимидинг налазима. Контролну групу су чинили здрави испитаници који нису имали субјективне нити објективне когнитивне сметње, а који су били уједначени са групом оболелих по основним социодемографским карактеристикама (пол, године старости и степен образовања). Код испитаника из контролне групе је искључена дијагноза деменције на основу анамнестичких података, увида у медицинску документацију, као и спроведеног тестирања Монреалском проценом когнитивних функција (МоСА). Сви испитаници били су истог етничког порекла. Искључујући критеријуми истраживања за групу оболелих били су: испитаници са дијагнозом деменције другог порекла; друга акутна и хронична неуролошка и психијатријска обољења; повреде главе; изражене сметње вида, слуха и говора; проблеми са моторном активношћу доминантне руке (пареза, плегија); болест надбубрежне жлезде, тешка системска болест, малигна болест; нерегулисани метаболички поремећаји и витаминске дефицијенције; употреба лекова који могу утицати на ниво дехидроепиандростерона (кортикостероиди, андрогени, естрогени); конзумирања алкохола, психоактивних супстанци. Искључујући критеријуми за контролну групу били су: испитаници са дијагнозом деменције; друга акутна и хронична неуролошка и психијатријска обољења; повреде главе; изражене сметње вида, слуха и говора; проблеми

са моторном активношћу доминантне руке (пареза, плегџа); болест надбубрежне жлезде, тешка системска болест, малигна болест; нерегулисани метаболички поремећаји и витаминске дефицијенције; шећерна болест (*diabetes mellitus*) тип 1 и тип 2; употреба лекова који могу утицати на ниво дехидроепиандростерона (кортикостероиди, андрогени, естрогени); конзумирања алкохола, психоактивних супстанци. Пацијенти и/или њихови неговатељи, као и испитаници из контролне групе, су пре укључивања у студију потписали образац сагласности (пристанак информисаног испитаника) за учешће у складу са важећом регулативом Дobre клиничке праксе.

Након укључивања у истраживање, са свим испитаницима, као и њиховим неговатељима у случају оболелих од Алцхајмерове болести, обављен је структурисани интервју и тако добијени социодемографски подаци о болесницима (пол, старост, образовање и брачни статус) и подаци о потенцијално штетним навикама, као и информације о другим обољењима, за шта је коришћена и медицинска документација. Сви испитаници су пружили податке из личне анамнезе у вези са факторима ризика за развој Алцхајмерове болести. У групи оболелих узета је анамнеза везано за Алцхајмерову болест. Након тога узорковање крви је извршено свим испитаницима у јутарњим сатима, наташте након 12 сати гладовања. Варијабле које су мерене у серуму су: базална концентрација дехидроепиандростерон-сулфата, кортизола, глукозе и инсулина, потом је израчунат индекс инсулинске резистенције (НОМА-IR). Након узимања узорака крви, спроведено је клиничко тестирање, где је свим испитаницима од стране истог неуролога обављен клинички неуролошки преглед и когнитивно тестирање. Код оболелих од Алцхајмерове болести урађен је Мини-Ментал тест (MMSE), Монреалска процена когнитивних функција (MoCA) и Скала за клиничку процену деменције (CDR), док је код недементних испитаника из контролне групе урађена Монреалска процена когнитивних функција (MoCA), као најсензитивнији тест за детекцију благог когнитивног поремећаја.

Ово истраживање је одобрено од стране Етичког одбора ВМА (бр. одлуке 52/2022 од 10.11.2022.г.) и Етичког одбора Медицинског факултета ВМА, Универзитета одбране у Београду (бр. 5719-1 од 16.12.2022.г. бр. одлуке 1/3/2022).

Сви подаци су статистички обрађени у СПСС 20.0 (ИБМ корпорација) софтверском пакету. Изабрани ниво значајности, односно вероватноћа грешке првог типа, износи 0,05.

Дискусија је написана јасно и прегледно, уз упоредни приказ добијених резултата докторске дисертације и података из литературе. Кандидат садржајно и критички сагледава резултате у складу са постојећим сазнањима добијеним анализом података из литературе из области неуродегенеративних обољења, Алцхајмерове болести и неуростероидних хормона. Начин писања дискусије и аргументација показују да др Немања Ненезић суверено влада проблематиком теме докторске тезе. Ово истраживање наглашава значај повезаности Алцхајмерове болести и неуростероидних хормона, како са академског аспекта, тако и у смислу практичне клиничке примене неуростероида у сврху дијагностике и праћења оболелих од Алцхајмерове болести.

Закључци сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада. Они су концизни и правилно изведени.

Литература садржи 260 цитатних извора.

5) Остварени резултати и научни допринос докторске дисертације

Резултати који су остварени у склопу овог истраживања показују да су испитаници мушког пола са деменцијом имали ниже вредности серумског дехидроепиандростерон-сулфата у односу на когнитивно очуване мушкарце.

Такође, регистрован је снижен серумски дехидроепиандростерон-сулфат у групи оболелих од Алцхајмерове болести у односу на контролне испитанике у старосној групи од 65–75 година код оба пола.

Забележено је да је ниво кортизола у серуму је био у просеку значајно већи у групи са деменцијом у односу на когнитивно очувану контролну групу, а такође је примећен и пораст серумског кортизола са годинама старости испитаника у групи оболелих од Алцхајмерове болести.

Однос кортизол/дехидроепиандростерон-сулфат у серуму био је значајно већи у групи са деменцијом код оба пола.

Уочено је да са порастом тежине когнитивног поремећаја долази до смањења нивоа дехидроепиандростерон-сулфата у серуму.

Са дужином трајања болести бележи се прогресивно смањење серумског дехидроепиандростерон-сулфата, што говори у прилог негативне повезаности нивоа дехидроепиандростерон-сулфат и трајања болести.

Мултирегесионом анализом је забележен модел на граници статистичке значајности којим би се варијабилност дехидроепиандростерон-сулфата могла делимично објаснити вредностима кортизола.

Анализа сензитивности показала је да однос кортизол/дехидроепиандростерон-сулфат може делимично предвидети припадност испитаника групи са деменцијом, што указује на потенцијалну употребу овог параметра као додатног биомаркера у дијагностичкој процени код Алцхајмерове болести, нарочито у комбинацији са клиничким и когнитивним показатељима.

Испитаници са деменцијом имали су повишен ниво глукозе у односу на контролну групу, док је пушење је било значајно чешће у контролној групи. Остали коморбидитети и фактори ризика нису показали значајну разлику између група.

Генерално, остварени резултати иду у прилог интегративног модела патогенезе Алцхајмерове болести, где дисбаланс хормона, поремећаји метаболизма и когнитивни поремећај представљају међусобно повезане компоненте, које имају карактеристике узајамног појачања сложеног патофизиолошког процеса.

Научни допринос ове докторске дисертације би се могао сагледати са више аспеката. Са академског аспекта, ово истраживање испитује и резултатима поткрепљује повезаност

Алцхајмерове болести, као неуродегенеративног обољења, са неуростероидним хормонима. Са клиничког аспекта, ова докторска дисертација у одређеном проценту сугерише могућност примене дехидриепиандростерон-сулфата и поготово односа кортизол/дехидроепиандростерон-сулфат као биомаркера у дијагностици, клиничком праћењу и процени ефикасности терапије за Алцхајмерову болест. У склопу терапијског аспекта, ова студија имплицира да су потребна нова истраживања у правцу улоге неуростероида, у првом реду дехидроепиандростерона, као потенцијалног терапијског агенса у Алцхајмеровој болести. Напослетку, са аспекта даљег научног истраживања у овој области, ова докторска теза даје одличан темељ за нове студије у правцу истраживања неуроендокриних маркера у неуродегенеративним обољењима.

6) Објављени радови из докторске дисертације

Nenezic N, Kostic S, Svob Strac D, Grunauer M, Nenezic D, Radosavljevic M, Jancic J, Samardzic J. Dehydroepiandrosterone (DHEA): Pharmacological Effects and Potential Therapeutic Application. Mini Rev Med Chem. 2023;23(8):941-952. doi: 10.2174/1389557522666220919125817. (M22)

Nenezic N, Dragicevic Jeremic J, Rancic N, Dejanovic B, Kostic D, Nenezic D, Safiye T, Alexopoulos C, Kostic S. The Link Between Serum Levels of Dehydroepiandrosterone and Alzheimer's Disease: A Pilot Study in the Serbian Population. Cureus. 2025; 17(10): e94489. doi: 10.7759/cureus.94489. (M22)

7) Подаци о извршеној провери на плагијеризам

Докторску дисертацију је проверила Универзитетска библиотека Универзитета одбране софтверским програмом iThenticate, са резултатом од 0%.

8) Закључак

Кандидат др Немања Ненезић испуњава све услове који обухватају написану докторску дисертацију и објављене радове у којима је први аутор, а који су проистекли из ове тезе и објављени су у часописима категорије M22.

Докторска дисертација „**СЕРУМСКИ НИВО ДЕХИДРОЕПИАНДРОСТЕРОНА (ДХЕА) И АЛЦХАЈМЕРОВА БОЛЕСТ: ПОВЕЗАНОСТ СА ИСПОЉАВАЊЕМ И ТЕЖИНОМ КОГНИТИВНОГ ОШТЕЋЕЊА**“ је урађена у складу са одобреном пријавом и представља оригинално и самостално научно дело из области неурологије и фармакологије. Истраживање је спроведено у складу са етичким принципима и начелима научно-истраживачког рада, а теза је написана студиозно и систематично. Добијени

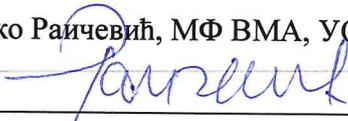
результати дају значајан допринос у сагледавању улоге дехидроепиандростерона у неуродегенеративним болестима, у овом случају конкретно у Алцхајмеровој деменцији. Једним делом сугеришу могућност употребе дехидриепиандростерон-сулфата и поготово односа кортизол/дехидроепиандростеон-сулфат у клиничкој пракси као биомаркера у дијагностици, клиничком праћењу и процени ефекта терапије Алцхајмерове болести. Другим делом ова дисертација имплицира додатна истраживања у циљу примене дехидроепиандростерона као терапијског агенса у неуродегенеративним болестима. Коначно, она пружа јединствену основу за даља истраживања и наглашава потенцијал овог приступа у откривању неуроендокриних маркера.

На основу свега наведеног Комисија закључује да докторска дисертација др Немање Ненезића испуњава све предвиђене критеријуме које захтева академска пракса и да даје значајан допринос проучавању у наведеној области. С обзиром на то да кандидат испуњава све законом предвиђене услове за одбрану докторске дисертације, Комисија једногласно предлаже Одбору за докторске студије и научно-истраживачку делатност Медицинског факултета Војномедицинске Академије Универзитета одбране да извештај прихвати и предложи Наставно-научном већу МФ ВМА УО да овај рад прихвати као завршену докторску дисертацију кандидата др Немање Ненезића и одобри јавну одбрану.

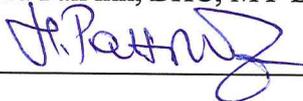
У Београду,

05.03.2026. године

1. пк. проф. др Ранко Раичевић, МФ ВМА, УО – председник комисије



2. ВС проф. др Немања Ранчић, ВНС, МФ ВМА, УО – члан комисије



3. проф. др Јанко Самарцић, Медицински факултет Универзитета у Београду – члан комисије

