

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VII редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 19.06.2020., прихваћен је извештај менторки др Дуње Дракулић и проф. др Надежде Недељковић о урађеној докторској дисертацији **Иване Гушевац Стојановић**, истраживача сарадника Института за нуклеарне науке „Винча“ - Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду, Београд, Република Србија, под насловом **„Регионално специфичан неуропротективан ефекат прогестерона у моделу хипоерфузије мозга пацова“**, и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу:

1. **др Дуња Дракулић**, виши научни сарадник Института за нуклеарне науке „Винча“ - Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду
2. **др Надежда Недељковић**, редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду
3. **др Јелена Мартиновић**, научни сарадник Института за нуклеарне науке „Винча“ - Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Већу подноси следећи

### ИЗВЕШТАЈ

#### Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација **Иване Гушевац Стојановић** под насловом **„Регионално специфичан неуропротективан ефекат прогестерона у моделу хипоерфузије мозга пацова“** садржи следеће делове: Насловну страну на српском и енглеском језику, Страну са подацима о менторима и члану Комисије, Захвалницу, Сажетак докторске дисертације на српском и енглеском језику (Резиме, Кључне речи, Научна област и Ужа научна област), Садржај и текст дисертације по одговарајућим поглављима, као и прилоге - Скраћенице, Биографију аутора, Изјаву о ауторству, Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије дисертације и Изјаву о коришћењу. Докторска дисертација написана је на **100 страна** куцаног текста прореда 1, величине слова 12 пт, садржи **18 слика**, **8 табела**, **250 литературних цитата**, и подељена је у седам поглавља: **УВОД** (12 страна), **ЦИЉ РАДА** (1 страна), **МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДЕ** (15 страна), **РЕЗУЛТАТИ** (17 страна), **ДИСКУСИЈА** (10 страна), **ЗАКЉУЧАК** (3 стране) и **ЛИТЕРАТУРА** (14 страна).

## Полазне основе истраживања обухваћених овом тезом

У пречеаној кори и хипокампусу, стероидни хормон прогестерон остварује ефекте везивањем за два типа унутарћелијских рецептора, PRA и PRB, који се по везивању лиганда конформацијски мењају, одвајају од инхибиторног комплекса са протеинима топлотног стреса, димеризују се и транслоцирају у једро. Активирани рецептори се потом везују за специфичне секвенце у промоторима циљних гена и активирају/утишавају генску експресију. Осим геномских ефеката, прогестерон остварује и не-геномске ефекте, остварујући интеракције са компонентама унутарћелијских сигналних путева, преко алтернативних места везивања на мембрани (мембранских рецептора) и/или преко PRA/PRB који остају у цитосолу. Непосредна активација цитосолних киназа, попут MAPK/Erk или PKB/Akt, посредована прогестероном, може покренути транскрипционо зависне или независне активности овог хормона. Литературни подаци указују да у физиолошким условима прогестерон подстиче развој и одржава нормалну функцију неурона, док у патолошким стањима мозга може испољити заштитни ефекат, поспешујући продукцију неуротрофних фактора раста одговорних за преживљавање неурона и олигодендроцита, ремиелинизацију и побољшавајући когнитивне и моторне способности. Показано је и да прогестерон регулише проток крви кроз мозак тиме што активира ендотелну азот оксид-синтазу (енг. *endothelial nitric oxide synthetase*, eNOS), чиме стимулише настајање азот оксида (NO) који доводи до вазодилатације и очувања крвно-моздане баријере. У оштећеним ћелијама, прогестерон смањује ефекте оксидативног/нитрозативног (OS/NS) стреса снижавајући активност бројних ензима одговорних за производњу реактивних врста укључујући ксантин-оксидазу (енг. *xanthine oxidase*, XOD), оксидацију протеина и липидну пероксидацију. Додатно, овај хормон модулише активности антиоксидативних (АО) ензима, попут супероксид дисмутазе (бакар/цинк-супероксид дисмутаза (CuZnSOD) и манган-супероксид дисмутаза (MnSOD)), каталазе (CAT) и глутатион С-трансферазе (GST) чиме одржава на контролисаном нивоу производњу реактивних врста. Прогестерон доводи и до регулисања нивоа и активности компоненти апоптотске сигнализације тиме што повећава концентрацију анти-апоптотских и смањује нивое про-апоптотских молекула Bcl-2 фамилије, спречава отпуштање цитохрома С (CytC) из митохондрија, активацију каспаза и умирање ћелија.

Цереброваскуларне болести повезују се не само са неуролошким, већ и психолошким поремећајима и симптомима. Цереброваскуларне болести настају услед поремећаја циркулације кад је мождано ткиво недовољно снабдевано кисеоником и хранљивим материјама. Једно од најчешћих је мождана хипоперфузија (МХ) коју одликује умерено смањење протока крви кроз мождане крвне судове, а која се јавља услед неправилности рада срца, урођених срчаних мана, као и атеросклерозе, односно делимичног или потпуног сужења каротидних артерија, и друго. Дуготрајно смањење мождане циркулације испод одређеног нивоа узрокује исхемично стање у мозгу које може бити одговорно за трајна оштећења и смрт неурона, што доводи до бројних неуролошких дефицита укључујући и прогресивно нарушавање когнитивних и моторних способности карактеристичних за старије особе и оболеле од старачке и васкуларне деменције, као и Алцхајмерове болести.

Адекватан третман за овај тип обољења тренутно не постоји, стога се на анималним моделима тестирају ефекти потенцијалних терапеутика који ће ући у преклиничке и клиничке студије. Један од таквих модела представља и модел трајног обостраног подвезивања заједничких каротидних артерија (енг. *permanent bilateral common carotid occlusion*, 2BO) код пацова којим се мождане структуре оштећују у неједнаком степену

услед присуства различитих популација неурона и глијских ћелија, као и њихових функција.

Иако су ефекти које прогестерон остварује на мозгу предмет бројних истраживања дуги низ година, ниједна студија до сада није истражила могуће прогестероном-посредоване регионално-специфичне промене параметара OS/NS, компоненти АО заштите, као и нисходну апоптотску сигнализацију PR у 2ВО моделу код пацова.

## **Анализа докторске дисертације**

Докторска дисертација обухвата седам уобичајених поглавља.

Прво поглавље, **УВОД**, подељено је у *четири целине* и садржи *2 илустрације* и *2 табеле*. У оквиру *прве целине*, кандидаткиња је пружила увид у синтезу прогестерона, механизму његовог деловања, као и о неуробиолошким ефектима третмана у различитим експерименталним моделима, укључујући и исхемичне услове. У *другој целини*, дат је преглед патолошких промена у ћелијама централног нервног система које су уочене након нарушавања мождане циркулације. Осим тога, описани су и типови мождане исхемије и најчешће коришћени животињски модели, као и селективна осетљивост можданих структура на исхемију. У *трећој целини*, концизно је описан могући механизми настанка оштећења ћелија можданог ткива услед OS/NS као једног од узрочника оштећења биомолекула (липида, протеина и ДНК) и немогућности уравнотежења ових промена унутрашњом АО заштитом помоћу ензимских (SOD, CAT, GST) и неензимских компоненти. У *четвртој целини*, описан је феномен апоптотске сигнализације са посебним освртом на улогу протеина Bcl-2 породице, као и CitC, каспазе 3, PARP (ензима који учествује у репарацији оштећене ДНК) и киназа, Erk1/2 и Akt.

У делу **ЦИЉ РАДА**, наведен је и образложен научни циљ докторске дисертације – пружање јаснијег увида у механизме дејства примењеног стероидног хормона у условима трајне МХ код одраслих мужјака пацова Wistar соја, као и испитивање разлика одговора пречеоне коре и хипокампуса. У складу са задатим циљем, кандидаткиња је у докторској дисертацији пратила: 1) когнитивно и локомоторно понашање; 2) потенцијалне промене појединачних параметара OS/NS и компоненти АО заштите у пречеоној кори и хипокампусу; 3) ниво компоненти сигналних путева нисходно од PR активираних OS/NS, као и цитоморфолошке карактеристике и ниво ћелијске смрти у можданим структурама од интереса.

Поглавље **МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДЕ** подељено је у *две целине* у којима су приказане коришћене хемикалије потребне за ове експерименталне поставке (*прва целина*), као и експериментални протоколи и методолошки приступи које је кандидаткиња користила у својим истраживањима (*друга целина*). У *првој целини*, преглед свих хемикалија приказан је у *3 табеле*, док је друга целина подељена на *6 подцелина* и садржи *1 слику*. У *првој подцелини*, детаљно је описана хируршка процедура и дизајн експеримента (експерименталне групе и примењени третман) који су у складу са препорукама Етичког комитета Института за нуклеарне науке „Винча” - Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду. Даље, кандидаткиња описује поступак процене когнитивних и локомоторних функција животиња (*друга подцелина*), начин жртовања и поступак припреме узорака за анализе (*трећа подцелина*). У *четвртој подцелини*, детаљно су приказане примењене биохемијске анализе за: одређивање концентрације протеина по методи Lowry-а модификованој по Markwell-у, одређивање промена параметара OS/NS и АО заштите (укључујући про-оксидативни/анти-оксидативни баланс, метаболите NO применом

методе по Griess-у, продукте узнапредовале оксидативне модификације протеина, продукте липидне пероксидације, активности XOD, супероксид дисмутазе (укупне, MnSOD и CuZnSOD), CAT и GST), као и процену нивоа протеина применом Western blot анализе и гена помоћу квантитативног PCR у реалном времену, али и анализу фрагментисаности ћелијске ДНК применом дифениламин методе. У **петој подцелини** је описан поступак бојења помоћу Fluoro-Jade C и тионина. На крају овог поглавља, у оквиру **шесте подцелине**, назначена је статистичка анализа коришћена при обради добијених експерименталних резултата.

Поглавље **РЕЗУЛТАТИ**, написано на 17 страна, подељено је у **три целине**, а добијени резултати су представљени на **13 слика** и у **3 табеле**. Сумирано, резултати указују да седмодневни третман прогестероном у стању трајне МХ:

- 1) враћа когнитивне и моторне способности на контролне вредности;
- 2) испољава регионално-специфичне ефекте на испитиване параметре OS/NS и компоненте АО заштите, с тим да се не мења ниво, већ каталитичка ефикасност испитиваних ензима;
- 3) враћа нарушен ниво апоптотских молекула на контролне вредности, тако што у обе мождане структуре доводи до: повећања односа Bcl-2/Bax протеина у цитосолној и митохондријској фракцији, смањује експресију CitC, као и садржај зимогена каспазе 3 и сечене каспазе 3 у цитосолној фракцији. Експресија целовитог и сеченог PARP протеина у цитосолу и нуклеосолу показује сличан тренд промена, осим за PARP молекулске масе од 116 kDa у цитосолу пречеоне коре, који је у обе МХ групе био непромењен у односу на контроле. Анализа експресије гена указује да је третман прогестероном у стању трајне МХ у пречеоној кори вратио на контролне вредности ниво иРНК за све испитиване апоптотске гене осим за *PARP*, док су у хипокампусу нивои *каспазе 3* и *PARP* враћени на контролну вредност, а *Bcl-2* и *Bax* су били промењени, али нису достигли контролни ниво. Регион-специфични ефекат показан је и приликом анализе нивоа Erk1/2, Akt, eNOS и NO. Наиме, у пречеоној кори третман прогестероном у стању МХ, вратио је снижене нивое Erk1/2, Akt, NO и серинске изоформе eNOS и на контролни ниво. У хипокампусу, МХ-посредовано смањење нивоа p-Akt/t-Akt враћено је на контролни ниво након третмана хормоном, док је p-Erk1/2/t-Erk1/2 био статистички значајно промењен само након апликације прогестерона. Паралелно, нису детектоване промене нивоа обе изучаване изоформе eNOS у обе МХ групе, док је ниво NO био повишен. У обе мождане структуре, имуноблот анализом заступљености протеина PRA и PRB, детектован је сличан тренд промена испитиваних молекула. Имунохистолошке методе указале су на смањење количине неуродегенеративних промена које се поклапају са покретањем анти-апоптотске сигнализације у обе мождане структуре, што је праћено и статистички значајним смањењем нивоа фрагментације ДНК у пречеоној кори, али не и у хипокампусу.

У поглављу **ДИСКУСИЈА**, које је подељено у **3 целине**, критички су анализирани представљени експериментални резултати и интерпретирани су у складу са релевантним литературним подацима. Ова докторска дисертација, осврћући се на ћелијску сигнализацију која може бити одговорна за уочене ефекте, обезбеђује нова сазнања о регионално-специфичном одговору мозга пацова након седмодневног третмана прогестероном у стању трајне МХ. У оквиру **прве целине**, на основу добијених резултата испитиваних параметара OS/NS, као и АО заштите, дискутује се о регионално-специфичним променама оксидативне/анти-оксидативне равнотеже. Кандидаткиња истиче да су подаци о промени нивоа PAB (про-/анти-оксидативни баланс), којим се истовремено детектује нарушавање равнотеже између оксиданата и

анти-оксиданата, тренутно једини литературни подаци који указују на способност прогестерона да одржи про-/анти-оксидативну равнотежу, макар у пречеоној кори, док уочена повишена вредност у хипокампусу сугерише да је ова можда структура и даље изложена дејству OS. Дискутујући о добијеним резултатима за ХОД, у складу са литературним подацима, претпоставља да је неки други ензим одговоран за настанак реактивних врста у пречеоној кори, док у хипокампусу, с једне стране, овај ензим самостално или заједно са другим про-оксидативним ензимима, може допринети појави оксидативног миљеа који, иако смањен, није достигао контролни ниво седмодневним третманом прогестероном. Уочено повећање активности, с друге стране, повезује са испољавањем његових АО карактеристика којима он доприноси појачаном интензитету биохемијске одбране ћелија и уклањању реактивних врста које настају његовим радом. С обзиром на дуалну природу ХОД у хипокампусу, кандидаткиња предлаже да се ураде додатне анализе којима би се дефинисала његова тачна улога у задатим експерименталним условима. Даље су разматране промене нивоа NO које указују на разлику одговора међу структурама, а које могу проистећи из разлике њиховог ћелијског метаболизма и неуротрансмитерског профила, као и из чињенице да NO може испољити дуалну природу. Кандидаткиња наводи да баланс између протективних и штетних својстава NO зависи од количине и трајања његове производње, али и изоформе NOS која га производи, локализације те изоформе у ћелији и места фосфорилације. У складу са литературним подацима, дискутује и о добијеним резултатима нивоа продуката липидне пероксидације у стању трајне МХ након третмана прогестероном, наводећи да, иако прогестерон нема карактеристичну хемијску структуру анти-оксиданта, висок ниво овог хормона може бити одговоран за смањење нивоа оштећења изазваних слободним радикалима и продуктима липидне пероксидације у пречеоној кори. У хипокампусу, добијене резултате повезује са претходно публикованим подацима који сведоче не само о одсуству ефекта прогестерона, него и негативном утицају овог хормона у условима повећаног нивоа OS/NS. Осим тога, истиче да представљени резултати за ниво продуката узнапредовале оксидативне модификације протеина (АОРР) значајно доприносе разумевању ефеката терапије прогестероном у стању МХ, будући да ови подаци оскудују у светској литератури. У даљем тексту, кандидаткиња даје осврт на регионално-специфичне промене активности компоненти АО заштите и повезује их са литературним подацима који указују да рН сензитивни ензими лако подлежу променама активног места у стању OS/NS, као и да њихове активности могу бити регулисане стероидним хормонима чиме се интензивира биохемијска одбрана и сакупљање прекомерно продукованих реактивних врста кисеоника у пречеоној кори, односно реактивних врста кисеоника, али и азота у хипокампусу. Осим тога, истиче да нису примећене промене протеинске експресије испитиваних компоненти АО заштите, што објашњава да се у задатим експерименталним условима не јавља њихова *de novo* синтеза, већ да третман прогестероном у стању трајне МХ испољава не-геномско деловање, тако што модулише активно место ових ензима. На самом крају ове целине, кандидаткиња коментарише одсуство ДНК фрагментације у пречеоној кори, док непотпуну ефикасност примењеног хормона у хипокампусу с једне стране објашњава повећаним интензитетом OS/NS са којима се ова структура бори повећањем активности компоненти АО заштите, док, с друге стране, овај резултат повезује и са експресијом сечене каспазе 3, и осталих испитиваних апоптотских молекула и истиче да фрагментација ДНК у задатим експерименталним условима нема већи значај за ћелију.

Анализа ефеката третмана прогестероном у стању трајне МХ на генску, али и протеинску експресију у различитим субћелијским фракцијама пречеоне коре и хипокампуса, обрађена у *другој целини* поглавља **ДИСКУСИЈА**, указује да овај

потентни полни хормон може модулисати експресију испитиваних про- и анти-апоптотских молекула нисходно од PR. Представљени резултати су дискутовани у односу на постојеће литературне податке и указују на активацију, односно супресију транскрипције испитиваних гена у стању МХ у присуству прогестерона, која се одвија регулацијом активности PR. Осим тога, кандидаткиња предлаже да се позитивни ефекат третмана може приписати и не-геномском механизму дејстава овог хормона путем нисходне регулације Akt/Erk/eNOS/NO сигналног пута заједно са модулацијом експресије и/или активације анти- и про-апоптотских молекула митохондријског пута. У *трећој целини* кандидаткиња истиче је да је третман прогестероном успео да врати морфологију на „нормално“ стање, док су умируће ћелије биле једва приметне у обе мождане структуре, што је праћено побољшањем когнитивних и локомоторних способности са претпоставком да је овакав ефекат постигнут ангажовањем PR и/или других рецептора и активношћу њихових нисходних молекула, укључујући компоненте Akt/Erk/eNOS/NO сигналног пута. На самом крају овог поглавља, кандидаткиња критички разматра и ограничења експерименталне поставке, која укључују одсуство лажно оперисане групе третиране прогестероном и процене степена укључености појединачних компоненти испитиваног сигналног пута, као и ангажованости других рецептора осим PR, и друго.

У поглављу **Закључак** концизно су сумирани појединачни закључци на основу добијених резултата. Дат је и општи закључак који се односи на регионално-специфичне неуропротективне молекулске механизме дејства прогестерона у стању трајне МХ. На основу интерпретираних резултата и прегледа литературе, кандидаткиња истиче да уочени ефекти деловања прогестерона могу имати потенцијални клинички значај и предлаже нова испитивања у којима би се пратили регионално-специфични одговори различитих можданих структура када би се прогестерон аплицирао самостално дуже време/у већој дози/другачијем виду апликације или/и у комбинацији са другим агенсима.

У поглављу **Литература**, дата је листа од 250 библиографских јединица. Приказане научне публикације се односе на области које су од значаја за урађену дисертацију и цитиране су адекватно, тако да доприносе објашњењу и афирмацији добијених резултата.

### **Оцена извештаја о провери оригиналности докторске дисертације**

Докторска дисертација кандидаткиње **Иване Гушевац Стојановић**, број индекса Б3039/2012, послата је **12.06.2020.** на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности менторке су добиле **02.07.2020.**

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „**Регионално специфичан неуропротективан ефекат прогестерона у моделу хиперперфузије мозга пацова**“, ауторке Иване Гушевац Стојановић, утврђено је подударане текста од **12%** уз искључена преклапања цитата и библиографских података о коришћеној литератури. Приликом анализе резултата провере оригиналности нису узети у обзир претходно публиковани резултати докторандових истраживања. Степен подударности последица је мањкавости софтвера (неадекватно искључивање библиографских података о коришћеној литератури), као и личних имена, предходно публикованих резултата у вези са темом дисертације, општих места, термина и података, што је у складу са чланом 9. Правилника.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, изјављујемо да извештај указује на оригиналност докторске дисертације „Регионално специфичан неуропротективан ефекат прогестерона у моделу хиперперфузије мозга пацова”, ауторке Иване Гушевац Стојановић, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

## Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

### Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. M21 Stanojlović M, **Guševac Stojanović I<sup>1</sup>**, Zarić M, Martinović J, Mitrović N, Grković I, Drakulić D. Progesterone Protects Prefrontal Cortex in Rat Model of Permanent Bilateral Common Carotid Occlusion via Progesterone Receptors and Akt/Erk/eNOS. Cellular and Molecular Neurobiology, 2019, doi 10.1007/s10571-019-00777-2. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00777-2>
2. M22 Stanojlović M, **Guševac I**, Grković I, Zlatković J, Mitrović N, Zarić M, Horvat A, Drakulić D. Effects of chronic cerebral hypoperfusion and low-dose progesterone treatment on apoptotic processes, expression and subcellular localization of key elements within Akt and Erk signaling pathways in rat hippocampus. Neuroscience, 2015, 311:308-321. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.10.040>

### Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. M33 **Gusevac Stojanovic I**, Drakulic D, Stanojlovic M, Grkovic I, Martinovic J, Mitrovic N, Zarić M, Veljkovic F, Horvat A. Progesterone upregulates activity and protein expression of ecto-5'-nucleotidase in ischemic brain of male Wistar rats. 13th International Conference on fundamental and applied aspects of physical chemistry. Belgrade, Republic of Serbia. September 26-30, 2016. Proceedings, volume I, pp 455-458
2. M34 **Guševac Stojanović I**, Tatalović N, Zarić M, Martinović J, Mitrović N, Blagojević D, Grković I, Drakulić D. Does progesterone exert antioxidative effect in the hippocampus of hypoperfused rats? SiNAPSA Neuroscience Conference '19, Ljubljana, Slovenia, September 20-22, 2019, Abstract book MOL. 11
3. M34 **Guševac Stojanović I**, Zarić M, Martinović J, Mitrović N, Grković I, Drakulić D. Progesterone exerts anti-oxidative features in rat model of permanent occlusion of common carotid arteries. 4th Congress Challenges in redox biology, Serbian Society for Mitochondrial and Free Radical Physiology. Belgrade, Republic of Serbia. September 28-30, 2018. Book of abstracts, P17
4. M34 **Gusevac I**, Tatalovic N, Zarić M, Martinovic J, Mitrovic N, Blagojevic D, Grkovic I, Drakulic D. Progesterone downscales oxidative stress and boosts antioxidant defense capacity in rat model of permanent common carotid artery occlusion. 11th FENS Forum of neuroscience. Berlin, Germany. July 7-11, 2018. Abstract 1971/C095
5. M34 **Guševac Stojanović I**, Stanojlović M, Grković I, Martinović J, Mitrović N, Zarić M, Drakulić D. NFκB downregulation governs cortical apoptotic response in early stage of mild brain ischemia in male rats. 7th Congress of Serbian Neuroscience Society with International Participation. Serbian Neuroscience Society. Belgrade,

---

<sup>1</sup> Једнаки допринос аутора Станојловић М и Гушевац Стојановић И.

- Republic of Serbia. October 25-27, 2017. Book of abstracts, p 56
6. M34 Stanojlović M, **Guševac I**, Grković I, Zlatković J, Mitrović N, Zarić M, Horvat A, Drakulić D. Repeated low-dose progesterone treatment modulates expression of apoptotic elements within Akt and Erk signalling pathways in subcellular specific manner in rat hippocampus following chronic cerebral hypoperfusion SiNAPSA Neuroscience Conference. Ljubljana, Slovenia. May 15-17, 2015. Book of abstracts, MOL08, P68



## Мишљење и предлог Комисије

На основу анализе докторске дисертације кандидаткиње Иване Гушевац Стојановић, под насловом „Регионално специфичан неуропротективан ефекат прогестерона у моделу хипоерфузије мозга пацова“, Комисија закључује да резултати представљају оригиналан допринос у разумевању молекулских механизма деловања прогестерона на ћелијску сигнализацију у мозгу одраслих пацова у стању трајне мождане хипоерфузије. Имајући у виду примену овог потентног полног хормона у хуманој медицини, добијени резултати поред фундаменталног, имају и клинички значај.

Чланови Комисије истичу да је кандидаткиња показала висок степен самосталности током израде докторске дисертације, као и да је на адекватан начин применила методе и приступе, али и интерпретирала добијене резултате у контексту постојеће литературе, што је допринело публикавању резултата ове тезе у релевантним међународним часописима. Поред публикација насталих израдом докторске дисертације, истичемо да је кандидаткиња у оквиру уже области истраживања, публиковала још осам радова у међународним часописима и бројна саопштења на међународним и домаћим скуповима.

На основу увида у истраживања и постигнуте резултате, Комисија закључује да су задаци постављени у циљу и програму, који су усвојени приликом прихватања теме за израду докторске дисертације, испуњени и има задовољство да предложи Наставно-научном већу Биолошког факултета, Универзитета у Београду, да прихвати позитивну оцену докторске дисертације **Иване Гушевац Стојановић** под насловом „**Регионално специфичан неуропротективан ефекат прогестерона у моделу хипоерфузије мозга пацова**“, и омогући кандидаткињи јавну одбрану рада.

У Београду, 09.07.2020.

**КОМИСИЈА:**

---

др Дуња Дракулић, виши научни сарадник,  
Института за нуклеарне науке „Винча” -  
Института од националног значаја за Републику Србију  
Универзитета у Београду

---

др Надежда Недељковић, редовни професор,  
Биолошког факултета  
Универзитета у Београду

---

др Јелена Мартиновић, научни сарадник,  
Института за нуклеарне науке „Винча” -  
Института од националног значаја за Републику Србију  
Универзитета у Београду