

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ФАКУЛТЕТА ЗА ФИЗИЧКУ ХЕМИЈУ

**Предмет:** Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидаткиње Ане Станојевић, мастер физикохемичара

На XI редовној седници Наставно-научног већа Факултета за физичку хемију Универзитета у Београду, одржаној 11.09.2017. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидаткиње Ане Станојевић, мастер физикохемичара, под насловом:

### **„МОДЕЛИРАЊЕ МЕХАНИЗМА УТИЦАЈА ЕТАНОЛА НА НЕЛИНЕАРНА ДИНАМИЧКА СТАЊА ХИПОТАЛАМО-ХИПОФИЗНО-АДРЕНАЛНОГ СИСТЕМА“**

Израда докторске дисертације под наведеним насловом одобрена је на VIII редовној седници Наставно-научног већа, одржаној 12.05.2016. (број одлуке: 590). На основу те одлуке, Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је, на својој XXVII седници одржаној 26.05.2016. године, дало сагласност на предлог теме докторске дисертације.

На основу прегледа и анализе докторске дисертације кандидата, подносимо Наставно-научном већу следећи

## **ИЗВЕШТАЈ**

### **А. Приказ садржаја дисертације**

Докторска дисертација кандидаткиње мастер физикохемичара Ане Станојевић је написана на 154 стране, а у складу са Упутством за обликовање докторске дисертације Универзитета у Београду. Састоји се из следећих делова: Увод (35 страна), Циљ докторске дисертације (1 страна), Методе (3 стране), Резултати (72 стране), Дискусија (13 страна), Закључак (2 стране), Литература (20 страна; обухвата 193 референце), Биографија аутора (1 страна) са научним доприносом кандидата у виду списка радова проистеклих из докторске дисертације (2 стране). Дисертација садржи и прилоге прописане правилима Универзитета о подношењу докторске дисертације на одобравање (5 страна).

Дисертација садржи 51 слику (7 слика из постојеће литературе; 44 слике представљају властите резултате) и 24 табеле (9 је састављено на основу података из постојеће литературе; 15 са властитим резултатима).

У поглављу *Увод* су уведени и дефинисани термини потребни за разумевање проблематике обухваћене темом докторске дисертације. У оквиру овог поглавља прво су дефинисани појмови неравнотежних система, динамичких стања, самоорганизације и осцилаторности. Затим је дат опис хипоталамо-хипофизно-адrenalног (ХПА, од енгл. *hypothalamic-pituitary-adrenal*) система, описане су биолошке функције кортизола и алдостерона, стероидних хормона који настају у оквиру ХПА система (осе); описано је функционисање повратне спреге у ХПА систему, као и његова осцилаторна динамика. Након тога, приказана је биосинтеза стероидних хормона из њиховог прекурсора холестерола, са посебним нагласком на синтезу кортизола и алдостерона. Затим су изложена досадашња сазнања о деловању етанола на ХПА систем, као и сазнања о интеракцији етанола и

циркадијалног (дневног) ритма. На крају, приказани су до сада предложени модели ХПА система, са посебним нагласком на стехиометријске моделе и њихове основне особине.

У поглављу *Циљ докторске дисертације* концизно је дефинисан циљ докторске дисертације. Основни циљ ове докторске дисертације је био надоградња и адаптација постојећег математичког модела ХПА осе како би се описао ефекат етанола на њену активност.

У поглављу *Методe* описане су методе нумеричких симулација и приказани почетни услови (вредности константи брзина и почетних концентрација хемијских врста) који су коришћени у нумеричким симулацијама у оквиру ове дисертације.

У оквиру поглавља *Резултати* представљено је како се основни стехиометријски модел ХПА осе, претходно описан у оквиру *Увода*, може проширити како би се узео у обзир и утицај етанола на ХПА осу, затим су уведени холестеролски пулсеви асиметричне расподеле како би се описао утицај холестерола унетог путем хране на ХПА осу, а затим је размотрено и удружено дејство етанола и холестерола унетог путем хране на осцилаторну динамику ХПА осе. Са циљем да концентрација адренкортикотропног хормона буде у референтном физиолошком опсегу (што није случај у основном моделу), модел је даље проширен увођењем проопиомеланокортина и његових деривата, као и ијег механизма стероидогенезе. Онда је испитано како се такав модел понаша под дејством етанола. Даље, модел је додатно проширен тако да детаљно обухвати све најважније кораке у процесу стероидогенезе, што је довело до увођења нових хемијских врста и њихових међусобних веза у моделу. Затим је испитан утицај етанола на тај модел, као и понашање модела у случају отежаног или онемогућеног избацивања етанола из организма. Након тога су приказани резултати моделирања интеракције циркадијалног ритма, ХПА осе и етанола, као и резултати моделирања утицаја тестостерона на одзив ХПА осе на етанол.

Поглавље *Дискусија* интерпретира резултате у контексту циља ове докторске дисертације; и пореди резултате добијене нумеричким симулацијама утицаја етанола на динамику ХПА система са експерименталним резултатима који се могу пронаћи у литератури.

У поглављу *Закључак* сумирани су сви закључци изведени на основу резултата приказаних у докторској дисертацији.

У поглављу *Литература* су наведене цитиране референце по редоследу појављивања у тексту.

## **Б. Опис резултата дисертације**

Резултати дисертације састоје се из шест главних делова. У њима су редом приказани: стехиометријски модел механизма утицаја етанола на нелинеарна динамичка стања ХПА система који садржи 19 реакција и 7 динамичких променљивих (тј. 7 хемијских врста); моделирање пертурбација ХПА осе спољним холестеролским пулсевима коначног трајања и асиметричног концентрационог профила; стехиометријски модел механизма утицаја етанола на нелинеарна динамичка стања ХПА система који садржи 26 реакција и 13 динамичких променљивих; стехиометријски модел механизма утицаја етанола на нелинеарна динамичка стања ХПА система који садржи 34 реакције и 19 динамичких променљивих; нумеричке симулације интеракција циркадијалног ритма, ХПА система и етанола; и нумеричке симулације утицаја тестостерона на одзив ХПА осе на етанол.

Резултати нумеричких симулација су показали да је могуће успешно проширити основни стехиометријски модел ХПА система који садржи 13 реакција и 5 динамичких променљивих, у циљу моделирања механизма утицаја етанола на нелинеарну динамику ХПА система. Коришћене су нумеричке симулације како би се испитао утицај етанола на сложене дневне и унутардневне осцилације у концентрацији кортизола. Суштински одговор модела на акутне и хроничне пертурбације етанолом је исти у случају да се анализира

стехиометријски модел са 19 реакција и 7 динамичких променљивих, у случају када се анализира стехиометријски модел са 26 реакција и 13 динамичких променљивих, као и у случају када посматрамо стехиометријски модел са 34 реакције и 19 динамичких променљивих. У сва три модела, спрезање дневне функције са системом диференцијалних једначина омогућава успешну симулацију и ултрадијалних (унутардневних) и циркадијалних (дневних) осцилација, опонашајући на тај начин дневне варијације у концентрацији хормона ХПА осе.

Сва три стехиометријска модела која су развијена и анализирана у дисертацији успешно симулирају фазни помак између адренкортикотропног хормона и кортизола, као и „обрнут У одговор“ ХПА осе на глукокортикоиде, показујући да високе и ниске концентрације глукокортикоида имају супротне физиолошке ефекте у односу на средње концентрације. Односно, када је концентрација кортизола изнад или испод физиолошки референтног опсега, унутардневне осцилације кортизола ишчезавају.

Стехиометријски модел са 19 реакција не садржи проопиомеланокортин и његове деривате (бета-ендорфин, бета-липотропин и меланоцито-стимулирајући хормон-бета) као динамичке променљиве, док су ове четири врсте уведене као динамичке променљиве у стехиометријским моделима са 26 и 34 реакције. Увођење ових хемијских врста у модел је изузетно значајно како би концентрација адренкортикотропног хормона била у референтном физиолошком опсегу. Наиме, концентрације свих хемијских врста добијене нумеричким симулацијама на бази предложених модела су у референтном физиолошком опсегу, осим концентрације адренкортикотропног хормона у стехиометријском моделу са 19 реакција.

Моделирање механизма утицаја етанола на нелинеарна динамичка стања хипоталамо-хипофизно-адреналног система указује на то да етанол мења динамичку регулацију активности ХПА осе тако што утиче на амплитуде унутардневних осцилација хормона ХПА осе. Величина амплитуде унутардневних осцилација кортизола одређује праг осетљивости система на стрес. Ови ефекти су сложени. Акутна пертурбација система етанолом може да смањи, не промени, или повећа амплитуде унутардневних осцилација кортизола, зависно од интензитета пертурбације, као и фазе унутардневне и дневне осцилације у којој се пертурбација одиграва. Овакво понашање нуди потенцијално објашњење за контрадикторне експерименталне резултате. Хронично излагање етанолу квалитативно мења динамику ХПА осе, односно и амплитуду и фреквенцију унутардневних осцилација кортизола, док токсични нивои етанола гасе механизам динамичке регулације.

Резултати нумеричких симулација на бази стехиометријског модела од 34 реакције показују да је спрезање између централног циркадијалног сата и ХПА осе важан параметер који дефинише не само активност ХПА осе, већ и њен одговор на етанол.

У циљу испитивања утицаја тестостерона на одзив ХПА осе на етанол, стехиометријски модел од 34 реакције је додатно проширен са још две реакције. Једна од њих сажето описује биосинтезу тестостерона у оквиру хипоталамо-хипофизно-гонадног система и његов долазак циркулацијом до ХПА система; док друга приказује узајамни инхибиторни утицај тестостерона на лучење кортикотропин-ослобађајућег хормона. Нумеричке симулације на бази овако проширеног модела су показале да разлике у нивоу тестостерона условљавају појаву разлика у амплитуди унутардневних осцилација глукокортикоидних хормона, што за последицу има различит одговор ХПА осе како на етанол, тако и на стрес.

## **В. Упоредна анализа резултата дисертације са подацима из литературе**

Први покушај да се математички опише активност ХПА осе, односно динамика промене концентрације ХПА хормона у крви датира још из 1984. године [Dempsher DP, Gann DS, Phair RD. *A mechanistic model of ACTH-stimulated cortisol secretion*. American Journal of

Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 1984 Apr 1;246(4):R587-96], a до данас је предложено више модела који се баве овом темом {[Gonzalez-Heydrich J, Steingard RJ, Putnam F, Beardslee W, Kohane IS. *Using 'off the shelf', computer programs to mine additional insights from published data: diurnal variation in potency of ACTH stimulation of cortisol secretion revealed.* Computer methods and programs in biomedicine. 1999 Mar 31;58(3):227-38.] [Chakraborty A, Krzyzanski W, Jusko WJ. *Mathematical modeling of circadian cortisol concentrations using indirect response models: comparison of several methods.* Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics. 1999 Feb 1;27(1):23-43.] [Dokoumetzidis A, Iliadis A, Macheras P. *Nonlinear dynamics in clinical pharmacology: the paradigm of cortisol secretion and suppression.* British journal of clinical pharmacology. 2002 Jul 1;54(1):21-9.] [Peters A, Conrad M, Hubold C, Schweiger U, Fischer B, Fehm HL. *The principle of homeostasis in the hypothalamus-pituitary-adrenal system: new insight from positive feedback.* American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2007 Jul 1;293(1):R83-98.] [Conrad M, Hubold C, Fischer B, Peters A. *Modeling the hypothalamus-pituitary-adrenal system: homeostasis by interacting positive and negative feedback.* Journal of biological physics. 2009 May 1;35(2):149-62.] [Lenbury Y, Pacheenburawana P. *Modelling fluctuation phenomena in the plasma cortisol secretion system in normal man.* Biosystems. 1991 Jan 1;26(2):117-25.] [Gonzalez-Heydrich J, Steingard RJ, Kohane I. *A computer simulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis.* Eighteenth Annual Proceedings of the Symposium for Computer Applications in Medical Care (SCAMC). 1994; 1010.] [Bairagi N, Chatterjee S, Chattopadhyay J. *Variability in the secretion of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin hormone and cortisol and understandability of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis dynamics—a mathematical study based on clinical evidence.* Mathematical Medicine and Biology. 2008 Mar 14.] [McAuley MT, Kenny RA, Kirkwood TB, Wilkinson DJ, Jones JJ, Miller VM. *A mathematical model of aging-related and cortisol induced hippocampal dysfunction.* BMC neuroscience. 2009 Mar 25;10(1):26.] [Walker JJ, Terry JR, Lightman SL. *Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.* Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences. 2010 Jun 7;277(1688):1627-33.] [Gupta S, Aslakson E, Gurbaxani BM, Vernon SD. *Inclusion of the glucocorticoid receptor in a hypothalamic pituitary adrenal axis model reveals bistability.* Theoretical Biology and Medical Modelling. 2007 Feb 14;4(1):8.] [Sriram K, Rodriguez-Fernandez M, Doyle III FJ. *Modeling cortisol dynamics in the neuro-endocrine axis distinguishes normal, depression, and post-traumatic stress disorder (PTSD) in humans.* PLoS Comput Biol. 2012 Feb 16;8(2):e1002379.] [Yi-Wei L, Zhi-Hong H, Peng JH, Liu BZ. *A dynamical model for the pulsatile secretion of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis.* Mathematical and computer modelling. 1999 Feb 1;29(4):103-10.] [Kyrylov V, Severyanova LA, Vieira A. *Modeling robust oscillatory behavior of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.* IEEE transactions on biomedical engineering. 2005 Dec;52(12):1977-83.] [Meyer-Hermann M, Figge MT, Straub RH. *Mathematical modeling of the circadian rhythm of key neuroendocrine-immune system players in rheumatoid arthritis: A systems biology approach.* Arthritis & Rheumatism. 2009 Sep 1;60(9):2585-94.] [Breen MS, Breen M, Terasaki N, Yamazaki M, Conolly RB. *Computational model of steroidogenesis in human H295R cells to predict biochemical response to endocrine-active chemicals: model development for metyrapone.* Environmental health perspectives. 2010 Feb 1;118(2):265.] [Breen M, Breen MS, Terasaki N, Yamazaki M, Lloyd AL, Conolly RB. *Mechanistic computational model of steroidogenesis in H295R cells: role of oxysterols and cell proliferation to improve predictability of biochemical response to endocrine active chemical-metyrapone.* Toxicological Sciences. 2011 Jul 1; 123:80-93]}. Потреба за детаљним разумевањем динамичког спрезања биохемијских процеса, односно како се у времену мењају интеракције између саставних делова ХПА осе – хипоталамуса, хипофизе и коре надбубрежних жлезда, велика је, јер је активност ХПА осе нарушена у низу метаболичких и неуропсихијатријских обољења.

Као што је речено, до данас је предложено више модела за описивање динамике ХПА осе, али су они нестехиометријски. То значи да се базирају на скупу диференцијалних

једначина са накнадно додатим нелинеарним члановима који уводе нелинеарност у модел без физичкохемијског образложења. Код стехиометријских модела, брзине биохемијских интеракција логично следе из предложеног реакционог механизма и систем диференцијалних једначина који описују динамику система се изводи на основу закона о дејству маса. У првом строго стехиометријском моделу ХПА осе [Jelić S, Čupić Ž, Kolar-Anić Lj. *Mathematical modeling of the hypothalamic–pituitary–adrenal system activity*. *Mathematical biosciences*. 2005 Oct 31;197(2):173-87.], са само четири променљиве, предложен је механизам који описује унутардневне осцилације, тако да се систем диференцијалних једначина које описују унутардневну динамику система изводи на основу закона о дејству маса. Предложени модел описује и интеракције унутардневних осцилација са дневном динамиком која је под јаким утицајем спољњих фактора. Предложени модел је касније допуњаван новим врстама и новим реакцијама [Marković VM, Čupić Ž, Maćešić S, Stanojević A, Vukojević V, Kolar-Anić Lj. *Modelling cholesterol effects on the dynamics of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis*. *Mathematical Medicine and Biology*. 2016; 33: 1-28.]. Даљи развој управо тог модела довео је и до настанка стехиометријских модела који описују механизам утицаја етанола на нелинеарна динамичка стања ХПА система, и који су развијени и анализирани у овој докторској дисертацији.

Како би експериментално био проучен механизам деловања етанола на ХПА осу, неопходно је да динамика ХПА осе буде праћена са временском резолуцијом која је довољно велика да се могу уочити унутардневне осцилације. У експерименталним и клиничким истраживањима се нивои кортизола обично мере једном или свега неколико пута током дана. Унутардневне осцилације кортизола се не прате рутински јер би то захтевало узимање узорака на сваких десетак минута, што је стресно за пацијенте и/или за експерименталне животиње. Стога, постоји свега неколико експерименталних истраживања у којима су унутардневне осцилације концентрације хормона ХПА осе систематски праћене са високом временском резолуцијом [Carnes M, Kalin NH, Lent SJ, Barksdale CM, Brownfield MS. *Pulsatile ACTH secretion: variation with time of day and relationship to cortisol*. *Peptides*. 1988 Apr 30;9(2):325-31.] [Gronfier C, Brandenberger G. *Ultradian rhythms in pituitary and adrenal hormones: their relations to sleep*. *Sleep medicine reviews*. 1998 Feb 28;2(1):17-29.] [Charloux A, Gronfier C, Lonsdorfer-Wolf E, Piquard F, Brandenberger G. *Aldosterone release during the sleep-wake cycle in humans*. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1999 Jan 1;276(1):E43-9.] [Schulz P, Curtin F, Steimer T. *Individuality and stability of nocturnal secretion patterns for eight hormones in healthy young men*. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2007 Sep;9(3):343.] [Beaven CM, Ingram JR, Gill ND, Hopkins WG. *Ultradian rhythmicity and induced changes in salivary testosterone*. *European journal of applied physiology*. 2010 Sep 1;110(2):405-13.] [Lightman SL, Conway-Campbell BL. *The crucial role of pulsatile activity of the HPA axis for continuous dynamic equilibration*. *Nature Reviews Neuroscience*. 2010 Oct 1;11(10):710-8.] [Conway-Campbell BL, Pooley JR, Hager GL, Lightman SL. *Molecular dynamics of ultradian glucocorticoid receptor action*. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012 Jan 30;348(2):383-93.] [Bhake RC, Leendertz JA, Linthorst AC, Lightman SL. *Automated 24-hours sampling of subcutaneous tissue free cortisol in humans*. *Journal of medical engineering & technology*. 2013 Apr 1;37(3):180-4.]. Недавни напредак у развоју инструментације која ће омогућити брзо узорковање [Bhake RC, Leendertz JA, Linthorst AC, Lightman SL. *Automated 24-hours sampling of subcutaneous tissue free cortisol in humans*. *Journal of medical engineering & technology*. 2013 Apr 1;37(3):180-4.] и брзу квантитативну анализу хормона ХПА осе [Tahara Y, Huang Z, Kiritoshi T, Onodera T, Toko K. *Development of indirect competitive immuno-assay method using SPR detection for rapid and highly sensitive measurement of salivary cortisol levels*. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2014;2.], у будућности ће омогућити детаљну карактеризацију динамике ХПА осе. У овом тренутку, можемо се ослонити на емпиријске студије у којима је недвосмислено уочен контрадикторни одговор ХПА осе на етанол: повећање нивоа кортизола код неалкохоличара са ниским нивоом

алкохола у крви [Jenkins JS, Connolly J. *Adrenocortical response to ethanol in man*. British medical journal. 1968 Jun 29;2(5608):804.], али и неодговарање ХПА осе на етанол [Inder WJ, Joyce PR, Wells JE, Evans MJ, Ellis MJ, Mattioli L, Donald RA. *The acute effects of oral ethanol on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in normal human subjects*. Clinical endocrinology. 1995 Jan 1;42(1):65-71]. Ови резултати су само на први поглед противречни. Заправо, они заиста указују на сложен одговор ХПА осе на етанол. Кратко губљење унутардневних осцилација одражава тренутни, али краткотрајни губитак унутардневне регулације. Код модела представљених у овој дисертацији, ова појава је конзистентна са привремено погоршаним одговором ХПА осе на стрес: пошто амплитуда унутардневних осцилација постане мала до ишчезавања, праг толеранције на стрес је умерен ка мањим вредностима, и стрес који би у физиолошким условима изазвао занемарљиву промену у динамици ХПА осе, сада ће изазвати знатно израженији ефекат. Обрнуто, повећање унутардневних амплитуда доводи до ниже осетљивости на спољње стимулансе.

Иако није лако повезати резултате нумеричких симулација са бихејвиоралним истраживањима (истраживања базирана на посматрању понашања испитаника), постоје студије тог типа у којима је проучавана сложена веза између алкохола и стреса. Прегледни прикази ових студија које приказују наизглед неконзистентне резултате могу се наћи у ревијским радовима објављеним у последњих десет година {[Stephens MA, Wand G. *Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence*. Alcohol Research-Current Reviews. 2012 Dec 22;34(4):468.} [Kudielka BM, Hellhammer DH, Wüst S. *Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge*. Psychoneuroendocrinology. 2009 Jan 31;34(1):2-18.} [Spanagel R, Noori HR, Heilig M. *Stress and alcohol interactions: animal studies and clinical significance*. Trends in neurosciences. 2014 Apr 30;37(4):219-27.]]. Уочено је да алкохол може да смањује, повећава, или да уопште не утиче на одговор организма на стрес. У светлу нумеричких резултата приказаних у овој дисертацији, уочавање овако различитог понашања није уопште изненађујуће.

Када се етанол конзумира током ноћи, укључујући ту и ране јутарње сате (пре 6 ч), чак и мале количине етанола ће повисити амплитуде унутардневних осцилација кортизола током обданице наступајућег дана. У моделима представљеним у овој дисертацији, као што је већ речено, повећање унутардневних осцилација је повезано са мањом осетљивошћу на спољње стимулансе. То може заузврат објаснити зашто многим људима прија мала количина алкохола унета ујутру, пошто мало повећање амплитуде унутардневних осцилација током наступајуће обданице може побољшати способност појединца да се бори са стресом. Иако се још једном мора подвући да се предвиђања математичког модела не могу лако повезати са променама у понашању, важно је нагласити везу која постоји између диманике ХПА осе и могућих особина у понашању које могу бити уочене на нивоу организма.

До сада није експериментално испитивана зависност одговора ХПА осе на етанол у зависности од фазе унутардневне осцилације у којој се систем налази у тренутку пертурбације. Међутим, експериментално је уочено да одговор ХПА осе на стрес зависи од фазе унутардневне осцилације у којој се систем налази [Lightman SL, Conway-Campbell BL. *The crucial role of pulsatile activity of the HPA axis for continuous dynamic equilibration*. Nature Reviews Neuroscience. 2010 Oct 1;11(10):710-8.].

Модели развијени у овом докторату предвиђају да опоравак ХПА осе може трајати и неколико дана од тренутка узимања високих доза етанола, што је у сагласности са клиничким истраживањима која су показала да се ниво кортизола након тешког опијања враћа у нормалу након приближно недељу дана апстиненције [Ravitz B, Nutt J. *Disturbances of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Functioning During Ethanol Withdrawal in Six Men*. Am J Psychiatry. 1991 Aug 8;148(8):1023.].

## Г. Научни радови и саопштења публиковани из резултата дисертације

Кандидаткиња Ана Станојевић је из резултата дисертације публиковала 2 рада у међународним часописима изузетних вредности, 1 рад у врхунском међународном часопису и 1 рад у међународном часопису; као и 4 саопштења на скуповима од међународног значаја штампана у целини и 7 саопштења на скуповима од међународног значаја штампана у изводу.

### Радови у међународним часописима изузетних вредности - M21a

1. Ž. Čupić, **A. Stanojević**, V. M. Marković, Lj. Kolar-Anić, L. Terenius, V. Vukojević, The HPA axis and ethanol: a synthesis of mathematical modelling and experimental observations, *Addiction Biology* (2016), doi:10.1111/adb.12409
2. Ž. Čupić, V. M. Marković, S. Maćešić, **A. Stanojević**, S. Damjanović, V. Vukojević, Lj. Kolar-Anić. Dynamic transitions in a model of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, *Chaos* (2016) 26, 033111, doi: 10.1063/1.4944040.

### Рад у врхунском међународном часопису - M21

1. O. A. Abulseoud, M. C. Ho, D. S. Choi, **A. Stanojević**, Ž. Čupić, Lj. Kolar-Anić, V. Vukojević. Corticosterone oscillations during mania induction in the lateral hypothalamic kindled rat - Experimental observations and mathematical modeling. *PLOS ONE* (2017) 12(5):e0177551.

### Рад у међународном часопису - M23

1. **A. Stanojević**, V.M. Marković, Ž. Čupić, V. Vukojević, Lj. Kolar-Anić. Modelling of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations by externally induced cholesterol pulses of finite duration and with asymmetrically distributed concentration profile. *Russian Journal of Physical Chemistry A* (2017), 91(13), 112–119. DOI: 10.1134/S0036024417130027.

### Саопштења на скуповима од међународног значаја штампана у целини - M33

1. **A. Stanojević**, V. M. Marković, Ž. Čupić, V. Vukojević, Mathematical modeling of interleukin 6 effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, *Physical Chemistry 2016, 13th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, The Society of Physical Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, Proceedings, Volume I, (2016) p. 323-326.*
2. **A. Stanojević**, V. M. Marković, Lj. Kolar-Anić, V. Vukojević, Mathematical modeling of interactions between the central circadian clock, the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and alcohol, *Physical Chemistry 2016, 13th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, The Society of Physical Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, Proceedings, Volume I, (2016) p. 351-354.*
3. **A. Stanojević**, Ž. Čupić, Lj. Kolar-Anić, V. Vukojević, Mathematical modelling of ethanol effects on the dynamics of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) system, *The 5th International Congress of Serbian Society of Mechanics, Arandjelovac, Serbia, Proceedings, (2015) M3a (four pages).*
4. **A. Stanojević**, Lj. Kolar-Anić, Ž. Čupić, V. M. Marković, V. Vukojević, Effects of gradual cholesterol pulses with normally distributed intensity profiles on the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dynamics, *Physical Chemistry 2014, 12th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, The Society of Physical Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, Proceedings, Volume I, (2014) p. 340-343.*

## Саопштења на скуповима од међународног значаја штампана у изводу - М34

1. **A. D. Stanojević**, V. M. Marković, Ž. D. Čupić, Lj. Z. Kolar-Anić, V. B. Vukojević, Mathematical modeling of testosterone-related differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to ethanol, 70 years of the Mathematical Institute of Serbian Academy of Sciences and Arts, Mini-symposium "Biomechanics and Modelling of Biological Systems", Belgrade, Serbia (2016) p. 34-35.
2. **A. Stanojević**, Ž. Čupić, V. M. Marković, V. Vukojević, Lj. Kolar-Anić, Modelling the effects of the cholesterol-rich food intake on the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dynamics, ECMTB - SMB 2016 - the joint meeting of the European Society for Mathematical and Theoretical Biology and the Society for Mathematical Biology, Nottingham, The United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland (2016) CT-14-AM-06 (one page).
3. **A. Stanojević**, V. Marković, Ž. Čupić, S. Macešić, V. Vukojević, Lj. Kolar-Anić, Mathematical Modeling of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Dynamics in Rats, Belgrade Bioinformatics Conference (BelBi) 2016, Belgrade, Serbia, (2016) pp. 99.
4. **A. Stanojević**, Ž. Čupić, V. M. Marković, S. Macešić, V. Vukojević, Lj. Kolar-Anić, Modeling the effects of stress on adrenal progesterone dynamics, 2nd International Symposium on Advances in PCOS and Women's Health, Belgrade, Serbia, (2016) pp. 47.
5. **A. Stanojević**, Ž. Čupić, V. M. Marković, S. Macešić, Lj. Kolar-Anić, V. Vukojević, Modelling Ethanol Influence on the Dynamics of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis, EMBO | EMBL Symposium: Biological Oscillators: Design, Mechanism, Function, Heidelberg, Germany, (2015) pp. 106.
6. **A. Stanojević**, S. Macešić, Ž. Čupić, V. M. Marković, V. Vukojević, Lj. Kolar-Anić, Modelling perturbations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis with cholesterol pulses in the form of a normal distribution, International WE-Heraeus Physics School on "Model systems for understanding biological processes", Bad Honnef, Germany, (2015) P27 (one page).
7. **A. Stanojević**, Lj. Kolar-Anić, Ž. Čupić, V. M. Marković, V. Vukojević, Mathematical modelling of the influence of distribution of cholesterol concentration on the perturbations of hypothalamic-pituitary-adrenal axis, 3rd Congress of physiological sciences of Serbia with international participation - Molecular, Cellular and Integrative Basis of Health and Disease: Transdisciplinary Approach, Serbian Physiological Society, Belgrade, Serbia, Abstract Book, (2014) p. 192.

## Д. Закључак Комисије

На основу изложеног комисија закључује да резултати кандидата Ане Станојевић, мастер физикохемичара, приказани у оквиру ове докторске дисертације представљају оригиналан и значајан научни допринос области физичке хемије, посебно њеним ужим научним областима – биофизичкој хемији и динамици неравнотежних процеса и хемијској кинетици. Део резултата докторске дисертације публикован је у два рада у међународним часописима изузетних вредности, једном раду у врхунском међународном часопису и једном раду у међународном часопису на којем је кандидаткиња први аутор; као и у виду четири саопштења на скуповима од међународног значаја штампана у целини и седам саопштења на скуповима од међународног значаја штампана у изводу.

Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију мастер физикохемичара Ане Станојевић под насловом



**„Моделирање механизма утицаја етанола на нелинеарна динамичка стања хипоталамо-хипофизно-адреналног система“**

и предлаже Наставно-научном већу Факултета за физичку хемију да је прихвати и одобри њену јавну одбрану, чиме би били испуњени сви услови да кандидаткиња стекне звање доктор физичкохемијских наука.

**ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:**

др Драгомир Станисављевић, редовни професор  
Универзитет у Београду – Факултет за физичку хемију

---

др Жељко Чупић, научни саветник  
Универзитет у Београду - Институт за хемију, технологију и металургију

---

др Љиљана Колар-Анић, професор емеритус  
Универзитет у Београду – Факултет за физичку хемију

---

др Ана Поповић-Бијелић, доцент  
Универзитет у Београду – Факултет за физичку хемију

---

др Владимир Марковић, научни сарадник,  
Универзитет у Београду – Факултет за физичку хемију

---

др Данијела Војновић Милутиновић, виши научни сарадник,  
Универзитет у Београду – Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“

---