

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VII редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 11.05.2018. године, прихваћен је извештај ментора др Есме Исеновић и др Јелене Ђорђевић о урађеној докторској дисертацији **Јулијане С. Станимировић**, истраживача-сарадника, Института за нуклеарне науке „Винча”, Универзитета у Београду, под насловом **„Полне разлике у регулацији експресије и активности индуцибилне азот-моноксид-синтазе и натријум-калијумове пумпе у јетри гојазних пацова”** и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу:

1. др Есма Исеновић, научни саветник, Универзитет у Београду-Институт за нуклеарне науке „Винча”-ментор;
2. др Јелена Ђорђевић, редовни професор, Универзитет у Београду-Биолошки факултет-ментор;
3. др Милан Обрадовић, научни сарадник, Универзитет у Београду-Институт за нуклеарне науке „Винча”-члан;
4. др Предраг Вујовић, доцент, Универзитет у Београду-Биолошки факултет -члан;
5. др Бранислава Илинчић, доцент, Универзитет у Новом Саду-Медицински факултет-члан.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидата и Већу подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији:

Докторска дисертација **Јулијане Станимировић**, под насловом **„Полне разлике у регулацији експресије и активности индуцибилне азот-моноксид-синтазе и натријум-калијумове пумпе у јетри гојазних пацова”**, урађена је у Институту за нуклеарне науке „Винча” у Београду у оквиру пројекта под бројем 173033, финансираног од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја, Републике Србије, чији је руководиоца др Есма Исеновић, НСВ.

Докторска дисертација је написана на 114 страна куцаног текста и подељена је у уобичајена поглавља: Увод (24 стране), Циљеви и хипотеза истраживања (2 стране), Материјал и методе (14 страна), Резултати (22 стране), Дискусија (18 страна), Закључци (2 стране) и Литература (32 стране). Дисертација укључује 28 слика, 2 табеле и 25 графикана. У дисертацији је цитирано 493 библиографских јединица. Докторска дисертација садржи и податке о менторима и члановима комисије, сажетак на српском и енглеском језику, списак скраћеница, садржај, биографију аутора и потписане изјаве о ауторству, коришћењу и истоветности штампане и електронске верзије доктората.

Полазне основе истраживања обухваћених овом тезом:

Прекомерно складиштење масти у организму је последица позитивног енергетског баланса, који је резултат интеракције неколико фактора укључујући исхрану (повећан унос висококалоричне хране, и смањен унос хране богате микронутријентима и биоактивним једињењима), смањену физичку активност, нутритивног и хормонског статуса у раном животном добу, а такође је повезана и са генетичким, еколошким, културним и економским факторима. Истраживања су показала да исхрана богата мастима доводи до развоја гојазности, хипергликемије и резистенције на инсулин (ИР). Јетра је орган који је највише изложен накупљању липида у гојазности и представља место сложене регулације метаболизма угљених хидрата и липида, од стране инсулина, као и других хормона. Гојазност и последично поремећен метаболизам липида и глукозе у јетри су главни фактори ризика за развој болести јетре, укључујући ИР и неалкохолну болест масне јетре (NAFLD, енгл. *non-alcoholic fatty liver disease*). Новије студије су показале да пол и репродуктивни статус јединки оба пола имају важну улогу у патологији гојазности и последичном развоју NAFLD. Данас се сматра се да су естрогени одговорни за постојање ових полних разлика, али механизми који су у основи ових полних разлика још нису довољно истражени. С обзиром да се метаболички синдром јавља приближно десет година касније код жена у поређењу са са просечном старошћу у којој се јавља код мушкараца, претпоставка је да ендокрини статус има протективну улогу код жена. Естрогени код жена имају важну улогу у расподели масног ткива, регулацији метаболизма глукозе и осетљивости на инсулин. Поред тога што остварују геномске ефекте, активирајући транскрипцију гена, везивање естрогена за своје рецепторе (рецептори за естроген, ER) доводи и до брзе активације сигналних молекула у цитоплазми (негеномски ефекти), укључујући активацију фосфатидилинозитол 3-киназе (PI3K), протеин киназе Б (Akt), Rho фамилије GTPаза (Rho), као и њихове нисходне ефекторе, Rho-везане протеин киназе (ROCK), затим AMP-активирајућу протеин киназу (AMPK) и киназе регулисане ванћелијским сигнаlima (ERK1/2).

Индубилна азот-моноксид-синтаза (iNOS) се експримира у одговору на различите факторе гојазности и оксидативног стреса и има важну протективну улогу у јетри током различитих патофизиолошких процеса, као што су сепса и исхемија. Истраживања су показала да поремећај у регулацији експресије iNOS и синтезе NO могу бити укључени у развој ИР у гојазности. Једна од пратећих компликација ИР је и поремећај у регулацији експресије и активности натријум-калијум аденозин трифосфатазе (Na^+/K^+ -АТФ-аза), молекула која учествује у реализацији бројних процеса у јетри. Активност Na^+/K^+ -АТФ-азе у јетри је у директној вези са регулацијом бројних транспортера на плазма мембрани укључених у регулацију унутарћелијске концентрације јона, мембранског потенцијала, унутраћелијске рН вредности, секреције и концентровања жучи, апсорпције угљених хидрата и аминокиселина. Познато је да естрадиол регулише експресију и активност iNOS и Na^+/K^+ -АТФазе, али подаци који указују на полне разлике у регулацији експресије и активности ова два ензима у јетри гојазних животиња недостају у литератури. Такође је недовољно расветљена улога супстрата рецептора за инсулин (IRS), PI3K/Akt, AMPK, ERK1/2, Rho и ROCK у регулацији iNOS и Na^+/K^+ -АТФазе код женки и мужјака пацова у стању гојазности и ИР.

Анализа докторске дисертације:

Докторска дисертација кандидата **Јулијане С. Станимировић**, обухвата

убичајена поглавља. Прво поглавље **УВОД** (24 стране) подељено је у пет целина и садржи 5 илустрација. У оквиру прве целине поглавља, на прегледан и систематичан начин кандидат је приказао опште особине гојазности, учесталост, као и епидемиологију гојазности. У оквиру друге целине увода кандидат детаљно описује улогу јетре, као циљног органа, у метаболизму липида и глукозе, како у физиолошким тако и патофизиолошким условима. У трећој целини поглавља увод су описане полне разлике у гојазности и расподели масног ткива у организму, као и улога естрадиола у настанку гојазности. Такође, детаљно су описани физиолошки ефекти које естрадиол остварује у јетри и молекулски механизми деловања естрадиола, са детаљним освртом на геномске и негеномске механизме његовог деловања, и општим карактеристикама рецептора за естрогене. Међу сигналним путевима низводно од рецептора за естрогене, издвојен је сигнални пут деловања естрогена који укључује учешће сигналних молекула: IRS-1, PI3K, као и Akt, а за које је показано да учествују у регулацији експресије и активности iNOS и Na⁺/K⁺-АТПазе. Осим тога, кандидат је указао и на улогу AMPK, ERK1/2, као и RhoA/ROCK сигналног пута у регулацији експресије и активности iNOS и Na⁺/K⁺-АТПазе. У оквиру четврте целине поглавља увод детаљно су описане опште карактеристике iNOS, као и улога продукта његове активности NO у јетри. Кандидат је истакао да је NO укључен у различите физиолошке и патофизиолошке процесе у организму, а нарочито истиче његово протективно дејство, које је од велике важности за одржавање системске хомеостазе. Такође, у оквиру ове целине описана је улога iNOS у гојазности и развоју ИП, као и молекулски механизми регулације iNOS. У оквиру пете целине увода, на прегледан и систематичан начин кандидат је приказао опште особине Na⁺/K⁺-АТПазе, њену улогу у јетри и молекулске механизме регулације овог молекула. У уводном делу постављене су полазне основе на које ће се аутор ослањати у дискусији добијених резултата током израде ове докторске дисертације.

У поглављу **ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗА ИСТРАЖИВАЊА** (2 стране) аутор на јасан и концизан начин излаже циљеве рада који обухватају испитивање следећих параметар у јетри гојазних пацова: 1. полних разлика у метаболизму глукозе и СМК, и експресији њихових транспортера GLUT2 и FAT/CD36; 2. полних разлика у регулацији експресије и активности iNOS; 3. учешћа сигналних молекула IRS-1, PI3K, Akt и NFκB у регулацији експресије и активности iNOS; 4. полних разлика у регулацији експресије и активности Na⁺/K⁺-АТПазе; 5. учешћа сигналних молекула IRS-1, PI3K, Akt, ERK1/2, RhoA, ROCK и AMPK у регулацији експресије и активности Na⁺/K⁺-АТПазе. Такође, у оквиру овог поглавља изложена је хипотеза истраживања која се заснива на научној претпоставци да код женки пацова естрадиол испољава протективно дејство тако што ублажава штетне ефекте гојазности на јетру и спречава развој ИП, док код гојазних мужјака овај ефекат изостаје, што указује на значајне полне разлике. У поставци основне хипотезе, пошло се од чињенице да гојазност у јетри мужјака пацова доводи до повећања експресије iNOS и продукције NO, и смањене експресије и активности Na⁺/K⁺-АТПазе услед поремећене регулације PI3K/Akt, ERK1/2, AMPK и RhoA/ROCK сигналних путева, што затим доводи до развоја ИП, док су ови патофизиолошки процеси ублажени код женки пацова, услед деловања естрадиола.

У следећем поглављу **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ** (14 страна) приказан је експериментални протокол и методолошки приступ који је колегиница Јулијана С. Стнимировић користила у својим истраживањима. Детаљно је описан дизајн експеримента, као и поступци руковања експерименталним животињама у складу са препорукама Етичког комитета Института за нуклеарне науке „Винча“. Како би се индуковала гојазност у експерименталном моделу, пацови ће бити на исхрани обогаћеној мастима (42 %) (ХФ исхрана) током 10 недеља.

Описане су спектрофотометријске методе коришћене за мерење концентрације

нитрата и нитрита у плазми, као и за мерење концентрације СМК и глукозе у серуму; модификована спектрофотометријска метода за одређивање активности Na^+/K^+ -АТРаза у мембранској фракцији протеина јетре; радиоимунолошка метода за одређивање концентрације инсулина у серуму, колориметријска метода за одређивање холестерола у серуму, поступци изоловања укупних протеина и протеина плазма мембране из ткива јетре, као и мерење њихове концентрације; одређивање активности Rho протеина у лизату јетре; електрофореза на полиакриламидном гелу, трансфер протеина на мембрану и имунодетекција iNOS, α_1 субјединице Na^+/K^+ -АТРаза, NF κ B-p65, pIRS-1/IRS-1, p85-PI3K, p110-PI3K, PDK1, mTOR, pAkt/Akt, ERK1/2, RhoA, ROCK1, ROCK2, AMPK, mTOR FAT/CD36, GLUT2, ER α и ER β протеина, као и асоцијација IRS-1 са p85-PI3K протеином; поступци изоловања укупне РНК из ткива јетре, препис iРНК у cDNK и RT-PCR у реалном времену за гене за iNOS и α_1 - Na^+/K^+ -АТРаза. На крају овог поглавља су представљене статистичке методе (Studentov t-test) коришћене за обраду добијених резултата.

Поглавље **РЕЗУЛТАТИ** (22 стране) подељено је у 4 целине и документовано је са 3 табеле и 21 сликом на којима је приказано 25 графикана.

Прва целина приказује резултате који описују полне разлике у метаболизму глукозе и липида у јетри нормално ухрањених и гојазних пацова и подељена је на 3 потцелине. Прва потцелина приказује резултате који се односе на масу тела и метаболичке параметре у плазми и серуму контролних и гојазних пацова оба пола. Добијени и приказани резултати показују да је маса тела повећана код гојазних пацова оба пола, док је маса јетре повећана само код гојазних мужјака пацова. Концентрација глукозе у серуму је смањена код гојазних женки, а повећана у серуму гојазних мужјака пацова, док су концентрације инсулина, СМК и холестерола, као и вредности НОМА-IR и НОМА- β индекса резистенције на инсулин и функције бета ћелија панкреаса повећани код гојазних мужјака, а непромењене код гојазних женки пацова. Друга потцелина приказује резултате који се односе на масу јетре и концентрацију глукозе, СМК и холестерола у лизату јетре пацова оба пола. Резултати показују да постоје полне разлике у концентрацији СМК у лизату јетре, при чему је ова вредност повећана само код гојазних мужјака пацова. Трећа потцелина се односи на ниво GLUT2 и FAT/CD36 протеина у јетри гојазних пацова оба пола. Резултати показују да је ниво GLUT2 протеина смањен у јетри гојазних пацова оба пола, док је ниво FAT/CD36 протеина смањен у јетри гојазних женки, а повећан у јетри гојазних мужјака пацова.

Друга целина приказује резултате који описују полне разлике у експресији гена и активности iNOS ензима у јетри гојазних пацова. Резултати показују да је релативна експресија гена за iNOS повећана, а ниво протеина смањен у јетри гојазних мужјака, док у јетри гојазних женки нису уочене промене експресије гена и нивоа протеина iNOS. Даље, резултати показују да је концентрација нитрита/нитрата повећана само у плазми гојазних мужјака пацова.

У оквиру треће целине приказани су резултати који се односе на експресију и активност Na^+/K^+ -АТРаза у јетри гојазних пацова оба пола. Резултати показују да је релативна експресија гена за α_1 каталитичку субјединицу Na^+/K^+ -АТРаза смањена само у јетри гојазних мужјака, док је ниво протеина смањен у јетри пацова оба пола, као и да је активност Na^+/K^+ -АТРаза смањена у јетри пацова оба пола.

Четврта целина приказује резултате који описују сигналне молекуле укључене у регулацију експресије и активности iNOS и Na^+/K^+ -АТРаза у јетри гојазних пацова оба пола. Резултати показују да је ниво p65 субјединице NF κ B протеина повећан у јетри гојазних женки, а непромењен у јетри гојазних мужјака. Даље, резултати показују да је ниво IRS-1 протеина непромењен у јетри гојазних женки, а смањен у јетри гојазних мужјака пацова, док је асоцијација IRS-1 и PI3K-p85 протеина смањена у јетри пацова оба

пола. Ниво PI3K-p85 протеина је смањен у јетри гојазних женки, док је ниво PI3K-p110 протеина смањен код гојазних пацова оба пола. Резултати даље показују да је ниво фосфорилације PDK1 и Akt на Thr³⁰⁸ смањен у јетри пацова оба пола, док је ниво фосфорилације mTOR, као и ниво фосфорилације Akt на Ser⁴⁷³ смањен само у јетри гојазних мужјака пацова; ниво фосфорилације ERK1/2 и α_1 субјединице AMPK је повећан у јетри гојазних женки, а смањен у јетри гојазних мужјака пацова. Ниво RhoA протеина је смањен само у јетри гојазних женки, док је активност Rho протеина повећана само у јетри гојазних мужјака пацова. Нивои ROCK1, ROCK2 и ER α протеина су смањени у јетри гојазних пацова оба пола, док је ниво ER β протеина остао непромењен.

У поглављу **ДИСКУСИЈА** (18 страна) кандидат студиозно и критички разматра добијене резултате. Кандидат је, имајући у виду своје, као и резултате других аутора, указао на полне разлике у регулацији експресије и активности iNOS и Na⁺/K⁺-АТПазе у јетри гојазних пацова. Поглавље дискусија је поткрепљено са два схематска приказа.

Кандидат у оквиру прве целине поглавља дискутује добијене резултате који показују различит утицај ХФ исхране на метаболичке параметре у плазми и серуму гојазних женки и мужјака пацова. Анализирани параметри указују да као последица гојазности долази до повећања концентрације глукозе, инсулина, СМК и холестерола у серуму и развоја ИП само код гојазних мужјака пацова, што је у сагласности са резултатима других аутора. Узимајући у обзир протективне ефекте естрогена на регулацију метаболизма инсулина и глукозе, расподеле масног ткива и метаболизма липида, кандидат претпоставља да су ендогени естрогени одговорни за уочене полне разлике у концентрацији глукозе и инсулина у серуму, као и на изостанак развоја ИП код гојазних женки пацова. Даље, резултати показују да гојазност доводи до повећања масе јетре, концентрације СМК и нивоа FAT/CD36 протеина у јетри гојазних мужјака пацова, док је ниво GLUT2 протеина у јетри смањен код пацова оба пола, што аутор објашњава тиме да повећање масе јетре гојазних мужјака пацова може настати услед ИП као и поремећеног метаболизма масти, што заједно доводи до нагомилавања масти у јетри, док је код гојазних женки уочено значајно мање нагомилавање масти у јетри и следствен изостанак промена поменутих параметара. Иако је штетан утицај гојазности мање изражен код женки у односу на мужјаке, смањен ниво GLUT2 протеина у јетри пацова оба пола указује да ХФ исхрана и развој гојазности и код женки пацова доводи до метаболичких поремећаја, који су мање изражени у односу на гојазне мужјаке пацова. Ове резултате кандидат објашњава инхибиторним деловањем СМК на дејство инсулина који доводи до смањеног преузимања глукозе из циркулације и инхибиције синтезе гликогена у јетри.

Један од циљева ове дисертације је било испитивање полних разлика у регулацији експресије и активности iNOS у јетри гојазних пацова. Резултати бројних студија показују да поремећен метаболизам липида у гојазности доводи до повећања експресије iNOS у јетри, као и да NO пореклом од iNOS доводи до развоја ИП у различитим ткивима, укључујући и јетру. Добијени резултати показују да ХФ исхрана код мужјака пацова доводи до повећања концентрације нитрита/нитрата у плазми, повећања експресије гена за iNOS и смањења нивоа iNOS протеина у јетри, док код гојазних женки нису уочене промене ових параметара. Узимајући у обзир подаке из литературе аутор претпоставља да повећана концентрација нитрита/нитрата у плазми гојазних мужјака може бити последица повећаног нивоа iNOS протеина у другим ткивима, као што су скелетни мишићи, док истовремено повећана концентрација нитрита/нитрата инхибира синтезу iNOS у јетри. Резултати који указују да је експресија iNOS, као и концентрација нитрита/нитрата у плазми и јетри гојазних женки била непромењена, кандидат доводи у везу са анти-инфламаторним дејством ендогеног естрогена за који је показано да има важну улогу у регулацији експресије и активности iNOS.

Изучавајући молекулске механизме регулације експресије и активности iNOS, на основу добијених резултата као и литературних података, кандидат предлаже да ХФ исхрана доводи до полно специфичних промена у регулацији експресије и активности iNOS, концентрације нитрита/нитрата и развоја ИР, које могу бити последица поремећаја активације сигналног пута PDK1/mTOR/Акт. Такође, смањена активација ове сигналне каскаде као последица гојазности доводи до поремећаја у регулацији FAT/CD36 и GLUT2. Такође, кандидат истиче да уочене полне разлике у степену развоја ИР, индукције iNOS и синтезе нитрита/нитрата могу настати и као последица дејства естрогена код гојазних женки пацова.

Аутор даље дискутује резултате који се односе на изучавање полних разлика у регулацији експресије и активности Na^+/K^+ -АТРаза у јетри гојазних пацова. Поремећај активности Na^+/K^+ -АТРаза доводи се у везу са бројним патофизиолошким процесима, укључујући гојазност и ИР. Резултати ове докторске дисертације показују да је смањен ниво каталитичке α_1 субјединице Na^+/K^+ -АТРаза у фракцији протеина плазма мембране, као и њена активност у јетри гојазних пацова оба пола, док је ниво иРНК за α_1 субјединицу Na^+/K^+ -АТРаза смањен само у јетри гојазних мужјака пацова. Добијени резултати који се односе на активност Na^+/K^+ -АТРаза су у сагласности са резултатима ранијих студија, које су такође показале смањење активности Na^+/K^+ -АТРаза у јетри гојазних мишева и пацова. У недостатку литературних података, аутор уочене полне разлике у експресији гена за α_1 субјединицу Na^+/K^+ -АТРаза у јетри гојазних женки пацова објашњава утицајем ендогених естрогена, имајући у виду да је показано да естрадиол има кључну улогу у полним разликама у регулацији Na^+/K^+ -АТРаза.

У последњој целини поглавља дискусија кандидат се осврће на молекулске механизме регулације експресије и активности Na^+/K^+ -АТРаза у јетри гојазних пацова оба пола. Добијени резултати показују да уочено смањење активације IRS-1/PI3K/Akt сигналног пута и последично смањена експресија и активност Na^+/K^+ -АТРаза могу бити последица повећане активности Rho протеина у јетри гојазних мужјака пацова. Такође, смањена активација ERK1/2 и AMPK α_1 у јетри гојазних мужјака пацова доприноси смањеној експресији и активности Na^+/K^+ -АТРаза. Естрогени ублажавају штетне ефекте гојазности активацијом ERK1/2, AMPK α_1 и PI3K/Akt сигналног пута, што позитивно утиче на регулацију експресије Na^+/K^+ -АТРаза у јетри гојазних женки пацова.

У поглављу **ЗАКЉУЧЦИ** (2 стране), на јасан начин изведени су закључци који у потпуности произилазе из добијених резултата, а одговарају циљевима ове докторске дисертације. Резултати који су приказани у овој докторској дисертацији, а који се односе на полне разлике у регулацији експресије и активности iNOS и Na^+/K^+ -АТРаза, први пут у литератури указују на значајне полне разлике, вероватно посредоване естрадиолом, у регулацији сигналних молекула mTOR, Акт, ERK1/2, AMPK α и RhoA у јетри гојазних пацова. Потенцијални научни допринос ове докторске дисертације је између осталог у разумевању разлика у молекулским механизмима развоја ИР код гојазних женки и мужјака пацова. Изучавања усмерена у том правцу су од изузетне важности за дефинисање адекватних превентивних мера и развој нових терапијских приступа у лечењу компликација насталих у гојазности.

Поглавље **ЛИТЕРАТУРА** (32 страна) садржи списак 495 цитиране библиографске јединице. Темељно и адекватно коришћење литературних навода, као и релевантност њиховог избора у потпуности одражава проблематику ове дисертације и указује на студиозан приступ аутора.

Радови из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

- M21** 1. **Julijana Stanimirovic**, Milan Obradovic, Aleksandra Jovanovic, Emina Sudar-Milovanovic, Sonja Zafirovic, Smantha J. Pitt, Alan J. Stewart and Esma R. Isenovic. A high fat diet induces sex-specific differences in hepatic lipid metabolism and nitrite/nitrate in rats. *Nitric Oxide* (2016); 54:51-9. doi: [10.1016/j.niox.2016.02.007](https://doi.org/10.1016/j.niox.2016.02.007).
- M23** 2. **Julijana Stanimirovic**, Milan Obradovic, Anastasija Panic, Voin Petrovic, Dragan Alavantic, Irena Melih and Esma R. Isenovic. Regulation of hepatic Na⁺/K⁺-ATPase in obese female and male rats: involvement of ERK1/2, AMPK, and Rho/ROCK. *Molecular and Cellular Biochemistry* (2017); doi: [10.1007/s11010-017-3157-z](https://doi.org/10.1007/s11010-017-3157-z).

Мишљење и предлог Комисије:

Комисија сматра да је докторска дисертација **Јулијане С. Станимировић** написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме и да садржи све релевантне елементе неопходне за овакву врсту рада. Резултати истраживања у оквиру ове дисертације пружају јаснију слику о молекулским механизмима регулације експресије и активности iNOS и Na^+/K^+ -АТРаза у јетри гојазних пацова оба пола. Такође, по први пут указано је на значајне полне разлике у регулацији експресије и активности испитиваних ензима, посредоване учешћем сигналних молекула mTOR, Akt, ERK1/2, AMPK α и RhoA протеина у јетри гојазних пацова. Кандидат је у својој докторској дисертацији обрадио актуелну тему и добијени резултати представљају оригинални истраживачки допринос бољем разумевању полних разлика у молекулским механизмима развоја ИР код гојазних пацова. Такође, треба истаћи да представљени резултати могу имати и потенцијални клинички значај јер разумевање механизма, који се налазе у основи патологије гојазности и ИР може представљати полазну основу за дефинисање адекватних превентивних мера и развој нових терапијских приступа у лечењу компликација повезаних са стањем гојазности.

Имајући у виду све напред наведено, као и да су резултати поменутих истраживања инкорпорирани у једној публикацији у врхунском међународном часопису M21 категорије и другој публикацији у истакнутом међународном часопису категорије M23, Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај извештај и одобри **Јулијани С. Станимировић** јавну одбрану докторске дисертације под насловом „**Полне разлике у регулацији експресије и активности индуцибилне азот-моноксид-синтазе и натријум-калијумове пумпе у јетри гојазних пацова**”.

КОМИСИЈА:

др Есма Исеновић, научни саветник,
Универзитет у Београду-Институт за нуклеарне
науке „Винча”

др Јелена Ђорђевић, редовни професор,
Универзитет у Београду-Биолошки факултет

др Милан Обрадовић, научни сарадник,
Универзитет у Београду-Институт за нуклеарне
науке „Винча”

др Предраг Вујовић, доцент, Универзитет у
Београду-Биолошки факултет

др Бранислава Илинчић, доцент, Универзитет у
Новом Саду-Медицински факултет

У Београду, 14.05.2018. год.