

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На I редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 13.10.2023. године, на основу молбе ментора, др Емине Судар Миловановић, научног саветника Института за нуклеарне науке „Винча“ – Института од националног значаја за Републику Србију и др Иве Лакић, доцента Биолошког факултета Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Анастасије М. Пајчин**, истраживача сарадника, Института за нуклеарне науке „Винча“ – Института од националног значаја за Републику Србију – Универзитета у Београду, под насловом: **„Утицај естрадиола на регулацију ензима антиоксидативне заштите и индуцибилне азот-моноксид-синтазе у јетри нормално ухрањених и гојазних мужјака пацова“**, у саставу:

1. др Есма Исеновић, научни саветник, Институт за нуклеарне науке „Винча“ – Институт од националног значаја за Републику Србију – Универзитет у Београду;
2. др Тања Јевђовић, доцент, Биолошки факултет Универзитета у Београду;
3. др Соња Зафировић, научни сарадник, Институт за нуклеарне науке „Винча“ – Институт од националног значаја за Републику Србију – Универзитет у Београду.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Научно-наставном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду подноси следећи

### ИЗВЕШТАЈ

#### Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација **Анастасије Пајчин (рођ. Панић)**, под насловом **„Утицај естрадиола на регулацију ензима антиоксидативне заштите и индуцибилне азот-моноксид-синтазе у јетри нормално ухрањених и гојазних мужјака пацова“**, урађена је у Лабораторији за радиобиологију и молекуларну генетику Института за нуклеарне

науке „Винча“ – Института од националног значаја за Републику Србију, у оквиру истраживачке теме Ев.бр.0802301, чији је руководилац проф. др Есма Р. Исеновић, НСВ.

Докторску дисертацију чине следећи делови: Насловна страна на српском и енглеском језику, Страна са подацима о менторима и члановима Комисије, Захвалница, Листа скраћеница, 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 прилози: Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије дисертације и Изјава о коришћењу. Докторска дисертација написана је на 95 страна куцаног текста прореда 1, величине слова 12 пт, садржи 40 слика, 1 табелу, 473 литературна цитата, и подељена је у седам поглавља: УВОД (18 страна), ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА (1 страна), МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ (10 страна), РЕЗУЛТАТИ (31 страна), ДИСКУСИЈА (12 страна), ЗАКЉУЧЦИ (1 страна) и ЛИТЕРАТУРА (22 стране).

### **Анализа докторске дисертације**

Предмет истраживања докторске дисертације **Анастасије М. Пајчин (рођ. Панић)** је изучавање ефеката естрадиола (Е2) на регулацију ензима антиоксидативног система (АОС) заштите и индуцибилне азот-моноксид-синтазе (iNOS) у јетри нормално ухрањених и гојазних мужјака пацова. Такође, у оквиру ове докторске дисертације је изучавана улога рецептора за естрогене (ER): ER алфа (ER $\alpha$ ) и ER бета (ER $\beta$ ), као и сигналних молекула тирозин-киназе Src, екстрацелуларним сигналом регулисане киназе 1 и 2 (ERK1/2), протеин-киназе Бе (Akt), малог GTP-везујућег протеина RhoA, протеин-киназе активираних аденозин-монофосфатом (AMPK), нуклеарног фактор капа Бе (NF $\kappa$ B), као и посттранскрипционог регулатора микро РНК-221 (miR-221), у посредовању дејства Е2 на регулацију ензима АОС заштите и iNOS у јетри нормално ухрањених и гојазних мужјака пацова. Ова докторска дисертација обухвата **седам** уобичајених поглавља.

У првом поглављу, **УВОД** кандидаткиња **Анастасија Пајчин** је кроз четири целине које су поткрепљене са пет илустрација, дала детаљан и систематичан преглед података из научне литературе који описују релевантна сазнања повезана за предметом истраживања докторске дисертације. У оквиру **прве целине (Естрадиол - опште особине и молекулски механизми деловања естрадиола)** на прегледан и систематичан начин кандидаткиња је приказала опште особине Е2. Поред тога описани су молекулски

механизми деловања E2, са детаљним освртом на геномске и негеномске механизме његовог деловања, који су додатно схематски представљени на **Слици 1**. У оквиру ове целине кандидаткиња је приказала опште карактеристике ER. Међу сигналним молекулима нисходно од ER, издвојени су: киназа Src, ERK1/2, Akt, AMPK, Rho-асоциране киназе (ROCK) и NFκB за које је показано да учествују у регулацији експресије ензима АОС заштите и/или iNOS. У оквиру **друге целине (Ефекти естрадиола у јетри)** детаљно су описани ефекти деловања E2 у јетри, у физиолошком стању. Такође, кандидаткиња је на детаљан и систематичан начин описала ефекте E2 у јетри у патофизиолошком стању гојазности удруженом са резистенцијом на инсулин (ИР). На **Слици 2** у оквиру ове целине схематски је приказана дисфункционалност масног ткива у гојазности. У **трећој целини (Оксидативни стрес и ензими антиоксидативног система заштите)** детаљно је описан појам оксидативног стреса (ОС) и настанак и функција реактивних врста кисеоника и азота (ROS/RNS), што је схематски показано на **Слици 3**, као и опште карактеристике ензима АОС заштите: супероксид-дисмутаза (SOD), каталазе (CAT), глутатион-пероксидазе (GPx) и глутатион редуктазе. Такође, кандидаткиња је на систематичан начин описала улогу АОС заштите у патофизиолошком стању гојазности удруженим са ИР, у јетри, са освртом на преглед актуелних података о улози E2 у регулацији ензима АОС заштите. На **Слици 4** у оквиру ове целине, схематски су приказани механизми АОС заштите у јетри. У **четвртој целини (Индубилна азот-моноксид-синтаза и азот-моноксид)**, кандидаткиња је на прегледан начин приказала опште карактеристике iNOS што је схематски приказано на **Слици 5**, као и улогу продукта његове активности, азот-моноксида (NO). Кандидаткиња је истакла улогу iNOS у гојазности удруженој са ИР, у јетри, као и улогу коју E2 остварује у регулацији iNOS. У уводном делу постављене су полазне основе на које ће се ауторка ослањати у дискусији добијених и приказаних резултата у оквиру ове докторске дисертације.

У поглављу **ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА** кандидаткиња на јасан и концизан начин излаже циљеве рада који су обухватили изучавање: 1. ефеката E2 *in vivo* на регулацију ензима АОС заштите, у јетри нормално ухрањених и гојазних мужјака пацова; 2. ефеката E2 *in vivo* на регулацију ензима iNOS, у јетри нормално ухрањених и гојазних мужјака пацова; 3. улога сигналних молекула ERα и ERβ, Src, ERK1/2, AMPK, Akt, RhoA, транскрипционог фактора NFκB, као и посттранскрипционог регулатора miR-221 у регулацији ензима АОС заштите и iNOS, у јетри нормално ухрањених и гојазних мужјака пацова третираних E2.

У поглављу **МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДЕ** кандидаткиња је дала детаљан опис коришћених метода, експерименталне протоколе и методолошки приступ. Ово поглавље подељено је у 13 целина. У оквиру **прве целине** детаљно је описан дизајн експеримента, који је и схематски приказан на **Слици 6**, као и поступци руковања експерименталним животињама у складу са препорукама Етичког комитета Института за нуклеарне науке „Винча” – Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду. У целинама **два и три** описани су поступци изоловања укупних протеина из ткива јетре, и одређивање њихове концентрације. У **четвртој целини** описана је метода денатуришуће полиакриламидне електрофорезе, док је у оквиру **пете целине** описана имунохемијска метода (*Western blot*). У оквиру ове целине детаљно је описан трансфер протеина на мембрану, имунодетекција и анализа протеина: SOD1, SOD2, GPx, CAT, iNOS, NFκB-p50, NFκB-p65, ERα, ERβ, Src, фосфо-ERK1/2 (Thr<sup>202</sup>/Tyr<sup>204</sup>), укупних ERK1/2, фосфо-AMPKα (Thr<sup>172</sup>), укупне AMPKα, фосфо-Akt (Ser<sup>473</sup>), фосфо-Akt (Thr<sup>308</sup>), укупног Akt, RhoA, ROCK1 и ROCK2. Примарна антитета коришћена за детекцију протеина у лизату јетре пацова су сумирана у **Табели 1**. **Шеста целина** приказује опис методе коимунопреципитације ERα са Src киназом у лизату јетре пацова. **Седма целина** приказује методу *Pull-down* есеја која је коришћена за одређивање активности Rho протеина у ћелијском лизату јетре. **Осма целина** укључује опис спектрофотометријске методе коришћене за одређивање активности ензима CAT, **девета целина** опис одређивања нивоа малон-диалдехида (MDA), **десета целина** опис одређивања нивоа карбонилованих протеина (PCC) и **11. целина** опис одређивања концентрације NO у лизату јетре. Затим у **12. целини** детаљно је описано одређивање релативне експресије гена. Описани су поступци изоловања укупне RNK из ткива јетре пацова, препис iRNK у cDNK и RT-PCR у реалном времену употребом специфичних прајмера за ген за iNOS, односно комерцијалног есеја за анализу релативне експресије miR-221. На крају овог поглавља, у **13. целини**, представљена је статистичка анализа коришћена при обради добијених експерименталних резултата.

Поглавље **РЕЗУЛТАТИ** подељено је на две целине и шест потцелина, а добијени резултати су представљени на 32 слике на којима је приказано 50 графикана.

У првој целини (**Ефекат естрадиола на ниво ензима антиоксидативног система заштите и iNOS у јетри нормално ухрањених мужјака пацова**) приказани су резултати који описују ефекте E2 *in vivo* на ниво ензима АОС заштите и iNOS у јетри код нормално ухрањених мужјака пацова. У оквиру прве целине се налазе три потцелине. **Прва**

**потцелина** приказује резултате који се односе на ниво ензима АОС заштите и параметре ОС, **друга потцелина** приказује резултате који се односе на регулацију експресије и активности iNOS, а **трећа потцелина** приказује ефекат E2 на сигналне молекуле укључене у регулацију ензима АОС заштите и iNOS у јетри код нормално ухрањених мужјака пацова. Друга целина (*Ефекат естрадиола на ниво ензима антиоксидативног система заштите и iNOS у јетри гојазних мужјака пацова*) поглавља **РЕЗУЛТАТИ** приказује резултате који описују ефекте E2 *in vivo* на ниво ензима АОС заштите и iNOS у јетри код гојазних мужјака пацова. У оквиру друге целине се, такође, налазе три потцелине: **прва потцелина** која приказује резултате који се односе на ниво ензима АОС заштите и параметре ОС, **друга потцелина** која приказује резултате који се односе на регулацију експресије и активности iNOS, и **трећа потцелина** која приказује ефекат E2 на сигналне молекуле укључене у регулацију ензима АОС заштите и iNOS у јетри код гојазних мужјака пацова.

Добијени и приказани резултати у **првој целини** поглавља **РЕЗУЛТАТИ** у оквиру **прве потцелине**, показују да је E2 третман нормално ухрањених мужјака пацова повећао ниво ензима SOD1 (**Слика 7**), GPx (**Слика 8**), и CAT (**Слика 9**), док није утицао на ниво ензима SOD2 (**Слика 7**), као и на активност CAT (**Слика 9**) у јетри. Резултати такође показују да је, у јетри нормално ухрањених мужјака пацова, E2 смањио ниво MDA (**Слика 10**), а да при томе није утицао на ниво PCC (**Слика 11**). Резултати приказани у оквиру **друге потцелине** показују да третман E2 нормално ухрањених мужјака пацова није утицао на експресију гена за iNOS, док је смањио ниво iNOS протеина (**Слика 12**), без утицаја на концентрацију нитрита/нитрата (**Слика 13**) у јетри. Резултати приказани у **трећој потцелини** показују да је изостао ефекат E2 на ниво NFkB-p50, као и NFkB-p65 протеина (**Слика 14**) у јетри нормално ухрањених пацова. Третман E2 нормално ухрањених мужјака пацова је смањио ниво протеина ER $\alpha$ , при чему је изостао ефекат E2 на ниво протеина ER $\beta$  у јетри (**Слика 15**). Третман E2 је повећао ниво Src протеина у јетри нормално ухрањених мужјака пацова, као и асоцијацију ER $\alpha$  са Src киназом (**Слика 16**). Третман E2 код нормално ухрањених мужјака пацова је смањио ниво фосфорилације ERK1/2 на аминокиселинским остацима Thr<sup>202</sup>/Tyr<sup>204</sup> у јетри (**Слика 17**). Ниво фосфорилације AMPK $\alpha_1$  на аминокиселинском остатку Thr<sup>172</sup> био је непромењен у јетри нормално ухрањених пацова након E2 третмана (**Слика 18**). Ниво фосфорилације Акт киназе на аминокиселинском остатку Ser<sup>473</sup> био је смањен, док је ниво фосфорилације Акт киназе на аминокиселинском остатку Thr<sup>308</sup> у јетри нормално ухрањених пацова био

непромењен након E2 третмана (Слика 19). Третман E2 није утицао на ниво RhoA протеина, као ни на активност укупних Rho протеина у јетри нормално ухрањених пацова (Слика 20). Ниво ROCK1 протеина се није променио у јетри нормално ухрањених пацова након E2 третмана (Слика 21). Са друге стране, резултати показују да је E2 третман нормално ухрањених пацова значајно повећава ниво ROCK2 протеина у јетри (Слика 21). Резултати анализе релативне експресије посттранскрипционог регулатора miR-221, показују да је E2 третман смањио релативну експресију датог регулатора у јетри нормално ухрањених мужјака пацова (Слика 22).

Добијени и приказани резултати у **другој целини** поглавља **РЕЗУЛТАТИ** у оквиру **прве потцелине**, показују да је третман E2 код гојазних мужјака пацова повећао нивое свих анализираних ензима АОС заштите: SOD1 и SOD2 (Слика 23), GPx (Слика 24), и CAT (Слика 25), као и активност ензима CAT (Слика 25), док је смањио нивое MDA (Слика 26) и PCC (Слика 27) у јетри. Резултати приказани у оквиру **друге потцелине** показују да је третман E2 гојазних пацова, смањио експресију гена за iNOS и ниво iNOS протеина (Слика 28), али је повећао концентрацију нитрита/нитрата (Слика 29) у јетри. Резултати приказани у **трећој потцелини** показују да E2 третман није утицао на ниво протеина NFkB-p50, али је смањио ниво NFkB-p65 протеина у јетри код гојазних пацова (Слика 30). Третман E2 је, такође, смањио и ниво протеина ER $\alpha$ , при чему је изостао ефекат E2 на ниво протеина ER $\beta$  у јетри гојазних пацова (Слика 31). Даље, резултати показују да је третман E2 повећао ниво Src протеина, али је смањио степен асоцијације ER $\alpha$  са Src киназом у јетри гојазних мужјака пацова (Слика 32). Третман E2 гојазних мужјака пацова је смањио ниво фосфорилације ERK1/2 на аминокиселинским остацима Thr<sup>202</sup>/Tyr<sup>204</sup> (Слика 33), док је повећао ниво фосфорилације AMPK $\alpha_1$  на аминокиселинском остатку Thr<sup>172</sup> (Слика 34) у јетри. Ниво фосфорилације Akt киназе на аминокиселинском остатку Ser<sup>473</sup> је остао непромењен, док је ниво фосфорилације Akt киназе на аминокиселинском остатку Thr<sup>308</sup> био смањен у јетри гојазних мужјака пацова након E2 третмана (Слика 35). Третман E2 гојазних мужјака пацова значајно је смањио ниво RhoA протеина, као и активност укупних Rho протеина у јетри (Слика 36). Ниво ROCK1 протеина се није променио, док се ниво ROCK2 протеина значајно повећао у јетри гојазних пацова након E2 третмана (Слика 37). Резултати изучавања релативне експресије посттранскрипционог регулатора miR-221 показали су да је E2 третман повећао релативну експресију датог регулатора у јетри гојазних мужјака пацова (Слика 38).

У оквиру поглавља **ДИСКУСИЈА**, кандидаткиња је студиозно и критички

разматрала добијене и приказане експерименталне резултате и релевантне литературне податке. Дискусија је организована у четири логички одвојене целине које пристичу из постављених и реализованих циљева и добијених резултата у оквиру докторске дисертације и поткрепљена је са две слике. Кандидаткиња је на почетку поглавља **ДИСКУСИЈА** у првој целини, у кратким цртама истакла полазну хипотезу истраживања докторске дисертације, наводећи основне литературне податке који су поткрепили полазне основе рада. У другој целини, кандидаткиња је добро текстуално обликовала и водила критичку дискусију везану за резултате ефеката E2 на ниво испитиваних ензима АОС заштите, као и ниво параметара ОС у јетри код нормално ухрањених и гојазних мужјака пацова. У трећој целини, кандидаткиња је, анализираола и дискутовала промене у регулацији ензима iNOS у јетри изазване третманом E2, како код нормално ухрањених, тако и код гојазних мужјака пацова. У последњој, четвртој целини кандидаткиња је коментарисала и истакла улогу сигналних молекула ER $\alpha$  и ER $\beta$ , Src, ERK1/2, AMPK, Akt, RhoA, транскрипционих фактора NF $\kappa$ B, као и посттранскрипционог регулатора miR-221 у регулацији ензима АОС заштите, и iNOS у јетри нормално ухрањених и гојазних мужјака пацова третираних E2. Добијене резултате кандидаткиња је дискутовала и поредила са подацима из литературе. У последњем делу поглавља **ДИСКУСИЈА**, на основу резултата добијених и приказаних у овој докторској дисертацији, кандидаткиња предлаже и схематски приказује могући механизам *in vivo* ефеката E2 на регулацију ензима АОС заштите и iNOS, у јетри нормално ухрањених (**Слика 39**) и гојазних мужјака пацова (**Слика 40**).

У поглављу **ЗАКЉУЧЦИ**, кандидаткиња је јасно и концизно сумирала закључке који су у потпуности произашли из добијених резултата, а одговорили су на постављене циљеве ове докторске дисертације. У овом поглављу су изнети следећи закључци:

- 1) Третман E2 код нормално ухрањених мужјака пацова довео је до: повећања нивоа ензима SOD1, GPx и CAT; смањења нивоа MDA; смањења нивоа ензима iNOS и протеина ER $\alpha$ ; повећања нивоа киназе Src, и нивоа ER $\alpha$ /Src асоцијације; смањења нивоа фосфорилације киназа ERK1/2 на Thr<sup>202</sup>/Tyr<sup>204</sup> и Akt на Ser<sup>473</sup>; повећања нивоа ROCK2 протеина; смањења експресије посттранскрипционог регулатора miR-221;
- 2) Третман E2 код гојазних мужјака пацова довео је до: повећања нивоа ензима SOD1, SOD2, GPx и CAT, и активности CAT; смањења нивоа MDA и нивоа PCC; смањења релативне експресије гена за iNOS, као и нивоа iNOS протеина;

повећања концентрације нитрита/нитрата; смањења нивоа транскрипционог фактора NFκB-p65 и протеина ERα; повећања нивоа киназе Src, и смањења нивоа ERα/Src асоцијације; смањења нивоа фосфорилације киназа ERK1/2 на Thr<sup>202</sup>/Tyr<sup>204</sup> и Akt на Thr<sup>308</sup>; повећања нивоа фосфорилације AMPKα<sub>1</sub> на Thr<sup>172</sup>; смањења нивоа RhoA протеина, као и активности укупних Rho протеина; повећања нивоа ROCK2 протеина; повећања експресије посттранскрипционог регулатора miR-221.

На основу резултата, добијених у оквиру ове докторске дисертације, изведен је општи закључак да, у физиолошким условима, E2 у јетри нормално ухрањених мужјака пацова својим деловањем регулише протеинску експресију испитаних ензима АОС заштите, сигналним путем који укључује ERα, али не и ERK1/2, Akt, miR-221, на основу чега кандидаткиња претпоставља учешће неких других киназа и сигналних молекула у деловању E2 у јетри у физиолошким условима. Добијени резултати су указали да E2 регулише експресију iNOS протеина, сигналним путем у који су укључени ERα у асоцијацији са киназом Src, као и ERK1/2, Akt, и посттранскрипциони регулатор miR-221. Даље, на основу добијених резултата, кандидаткиња је закључила да у патофизиолошким условима, у јетри гојазних мужјака пацова, E2 својим деловањем регулише експресију и активност ензима АОС заштите, као и експресију гена за iNOS и iNOS протеина, сигналним путем који укључује асоцијацију ERα/Src, киназе ERK1/2, AMPK и RhoA, и молекула miR-221, као и киназу Akt и транскрипциони фактор NFκB-p65 при регулацији експресије iNOS.

Закључено је да резултати ове докторске дисертације представљају значајан допринос разумевању молекулских механизма који се налазе у основи деловања E2, како у физиолошким, тако и у патофизиолошким стањима, као што је гојазност, што је од изузетне важности за развој нових терапијских приступа у лечењу поремећаја у јетри насталих у гојазности.

Поглавље **ЛИТЕРАТУРА** садржи листу од 473 цитиране библиографске јединице. Обимно и адекватно коришћење литературних навода као и релевантност њиховог избора у потпуности одражава проблематику ове дисертације и указује на студиозан приступ аутора.

На крају текста ове докторске дисертације се налазе биографија аутора, изјава о ауторству, изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада и изјава о коришћењу.



## Радови из докторске дисертације:

### Б1. Радови у часописима међународног значаја

- M22** 1. **Anastasija Panic**, Emina Sudar Milovanovic, Julijana Stanimirovic, Milan Obradovic, Sonja Zafirovic, Sanja Soskic, Esma R. Isenovic. Does oestradiol treatment alleviate obesity-induced oxidative stress in the male liver? *Medical Hypothesis* 2023;174:111049.  
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2023.111049>
- M23** 1. **Anastasija Panic**, Julijana Stanimirovic, Milan Obradovic, Emina Sudar-Milovanovic, Milan Perovic, Milena Lackovic, Nina Petrovic and Esma R Isenovic. Estradiol-mediated regulation of hepatic iNOS in obese rats: Impact of Src, ERK1/2, AMPK $\alpha$ , and miR-221. *Biotechnology and Applied Biochemistry* 2018;65(6): 797-806.  
<https://doi.org/10.1002/bab.1680>
2. **Anastasija Panic**, Julijana Stanimirovic, Milan Obradovic, Sonja Zafirovic, Emina Sudar Milovanovic, Nina Petrovic and Esma R. Isenovic. 17 $\beta$ -Estradiol inhibits hepatic iNOS via the activation of the estrogen receptor ER- $\alpha$  and inhibition of ERK1/2-miR-221 axis. *J. Of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 2018; 32(6):1369-1377.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30574741/>

## Софтверска провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертације кандидаткиње **Анастасије М. Пајчин** послата је дана 6.11.2023. године на софтверску проверу оригиналности, а извештај који садржи резултате провере оригиналности ментор је добио дана 7.11.2023. Након провере оригиналности докторске дисертације **Анастасије М. Пајчин** под насловом „**Утицај естрадиола на регулацију ензима антиоксидативне заштите и индуцибилне азот-моноксид-синтазе у јетри нормално ухрањених и гојазних мужјака пацова**“, коришћењем програма *iThenticate* у Универзитетској библиотеци „Светозар Марковић“, Извештај је показао индекс сличности од 26%. Анализом извештаја утврђено је да је степен подударности текста последица: употребе скраћеница и коришћења стандардних израза из области истраживања и фраза уобичајених у датој области, назива институција, личних имена, навођења научних звања и афилијација чланова комисије и аутора, затим последица подударања са литературом наведеном у тексту, као и претходно публикованих резултата који су део докторске дисертације, назива одређених произвођача, хемикалија, апарата, као и назива и описа коришћених стандардизованих експерименталних метода и описа експерименталних процедура које се користе у групи у којој аутор ради и које се описују на прецизан и јасан начин како би испуниле могућност њиховог пуног разумевања и извођења од стране других истраживача, симбола којима се обележавају статистичке значајности, а затим и делова реченица који сами за себе немају смисао (нпр. „резултати ове докторске дисертације“, „добијени резултати показују да“, „у поређењу са контролном групом/контролом“, „у поређењу са вредностима измереним у/добијеним у“, „је довео до повећања/значајне промене“, „показано је да повећана експресија“, „на основу добијених резултата се може закључити“ и сл.).

Све наведено је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и указује на оригиналност докторске дисертације кандидаткиње **Анастасије М. Пајчин** те је настављен прописани поступак припреме за њену одбрану.

## **Мишљење и предлог Комисије:**

Увидом у докторску дисертацију под насловом: „Утицај естрадиола на регулацију ензима антиоксидативне заштите и индуцибилне азот-моноксид-синтазе у јетри нормално ухрањених и гојазних мужјака пацова“, Комисија констатује да је докторска дисертација **Анастасије М. Пајчин** оригиналан научни рад, написан у складу са образложењем наведеним у пријави теме и да садржи све релевантне елементе неопходне за овакву врсту рада. Резултати истраживања добијени у оквиру ове дисертације пружају јаснију слику о молекулским механизмима којима естрадиол регулише ензиме АОС и iNOS у јетри нормално ухрањених и гојазних мужјака пацова. Кандидаткиња је у својој докторској дисертацији обрадила актуелну тему и добијени резултати представљају оригинални истраживачки допринос бољем разумевању ефеката естрадиола на јетру у патолошким стањима гојазности и резистенције на инсулин.

Имајући у виду све претходно наведено, као и да је део поменутих истраживања објављен у три публикације у међународним часописима (један рад у часопису M22 категорије и два рада у часописима M23 категорије), Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај извештај и одобри **Анастасији М. Пајчин** јавну одбрану докторске дисертације под насловом „Утицај естрадиола на регулацију ензима антиоксидативне заштите и индуцибилне азот-моноксид-синтазе у јетри нормално ухрањених и гојазних мужјака пацова“.

**КОМИСИЈА:**

У Београду, 10. 11. 2023. год.

---

др Есма Р. Исеновић, научни саветник,  
Институт за нуклеарне науке „Винча” –  
Институт од националног значаја за Републику  
Србију – Универзитет у Београду

---

др Тања Јевђовић, доцент, Биолошки факултет  
Универзитета у Београду

---

др Соња Зафировић, научни сарадник,  
Институт за нуклеарне науке „Винча” –  
Институт од националног значаја за Републику  
Србију – Универзитет у Београду