

Датум пријаве	06.10.2023
Број пријаве	01
Број предмета	2299
Број предмета	
Број предмета	

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ**

Презиме, име једног
родитеља и име Стефановић (Владимир) Бојана
Датум и место рођења 2. 10. 1985. године, Лазаревац, Република Србија

Основне студије

Универзитет Универзитет у Крагујевцу
Факултет Природно-математички факултет
Студијски програм Биологија
Звање Дипломирани биолог
Година уписа 2004.
Година завршетка 2011.
Просечна оцена 9,46

Магистер студије, магистарске студије

Универзитет
Факултет
Студијски програм
Звање
Година уписа
Година завршетка
Просечна оцена
Научна област
Наслов завршног рада

Докторске студије

Универзитет Универзитет у Нишу
Факултет Природно-математички факултет
Студијски програм Биологија
Година уписа 2020.
Остварен број ЕСПБ бодова 150
Просечна оцена 10,00

НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације „Дејство мелатонина на регулацију норадреналинске неуротрансмисије у мозгу, срцу и надбубрежним жлездама у анималном моделу депресије“
Наслов теме докторске дисертације на енглеском језику "The effect of melatonin on the regulation of noradrenaline neurotransmission in the brain, heart and adrenal glands in an animal depression model"
Име и презиме ментора, звање Перица Васиљевић, редовни професор
Број и датум добијања сагласности за тему НСВ број 8/17-01-003/23-009 у Нишу, 15. 3. 2023.

ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна	142
Број поглавља	Девет: Увод, Циљ истраживања, Материјал и Методе, Резултати, Дискусија, Закључци, Литература, Прилози, Извод (на српском и енглеском језику)
Број слика (шема, графикона)	53 слике
Број табела	2 табеле
Број прилога	7

**ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА
који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације**

Р. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице	Категорија
1	<p>Stefanovic B., Spasojevic N., Jovanovic P., Jasic N., Djordjevic J., Dronjak S. Melatonin mediated antidepressant-like effect in the hippocampus of chronic stress-induced depression rats: Regulating vesicular monoamine transporter 2 and monoamine oxidase A levels. <i>European Neuropsychopharmacology</i>, 2016, Vol. 26, 1629-1637.</p> <p><i>У студији је испитиван ефекат мелатонина на количину норадреналина, његову синтезу, преузимање, везикуларни транспорт и деградацију у хипокампусу пацова излаганих хроничном благом непредвидивом стресу (CUMS). Резултати су показали да CUMS доводи до продужене имобилности пацова у тесту принудног пливања. Третман мелатонином је смањио имобилност пацова, што је доказ његовог деловања на депресију. Мелатонин позитивно делује на стресом изазвано смањење норадреналина у хипокампусу. Показано је да мелатонин побољшава експресију VMAT2 и депоновање норадреналина. Ова студија је значајна јер први пут показује ефекат мелатонина на експресију гена за VMAT2, MAO-A и COMT у хипокампусу стресираних пацова.</i></p>	M21
2	<p>Stefanovic B., Spasojevic N., Jovanovic P., Dronjak S. Melatonin treatment affects changes in adrenal gene expression of catecholamine biosynthesizing enzymes and norepinephrine transporter in the rat model of chronic-stress-induced depression. <i>Canadian Journal of Physiology and Pharmacology</i>, 2019, Vol. 97(7), 685-690.</p> <p><i>Предмет студије је било квантификовање нивоа норадреналина, адреналина, иРНК и протеина тирозин хидроксилазе (TH), допамин-β-хидроксилазе (DBH), фенилетаноламин N-метилтрансферазе (PNMT), норадреналинског транспортера (NET) и везикуларног моноаминског транспортера 2 (VMAT2) у сржи надбубрежних жлезда стресираних животиња третираних мелатонином. Показано је да хронични благи непредвидиви стрес изазива значајно смањење норадреналина и нивоа протеина TH, DBH и NET, као и повећање експресије гена за PNMT у сржи надбубрежних жлезда хронично стресираних пацова. Ова студија је значајна јер показује стимулативни ефекат мелатонина на синтезу, преузимање и садржај катехоламина у надбубрежним жлездама пацова у животињском моделу депресије изазване хроничним благим непредвидивим стресом.</i></p>	M22
3	<p>Spasojevic N., Stefanovic B., Jovanovic P., Dronjak S. Anxiety and hyperlocomotion induced by chronic unpredictable mild stress can be moderated with melatonin treatment. <i>Folia Biologica (Praha)</i>, 2016, Vol. 62, 250-257.</p> <p><i>Резултати ове студије су показали да стрес доводи до смањења допамина у хипокампусу без утицаја на ниво TH ензима. Ове промене су биле праћене повећаном локомоторном активношћу и већом анксиозношћу у тесту отвореног поља. Третман мелатонина током 28 дана довео је до повећања количине допамина и ензима TH у хипокампусу. Закључак ове студије је да мелатонин може стимулисати допаминергичку синтезу у хипокампусу у циљу потискивања стресног понашања.</i></p>	M23
4	<p>Stefanovic B., Spasojevic N., Jovanovic P., Ferizovic H., Dronjak S. Melatonin modulate the expression of α₁ and β₁ adrenoreceptors in the hippocampus of rats subjected to unpredictable chronic mild stress. <i>Bratislavske lekarske listy</i>, 2018, Vol. 119 (7), 429-423.</p> <p><i>У овој студији је испитиван ефекат третмана мелатонином на експресију гена α₁-, α₂-, β₁- и β₂-адренорецептора у</i></p>	M23

хипокампусу хронично стресираних пацова. Резултати су показали да третман мелатонином доводи до снижене експресије гена за α_1 -, α_2 - и β_2 - адренорецептора у хипокампусу стресираних пацова, а није довео до промена у експресији гена за β_1 -адренорецептор. Примећено је да мелатонин код стресираних пацова спречава смањење iRNK изазване стресом, као и нивоа протеина α_1 - и β_2 - адренорецептора. Добијени подаци указују да мелатонин повећавајући редукован ниво α_1 - и β_2 - адренорецептора може бити користан у депресији изазваној хроничним стресом.

Stefanovic B., Spasojevic N., Jovanovic P., Ferizovic H., Jankovic M., Vasiljevic P., Dronjak S. Melatonin affects gene expression of noradrenaline transporter and enzymes in the hearts of stressed rats. *Biologica nyssana*, 2021, Vol. 12, 167-176.

5 *Постоји много доказа о благотворном дејству мелатонина у различитим кардиоваскуларним обољењима. У оквиру ове студије тестиран је ефекат мелатонина на ниво норадреналина, синтезу, транспорт и деградацију у левој преткомори и комори пацова излаганих хроничном стресу. Резултати су показали да је стрес смањио експресију iRNK за TH и NET у левој преткомори и COMT у левој комори, док је повећао MAO-A ензим у левој комори. Мелатонин је значајно повећао експресију гена за NET у преткомори и смањио MAO-A у комори. Корисни ефекат мелатонина огледа се у појачаном преузимању норадреналина из синапсе и на тај начин смањеној деградацији норадреналина што представља компензациони механизам који штити кардиомиоците од штетних ефеката прекомерне стимулације норадреналина* M51

НАПОМЕНА: уколико је кандидат објавио више од 3 рада, додати нове редове у овај део документа

ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.

ДА НЕ

Бојана Стефановић је положила све испите предвиђене планом и програмом докторских студија биологије на Природно-математичком факултету Универзитета у Нишу и написала докторску дисертацију чиме је остварила потребан број ЕСПБ бодова (150) на докторским академским студијама. Има објављен један научни рад категорије M21, један рад категорије M22, два рада категорије M23 и један рад категорије M51 који је објављен у часопису „Biologica nyssana“ чији је оснивач и издавач Природно-математички факултет Универзитета у Нишу. Сви радови су из области теме докторске дисертације (биолошке науке). Првопотписани аутор је по једног рада категорије M21, M22, M23 и M51 и коаутор једног рада категорије M23 из проблематике пријављене теме докторске дисертације. Сходно наведеном, студент Бојана Стефановић испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Нишу и Статутом Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу.

ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

Докторска дисертација Бојане Стефановић садржи 142 стране. Подељена је на 9 поглавља, обухватајући 53 слике, 2 табеле и 7 прилога.

У Уводном делу описане су опште карактеристике мелатонина. Посебно поглавље описује везу између мелатонина и депресије. Наставак обухвата поглавља која описују стрес, стресоре, алостазу и алостатско оптерећење. Даље у уводу објашњена је моноаминска теорија депресије, анимални модел депресије и како сам стрес утиче на хипокампус. У следећим поглављима описани су катехоламини, биосинтеза, ослобађање, механизам деловања, инактивација, преузимање као и деградација катехоламина. Последња два поглавља објашњавају симпато-адреномедуларни систем и регулацију рада срца у одговору на стрес.

У поглављу Циљеви истраживања дефинисана су четири циља и то 1) испитати дејство мелатонина напонашање нестресираних и хронично стресираних пацова; 2) утврдити количину катехоламина у хипокампусу, надбубрежним жлездама и срцу нестресираних и стресираних животиња; 3) одредити ниво експресије гена за ензиме који учествују у биосинтези катехоламина, норадреналински транспортер и везикуларни моноамински транспортер 2, као и моноамино-оксидазу и катехол-О-метил трансферазу у хипокампусу, надбубрежним жлездама и срцу нестресираних и стресираних животиња; 4) одредити ниво експресије гена за адреналинске рецепторе у хипокампусу и срцу нестресираних и стресираних животиња.

У поглављу Материјал и методе описана је процедура хроничног стреса и начин апликовања мелатонина. Објашњен је поступак примењиваних тестова понашања. Концентрација катехоламина у ткиву одређивана је методом течне хроматографије високих перформанси (ХПЛЦ). Затим је описана изолација рибонуклеинских киселина и ланчана реакција полимеризације у реалном времену (РТ ПЦР), изолација протеина и Western blot анализа. На крају је приказана статистичка анализа добијених експерименталних резултата.

У поглављу Резултати добијени резултати представљени су са 37 слика. Најзначајнији резултат је да је мелатонин ублажио бихевиоралне промене изазване стресом, испољивши антидепресивно дејство. Мелатонин је нормализовао ниво норадреналина у хипокампусу стресираних животиња, остваривши протективно дејство у овој можданој структури. Мелатонин је повећао експресију гена за α_1 - и β_2 -адренорецептор у хипокампусу стресираних пацова, побољшавајући неуротрансмисију, учење и памћење. Третман мелатоном утицао је на количину ензима и транспортера и подстакao је процес синтезе, преузимања и повећања катехоламина у надбубрежним жлездама стресираних животиња. Мелатонин је остварио кардиопротективно дејство делујући на експресију гена за норадреналински транспортер у преткоморама. У коморама стресираних животиња смањено је деградацију норадреналина деловањем на ензиме разградње.

У поглављу Дискусија интерпретирани су експериментални подаци уз осврт на релевантне податке из литературе. Поглавље је подељено на 5 целина. У првој целини је описано дејство третмана мелатоном на телесну масу и масу надбубрежних жлезда и срца нестресираних и стресираних пацова. У другој целини дискутовано је о ефектима мелатонина на понашање животиња. У трећој целини интерпретирано је дејство мелатонина на концентрацију норадреналина и експресију ензима који учествују у његовој синтези, транспорту, разградњи као и количину рецептора у хипокампусу нестресираних и стресираних пацова. У четвртој целини разматрано је дејство мелатонина на концентрацију норадреналина и експресију ензима који учествују у његовој синтези и транспорту у надбубрежним жлездама нестресираних и стресираних пацова, док је у петој целини анализирано његово дејство на концентрацију норадреналина и експресију ензима који учествују у његовој синтези, транспорту и разградњи као и рецепторе у левој преткомори и комори срца нестресираних и стресираних пацова.

У поглављу Закључци изнети су закључци ове докторске дисертације. У поглављу Литература приказан је преглед коришћене литературе.

ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације (до 200 речи)

Постављени циљеви докторске дисертације су остварени у потпуности.

Испитано је дејство мелатонина на:

1. понашање нестресираних и хронично стресираних пацова и установљен је антидепресивни потенцијал овог хормона.
2. количину катехоламина у хипокампусу, сржи надбубрежних жлезда и срцу нестресираних и хронично стресираних животиња.
3. експресију гена за ензиме који учествују у биосинтези катехоламина (тирозин-хидроксилазе, допамин- β -хидроксилазе, фенилетаноламин-N-метилтрансферазе), норадреналински транспортер који учествује у поновном преузимању ослобођених катехоламина из синапсе, везикуларни моноамински транспортер 2 који складишти катехоламин у везикуле, као и ензиме разградње: моноамино-оксидазу А и катехол-О-метил трансферазу у хипокампусу, сржи надбубрежних жлезда и срцу нестресираних и хронично стресираних животиња.
4. експресију гена за α_1 -, α_2 -, β_1 - и β_2 адреналинске рецепторе у хипокампусу и срцу нестресираних и хронично стресираних животиња.

Потпуно испуњење очекиваних циљева из пријаве докторске дисертације сведоче публиковани научни радови у реномираним међународним часописима.

Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације (до 200 речи)

На основу анализе докторске дисертације кандидаткиње Бојане Стефановић комисија закључује да ова докторска дисертација представља оригинални научни допринос у потпунијем разумевању улоге мелатонина на регулацију норадреналинске неуротрансмисије у мозгу, срцу и надбубрежним жлездама у анималном моделу депресије. Добијени резултати дају значајан допринос у разумевању молекуларних механизма деловања мелатонина праћењем промена на нивоу експресије гена одговорних за процес синтезе, преузимања и складиштења катехоламина, у мозгу, кардиоваскуларном систему и сржи надбубрежне жлезде као месту примарне синтезе катехоламина. Верификацију научног доприноса представљају четири рада који су објављени у врхунским и истакнутим међународним часописима (M21, M22, M23) и један рад објављен у врхунском часопису од националног значаја (M51).

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Кандидаткиња Бојана Стефановић је показала самосталност и висок степен компетентности током израде докторске дисертације. На адекватан начин је примењивала методе и приступе у молекуларној биологији што је допринело публиковању резултата проистеклих из ове докторске дисертације у релевантним међународним и националним часописима.

ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

Чланови Комисије истичу да су истраживања кандидаткиње Бојане Стефановић поткрепљена добром теоретском основом као и да постигнути резултати, интерпретирани у Дискусији и сумирани у изведеним закључцима, доприносе додатном разумевању ефеката мелатонина на регулацију норадреналинске неуротрансмисије у мозгу, срцу и надбубрежним жлездама у анималном моделу депресије. На основу увида у резултате и закључке ове докторске дисертације као и у научне публикације проистекле из њених резултата, Комисија закључује да су постављени циљеви испуњени у потпуности. Из свега наведеног Комисија сматра да је кандидаткиња Бојана Стефановић овом докторском дисертацијом испунила све услове предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу и Правилником о поступку припреме и условима за одбрану докторске дисертације Универзитета у Нишу, те упућује предлог Наставно-научном већу Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу да кандидаткињи Бојани Стефановић одобри јавну одбрану докторске дисертације.

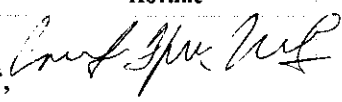


КОМИСИЈА

Број одлуке Научно-стручног већа за природно математичке науке о именовању Комисије

8/17-01-008/23-021

Датум именовања Комисије

18.09.2023. године

Р. бр.	Име и презиме, звање	Потпис
	Др Слађана Дроњак Чучаковић председник	
1.	НО Биологија, УНО Физиологија животиња (Научна област) Институт за нуклеарне науке „Винча“, Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду (Установа у којој је запослен)	
2.	Проф. др Перица Васиљевић, редовни професор НО Биологија, УНО Експериментална биологија и биотехнологија (Научна област) Природно-математички факултет, Универзитет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
3.	Др Наташа Спасојевић Поповић, виши научни сарадник НО Биологија, УНО Физиологија животиња (Научна област) Институт за нуклеарне науке „Винча“, Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду (Установа у којој је запослен)	

Др Љубиша Ђорђевић, ванредни професор

члан

4. НО Биологија, УНО Зоологија

Природно-математички факултет,
Универзитет у Нишу

(Научна област)

(Установа у којој је запослен)

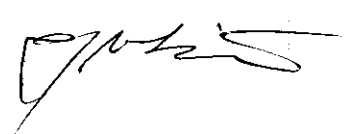
Др Данијела Б. Радојковић, ванредни професор

члан

5. НО Медицина, УНО Интерна Медицински факултет, Универзитет у
медицина-ендокринологија Нишу

(Научна област)

(Установа у којој је запослен)



Daniela Radokovic

Датум и место:

.....