

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VII редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној **15.05.2015.** године, прихваћен је извештај ментора др Александре Кораћ, редовног професора Биолошког факултета Универзитета у Београду и др Весне Оташевић, вишег научног сарадника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ у Београду о урађеној докторској дисертацији Биљане Мацановић, дипломираног биолога, запослене у Одељењу за артефицијалне репродуктивне технологије, Гинеколошко-акушерске клинике „Народни Фронт“ у Београду, на месту биолога-ембриолога, под насловом **„Ефекат миметика супероксид дисмутазе на митохондријални и функционални статус хуманих сперматозоида“** и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу: **др Александра Кораћ**, редовни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду; **др Весна Оташевић**, виши научни сарадник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ у Београду; **др Бато Кораћ**, ванредни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду и научни саветник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ у Београду и **др Елиана Гаралејић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидата и Већу подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији:

Докторска дисертација **Биљане Мацановић**, под насловом **„Ефекат миметика супероксид дисмутазе на митохондријални и функционални статус хуманих сперматозоида“** садржи 73 стране. Подељена је на уобичајена поглавља: **увод** (19 страна); **циљ** (2 стране); **материјал и методи** (11 страна); **резултати** (14 страна); **дискусија** (8 страна); **закључци** (2 стране); **литература** (12 страна). Илустрована је са 11 слика у уводу, 3 табеле у поглављу материјал и методе, 22 графикона, 3 слике и 5 табела у поглављу резултати и садржи 168 цитираних библиографских јединица.

Анализа докторске дисертације:

У **Уводу**, кандидаткиња Биљана Мацановић, кроз рационално осмишљене целине, користећи најновија научна сазнања, даје јасан преглед актуелних истраживања у свету и код нас, а која се односе на проблематику докторске дисертације. На почетку кандидаткиња јасно истиче да је неплодност један од најозбиљнијих проблема данашњице у медицини, са којим се сусрећу парови у репродуктивном добу, као и да се 40% случајева може приписати мушком фактору. У складу са тим у уводу су јасно описани грађа сперматозоида и процеси њиховог сазревања. Посебан акценат у организацији сперматозоида дат је митохондријама, при чему је описана њихова локализација и функционални значај. Наиме, јасно се истиче да функционални статус митохондрија позитивно корелира са фертилизационим потенцијалом и квалитетом хуманих сперматозоида. Кандидаткиња се посебно осврће на оксидативну фосфорилацију у митохондријама, организацију комплекса респираторног ланца, укључујући и синтезу АТФ у реакцији коју катализује АТФ синтаза.

У другом делу увода описана је улога реактивних врста кисеоника (*енгл.* reactive oxygen species, ROS) и реактивних врста азота (*енгл.* reactive nitrogen species, RNS) у регулацији фертилизационог капацитета сперматозоида. Посебан акценат је на регулаторној улози азот оксида (*енгл.* nitric oxide, NO). Кандидаткиња указује на то да измењен редокс статус у сперматозоидима може бити у основи настанка стерилитета. У контексту одржања физиолошког нивоа реактивних врста, даље су у уводу дати принципи организације антиоксидативне одбране, уз истицање њеног ензимског дела: CuZn и Mn супероксид дисмутазе (*енгл.* copper-zinc superoxide dismutase CuZnSOD и manganese superoxide dismutase, Mn SOD), глутатион пероксидазе (*енгл.* glutathione peroxidase GSH-Px) и каталазе.

Дајући преглед литературе о (не)успешности досадашње антиоксидативне терапије стерилитета, Биљана Мацановић у уводу истиче SOD миметике као потентне модулаторе унутарћелијског редокс статуса. Са посебном пажњом описане су предности примене пентаазамакроцикличног SOD миметика, M40403, у разним патофизиолошким стањима, као и могући потенцијал у репродуктивној медицини.

У последњем делу увода кандидаткиња истиче да статус плодности не може бити заснован само на анализама основних параметара сперматозоида, већ и саме семене плазме, описујући је као физиолошки флуид који садржи више антиоксидативних компоненти од било ког другог као и да протеини семене плазме могу бити добри биомаркери неплодности мушкараца.

Полазећи од чињенице да се још увек суочавамо са проблемима у лечењу стерилитета и да није јасна укљученост реактивних врста у његову етиологију, за **Циљ** својих истраживања Биљана Мацановић поставља испитивање ефеката модулације редокс статуса сперматозоида на кључне параметре који детерминишу квалитет сперматозоида, а посебно на оне који детерминишу функциони статус, односно активност митохондрија, подједнако на молекулском и структурном нивоу.

У те сврхе коришћен је пентаазамакроцикличним Mn(II) миметик SOD, M40403, који селективно уклања $O_2^{\cdot-}$ и индиректно модулира биорасположивост NO.

Ради испитивања сигналних путева и улоге NO у регулацији фертилизационих процеса, нарочито његовог евентуалног утицаја на побољшање функционог статуса митохондрија и фертилизационих својстава сперматозоида, кандидаткиња за циљ поставља праћење следећих параметара:

- Концентрације NO, електрохемијски, коришћењем NO специфичне електроде, као и коришћењем флуоресцентне пробе специфичне за NO (*енгл.* Daf2-DA, diaminofluorescein-2-acetat);
- Локализације продукције NO у сперматозоидима;
- Испитивање ендogene продукције NO праћењем експресије изоформи азот оксид синтазе (*енгл.* nitric oxide synthase, NOS) – ендотелске, неуроналне и индуцибилне;
- Ефекат на ензиме кључне за уклањање (CuZnSOD и MnSOD) и продукцију $O_2^{\cdot-}$ (NADPH оксидаза);
- Експресије ензима одговорних за уклањање H_2O_2 , који настаје активношћу SOD и SOD миметика, каталазе и GSH-Px;
- Митохондријалне динамике и метаболичког статуса, праћењем митохондријалног мембранског потенцијала (катјонска флуоресцентна проба MT-G, *енгл.* Mitotracker green FM) и експресије компоненти респираторног ланца.

Поред тога кандидаткиња поставља за циљ испитивање основних параметара семене плазме и сперматозоида, као и корелације са нивоом ензима антиоксидативне одбране у семиналној плазми.

Као императив дисертације кандидаткиња истиче да остваривање задатих циљева треба да унапреди познавање редокс-процеса у репродуктивној биологији и продуби сазнања о молекулским механизмима деловања ROS и RNS, посебно на функцију митохондрија и фертилизациони капацитет сперматозоида.

У поглављу **Материјал и методи**, Биљана Мацановић детаљно описује експерименталне услове и методе коришћене у дисертацији, полазећи од дефинисања пацијената и класификације узорака сперматозоида по критеријумима Светске здравствене организације. Детаљно је описана припрема узорака и то семене плазме и сперматозоида, као и поступци коришћени за утврђивање чистоће узорака сперматозоида (светлосна микроскопија и одсуство амплификације иРНК за герминативне ћелије, епителне ћелије и леукоците). Такође, кандидаткиња јасно истиче принципе по којима су сперматозоиди класификовани по групама, ради спровођења предвиђених циљева истраживања: прва група је ресуспендована у Тиродовом медијуму и испитивана одмах (контрола), друга (ресуспендована у Тиродовом медијуму) и трећа (ресуспендована у Тиродовом медијуму који садржи 50 μM пентаазамакроцикличног SOD миметика, М40403) група су испитиване након инкубације од три часа на 37 °C у атмосфери са 6 % CO_2 . Истиче се да су експериментални услови идентични условима који се користе током фертилизације *in vitro* (ИВФ).

У наредном делу поглавља описан је поступак одређивања покретљивости сперматозоида и њихове класификације. Такође, конкретно су описани методи мерења концентрације NO у сперматозоидима електрохемијски и одређивањем количине Daf2-DA позитивних сперматозоида. Функционалност митохондрија је праћена применом Mitotracker green FM, који омогућава визуелно раздвајање популације сперматозоида са активним и неактивним митохондријама, у поступку који кандидаткиња јасно излаже даље у тексту.

Даље су описане стандардне процедуре за припрему узорака (сперматозоида) за Western blot и qRT-PCR (*енгл.* quantitative real time-polymerase chain reaction), које прате детаљне процедуре и протоколи уз информације за све параметре чија је експресија одређивана на транскрипционом и/или транслационом нивоу. На исти начин, кандидаткиња детаљно описује принципе метода коришћених за одређивање активности ензима антиоксидативне одбране. Квантификација и статистичка обрада резултата до којих је кандидаткиња дошла, реализована је коришћењем адекватних софтвера и тестова.

У поглављу **Резултати**, кандидаткиња добијене експерименталне податке класификује у логично организоване целине, јасно графички и илустративно приказује, уз примену одговарајуће статистичке обраде. У поглављу **Дискусија**, Биљана Мацановић тумачи резултате и пореди са досадашњим научним сазнањима о улози реактивних врста у регулацији молекулске основе фертилизационог капацитета сперматозоида, пре свега митохондријалног енергетског статуса.

Ради бољег сагледавања, комисија анализира најинтересантније делове из ова два поглавља, делећи их у функционе целине.

У првом делу, кандидаткиња јасно истиче да је неплодност један од великих проблема у медицини у свету, као и да се приближно 40% неплодности једног пара може приписати мушком фактору. Затим истиче литературне податке који говоре о томе да су кључни процеси за нормално функционисање сперматозоида редокс-сензитивни и са тим у вези да измене нивоа NO и O_2^- могу допринети развоју неплодности код мушкараца. Кандидаткиња даље дискутује редокс промене у сперматозоидима индиковане SOD миметиком, као и могући потенцијал М40403 у терапији стерилитета.

Резултати дисертације показују да трочасовна инкубација хуманих сперматозоида у Тиродовом медијуму, под некапацитирајућим условима, доводи до смањења њихове покретљивости, док се под третманом SOD миметиком покретљивост сперматозоида нормализује. С обзиром на чињеницу да наведени услови одговарају оним који се користе у поступку ИВФ, ови налази указују на проблеме који постоје при

припреми сперматозоида за асистирану фертилизацију, али сугеришу и на могући приступ у њиховом превазилажењу. Такође, Биљана Мацановић добијене резултате дискутује у светлу постојећих литературних података да у основи покретљивости сперматозоида лежи повећање продукције енергије у митохондријама. Како је број митохондрија у сперматозоидима константан, функциони статус може бити последица само промене активности постојећих органела. Познато је да узорци сперматозоида са вишим процентом активних митохондрија имају виши фертилизациони потенцијал и да одређивање митохондријалне активности преко MitoTracker Green бојења, може бити добар метод за селекцију најпотентнијег/функционалнијег сперматозоида у асистираној фертилизацији. С обзиром на то да резултати дисертације показују да миметик повећава број МТ-G позитивних сперматозоида, кандидаткиња закључује да овај модулатор редокс стања побољшава функциони статус митохондрија у сперматозоидима, а самим тим и њихов квалитет.

Потврду за овакву хипотезу кандидаткиња налази и у резултатима анализе генске експресије компоненти електрон транспортног ланца. Наиме, запажено је да М40403 повећава иРНКекспресију нуклеусно кодираних субјединица комплекса I и IV електрон транспортног ланца, у односу на нетретирану групу. Ови подаци показују да промене у редокс статусу сперматозоида, после третмана SOD миметиком, афектују транскрипцију нуклеусних гена који кодирају митохондријалне протеине. Постојећи литературни подаци који директно истичу позитивну корелацију између квалитета сперме и експресије митохондријалних протеина, омогућавају Биљани Мацановић да уочене ефекте миметика на експресиони профил у митохондријама анализира у светлу боље фертилизационе способности сперматозоида.

Резултати дисертације показују да SOD миметик индукује повећање концентрације NO у сперматозоидима, мерено електрохемијски, као и одређивањем популације Daf2-DA позитивних сперматозоида. Истовремено повећање концентрације NO продукованог сперматозоидима сугерише његову директну укљученост у регулацији процеса који леже у основи веће покретљивости, пре свега повећања продукције енергије у митохондријама под третманом SOD миметиком. За истицање овакве корелације, кандидаткиња налази потпору у богатим литературним подацима. Познато је да NO афектује митохондрије на структурном нивоу регулишући њихову биогенезу и ремоделирање као и на функционом, регулишући митохондријалну респирацију, допремање супстрата и кисеоника. За сперматозоиде је показано да NO (или NO зависне врсте) остварују позитивне ефекте на њихову покретљивост и енергетски статус митохондрија. Поред овог деловања, NO регулише многобројне функције у оквиру мушког полног система и кроз заједничко деловање са $O_2^{\cdot-}$. NO брзо реагује са $O_2^{\cdot-}$, са чак троструко већом стопом него што је брзина реакције дисмутације $O_2^{\cdot-}$ катализована SOD. Јасно је да повећана интеракција између ове две реактивне врсте може довести до смањења биодоступности NO и самим тим нарушавања NO-зависне сигналне трансдукције. Стога, Биљана Мацановић закључује да повећан ниво NO код сперматозоида који су третирани миметиком може бити последица смањења концентрације $O_2^{\cdot-}$ због деловања М40403. Уз то повећана количина NO код сперматозоида третираних М40403 праћена је повећаном експресијом иРНК за eNOS, сугеришући да SOD миметик индукује повећање нивоа NO и преко стимулације његове ендогене продукције. Многи литературни подаци показују значај ове изоформе NOS за нормално сазревање и функционисање сперматозоида. Није познато који механизам лежи у основи оваквог ефекта миметика на NOS експресију, али литературни подаци указују да се могу везати за H_2O_2 , продукт реакције $O_2^{\cdot-}$ са М40403, који је познати стимулатор eNOS или за измењен редокс статус услед смањења концентрације $O_2^{\cdot-}$.

Иако су многа питања која се односе на механизме деловања SOD миметика и даље без одговора, резултати дисертације допуштају да кандидаткиња сугерише да се M40403 може користити као средство за манипулацију редокс стања сперматозоида, тако што уклања $O_2^{\cdot-}$ и стимулише ендogenous продукцију NO.

Резултати дисертације показују да SOD миметик, поред тога што директно уклања $O_2^{\cdot-}$, регулише ниво реактивних врста и редокс окружење, преко регулације ендogenous антиоксидативне одбране у сперматозоидима. Могући потенцијал антиоксиданата у терапији стерилитета је последњих година тема интензивних истраживања и опречних мишљења и резултата. С обзиром на то да третман M40403 у овој дисертацији рестаурира нарушени ниво иРНК за MnSOD и каталазуна контролни ниво, што позитивно корелира са претходно наведеним позитивним ефектима на функционалност сперматозоида, кандидаткиња закључује да SOD миметици показују потенцијал у терапији стерилитета. Индукција експресије гена специфичних митохондријалних ензима који уклањају $O_2^{\cdot-}$ у присуству M40403, гледано из другог угла, поставља нову хипотезу, да постоји неопходност одржања оптималног нивоа ендogenous садржаја MnSOD у митохондријама сперматозоида. У дисертацији се уочено повећање у експресији каталазе може посматрати као фенотипска прилагодљивост ензима усмерена да уклони повећане количине H_2O_2 продукованог SOD миметиком. Кандидаткиња Биљана Мацановић јасно истиче да SOD миметиком индукована координисана експресија ензима који уклањају $O_2^{\cdot-}$ са ензимима који уклањају H_2O_2 јесте кључна за одржање унутарћелијског редокс статуса у сперматозоидима.

Кандидаткиња са посебном пажњом дискутује промену транскрипционог нивоа различитих митохондријалних протеина, било нуклеусно или митохондријално кодираних. Разлог томе лежи у чињеници да у литератури преовлађује мишљење да ејакулирани сперматозоиди немају транскрипциону активност у нуклеусу, да су транскрипционо утишани, а да су различите РНК детектоване у њима, цитоплазматични остаци из различитих фаза сперматогенезе или резултат контаминације соматским ћелијама. Резултати дисертације искључују другу могућност. Пажљиво спроведени експериментални протоколи пречишћавања сперматозоида и накнадне PCR анализе на специфичне маркере других ћелија (леукоцити, герминативне ћелије, епителне ћелије) показују да узроци сперматозоида нису контаминирани. Ослањајући се на новије литературне податке, Биљана Мацановић даље у дискусији одбацује и другу могућност. У сперматозоидима пацова и људи показано је присуство различитих врсти РНК у нуклеусима и иРНК у митохондријама. Шта више, показана је детектибилна транскрипциона и транслациона активност зрелих сперматозоида што указује да детектоване иРНК молекуле нису само нефункциони остаци из сперматогенезе. Узимајући у обзир чињеницу да сви хистони нису измењени протаминима и да хроматин зрелих сперматозоида задржава 15% структуре са хистонима у типичној нулеозомалној организацији, уз постојање транскрипционо активних места, кандидаткиња истиче да резултати дисертације дају додатан допринос разумевању ових процеса молекуларне биологије.

Биљана Мацановић даље истиче да је један од императива дисертације, али и најважнијих циљева у репродуктивној биологији данас, покушај проналажења нових молекулских маркера статуса плодности мушкарца. Разлог томе лежи у чињеници да статус плодности не може бити заснован само на вредностима основних параметара сперматозоида, што је утврђено евалуацијом фертилизационог потенцијала узорка семена мушкараца. Сами параметри су променљиви у времену, тако да налаз спермограма код истог мушкарца може бити различит. Такође, постоје особе које нису оствариле потомство иако параметри спермограма показују да су фертилизационо способни, а насупрот њима постоје особе које су оствариле потомство са slabим

карактеристикама семена. Како данашња сазнања усмеравају истраживања на протеине семене плазме као важне биомаркере неплодности мушкараца, кандидаткиња у том светлу испитује протеине антиоксидативне одбране. Резултати бацају ново светло на антиоксидативну одбрану и важност профила протеинске експресије њених ензима у семеној плазми при корелацији са функционим параметрима сперматозоида.

Показано је да протеинска експресија CuZnSOD, MnSOD и каталазе у семеној плазми корелира са специфичним квалитативним параметрима семена. Такође, уочена је негативна корелација између активности GSH-Px и морфологије и прогресивне покретљивости сперматозоида. Дискутујући добијене резултате, Биљана Мацановић истиче да је повезаност између активности антиоксидативних ензима и квалитета сперматозоида до сада пуно истраживана, али су добијени контроверзни резултати.

Са друге стране, резултати дисертације указују на добру корелацију између количине протеина антиоксидативних ензима у семеној плазми са параметрима семена. Наиме, показана је позитивна корелација између протеинског нивоа: MnSOD и броја и прогресивне покретљивости сперматозоида; каталазе и покретљивости и морфологије сперматозоида и CuZnSOD и морфологије сперматозоида.

То пружа могућност кандидаткињи да закључи да би се ниво протеина антиоксидативне одбране у семеној плазми могао користити као параметар статуса плодности мушкараца и допринети постојећим приступима у одређивању квалитета семена. То би могло бити од помоћи за селекцију најпотентнијег сперматозоида за оплођење *in vitro* и побољшање исхода потпомогнутог оплођења. Биљана Мацановић истиче још једну важну чињеницу, да су ензими антиоксидативне одбране у семеној плазми одређени Western blot анализом, неинвазивном методом лако применљивом у већини лабораторија.

У поглављу **Закључци** детаљно су сумирани добијени резултати из докторске дисертације и истакнути најважнији. Они логично следе добро поткрепљену дискусију. Комисија их сажима и овде износи у уопштенијем облику.

Резултати докторске дисертације доприносе бољем познавању фундаменталних механизма редокс регулације хуманих сперматозоида и могуће терапијске примене SOD миметика, M40403 у превазилажењу проблема неплодности који су везани за сперматозоиде. Миметик, својом специфичном супероксид дисмутазмом активношћу, уклањајући $O_2^{\cdot -}$, модулира редокс средину у ћелијама и изван њих, превасходно преко повећања биодоступности и синтезе NO.

На основу добијених резултата може се тврдити да примена SOD миметика побољшава функциони капацитет сперматозоида, посебно енергетски, везан за митохондријалну активност. На то указују следећи налази:

- Инкубација сперматозоида у Тиродовом медијуму (три сата под некапацитирајућим условима) праћена је смањењем покретљивости сперматозоида. При истим условима, третман SOD миметиком рестаурира покретљивост сперматозоида, као један од кључних параметара квалитета сперматозоида за ИВФ;
- Паралелно, после инкубације сперматозоида у Тиродовом медијуму долази до смањења количине NO у медијуму, док миметик не само да рестаурира ниво NO већ је његова концентрација изнад нивоа у поређењу са контролним сперматозоидима (пре инкубације);
- Миметик остварује исти ефекат и на количину NO одређивану у сперматозоидима;
- Резултат да SOD миметик индукује експресију eNOS указује да је повећање концентрације NO у инкубационом медијуму и самим сперматозоидима резултат не само повећања његове биодоступности услед смањења концентрације $O_2^{\cdot -}$ којег уклања миметик, већ и индукције ендogene синтезе NO;

- SOD миметик одржава популацију Mitotracker Green FM (MT-G) позитивних сперматозоида на контролном нивоу, што је од посебне важности за детерминацију активних, функционалних митохондрија током асистираних репродукције, будући да ти сперматозоиди имају већи фертилизациони потенцијал;
- Третман сперматозоида SOD миметиком доводи до рестаурације експресије нуклеусно кодираних субјединица комплекса I (Ndufa6) и IV (COX IV) електрон транспортног ланца;
- Повећање генске експресије MnSOD и каталазе указује да SOD миметик модулира редокс стање у сперматозоидима, додатно синхронизујући пут уклањања O_2^- и H_2O_2 .

Резултати дисертације који се односе на испитивање корелације параметара сперматозоида и ензима антиоксидативне одбране у семиналној плазми указују да се они могу користити као могући биомаркери у анализи квалитета сперматозоида.

Може се казати да резултати докторске дисертације представљају добру полазну основу за даља истраживања могуће терапеутске примене SOD миметика M40403, у терапији неплодности код мушкараца преко побољшања функционалних параметара сперматозоида и њихове митохондријалне активности.

Примена SOD миметика може бити релевантно фармаколошко средство (стратегија) у асистираној фертилизацији, као и третирању субфертилних стања која се карактеришу оштећењима митохондрија и/или измењеним редокс статусом сперматозоида.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

1. Otasevic V, Korac A, Vucetic M, Macanovic B, Garalejic E, Ivanovic-Burmazovic I, Filipovic MR, Buzadzic B, Stancic A, Jankovic A, Velickovic K, Golic I, Markelic M, Korac B. Is manganese (II) pentaazamacrocyclic superoxide dismutase mimic beneficial for human sperm mitochondria function and motility? *Antioxid Redox Signal*. 2013, 18:170-178. (M21, IF 7.407).
2. Macanovic B, Vucetic M, Jankovic A, Stancic A, Buzadzic B, Garalejic E, Korac A, Korac B, Otasevic V. Correlation between sperm parameters and protein expression of antioxidative defense enzymes in seminal plasma: a pilot study. *Dis Markers*. 2015, doi: 10.1155/2015/436236. (M23, IF 1.562).

Мишљење и предлог Комисије:

Докторска дисертација **Биљане Мацановић**, под називом: „Ефекат миметика супероксид дисмутазе на митохондријални и функционални статус хуманих сперматозоида“, представља значајан научни допринос бољем познавању фундаменталних механизма редокс регулације хуманих сперматозоида и могуће терапијске примене SOD миметика, M40403 у превазилажењу проблема неплодности који су везани за сперматозоиде. Миметик, својом специфичном супероксид дисмутазама активношћу, уклањајући O_2^- , модулира редокс средину у ћелијама и изван њих, преваасходно преко повећања биодоступности и синтезе NO.

На основу добијених резултата може се тврдити да примена SOD миметика побољшава функционални капацитет сперматозоида, посебно енергетски, везан за митохондријалну активност. Познајући Биљану Мацановић, Комисија жели да истакне напредак и зрелост кандидата на свим аспектима компетентности научног рада. Објављени научни радови из докторске дисертације то и потврђују.

То комисији даје могућност да истакне још један допринос докторске дисертације, да поред многих одговора које је дала, сагласно сваком правом научном

делу, отвара нове истраживачке путеве, посебно у биомедицини.

На основу изложених чињеница у вези докторске дисертације Биљане Мацановић које указују на квалитет и научни допринос постигнутих резултата, имајући у виду да су веома обимни задаци постављени у циљу овог истраживања испуњени и верификовани кроз објављене радове у часописима међународног значаја, Комисија са посебним задовољством предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај извештај и омогући **Биљани Мацановић** да јавно одбрани своју докторску дисертацију под насловом **„Ефекат миметика супероксид дисмутазе на митохондријални и функционални статус хуманих сперматозоида“**.

Комисија:

др Александра Кораћ, редовни професор
Универзитет у Београду - Биолошки факултет

др Весна Оташевић, виши научни сарадник
Универзитет у Београду-
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“

др Бато Кораћ, ванредни професор
Универзитет у Београду - Биолошки факултет

др Елиана Гаралејић, ванредни професор
Универзитет у Београду - Медицински факултет

Београд, 24.07.2015. године