

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 15.03.2018. godine, broj 5940/15-MV imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uticaj pretretmana vitaminom D na strukturne i biohemijske promene uzrokovane prolaznom globalnom ishemijom mozga“

kandidata Milice Velimirović, asistenta zaposlenog na Institutu za medicinsku i kliničku biohemiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Mentor je Prof. dr Nataša Petronijević.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Aleksandra Isaković, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Nela Puškaš, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Vesna Selaković, redovni profesor Medicinskog fakulteta, Vojno medicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći:

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija Milice Velimirović napisana je na 148 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 29 grafika i 8 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, spisak skraćenica, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je detaljno objašnjena patofiziologija ishemijske bolesti mozga, kao i procesi koji se pokreću na nivou ćelije neposredno nakon ishemije i u toku reperfuzije. Opisani su mehanizmi koji dovode do povećane produkcije slobodnih radikala kao i uloga oksidativnog stresa u patofiziologiji ishemijsko reperfuzionog oštećenja. Detaljno je opisana struktura familije enzima NADPH oksidaze kao i razlike između pojedinih izoformi. Objašnjena je funkcija ovih enzima i predstavljena su najnovija saznanja o njihovom značaju u ishemijskoj bolesti mozga. U uvodu su detaljno opisani i mehanizmi ćelijske smrti, apoptoza i autofagija kao i uloga ovih procesa u ishemijsko reperfuzionoj povredi.

U drugom delu uvoda opisana je struktura, metabolizam i uloge vitamina D. Istaknut je značaj vitamina D za adekvatan razvoj i funkcionisanje centralnog nervnog sistema. Navedena su najnovija saznanja o povezanosti deficijencije vitamina D sa neurodegenerativnim, kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim bolestima. Navedene su i studije čiji rezultati govore u prilog hipotezi da suplementacija vitaminom D može biti protektivna u odnosu na moždani udar.

U trećem delu uvoda opisani su animalni modeli fokalne i globalne moždane ishemije. Pored opisa modela prolazne globalne ishemije koja se izaziva podvezivanjem dva krvna suda i koji je korišćen u ovom istraživanju, opisani su i drugi modeli globalne ishemije mozga. Takođe su navedena ograničenja upotrebe animalnih modela u proučavanju ishemije mozga kao i potencijalni načini za njihovo prevazilaženje.

Ciljevi istraživanja su precizno definisani i uključuju: (a) ispitivanje efekata pretretmana vitaminom D na pokazatelje oksidativnog stresa u prefrontalnom korteksu i hipokampusu pustinjaških miševa izloženih desetominutnoj prolaznoj globalnoj ishemiji mozga i reperfuziji u trajanju od jednog, tri ili sedam dana (b) ispitivanje efekata pretretmana vitaminom D na ekspresiju markera procesa apoptoze i markera procesa autofagije u korteksu i hipokampusu pustinjaških miševa izloženih desetominutnoj prolaznoj globalnoj ishemiji mozga i reperfuziji u trajanju od jednog, tri ili sedam dana primenom tehnike Western blota (c) ispitivanje efekata pretretmana vitaminom D na zastupljenost pojedinih ćelija centralnog nervnog sistema upotrebom odgovarajućih markera u korteksu i hipokampusu pustinjaških miševa izloženih desetominutnoj prolaznoj globalnoj ishemiji mozga i reperfuziji u trajanju od jednog, tri ili sedam dana tehnikama Western blota i imunohistohemije.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je sprovedeno istraživanje na životinjama odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Detaljno je opisano tretiranje životinja, postupak uzimanja uzoraka tkiva i njihova analiza tehnikama spektrofotometrije, *Western blot*, transmisiona elektronske mikroskopije i imunohistohemije.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije. U disertaciji su jasno prikazani snaga i ograničenja primenjenog istraživanja.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 310 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Prolazna globalna ishemija mozga dovodi do pojave oksidativnog stresa koji se manifestuje povećanjem nivoa MDA i O_2^- , smanjenjem nivoa GSH i SH grupa kao i promenama u aktivnosti enzima antioksidativne zaštite u obe ispitivane strukture mozga džerbila. Promene su najizraženije posle prvog dana reperfuzije. U korteksu se smanjuju posle tri dana i uglavnom vraćaju na vrednosti u kontrolnoj grupi nakon sedam dana reperfuzije. U hipokampusu se takođe posle tri dana zapaža tendencija normalizacije pokazatelja oksidativnog stresa ali se sedmog dana zapaža ponovni porast koncentracije MDA. Pretretman vitaminom D tokom sedam dana pre izlaganja džerbila prolaznoj globalnoj ishemiji mozga uticao je na smanjenje oksidativnog stresa i u korteksu i hipokampusu eksperimentalnih životinja. Nivoi MDA i O_2^- su bili značajno niži u grupama pretretiranim vitaminom D u odnosu na grupe izložene samo I/R u svim praćenim periodima reperfuzije. Takođe je u vitaminom D pretretiranim grupama aktivnost enzima antioksidativne odbrane uglavnom bila povećana u obe strukture tokom reperfuzije što uz smanjenje sadržaja GSH govori u prilog uticaja pretretmana vitaminom D na ispoljavanje efikasnije zaštite od oksidativnog stresa. Prolazna globalna ishemija mozga izazvala je promene u ekspresiji NOX2 i NOX4. Najizraženija je bila promena u ekspresiji gp91^{phox} koja je bila povećana u korteksu u svim ispitivanim periodima reperfuzije, a u hipokampusu u prvom i sedmom danu. Ostale subjedinice NOX2 (p22^{phox}, p47^{phox} i p67^{phox}) su odreagovale strukturno specifično u odnosu na dužinu trajanja reperfuzije. Ekspresija NOX4 je bila povećana samo u korteksu i to u trećem danu reperfuzije. Vitamin D je uticao na normalizaciju ekspresije NOX2 (gp91^{phox}) koja je u korteksu posle prvog dana reperfuzije bila u nivou vrednosti u kontroli dok je posle tri i sedam dana bila značajno niža nego u odgovarajućim I/R grupama iako još uvek viša nego u kontrolnoj grupi. U hipokampusu je vitamin D uticao na vraćanje ekspresije ove subjedinice NOX2 na vrednosti u kontroli u svim praćenim periodima reperfuzije. Vitamin D je, kao i sam proces I/R pokazao različit uticaj na ekspresiju drugih subjedinica NOX2 i nije uticao na zapažene promene ekspresije NOX4. Prolazna globalna ishemija i reperfuzija su bile

praćene značajnim intenziviranjem procesa apoptoze samo u korteksu i to posle tri dana reperfuzije. Značajno povećanje autofagije bilo prisutno u obe ispitivane strukture u svim periodima reperfuzije ali je ovaj proces bio najintenzivniji posle tri dana. Pretretman vitaminom D tokom sedam dana pre izlaganja džerbila prolaznoj globalnoj ishemiji mozga nije pokazao uticaj na pojavu procesa apoptoze i autofagije. Prolazna globalna ishemija i reperfuzija izazvale su smanjenje broja neurona u korteksu i hipokampusu nakon trećeg dana reperfuzije koje je bilo manifestno i nakon sedam dana. Ekspresija PV je bila povećana posle tri i sedam dana reperfuzije. Ekspresija GFAP proteina i broj GFAP+ ćelija su bili povećani u obe ispitivane strukture posle sedam dana, dok su ekspresija Iba1 i broj Iba1+ ćelija bili smanjeni u svim periodima reperfuzije. Međutim, analiza morfologije Iba+ ćelija pokazala je da su posle tri i sedam dana reperfuzije ove ćelije poprimile ameboidni oblik ukazujući na njihovu aktivaciju. Pretretman vitaminom D sprečio je pojavu smanjenja broja neurona trećeg dana ali je broj ovih ćelija nakon sedam dana reperfuzije bio značajno niži u odnosu na kontrolnu grupu. Vitamin D je delovao protektivno na PV+ ćelije na strukturno specifičan način. Vitamin D je pokazao uticaj na proliferaciju astrocita u korteksu posle tri dana a u hipokampusu već posle prvog dana reperfuzije. Vitamin D je uticao na povećanu ekspresiju markera mikroglije posle sedam dana reperfuzije. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je suplementacija vitaminom D od značaja za smanjenje oštećenja mozga koje pokreću procesi ishemije i reperfuzije.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Cerebralna ishemija rezultuje kaskadom događaja koji su povezani sa povećanom produkcijom slobodnih radikala kako tokom ishemije tako i u vreme uspostavljanja reperfuzije, što dovodi do promena na ćelijskom nivou. Smatra se da je oksidativni stres jedan od najvažnijih faktora koji uzrokuje pogoršanje povrede mozga reperfuzijom koja je neophodna radi spašavanja ishemijom kompromitovanog tkiva. Moždano tkivo je posebno osetljivo na oksidativnu povredu zbog visokog nivoa metaboličke aktivnosti, intenzivne produkcije reaktivnih kiseoničnih metabolita, velike količine polinezasićenih masnih kiselina, nižeg antioksidativnog kapaciteta i ograničenih mehanizama popravke. Novija istraživanja

ukazuju da je enzimska familija NADPH oksidaza, čija je osnovna uloga da produkuju ROS, značajan izvor reaktivnih kiseoničnih radikala u I/R oštećenju. U CNS-u najzastupljenije izoforme su NOX2 i NOX4.

Vitamin D reguliše široki spektar fizioloških i patoloških procesa. Pokazano je da u CNS-u deluje neuroprotektivno, imunomodulatorno i antiinflamatorno. Pojedine studije ukazuju da suplementacija vitamina D može biti korisna u slučaju povećanog rizika za pojavu moždane ishemije. Deficijencija aktivne forme vitamina D povezana je sa pogoršanjem povrede nakon izazivanja fokalnog infarkta mozga kod pacova.

Rezultati teze dr Milice Velimirović su pokazali da u džerbila podvrgnutih I/R dolazi do promena ekspresije subjedinic NADPH oksidaze. Posle desetominutne prolazne globalne ishemije mozga najveće promene su zapažene u ekspresiji gp91^{phox}, dok se ekspresija drugih subjedinic, posebno citosolnih, menja u pravcu pokušaja uspostavljanja ravnoteže. Ovaj različit obrazac ekspimiranja membranskih i citosolnih subjedinic NADPH oksidaze je potvrđen i u ranijim istraživanjima. Yoshioka i sar. (2011) su pokazali da u strijatumu C57BL/6J miševa nakon 22-minutne prolazne globalne moždane ishemije i reperfuzije u trajanju od 3 sata do 7 dana dolazi do povećanja ekspresije gp91^{phox} u dva intervala i to 24 i 72 sata nakon ishemije. Ekspresija p47^{phox} i p67^{phox} je takodje pokazala bifazne promene. Autori su sugerisali da je aktivacija NOX nastala u medijalnim „spiny“ neuronima strijatuma i endotelijalnim ćelijama u ranoj fazi i u reaktivnoj mikrogliji u kasnoj fazi (Yoshioka i sar., 2011). Kusaka i sar. (2004) su pored postojanje vremenske dinamike u promenama ekspresije pojedinih subjedinic NOX pokazali i da njihova ekspresija može varirati u odnosu na ćelijski kompartman. Ushodna regulaciju NOX subjedinic nakon ishemije pokazana je i u drugim studijama (Chen i sar., 2009; Hong i sar., 2006; Kim i sar., 2009; 2004; Liu i sar., 2008). Uzroci razlika između ovih rezultata i rezultata doktorske teze dr Milice Velimirović u pogledu ekspresije pojedinih NOX subjedinic, mogu biti razlika u dizajnu eksperimenta, upotreba različite vrste životinja kao i ispitivanje različitih struktura mozga. Broj radova u kojima je ispitivan uticaj prolazne globalne ishemije mozga na NADPH oksidazu je mali i ni u jednom nisu praćene promene svih subjedinic NOX2. Paralelno sa porastom ekspresije

NOX2, odnosno gp91^{phox} detektovan je i porast nivoa pokazatelja oksidativnog stresa O₂⁻ i MDA, dok su pokazatelji antioksidativnog kapaciteta u I/R grupama bili ili neizmenjeni ili sniženi u odnosu na kontrolne vrednosti. Osim NOX2 i NOX4 je opisan kao značajan izvor slobodnih radikala u prolaznoj i permanentnoj fokalnoj ishemiji mozga. U doktorskoj tezi dr Velimirović je navedeno da prema trenutno raspoloživim podacima, nema radova koji ispituju ekspresiju NOX4 u uslovima globalne ishemije mozga. Rezultati teze dr Velimirović su međutim pokazali da je ekspresija NOX4 povećana u korteksu u trećem danu reperfuzije, dok je u hipokampusu smanjena u prvog i trećeg dana reperfuzije da bi se u sedmom danu vratila na kontrolni nivo. Ovi rezultati su u saglasnosti sa rezultatima Nishimura i sar. (2016) koji su primetili da je izlaganje ćelijske kulture pericita hipoksiji 1% O₂ tokom 24 časa praćeno ushodnom regulacijom NOX4, ali i brzom nishodnom regulacijom po reoksigenaciji, vraćajući se na kontrolni nivo nakon 24 sata. Ovi naučnici su takođe pokazali da i u permanentnoj i u prolaznoj fokalnoj ishemiji dolazi do povećane ekspresije NOX4, ali da je ona bila znatno slabija nakon prolazne fokalne ishemije. S obzirom na to da u modelima fokalne cerebralne ishemije period ishemije traje znatno duže (60 minuta i više) u odnosu na period ishemije u modelu globalne ishemije mozga (5-30 minuta) moguće je da je upravo to uzrok razlike u ekspresiji NOX4.

Aplikacija vitamina D sedam dana pre izvođenja ishemije uticala je na oksidativni status ispitivanih moždanih struktura. Rezultati ovog dela istraživanja govore u prilog antioksidativne uloge vitamina D koja je izražena kroz povećanje aktivnosti antioksidativnih mehanizama i smanjenje stvaranje slobodnih radikala nakon izlaganja prolaznoj globalnoj ishemiji mozga. Takođe je pokazano da vitamin D deluje i na NADPH oksidazu dovodeći do smanjenja ekspresije gp91^{phox}, kao i regulacije ekspresije drugih subjedinica. U rezultatima drugih studija takođe je pokazan antioksidativni kapacitet vitamina D. U studiji na animalnom modelu nealkoholne masne bolesti jetre (Zhu i sar., 2017) autori su primenili da intraperitonealno ubrizgavanje 1,25-(OH)₂D₃, dvaput nedeljno, tokom 16 nedelja, ispoljava zaštitne efekte prema oksidativnom stresu u jetri. Pretpostavljeno je da se antioksidativni kapacitet vitamina D ostvaruje preko indukcije faktora translokacije nukleotida NRF2 i

posledičnog povećanja ekspresije gena koji kodiraju antioksidativne enzime (Zhu i sar., 2017) i inhibiraju NF- κ B, NOX2 i NOX4 (Won i sar., 2015; Katsuyama i sar, 2012).

Rezultati doktorske teze dr Milice Velimirović pokazuju da trećeg dana reperfuzije dolazi do statistički značajnog povećanja ekspresije AIF proteina i kaspaze 3 u korteksu, što sugeriše intenziviranje procesa apoptoze. U ovom istraživanju nije uočeno dejstvo vitamina D ni na kaspaza zavisani ni na kaspaza nezavisani put apoptoze u korteksu. Dr Velimirović navodi da je moguće da postoji razlika u putu aktivacije apoptoze kod vitaminom D tretiranih i netretiranih džerbila. Yao i saradnici (2015) su na modelu ishemije i reperfuzije miokarda pokazali da u uslovima I/R dolazi do aktivacije kaspaze 12 (kaspaza porekla iz endoplazmatskog retikuluma), kaspaze 9 (mitohondrijalna kaspaza) i kaspaze 8 (inicijatorska kaspaza spoljašnjeg puta aktivacije apoptoze) a da agonisti VDR receptora značajno redukuju oštećenje miokarda inhibicijom kaspaze 12 i kaspaze 9, ali da nemaju uticaja na kaspazu 8. Ovi naučnici su takođe potvrdili da administracija VDR agonista smanjuje oticanje mitohondrija i otpuštanje citohroma c. Rezultati doktorske teze dr Velimirović pokazuju da u hipokampusu pokazatelji apoptoze nisu povišeni ali da je I/R uzrokovala sniženje ekspresije AIF proteina, dok je vitamin D održao vrednosti ekspresije ovog proteina na kontrolnom nivou. Ovo sniženje ekspresije u uslovima ishemije i reperfuzije može biti povezano sa većim nivoom oksidativnog stresa s obzirom na to da pojedine studije ukazuju da AIF ima ulogu hvatača slobodnih radikala kao i da ima ulogu u održavanju mitohondrijalne homeostaze i energetskog metabolizma. Rezultati dr Milice Velimirović u skladu su sa radovima koji potvrđuju aktivaciju procesa autofagije posle I/R povrede mozga. Međutim ova teza je pokazala da suplementacija vitaminom D ne utiče na proces autofagije u korišćenom modelu ishemije mozga.

Mnoge studije su pokazale da izazivanje ishemije mozga dovodi do gubitka neurona posle 72 sata reperfuzije (Yuan i sar., 2017). U doktorskoj tezi dr Milice Velimirović je takođe pokazano odloženo umiranje neurona nakon I/R povrede kao i protektivan uticaj vitamina D.

Pokazano je da su abnormalnosti GABA-ergičkog sistema, odnosno poremećaji ekspresije PV, zajednički za mnoge bolesti CNS-a. U doktorskoj tezi dr Velimirović je pokazano da promena ekspresije PV markera ima bifazan tok u obe ispitivane strukture. Niža ekspresija PV zapažena je prvog i sedmog dana reperfuzije u odnosu na kontrolnu grupu. Međutim u trećem danu reperfuzije ekspresija PV je bila u nivou kontrole u hipokampusu odnosno značajno viša od kontrolnih vrednosti u korteksu. U hipokampusu pretretman vitaminom D je delovao protektivno i doprineo je značajno višoj ekspresiji PV u odnosu na kontrolnu i odgovarajuće I/R grupe. Različite *postmortem* studije su pokazale da su hipokampalni PV interneuroni otporniji na globalnu prolaznu ishemiju mozga, i to zahvaljujući boljem puferovanju Ca^{2+} jona upravo putem ovih ćelija (Johansen i sar., 1990; Nitsch i sar., 1989; Freund i sar., 1990), što je različito u odnosu prikazane rezultate ove doktorske teze. S druge strane, ova doktorska teza je pokazala recipročne promene ekspresije NOX2 i PV, odnosno povećana ekspresija NOX2 je zapažena istovremeno sa nižom ekspresijom PV+. U istraživanju Schiavone i saradnika (2017) pokazano je da je nakon traumatske povrede mozga koja je rezultirala smrtnim ishodom, oksidativni stres u mozgu koji je prouzrokovan povećanjem aktivnosti NOX2 odgovoran za gubitak PV+ interneurona. Rezultati teze dr Velimirović su dalje pokazali da u I/R grupama dolazi do povećanja ekspresije GFAP proteina u sedmom danu reperfuzije, što je u saglasnosti sa nalazima drugih istraživanja (Rossi i sar., 2007; Takano i sar., 2009). Vitamin D je uticao povoljno na ekspresiju GFAP proteina, što sugeriše da ima protektivni uticaj na preživljavanje astrocita u uslovima prolazne globalne ishemije, a samim tim i na bolji oporavak nakon I/R povrede. U istraživanju dr Velimirović ekspresija IBA1 markera mikroglije je u uslovima I/R opala u korteksu, dok je u hipokampusu ovaj pad ekspresije bio prisutan samo jedan dan nakon I/R. Povećana ekspresija IBA1 bila je prisutna nakon tri dana u hipokampusu i nakon sedam dana u korteksu džerbila pretretiranih vitaminom D. Nekoliko studija se bavilo karakterizacijom fenotipa i funkcionalnim učinkom mikroglije i makrofaga u različitim animalnim modelima cerebralne ishemije (Lalancette-Hebert i sar., 2007; Montero i sar., 2009; Szalay i sar., 2016). Pokazano je da je broj ćelija mikroglije smanjen od trećeg do sedmog dana nakon insulta, kao i da ove dve grupe ćelija stvaraju različite proinflamatorne faktore, što ukazuje na moguće

različite uloge koje imaju u cerebralnoj ishemiji. Takođe, postoje podaci koji upućuju da mikroglijalni TNF- α se ima protektivnu ulogu permanentnoj cerebralnoj ishemiji.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Velimirović, M., Jevtić Dožudić, G., Selaković, V., Stojković, T., Puškaš, N., Zaletel, I., Živković, M., Dragutinović, V., Nikolić, T., Jelenković, A., Đorović, Đ., Mirčić, A., Petronijević, N., 2018. "Effects of Vitamin D3 on the NADPH Oxidase and Matrix Metalloproteinase 9 in an Animal Model of Global Cerebral Ischemia," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2018, Article ID 3273654, 14 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/3273654>.

E) Zaključak

Doktorska disertacija dr Milice Velimirović pod nazivom „**Uticaj pretretmana vitaminom D na strukturne i biohemijske promene uzrokovane prolaznom globalnom ishemijom mozga**“ predstavlja originalni naučni doprinos. Prema našim saznanjima ovo je prva studija koja se bavila ispitivanjem uticaja pretretmana vitaminom D na ekspresiju NOX2, NOX4, pokazatelje apoptoze i autofagije kao i neurone, PV+ interneurone, astrocite i mikrogliju u uslovima prolazne globalne ishemije mozga. Navedeni rezultati potvrđuju da proces prolazne globalne ishemije mozga dovodi do pojave oksidativnog stresa, apoptoze i autofagije, kao i da utiče na smanjenje ćelija neurona i mikroglije. Primena vitamina D uticala je na smanjenje oksidativnog stresa kroz održavanje slobodnih radikala na kontrolnom nivou i povećanjem aktivnosti antioksidativnih kapaciteta. Međutim, suplementacija ovim vitaminom nije imala efekte na procese apoptoze i autofagije. U tezi je pokazano da vitamin D ostvaruje efekat i na zastupljenost ćelija nervnog sistema. Suplementacija vitaminom D uticala je na povećanje ekspresije VDR-a što ukazuje da je tretman ovim vitaminom svrsishodan i u uslovima normalne koncentracije vitamina D. Rezultati ove doktorske disertacije bi mogli da pomognu u razumevanju mehanizama koji učestvuju u patofiziologiji ishemijskog oštećenja mozga i da ukažu na moguće nove strategije u tretmanu.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju Milice Velimirović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 16.05.2018. god.

Članovi Komisije:

Prof. dr Aleksandra Isaković

Prof. dr Nela Puškaš

Prof. dr Vesna Selaković

Mentor:

Prof. dr Nataša Petronijević
