НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На XI редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 16.11.2018. године, прихваћен је извештај ментора др Есме Исеновић и др Јелене Ђорђевић о урађеној докторској дисертацији **Александре А. Јовановић**, истраживача-сарадника, Института за нуклеарне науке „Винча", Универзитета у Београду, под насловом **„Сигнални путеви естрадиола укључени у регулацију експресије и активности индуцибилне азот-моноксид-синтазе и натријум-калијум аденозин трифосфатазе у срцу гојазних женки пацова"** и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу:

1. др Есма Р. Исеновић, научни саветник, Универзитет у Београду-Институт за нуклеарне науке Винча,
2. др Јелена Ђорђевић, редовни професор, Универзитет у Београду-Биолошки факултет,
3. др Милан Обрадовић, научни сарадник, Универзитет у Београду-Институт за нуклеарне науке Винча.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидата и Већу подноси следећи

И З В Е Ш Т А Ј

Општи подаци о докторској дисертацији:

Докторска дисертација **Александре Јовановић**, под насловом **„Сигнални путеви естрадиола укључени у регулацију експресије и активности индуцибилне азот-моноксид-синтазе и натријум-калијум аденозин трифосфатазе у срцу гојазних женки 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.

Докторска дисертација је написана на 130 страна куцаног текста и подељена је у уобичајена поглавља: Увод (31 страна), Хипотеза и Циљеви рада (2 стране), Материјал и методе (18 страна), Резултати (32 страна), Дискусија (20 страна), Закључци (2 стране) и Литература (25 страна). У дисертацији је цитирано 444 библиографских јединица. Дисертација укључује 7 слика, 4 табеле и 32 графикона. Докторска дисертација садржи и податке о менторима и члановима комисије, сажетак на српском и енглеском језику, списак скраћеница, садржај, биографију аутора и потписане изјаве.

Полазне основе истраживања обухваћених овом тезом:

Епидемија гојазности је данас у свету у све већем порасту. Гојазност је повезана са низом патолошких стања као што су: резистенција на инсулин (ИР), кардиоваскуларне болести (КВБ), шећерна болест типа 2 (DMT2), итд. Литературни подаци показују да исхрана лабораторијских животиња храном обогаћеном мастима (HF, engl. *High Fat*) представља анимални модел гојазности, код кога је повећано масно ткиво. У великом броју експерименталних и клиничких студија показане су полно специфичне разлике у предиспозицији за настанак болести као што су ИР, DMT2 и КВБ. Ризик од коморбидитета повезаних са гојазношћу је јасно дефинисан код мушкараца, али не и код жена пре менопаузе. Хормон естрадиол својим деловањем спречава настанак ИР и хипергликемије, а такође остварује и позитивне ефекте на кардиоваскуларни систем (КВС). Међутим, синтеза и кардиопротективни утицај естрадиола могу бити смањени услед развоја гојазности индуковане HF исхраном.

Индуцибилна азот-моноксид-синтаза (iNOS) је у физиолошким условима мање експримирана у срцу, али у стању гојазности проинфламаторни цитокини, слободне масне киселине (СМК) и глукоза повећавају експресију и активност овог ензима. У експерименталим моделима гојазности је, такође, показана повећана експресија и активност iNOS у срцу, која доводи до апоптозе кардиомиоцита и хипертрофије срца, што је једна од кључних веза између гојазности и КВБ.

Натријум-калијум аденозин трифосфатаза (Na^+/K^+-АТРаза) је мембрански протеин који ствара и одржава електрохемијски градијент Na^+ и K^+ кроз ћелијску мембрану, користећи при томе енергију добијену хидролизом АТР. Na^+/K^+-АТРаза је изграђена од α и β субјединица. Каталитичке α субјединице су одговорне за транспорт катјона и каталитичка својства ензима, док су регулаторне β субјединице одговорне за везивање Na^+/K^+-АТРазе са плазма мембраном и често се називају везујућим субјединицама. До сада су откривене четири изоформе α субјединица, од којих су у срцу пацова експримиране α1 и α2. Na^+/K^+-АТРаза регулише контрактилност васкулатуре и претпоставља се да је укључена у развој системске хипертензије, јер смањење транссарколемалног градијента Na^+ доводи до хипертрофије срца. Такође је показано да је гојазност здружена са ИР повезана са смањењем активности Na^+/K^+-АТРаза у срцу, јетри и скелетним мишићима.

Наши објављени резултати су показали да је експресија и активност како iNOS, тако и Na^+/K^+-АТРазе у срцу гојазних мужјака пацова регулисана различитим сигналним молекулима и киназама, као што су: супстрат рецептора за инсулин 1 (IRS-1), фосфатидил-инозитол-3-киназа (PI3K), протеин киназа Б (Akt), екстрацелуларним сигналима регулисане киназе 1 и 2 (ERK1/2) као и мали протеин Г RhoA (engl. *Ras homolog gene family*, member A) и ROCK киназе (engl. *Rho-associated protein kinase*).

Са друге стране, естрадиол остварује своје протективне ефекте на КВС и на тај начин тако што регулише експресију и активност iNOS и Na^+/K^+-АТРазе. Естрадиол негативно регулише транскрипцију гена за инфламаторне молекуле, као што је iNOS, посредством специфичних унутарћелијских и мембранских рецептора за естрогене (ER): ER алфа (ERα) и ER бета (ERβ). Показано је да ER могу интераговати са другим факторима транскрипције, укључујући нуклеарни фактор-кБ (NFкB), спречавајући на тај начин његову транслокацију у једро и покретање транскрипције гена за iNOS. Такође, естрадиол утиче на повећање активности Na^+/K^+-АТРазе посредством IRS-1/PI3K/Akt, ERK1/2 као и RhoA/ROCK сигналних путева и стимулише синтезу нових α субјединица Na^+/K^+-АТРазе. Поред тога, недавно је показано да естрадиол позитивно регулише

експресију N-myc-нисходно регулисаног гена 2 (NDRG2), за кога је установљено да се везује за β субјединицу Na^+/K^+-АТРазе и тако спречава њену деградацију посредовану убиквитином. Поред директног ефекта на срце, естрадиол посредно регулише његову функцију утичући на метаболизам и транспорт глукозе и СМК, преко транспортера глукозе (GLUT), изоформи 1 и 4 (GLUT 1 и 4), као и транслоказе масних киселина (FAT/CD36).

Данас је јасно да постоји тесна веза између гојазности и КВБ, али молекуларни механизми, који леже у основи ове везе још нису довољно познати, посебно код жена. Такође, недовољно су познати ефекти HF исхране на регулацију експресије и активности iNOS и Na^+/K^+-ATPaze у срцу женки пацова, као и механизми којима стање гојазности ремети кардиопротективне ефекте естрадиола. Разумевање молекуларних механизама укључених у настанак КВБ код гојазних жена је од изузетне важности за развој нових терапијских стратегија за лечење КВБ.

Анализа докторске дисертације:

Поглавље **УВОД** (31 страна) подељено је у седам целина и садржи шест илустрација. У овом поглављу указана је веза између гојазности, ИР и КВБ. Узимајући у обзир полно специфичне разлике у предиспозицији за настанак КВБ, а које се јављају као последица различитог нивоа ендогеног естрадиола код жена и мушкараца, на прегледан и систематичан начин, дат је приказ општих особина естрадиола, регулација његове синтезе и ефеката овог хормона на организам у целини, са посебним акцентом на ефекте естрадиола на КВС. Такође, указано је на значај истраживања молекулских механизама регулације експресије и активности iNOS и Na^+/K^+-АТРазе. Прегледно су изложене опште карактеристике iNOS и Na^+/K^+-АТРазе, као и улога ова два ензима у регулисању различитих процеса у КВС, како у фиолошким, тако и у патофизиолошким условима. Осим тога, кандидат посебан акценат ставља на улогу ендогеног естрадиола у регулацији експресије и активности iNOS и Na^+/K^+-ATPaze.

Међу сигналним путевима за које је показано да су укључени у контролу експресије и активности iNOS и Na^+/K^+-АТРазе, издвојени су и описани следећи сигнални молекули: IRS-1, PI3K, Akt, RhoA и ROCK. Осим тога, кандидат се осврнуо и на улогу NFκB у експресији iNOS. У уводном делу постављене су полазне основе на које ће се кандидат ослањати у дискусији добијених и приказаних резултата у оквиру ове докторске дисертације.

У поглављу **ХИПОТЕЗА И ЦИЉЕВИ РАДА** (2 стране) колегиница **Јовановић** на јасан и концизан начин излаже хипотезу и циљеве рада. Радна хипотеза ове докторске дисертације је да је ендогени естрадиол укључен у регулацију експресије и активности iNOS и Na^+/K^+-АТРазе посредством IRS-1, PI3K, Akt, ERK1/2, NFκB као и RhoA, ROCK сигналних молекула у срцу гојазних женки пацова. У поставци основне хипотезе, пошло се од претпоставке да ће у стању гојазности доћи до смањења нивоа ендогеног естрадиола, као и поремећаја сигналних путева естрадиола, што ће пореметити експресију и активност iNOS и Na^+/K^+-ATPaze у срцу женки пацова. У складу са полазном хипотезом, постављени су циљеви да се у срцу женки пацова испита: 1. експресија ERα; 2. експресија и активност iNOS; 3. експресија транспортера за СМК (CD36) и глукозу (GLUT 1 и 4); 4. експресија и активност Na^+/K^+-ATPaze; 5. експресија сигналних молекула и киназа као што су IRS-1, PI3K, Akt, ERK1/2, NFκB као и RhoA, ROCK1 и ROCK2.

У следећем поглављу **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ** (18 страна) приказан је експериментални протокол и методолошки приступ који је колегиница **Јовановић** 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”.

Описане су следеће методе: радиоимунолошка метода коришћена за одређивање концентрације естрадиола у серуму; поступци изоловања укупних протеина и протеина плазма мембране, као и методе којима је мерена њихова концентрација; спектрофотометријске методе коришћене за мерење концентрације азот моноксида (NO), Л-аргинина (L-Arg) и СМК у хомогенату срца; метода за одређивање активности Na^+/K^+-АТРазе; електрофореза на полиакриламидном гелу, трансфер протеина на мембрану и имунодетекција iNOS, α1 субјединица Na^+/K^+-АТРазе (фосфорилисана и укупна форма); α2 субјединица Na^+/K^+-ATPaze, NDRG2, ERα, NFκB-p50, p85-PI3K, p110-PI3K, pAkt/Akt, ERK1/2, RhoA, ROCK1, ROCK2 CD36, GLUT-1 и GLUT-4 протеина, као и асоцијација IRS-1 са p85-PI3K протеином; поступци изоловања укупне RNK из ткива срца, препис iRNK у cDNK и RT-PCR у реалном времену употребом специфичног прајмера за iNOS ген. На крају је представљена статистичка метода (Studentov t-test) коришћена при обради добијених резултата. Поглавље садржи једну слику и две табеле.

Поглавље **РЕЗУЛТАТИ** (32 стране) подељено је у 10 целина и документовано је са једном табелом и 22 слике на којима су приказана 32 графикона.

Прва целина приказује резултате добијене мерењем масе срца, као и односа масе срца и масе тела код женки пацова, а који показују да нема разлика како у маси срца, тако ни у односу масе срца и масе тела између контролних и гојазних женки пацова. Друга и трећа целина приказују резултате мерења концентрације естрадиола у серуму и експресије ERα у срцу женки пацова, и показују смањење нивоа естрадиола у серуму и ERα у срцу гојазних у поређењу са контролним женкама пацова.

У четвртој целини представљени су резултати испитивања регулације експресије и активности iNOS у срцу нормално ухрањених и гојазних женки пацова. Добијени и приказани резултати показују повећање нивоа NFκB-p50, као и повећање експресије гена за iNOS на нивоу iRNK и протеина у срцу гојазних у поређењу са контролним женкама. Ниво NO у лизату срца се није разликовао између контролних и гојазних женки, док је концентрација L-Arg била смањена у срцу гојазних и односу на контролне женке.

Пета и шеста целина обухвата резултате мерења нивоа СМК у лизату срца и нивоа CD36 у лизату и плазма мембранској фракцији протеина срца женки пацова. Добијени резултати показују да је код гојазних женки пацова ниво СМК у лизатима срца био смањен, док је ниво CD36 био повећан и на плазма мембрани кардиомиоцита и у лизатима у поређењу са контролама. Такође, резултати ових целина показују да је ниво GLUT-4 био повећан на плазма мембрани кардиомиоцита гојазних у поређењу са контролним женкама, али да није било промена у нивоу GLUT-4 у лизату, као ни GLUT-1 на плазма мембрани и у лизату ткива срца.

У деветој целини су приказани резултати добијени мерењем експресије и активности Na^+/K^+-ATPaze, као и нивоа NDRG2 протеина у срцу женки пацова. Ниво α1 субјединице био је смањен у срцу гојазних у поређењу са контролним женкама, али није било промена у нивоу фосфорилисане форме, као ни у односу фосфорилисане и укупне форме α1 субјединице Na^+/K^+-АТРазе. Такође, није било разлика у нивоу α2 субјединице и активности Na^+/K^+-АТРазе између контроних и гојазних женки пацова. Ниво NDRG2 протеина био је повећан у срцу гојазних у поређењу са контролним женкама пацова.

Десета целина приказује резултате мерења експресије сигналних молекула којима су регулисане iNOS и Na^+/K^+-АТРаза у срцу гојазних женки. Резултати су показали да није било разлика у нивоу регулаторне p85 и каталитичке p110 субјединице PI3K између контролних и гојазних женки пацова, али да је асоцијација IRS-1 са p85 субједницом PI3K била смањена у срцу гојазних у поређењу са контролним женкама. Ниво фосфорилисане и укупне форме Akt се није мењао, док је њихов однос био повећан у срцу гојазних у поређењу са контролним женкама пацова. Експресија и фосфорилација ERK1/2 се нису

разликовале између контролних и гојазних женки пацова. Забележено је повећање количине RhoA малог протеина Г и ROCK2 киназе, али смањење количине ROCK1 киназе у срцу гојазних у поређењу са контролним женкама пацова.

У поглављу **ДИСКУСИЈА** (20 страна) Александра Јовановић студиозно и критички разматра добијене и приказане резултате и, имајући у виду своје, као и резултате других аутора, указује на промене у срцу гојазних женки пацова, а које се односе на регулацију експресије и активности iNOS и Na^+/K^+-АТРазе у срцу.

Кандидат је дискусију резултата почео систематски, полазећи од резултата који приказују ефекте HF исхране на масу срца код женки пацова, имајући у виду да је хипертрофија срца честа последица гојазности. Резултати мерења масе срца показују да HF исхрана нема утицај на развој хипертрофије срца код женки пацова, што аутор објашњава изостанком развоја ИР, имајући у виду да ИР која настаје као последица гојазности представља један од првих корака у развоју како КВБ, тако и хипертрофије срца.

Даље, у анализи добијених резултата, дискутовани су резултати нивоа естрадиола у серуму и ERα у срцу женки пацова. Анализирани параметри указују да је код гојазних женки пацова дошло до смањења нивоа естрадиола у серуму, у поређењу са контролама, што се доводи у везу са повећаним лучењем лептина, карактеристичним за стање гојазности. Осим тога, аутор је мерећи ниво ERα у срцу показао смањење нивоа овог протеина код гојазних у поређењу са контролним женкама пацова. Ови резултати су у сагласности са резултатима других истраживања, која су такође показала да HF исхрана у великој мери доприноси смањењу експресије ERα у срцу.

У наставку дискусије, анализирани су и дискутовани резултати који се односе на регулацију експресије и активности iNOS у срцу гојазних женки пацова. Мерењем нивоа NFkB-p50, који је укључен у регулацију експресије гена за iNOS, показано је да HF исхрана доводи до повећања експресије NFkB-p50 у срцу женки пацова. Осим тога, у срцу гојазних женки пацова, уочена је повећана експресија гена за iNOS, како на нивоу iRNK тако и на нивоу протеина. Аутор ове резултате објашњава стањем хроничне инфламације узроковане гојазношћу, а за коју је показано да временом доводи до повећане експресије iNOS ензима у срчаном мишићу. Осим тога, аутор повећану експресију гена за iNOS доводи у везу са смањеном концентрацијом ендогеног естрадиола у серуму, као и смањеном експресијом ERα у срцу гојазних женки пацова, будући да литературни подаци показују да естрадиол, посредством ERα смањује експресију гена за iNOS. Даље су дискутовани резултати испитивања активности iNOS посредством мерења концентрације NO и L-Arg у лизатима ткива срца, имајући у виду да се NO ослобађа током конверзије L-Arg у L-цитрулин у реакцији посредованој NOS ензимима. Анализирани резултати указују да је концентрација L-Arg била смањена у срцу гојазних у односу на контролне женке пацова, што аутор објашњава повећаном експресијом iNOS, а услед чега долази до повећане потрошње извора NO. Даље, мерењем нивоа NO у срцу Александра је показала да није било промена у концентрацији NO у срцу гојазних у односу на контролне женке пацова. Добијени резултати нису очекивани, а као објашњење навела је могућност интеракције NO са реактивним врстама кисеоника (РОС), с обзиром да је показано да је висок ниво РОС једна од карактеристика гојазности, као и да NO може да интерагује са РОС и узрокује производњу реактивних врста азота као што су пероксинитрит, азот-диоксид и азот-триоксид.

Имајући у виду да бројна истраживања указују на учешће Akt и ERK1/2 у регулацији ескпресије и активности iNOS, кандидат је даље дискутовала резултате добијене мерењем експресије и фосфорилације ове две киназе у срцу женки пацова. Резултати су показали да је однос фосфорисане форме Akt на Ser^{473} и укупне форме ове киназе био повећан у срцу гојазних у поређењу са контролним женкама, што указује на

њену повећану активацију, док се експресија и фосфорилација ERK1/2 нису промениле. Аутор повећану активацију Akt доводи у везу са повећањем експресије гена за iNOS, с обзиром да бројни литературни подаци показују да активација Akt доводи до повећања транслокације NFkB протеина у једро, као и до последичног повећања експресије гена за iNOS.

У наставку дискусије, анализирани су резултати мерења концентрације СМК, као и експресије транспортера CD36 и GLUT-4. Ови резултати су показали повећање експресије CD36 и смањење концентрације СМК у срцу гојазних у поређењу са контролним женкама пацова. Аутор повећање експресије CD36 доводи у везу са повећаном експресијом гена за iNOS, будући да је више истраживања показало утицај iNOS на експресију овог транспортера. Као објашњење уочене смањене концентрације СМК наводи се могућност повећане естерификације СМК до триглицерида. Даље, резултати мерења GLUT-4 показују повећан ниво овог транспортера на плазма мембранама кардиомиоцита, што аутор објашњава повећаном активацијом Akt.

Даље су дискутовани резултати који се односе на регулацију експресије и активности Na^+/K^+-АТРазе у срцу гојазних женки пацова. Добијени и приказани резултати су показали да је ниво α1 субјединице Na^+/K^+-АТРазе био смањен у срцу гојазних у поређењу са контролним женкама, док се ниво α2 субјединице и активност Na^+/K^+-АТРазе нису разликовали између контролних и гојазних женки пацова. Непромењену активност Na^+/K^+-АТРазе, и поред смањења експресије α1 субјединице Na^+/K^+-АТРазе аутор објашњава тиме да је у есеју за одређивање активности Na^+/K^+-ATPaze коришћен оуабаин. Наиме, показано је да код глодара α1 субјединица Na^+/K^+-АТРазе има низак афинитет везивања оуабаин-а, стога оуабаин-сензитивне методе превасходно рефлектују ниво α2 субјединице Na^+/K^+-АТРазе. Осим тога, анализирани су резултати мерења NDRG2, који показују повећање нивоа овог протеина у срцу гојазних у поређењу са контролним женкама. Ови резултати се могу довести у везу и са непромењеном активношћу Na^+/K^+-АТРазе, будући да се NDRG2 може везати за β субјединицу Na^+/K^+-АТРазе, спречавајући на тај начин њену деградацију.

На крају је дискутована улога IRS-1/PI3K и RhoA/ROCK сигалних каскада у регулацији експресије и активности Na^+/K^+-ATPaze. Резултати су показали смањену асоцијацију IRS-1 са p85 субједницом PI3K у срцу гојазних у поређењу са контролним женкама, што аутор повезује са смањеним нивоом α1 субјединице Na^+/K^+-АТРазе. Такође, резултати су показали повећану експресију RhoA и ROCK2 у срцу гојазних женки пацова, што би могло утицати на фосфорилацију IRS-1 на специфичним Ser остацима, чиме се смањује асоцијација IRS-1 са p85 субјединицом PI3K.

У поглављу **ЗАКЉУЧЦИ** (две стране), на јасан и прегледан начин изведени су закључци који у потпуности произлазе из добијених резултата, а одговарају на постављене циљеве ове докторске дисертације. На основу добијених резултата у овој докторској дисертацији, колегиница Јовановић закључује да код гојазних женки пацова долази до делимичног смањења кардиопротективних ефеката ендогеног естрадиола, што за последицу има повећање експресије iNOS, као и смањење експресије α1 субјединице Na^+/K^+-АТРазе. Такође, резултати ове докторске дисертације указују на учешће Akt, NFκB, RhoA, ROCK2, IRS-1 и PI3K сигналних молекула у регулацији iNOS и Na^+/K^+-АТРазе у срцу гојазних женки пацова.

Приказани и дискутовани резултати у оквиру ове докторске дисертације представљају значајан допринос разумевању молекулских механизама којима је регулисана експресија и активност iNOS, као и Na^+/K^+-АТРазе у срцу гојазних женки пацова, као и сагледавању механизама којима стање гојазности ремети кардиопротективне ефекте естрадиола.

Поглавље **ЛИТЕРАТУРА** (25 страна) садржи списак од 444 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.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

M22 **Jovanovic A**, Milovanovic ES, Obradovic M, Pitt SJ, Stewart AJ, Zafirovic S, Stanimirovic J, Radak D, Isenovic ER. Influence of a high-fat diet on cardiac iNOS in female rats. Curr Vasc Pharmacol. 2017; 15(5):491-500. 2016. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27781956

M23 **Jovanovic A,** Obradovic M, Milovanovic ES, Stewart AJ, Pitt SJ, Alavantic D, Aleksic E, Isenovic ER. Changes in cardiac Na+/K+-ATPase expression and activity in female rats fed a high-fat diet. Molecular and Cellular Biochemistry,2017;436(1-2):49-58. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28567564

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

M34 **Aleksandra Jovanovic**, Emina Sudar Milovanovic, Milan Obradović, Sanja Soskic, Esma R. Isenović. Sex differences in the effects of high-fat diet feeding on rat heart Na^+/K^+-ATPase activity. Anitschkow Days, Symposium of the International Atherosclerosis Society. June 2–4, 2016 | St. Petersburg, Russia. Book of Abstracts, pg. 170.

Мишљење и предлог Комисије:

Комисија сматра да је докторска дисертација **Александре А. Јовановић** написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме и да садржи све релевантне елементе неопходне за овакву врсту рада. Истраживања обухваћена овом докторском дисертацијом пружају јаснију слику о молекулским механизмима којима су регулисане експресија и активност iNOS и Na^+/K^+-ATPaze у срцу гојазних женки пацова. Такође, резултати ове докторске дисертације указују на делимично смањење кардиопротективног ефекта ендогеног естрадиола код гојазних женки пацова, што за последицу има повећање експресије iNOS, као и смањење експресије α1 субјединице Na^+/K^+-ATPaze у срцу.

Кандидат је у својој докторској дисертацији обрадила актуелну научну тему и добијени резултати представљају оригинални истраживачки допринос бољем разумевању механизама који леже у основи везе између КВБ и регулације експресије и активности iNOS и Na^+/K^+-ATPaze код гојазних жена. Такође, треба истаћи да представљени резултати могу имати и клинички значај, имајући у виду да је комплетно разумевање механизама поремећене регулације iNOS и Na^+/K^+-ATPaze неопходно за развој адекватне терапије у патофизиолошким стањима гојазности и КВБ код жена.

Имајући у виду све напред наведено, као и да су резултати поменутих истраживања инкорпорирани у две публикације, при чему је једна публикација у истакнутом међународном часопису (М22), а друга у међународном часопису (М23), Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај извештај и одобри **Александри А. Јовановић** јавну одбрану докторске дисертације под насловом **„Сигнални путеви естрадиола укључени у регулацију експресије и активности индуцибилне азот-моноксид-синтазе и натријум-калијум аденозин трифосфатазе у срцу гојазних женки 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”

_____

У Београду, 16.11.2018. год.