



Инасташа
Ситић
16.12.2015.

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ И
СТРУЧНОМ ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

Наставно-научно веће Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је на седници одржаној 18.11.2015. године, на основу члана 156. Статута Природно-математичког факултета, донело одлуку број 1110/XV-1, којом утврђује предлог чланова комисије за оцену подобности кандидата **Милоша М. Матића**, дипломираног молекуларног биолога и физиолога, и научне заснованости теме за израду докторске дисертације под називом „***In vitro*** ефекти неуропептида **Y** на миграторни потенцијал и оксидативни статус ћелија хуманог хориокарцинома“. На седници Стручног већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 09.12.2015. године, на основу члана 46. став 2. Статута Универзитета у Крагујевцу, члана 4. став 2. и 3. Правилника о пријави, изради и одбрани докторске дисертације и чланова 42. и 43. став 1. Пословника о раду стручних већа, донета је одлука број IV-01-719/9 о формирању Комисије за оцену подобности теме докторске дисертације у саставу:

1. Др Бранка Огњановић, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија; (ментор)
2. Др Андраш Штајн, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област: Физиологија животиња;
3. Др Зорица Саичић, научни саветник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду, ужа научна област: Физиологија.

На основу приложене документације Комисија подноси Наставно-научном већу Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу следећи

**ИЗВЕШТАЈ О ПОДОБНОСТИ КАНДИДАТА И
НАУЧНОЈ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Кандидат **Милош М. Матић**, дипломирани молекуларни биолог и физиолог је за израду докторске дисертације поднео предлог теме „***In vitro*** ефекти неуропептида **Y** на миграторни потенцијал и оксидативни статус ћелија хуманог хориокарцинома“.

1. Биографски подаци

Кандидат **Милош М. Матић** рођен је 21. 04. 1984. године у Крагујевцу. Основну школу завршио је у Крагујевцу. Прву крагујевачку гимназију, природно-математички

смер, завршио је 2003. године. Школске 2003./2004. године започео је студије Молекуларне биологије и физиологије на Биолошком факултету у Београду. Студије је завршио 2010. године са просечном оценом 9,49 (девет и 49/100). Дипломски рад под насловом “Утицај туморских фибробласта на покретљивост ћелија канцера дебелог црева” урадио је у лабораторији за ћелијску биологију на Институту „Кири”, Париз, Француска (под руководством др Данијеле Вигњевић; ментор Доц. др Горан Брајушковић) и одбранио са оценом 10,00, чиме је стекао звање Дипломирани молекуларни биолог и физиолог.

Уписао је школске 2010./2011. године Докторске академске студије Биологије, смер Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу. Све испите предвиђене наставним планом и програмом положио је са просечном оценом 10,00. 19. 01. 2011. изабран је у истраживачко звање истраживача приправника и ангажован на научном пројекту Министарства просвете, науку и технолошког развоја Републике Србије (“Молекуларно физиолошки биомониторинг аеробних организама заснован на одређивању биохемијских биомаркера оксидационог стреса” - евиденциони број пројекта 173041, под руководством др Зорице С. Саичић, научног саветника). Као сарадник у настави ангажован је на извођењу практичне наставе у школској 2011./2012. години. 15.05.2013 године изабран је у звање и на радно место асистента, за ужу научну област *Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија*, у Институту за биологију и екологију Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Изводи практичну наставу из обавезних и изборних предмета на Основним и Мастер академским студијама Биологије и Екологије.

Кандидат **Милош М. Матић** се успешно бави научно-истраживачким радом у Лабораторији за експерименталну физиологију, Института за биологију и екологију Природно-математичког факултета у Крагујевцу, где је овладао савременим биохемијским и молекуларно-биолошким техникама. У току свог научно-истраживачког рада стекао је основна теоријска знања и укључио се у експериментална истраживања из области физиологије. У оквиру научно-истраживачког рада, осим испитивања директно везаних за тему своје докторске дисертације, спроводио је истраживања везана за испитивање ефекта акутног третмана хипоксијом, интерлеукином 6 (IL-6), никотином и кадмијумом на ћелијским културама мишијег и хуманог хориокарцинома, као и за испитивање токсичних ефекта аспартама, цисплатине и антиоксидативних својстава витамина Ц, селена, естрадиола и биљних флавоноида на оксидативно-антиоксидативни статус еритроцита и ткива пацова.

Члан је Српског друштва за митохондријалну и слободно-радикалску физиологију.

2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Предложени наслов докторске дисертације је адекватан и у сагласности са предвиђеним садржајем. Комисија се у потпуности слаже са насловом докторске дисертације: **„*In vitro* ефекти неуропептида Y на миграторни потенцијал и оксидативни статус ћелија хуманог хориокарцинома“**.

Предложена тема докторске дисертације је из научне области Биологија, односно, уже научне области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

Предмет истраживања докторске дисертације под наведеним насловом биће испитивање ефеката неуропептида Y на индукцију оксидативног стреса у култури ћелија трофобласта пореклом из хуманог карцинома плаценте, као и на њихову покретљивост са циљем утврђивања његове потенцијалне улоге у смањеној инвазивности трофобласта приликом формирања плаценте. Неуропептид Y је неурохормон чија је концентрација значајно повишена у крви трудница са прееклампсијом, обољењем које се карактерише хипертензијом и протеинуријом током другог и трећег триместра трудноће.

Истраживања која ће се спроводити у оквиру предложене теме дисертације заснована су на хипотези да повишени нивои неуропептида Y у циркулацији трудница са прееклампсијом могу допринети смањеној инвазивности трофобласта, нарушавањем оксидационе/антиоксидацине равнотеже, као и путем деловања на дистрибуцију протеина ћелијске адхезије и промену образаца експресије неких гена укључених у миграторни и инвазивни потенцијал трофобласта. Сnižена покретљивост ових ћелија узрокује смањену плацентацију и неадекватну модификацију судова ендометријалног крвотока, што може довести до настанка патолошких облика трудноће као што су прееклампсија и интраутерини застој у расту.

3. Оцена подобности кандидата

На основу приложене документације о научно-истраживачком раду, биографским и библиографским подацима, Комисија је утврдила да кандидат **Милош М. Матић**, студент докторских академских студија Биологије на Институту за биологију и екологију Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, испуњава све услове за одобравање теме и израду докторске дисертације.

Кандидат **Милош М. Матић** је одслушао завршну годину студија и положио све испите предвиђене планом и програмом докторских академских студија Биологије на Институту за биологију и екологију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу. Кандидат се у Институту за биологију и екологију бави научно-истраживачким радом у области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија. Поседује интересовање и способност за научно-истраживачки рад. У досадашњем експерименталном раду показао је интересовање, висок степен

самосталности и кооперативности у тимском раду, као и добре организаторске способности.

Резултати научно-истраживачког рада кандидата **Милоша М. Матића** објављени су у врхунским међународним научним часописима (М21 – 2 рада), међународним научним часописима (М23 – 3 рада), саопштени на међународним научним скуповима (М34 – 16 саопштења) и националним научним скуповима (М64 – 7 саопштења), што укупно чини **28** библиографских јединица.

Библиографија кандидата Милоша М. Матића

Радови објављени у врхунским међународним часописима – М21:

1. Ognjanović B.I., Djordjević N.Z., **Matić M.M.**, Obradović J.M., Mladenović J.M., Štajn A.Š., Saičić Z.S. (2012): Lipid peroxidative damage on Cisplatin exposure and alterations in antioxidant defense system in rat kidneys: a possible protective effect of selenium. *International Journal of Molecular Sciences*, 13,1790 - 1803.

ISSN: 1422-0067; IF₂₀₁₁: 2.598

2. Prokić D. Marko, Paunović G. Milica, **Matić M. Miloš**, Djordjević Z. Nataša, Ognjanović I. Branka, Štajn Š. Andraš, Saičić S. Zorica (2014): Prooxidative effects of aspartame on antioxidant defense status in erythrocytes of rats. *Journal of Biosciences*, 39, 859-866. ISSN: 0250-5991; IF₂₀₁₄ - 2.064

Радови објављени у научним часописима међународног значаја– М23:

1. Mladenović M. Jelena, Paunović G. Milica, **Matić M. Miloš**, Knežević S. Veroljub, Ognjanović I. Branka, Štajn Š. Andraš, Saičić S. Zorica (2014): Copper-induced changes of lipid peroxidation and hemato-biochemical parameters in rat blood: protective role of flavonoids. *Archives of Biological Sciences, Belgrade*, 66, 3, 1271-1279.

ISSN: 0354-4664; IF₂₀₁₂ - 0.791

2. Mladenović M. Jelena, Ognjanović I. Branka, Djordjević Z. Nataša, **Matić M. Miloš**, Knežević Veroljub, Štajn Š. Andraš, Saičić S. Zorica (2014): Protective effects of oestradiol against cadmium-induced changes in blood parameters and oxidative damage in rats. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 65, 37-46.

ISSN: 0004-1254; IF₂₀₁₄ - 0.932

3. Prokić D. Marko, Paunović G. Milica, **Matić M. Miloš**, Djordjević Z. Nataša, Ognjanović I. Branka, Štajn Š. Andraš, Saičić S. Zorica (2015): Effect of aspartame on

biochemical and oxidative stress parameters in rat blood. Archives of Biological Sciences, Belgrade, 67, 2, 535-545.

ISSN: 0354-4664; IF₂₀₁₄ - 0.718

Саопштења са међународних скупова штампана у изводу– M34:

1. **Matić M.**, Schoumacher M., Vignjević D. (2011): The effects of tumor-associated fibroblasts on motility of colorectal cancer. Preclinical testing of active substances and cancer research, Kragujevac, P20.6.

2. Djordjević N., Babić G., Ognjanović B., Štajn A., **Matić M.**, Paunović M., Saičić Z. (2012): Estrogen improves vascular function in preeclampsia via ROS reduction. FEBS JOURNAL, 279, 112-112.

3. **Matić M.**, Paunović M., Ognjanović B., Štajn A., Babić, G., Saičić Z., Djordjević N. (2012): The effects of neuropeptide Y on oxidative/antioxidative status in trophoblasts. FEBS JOURNAL, 279, 221-221.

4. Prokić M.D., Ognjanović B.I., Đorđević N.Z., **Matić M.M.**, Paunović M.G., Štajn A.Š., Saičić Z.S. (2012): Prooxidative effects of aspartame in blood of rats. Belgrade Food International Conference, Food, health and well being. Belgrade, Serbia, November 26-28, P 2.11, p.81.

5. Paunović M.G., Đorđević N.Z., **Matić M.M.**, Prokić M.D., Ognjanović B.I., Štajn A.Š., Saičić Z.S. (2012): Diminished antioxidant defense potential of erythrocyte and serum from rats with subacute aspartame intoxication. Belgrade Food International Conference, Food, health and well being. Belgrade, Serbia, November 26-28, P 2.12, p.82.

6. **Matić M.M.**, Ognjanović B.I., Djordjević N.Z., Paunović G.M., Štajn A.Š., Saičić Z.S. (2012): Protective effects of Coenzyme Q₁₀ and Vitamin E on cadmium-induced oxidative stress and alterations in antioxidant defense system in rat liver. Belgrade Food International Conference, Food, health and well being. Belgrade, Serbia, November 26-28, P 1.16, p.55.

7. **Matić M.M.**, Paunović M.G., Mladenović J.M., Đorđević N.Z., Babić G.M., Ognjanović B.I., Štajn A.Š., Saičić Z.S. (2014): Quercetin and vitamin C protects nicotine-induced oxidative stress in erythrocytes of rats. 3rd Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation. Molecular, Cellular and Integrative Basis of Health and Disease: Transdisciplinary Approach, Belgrade, Serbia, October 29-31, ABSTRACT BOOK, p. 138.

8. **Matić M.M.**, Paunović M.G., Đorđević N.Z., Babić G.M., Ognjanović B.I., Štajn A.Š., Saičić Z.S. (2014): Testosterone-induced changes of behavior in rats. 3rd Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation. Molecular, Cellular and Integrative Basis of Health and Disease: Transdisciplinary Approach, Belgrade, Serbia, October 29-31, ABSTRACT BOOK, p. 139.

9. Mladenović J.M., Ognjanović B.I., **Matić M.M.**, Paunović M.G., Štajn A.Š., Saičić Z.S. (2014): The protective effects of quercetin and (-)-epicatechin against copper-induced oxidative stress in rat erythrocytes. 3rd Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation. Molecular, Cellular and Integrative Basis of Health and Disease: Transdisciplinary Approach, Belgrade, Serbia, October 29-31, ABSTRACT BOOK, p. 147.

10. Paunović M.G., **Matić M.M.**, Mladenović J.M., Đorđević N.Z., Babić G.M., Ognjanović B.I., Štajn A.Š., Saičić Z.S. (2014): Potential protective effects of beta-glucan and vitamin C on paracetamol-induced oxidative stress in rats. 3rd Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation. Molecular, Cellular and Integrative Basis of Health and Disease: Transdisciplinary Approach, Belgrade, Serbia, October 29-31, ABSTRACT BOOK, p. 152.

11. Paunović M.G., **Matić M.M.**, Đorđević N.Z., Babić G.M., Ognjanović B.I., Štajn A.Š., Saičić Z.S. (2014): Behavioral effects of electromagnetic field mediated by nitric oxide. 3rd Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation. Molecular, Cellular and Integrative Basis of Health and Disease: Transdisciplinary Approach, Belgrade, Serbia, October 29-31, ABSTRACT BOOK, p. 153.

12. Prokić M.D., Paunović M.G., **Matić M.M.**, Đorđević N.Z., Ognjanović B.I., Štajn A.Š., Saičić Z.S. (2014): Effects of aspartame on changes in haemato-biochemical and oxidative stress parameters in red blood cells of rats. 3rd Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation. Molecular, Cellular and Integrative Basis of Health and Disease: Transdisciplinary Approach, Belgrade, Serbia, October 29-31, ABSTRACT BOOK, p.166.

13. Jelena M. Mladenović, Branka I. Ognjanović, **Miloš M. Matić**, Milica G. Paunović, Andraš Š. Štajn, Zorica S. Saičić (2015): Protective effects of quercetin and (-)-epicatechin against copper induced oxidative stress in rat liver. Third Congress, *REDOX MEDICINE: Reactive species signaling, analytical methods, phytopharmacy, molecular mechanisms of disease*. Belgrade, Serbia, September 25-26, BOOK OF ABSTRACTS p.51.

14. Marija D. Milošević, Milica G. Paunović, **Miloš M. Matić**, Branka I. Ognjanović, Andraš Š. Štajn, Zorica S. Saičić (2015): Acetaminophen-induced changes of haemato-biochemical and oxidative stress parameters in rat blood: Protective role of vitamin C and β -glucan. Third Congress, *REDOX MEDICINE: Reactive species signaling, analytical methods*,

phytopharmacy, molecular mechanisms of disease. Belgrade, Serbia, September 25-26, BOOK OF ABSTRACTS p.66.

15. Milica G. Paunović, **Miloš M. Matic**, Branka I. Ognjanović, Andraš Š. Štajn, Zorica S. Saičić (2015): Nicotine toxicity and changes of redox status in the blood of rats: Protective effects of quercetin and vitamin C. Third Congress, *REDOX MEDICINE: Reactive species signaling, analytical methods, phytopharmacy, molecular mechanisms of disease*. Belgrade, Serbia, September 25-26, BOOK OF ABSTRACTS p.77.

16. **Miloš Matic**, Milica Paunović, Branka Ognjanović, Nataša Đorđević, Andraš Štajn, Zorica Saičić (2015): The role of neuropeptide Y in oxidative/antioxidative balance in human trophoblast cell line. Third Congress, *REDOX MEDICINE: Reactive species signaling, analytical methods, phytopharmacy, molecular mechanisms of disease*. Belgrade, Serbia, September 25-26, BOOK OF ABSTRACTS p.78.

Саопштења са националних скупова штампана у изводу– M64:

1. **Matic M.**, Đorđević N., Babić G., Ognjanović B., Štajn A. i Saičić Z.S. (2011): Promigratorni i antioksidacioni efekti interleukina-6 u trofoblastima miša. Prvi kongres, Mitohondrije i slobodni radikali u biomedicini - perspektive, Beograd, Srbija, Septembar 24, Knjiga sažetaka, P33, 73.

2. Đorđević N., Babić G., **Matic M.**, Ognjanović B., Štajn A. i Saičić Z.S. (2011): Antioksidacioni efekti estradiola u eritrocitima trudnica sa preeklampsijom. Prvi kongres, Mitohondrije i slobodni radikali u biomedicini - perspektive, Beograd, Srbija, Septembar 24, Knjiga sažetaka, 27.

3. Mladenović J.M., **Matic M.M.**, Đorđević N.Z., Knežević V., Štajn A., Ognjanović B. i Saičić Z.S. (2011): Protektivni efekti estradiola na kadmijum indukovanu aktivnost neutrofila. Prvi kongres, Mitohondrije i slobodni radikali u biomedicini - perspektive, Beograd, Srbija, Septembar 24, Knjiga sažetaka, P20, 60.

4. Đorđević N., Babić G., **Matic M.**, Ognjanović B., Štajn A. i Saičić Z.S. (2011): Regulacija biodostupnosti azot monoksida u plazmi zdravih trudnica tretiranih estradiolom. Prvi kongres, Mitohondrije i slobodni radikali u biomedicini - perspektive, Beograd, Srbija, Septembar 24, Knjiga sažetaka, P35, 75.

5. Mladenović M. Jelena, Paunović G. Milica, **Matic M. Miloš**, Đorđević Z. Nataša, Babić M. Goran, Knežević S. Veroljub., Ognjanović I. Branka., Štajn Š. Andraš i Saičić S. Zorica (2013): Prooksidativni efekti bakra na oksidativno-antioksidativni zaštitni status eritrocita

pacova. Drugi kongres, Život sa slobodnim radikalima - Hemija - Biologija - Medicina - Niš, Srbija, Septembar 28, Knjiga sažetaka, P22, 60.

6. Paunović G. Milica, **Matić M. Miloš**, Đorđević Z. Nataša, Babić M. Goran, Ognjanović I. Branka., Štajn Š. Andraš i Saičić S. Zorica (2013): Prooksidativni efekti kadmijuma u ćelijama citotrofoblasta miša. Drugi kongres, Život sa slobodnim radikalima - Hemija - Biologija - Medicina - Niš, Srbija, Septembar 28, Knjiga sažetaka, P36, 74.

7. **Matić M. Miloš**, Paunović G. Milica, Đorđević Z. Nataša, Babić M. Goran, Ognjanović I. Branka., Štajn Š. Andraš i Saičić S. Zorica (2013): Efekat hipoksije na redoks status mišijih trofoblasta. Drugi kongres, Život sa slobodnim radikalima - Hemija - Biologija - Medicina - Niš, Srbija, Septembar 28, Knjiga sažetaka, P38, 76.

На основу приложене документације о научно-истраживачком раду, биографским и библиографским подацима, Комисија је утврдила да **кандидат Милош М. Матић** студент докторских академских студија Биологије у Институту за биологију и екологију Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, испуњава све услове за одобравање теме и израду докторске дисертације.

4. Преглед стања у подручју истраживања

Трофобласти су ембрионске ћелије плаценте које се карактеришу високом способношћу пролиферације, миграције и инвазије. Поремећаји у миграцији трофобlasta доводе до неадекватне имплантације и плацентације што резултира у појави превремених порођаја, интраутериног застоја у расту и развоја прееклампсије. In vivo студије ових болести су врло ограничене због етичких забрана и логистичких ограничења у приступу раним процесима хумане гестације, од којих се неки дешавају чак у првим недељама трудноће. Ради испитивања патогенетских механизма, тока и лечења ових болести развијени су различити модели ћелијских култура, као и различити модели експерименталних животиња у зависности од циља истраживања. Иако сваки од ових експерименталних модела показује неке од особина наведених патолошких стања, још увек не постоји адекватан општи анимални модел за хумана обољења, како због изостанка репродукцибилности, тако и због непотпуности симптома који модели експримирају. Рад на ћелијским линијама добијених из хуманих ткива приступачан је и практичан, али укључује ограничења апроксимативности услед модификација које показују имортализоване ћелијске линије, као и због значајних разлика у саставу и комплексности медијума за кутивацију у односу на ткивно микроокружење in vivo. Истраживања механизма патогенезе ових обољења на ћелијским линијама укључују испитивање ефеката различитих фактора ризика праћењем биохемијских параметара, цитоскелетних реаранжмана, експресије гена, имунхистохемијске и протеинске анализе.

5. Циљ и шири значај истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Неуропептид Y је симпатетички котрансмитер широко заступљен у периферном и централном нервном систему где учествује у великом броју физиолошких процеса као што су регулација апетита, анксиозност и понашања повезана са стресом, формирање меморије и епилептогенеза. Неколико студија је показало позитивну корелацију између концентрације неуропептида Y у крви трудница и појаве неке компликације трудноће повезане са неадекватном плацентацијом. Циљеви овог истраживања укључују:

- испитивање краткотрајних прооксидативних ефеката неуропептида Y (24h) и њихову везу са модификацијама у миграторном и адхезионом потенцијалу хуманих трофобласта у односу на нетретиране ћелије

- испитивање дугорочних ефеката (72h) неуропептида Y на покретљивост хуманих трофобласта путем анализе промена обрасца експресије гена за индуцибилну синтазу азот монооксида (iNOS)

- испитивање дугорочних ефеката (72h) неуропептида Y на миграцију хуманих трофобласта анализом промена дистрибуције и квантитативне заступљености протеина ћелијских веза (кадхерини).

Сва истраживања су извршена коришћењем ћелијске линије трофобласта ЈЕГ-3, изолованих из хуманог хориокарцинома. Ова ћелијска линија испољава својства која је чине погодним моделом за проучавање ћелијске миграције. Трофобласти имају велики миграторни и инвазивни капацитет и у овим аспектима у великој мери подсећају на ћелије канцера, због чега је ова линија погодан модел и за компаративне студије метастатских процеса са другим типовима канцерних ћелија, па резултати добијени у овој студији могу утицати на дубље разумевање механизма метастаза.

Имајући у виду да су прееклампсија и друга обољења која настају због неадекватне трофобластне миграције и инвазије заступљени у значајној мери као здравствени проблем, значај овог истраживања је у томе што се резултати могу указати на потенцијално нови прогностички параметар који би могао допринети ранијем дијагностификовању ових обољења, као и на могуће терапеутске приступе који би довели до повољнијег исхода у лечењу.

6. Веза са досадашњим истраживањима

Прегледом литературе прикупљене детаљним и систематичним претраживањем може се закључити да се анализа потенцијаних фактора патогенезе прееклампсије и обољења повезаних са аберантном инвазијом трофобласта углавном односи на епидемиолошке студије и испитивање корелације маркера са клиничким симптомима.

Улогом неуропептида Y у патогенези и развоју прееклампсије бавио се мањи број истраживача и то на нивоу компаративних студија биохемијских профила крви трудница са прееклампсијом, здравих трудница и негравидних жена, на основу којих се и дошло до хипотезе о неуропептиду Y као потенцијалном фактору патогенезе. Утицај неуропептида Y на маркере оксидационог стреса и на различите аспекте миграторног потенцијала хуманих трофобласта до сада није проучаван. С обзиром на то да је неуропептид Y заступљен у централном нервном систему у значајној количини и да регулише низ процеса у вези са стресом и понашањем, испитивање узрока његове повишене концентрације у прееклампсији, може бити пут ка проналажењу нових окидача њене патогенезе.

7. Методе истраживања

У експерименталном раду ће бити коришћена ћелијска линија ЈЕГ-3 хуманих трофобласта изолованих из карцинома плаценте. Ћелијска линија је набављена од произвођача American Type Culture Collection (АТСС), а истраживања ће бити спроведена у Лабораторији за експерименталну физиологију и Лабораторији за предклиничко испитивање активних супстанци (СРСТАС), Института за биологију и екологију ПМФ-а у Крагујевцу.

Ћелије хуманих трофобласта, гајене у хранљивом медијуму у инкубатору на температури од 37°C и концентрацији CO_2 од 5% ће бити третиране краткорочно (24h) и дугорочно (72h) нецитотоксичним концентрацијама неуропептида Y (концентрација од 1nM) која је реда величине његове концентрације у крви трудница код којих је регистрован пораст нивоа овог неуропептида. У екстрактима добијеним након третмана биће урађена следећа лабораторијска испитивања/ анализе:

1. - биохемијска анализа параметара оксидативног стреса: супероксид анион радикал ($\text{O}_2^{\cdot-}$), водоник пероксид (H_2O_2) и азот моноксид (NO);
 - биохемијска анализа неензимских компонената антиоксидативне заштите (GSH , GSSG)
2. Одређивање миграторног капацитета трофобласта (transwell 2D миграторни есеј)
3. Анализа експресија гена (за индуцибилну синтазу азот монооксида - iNOS)
4. Имунохистохемијске анализе (протеини ћелијске адхезије, транскрипциони фактори).

Нивои параметара оксидативног стреса, неензимских компоненти антиоксидативне заштите и биохемијско читавање резултата тестова миграторног капацитета ће бити одређивани спектрофотометријски на ELISA читачу у Лабораторији за експерименталну физиологију, Института за биологију и екологију ПМФ-а у Крагујевцу.

8. Оквирни садржај докторске дисертације

Предложена докторска дисертација садржи следећа поглавља:

- 1) Увод
- 2) Циљ истраживања
- 3) Материјал и методе истраживања
- 4) Резултати
- 5) Дискусија
- 6) Закључци
- 7) Литература.

У Уводу докторске дисертације биће приказана актуелност проблематике која је везана за предмет истраживања, упоредни преглед литературе и биће дефинисани циљеви истраживања. У поглављу Материјал и методе истраживања биће образложене методе коришћене у експерименталном делу истраживања. Добијени резултати ће бити приказани у виду слика, табеларно и/или графички у оквиру поглавља Резултати. Поглавље Дискусија ће садржати дискусију добијених резултата са тумачењем поређења појединих експерименталних група, временских термина и примењених метода. Садржаваће такође и валоризацију наших експерименталних података кроз поређење са литературним. На крају ће бити представљени појединачни и општи закључци на основу добијених резултата у истраживањима. Поглавље Литература ће садржавати списак литературних извора повезаних са истраживањима представљеним у докторској дисертацији.

9. Очекивани резултати докторске дисертације

Резултати овог истраживања треба да расветле улогу неуропетида Y у смањењу покретљивости и инвазивности ћелијске линије трофобласта и тиме допринесу бољем разумевању патогенезе болести трудноће узрокованих неадекватном трофобластном покретљивошћу. Такође, истраживање треба да допринесе бољем разумевању базичних механизма миграције и инвазије трофобласта током имплантације и плацентције. Након третмана неуропептидом Y очекује се пораст концентрације одређених параметара оксидационог стреса у ћелијској култури трофобласта у односу на контролне, нетретиране ћелије. Очекује се да третман неуропептидом Y доведе до смањене миграције трофобласта, до промена на нивоу експресије гена за индуцибилну синазу азот монооксида (iNOS), као и до модификација у дистрибуцији и квантитативној заступљености протеина укључених у миграцију и инвазију трофобласта.

10. Научна област истраживања докторске дисертације

Истраживања у оквиру докторске дисертације под предложеним насловом су из научне области Биологија, односно, уже научне области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

11. Име ментора са образложењем

За ментора докторске дисертације предлаже се др Бранка Огњановић, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

Професор др Бранка Огњановић се више од 25 година активно бави научно-истраживачким радом у области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија и резултате свог научног рада објавила је у укупно **222** библиографске јединице од значаја за развој научне мисли у оквиру те области. Аутор/коаутор је већег броја објављених радова: **33** у међународним научним часописима са SCI листе (M21–M23); **1** рад M24; **40** радова у часописима националног значаја (M51–M53); **115** саопштења на међународним конгресима и скуповима (M33 и M34) и **33** саопштења на националним скуповима (M63 и M64). Индекс цитираности је већи од **700** (извор Scopus). У том периоду је у овој области била истраживач на више пројеката (8), ментор 1 докторске дисертације и учествовала у комисијама за одбрану 1 специјалистичког рада, 1 магистарске тезе и 4 докторске дисертације.

Имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове докторске дисертације, као и поље истраживања предложеног ментора, сматрамо да проф. др Бранка Огњановић испуњава Законом и одговарајућим Правилником Универзитета у Крагујевцу предвиђене услове да буде ментор ове докторске дисертације.

12. Научна област чланова Комисије

Ментор и предложени чланови комисије се баве научним радом у областима релевантним за тему предложене докторске дисертације. Сви чланови комисије имају већи број радова објављених у међународним научним часописима и завидно искуство у образовању научног подмлатка у својим институцијама.

Састав комисије је следећи:

1. Др Бранка И. Огњановић, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија; (ментор)
2. Др Андраш Ш. Штајн, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област: Физиологија животиња;
3. Др Зорица С. Саичић, научни саветник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду, ужа научна област: Физиологија.

ЗАКЉУЧАК

Кандидат **Милош М. Матић**, студент докторских академских студија Биологије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу испуњава све услове утврђене Статутом Природно-математичког факултета у Крагујевцу као и Законом о Универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације.

Резултати досадашњег научно-истраживачког рада кандидата **Милоша М. Матића** показују велику заинтересованост и продуктивност док искуство у експерименталном раду и владање методологијом као и способност за тимски рад чине овог кандидата погодним за реализацију планираних истраживања у оквиру предложене теме.

Комисија сматра да је предложена тема докторске дисертације **”*In vitro* ефекти неуропептида Y на миграторни потенцијал и оксидативни статус ћелија хуманог хориокарцинома”** актуелна и научно оправдана са прецизно дефинисаним предметом, методологијом и циљевима истраживања.

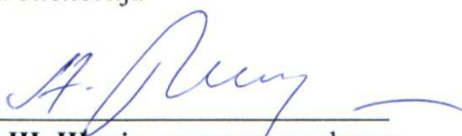
На основу изложеног, комисија сматра да постоје сви услови да се наведена истраживања квалитетно реализују, и предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Стручном већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да кандидату **Милошу М. Матићу** одобри израду предложене докторске дисертације под називом **„*In vitro* ефекти неуропептида Y на миграторни потенцијал и оксидативни статус ћелија хуманог хориокарцинома”**.

У Крагујевцу;
11.12.2015.

КОМИСИЈА



Др Бранка И. Огђановић, ванредни професор – ментор,
Природно-математички факултет Универзитета у Крагујевцу,
ужа научна област: Физиологија животиња и човека и
молекуларна биологија



Др Андраш Ш. Штајн, редовни професор,
Природно-математички факултет Универзитета у Крагујевцу,
ужа научна област: Физиологија животиња



Др Зорица С. Саичић, научни саветник,
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“,
Универзитет у Београду, ужа научна област: Физиологија