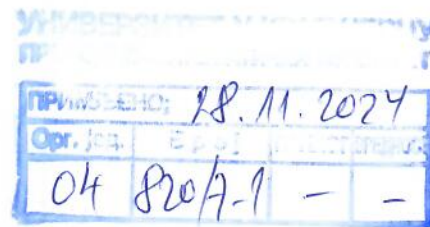


ОБРАЗАЦ 3

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 20.11.2024. године (број одлуке: IV-01-815/14) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Модулација интрацелуларних сигналних путева δ опиоидним агонистом SNC80 у хипокампусу и префронталном кортексу женки у анималном моделу резистентне депресије”, и испуњености услова кандидата **Кристине Виријевић**, студента докторских академских студија биологије и предложеног ментора др Наташе Спасојевић Поповић, виши научни сарадник и предложеног коментатора др Ане Обрадовић, научни сарадник за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА
КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА
ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о теми докторске дисертације

1.1. Наслов докторске дисертације:

Модулација интрацелуларних сигналних путева δ опиоидним агонистом SNC80 у хипокампусу и префронталном кортексу женки у анималном моделу резистентне депресије

1.2. Научна област докторске дисертације:

Биологија

1.3. Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера):

1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања

Wistar Kyoto сој пацова представља адекватан модел ендogene депресије. Излагањем ових јединки стресу, оне постају резистентне на ефекте стандардних антидепресива. Неуроинфламација и оксидативни стрес се сматрају узроком настанка резистентне депресије. Досадашње студије су потврдиле позитивне ефекте акутног и субхроничног третмана кетамином у лечењу резистентне депресије. SNC80 ((+)-4-[(α R)- α -((2S,5R)-4-Алил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-3-метоксибензил]-N,N диетилбензамид) је непептидни агониста δ опиоидног

рецептора. Његова антидепресивна својства су потврђена при давању само једне дозе, али његова ефикасност у случају резистентне депресије, као и могући механизми дејства овог лека за сада нису испитани. Предмет изучавања ове докторске дисертације је испитати ефекат SNC80 на промене у понашању, нивое инфламаторних IL-1 β и IL-6 цитокина и неуротрофног можданог фактора (BDNF), активност Ca²⁺/калмодулин зависне киназе (CaMKII), као и сигнализацију нуклеарног фактора NF- κ B, JAK2/STAT3 и MAPK-протеин киназа ERK и p38 у медијалном префронталном кортексу (mPFC) и хипокампусу (HC) женки WKY соја пацова које су претходно биле изложене стресу у трајању од 6 недеља.

1.3.2. Полазне хипотезе

Женке пацова WKY соја након излагања дуготрајном стресу показују промене у понашању које су примећене и код пацијената са терапијски резистентном депресијом (ТРД).

Специфични молекуларни механизми, промене у експресији неколико биомаркера и сигнализацији у mPFC и хипокампусу WKY стресираних женки пацова повезани су са неуроинфламацијом и оксидативним стресом.

Компарацијом ефеката кетамина и делта опиоидног агониста SNC80, нове терапијске стратегије у лечењу ТРД, уочиће се разлике у степену ефикасности ових третмана на промене у понашању и маркере неуроинфламације у mPFC и хипокампусу стресираних WKY женки пацова.

1.3.3. План рада

- Успостављање анималног модела ТРД код WKY излагањем хроничном благом стресу (CMS).
- Испитивање промена у понашању и промена на нивоима инфламаторних цитокина, BDNF, активности CaMKII, као и сигнализацији NF- κ B, JAK2/STAT3, MAPK-протеин киназа ERK и p38 у HC и mPFC-у код женки WKY.
- Компаративна анализа ефеката терапије кетамином и делта опиоидног агонисте SNC80 на промене у понашању и маркере неуроинфламације у HC и mPFC код хронично стресираних женки WKY.

1.3.4. Методе истраживања

Истраживања ће бити спроведена у Лабораторији за молекуларну биологију и ендокринологију Института за нуклеарне науке „Винча”, Универзитета у Београду и Лабораторији за експерименталну физиологију, молекуларну биологију и екотоксикологију Института за биологију и екологију Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу. Експериментални део ове докторске дисертације ће бити подељен у два дела. У првом делу експериментална као експериментални модел системи ће се користити женке пацова Wistar (W) и Wistar Kyoto (WKY) соја, старости 12 недеља које ће бити излагане CMS-у у трајању од 6 недеља. Овај модел стреса подразумева да ће животиње бити излагане различитим врстама стресора као што су: боравак у кавезу са мокром подлогом; боравак у кавезу под нагибом од 45°, одузимање хране уз доступну воду, одузимање воде уз доступну храну, груписање јединки из различитих кавеза, стробоскопско светло (150 трептаја/минути), смена светло/мрак сваких 2 сата током 14 сати.

Животиње ће бити подељене у четири групе по 15 јединки:

1. Нестресирана контрола Wistar соја;
2. Хронично стресирани животиње Wistar соја;

3. Нестресирана контрола Wistar Kyoto соја;

4. Хронично стресиране животиње Wistar Kyoto соја.

У току последње недеље стреса животиње ће бити подвргнуте тестовима понашања: тесту принудног пливања, тесту издигнутог плус лавиринта, тесту отвореног поља, тесту препознавања новог објекта и тесту заинтересованости за заслађени раствор.

Животиње ће бити декапитоване уз помоћ гиљотине након чега ће бити узимана крв и изоловани mPFC и хипокампус, који ће бити коришћени у експериментима.

Количина интерлеукина-6 (IL-6) у mPFC и HC биће испитивана помоћу ELISA кита.

Вестерн блот методом ће се пратити експресија IL-1 β , BDNF, CaMKII, JAK2/STAT3, MAPK-протеин киназа ERK и p38 сигналних молекула у цитосолу и једру ћелија mPFC и хипокампуса.

У другом делу експеримената ће се користити женке пацова Wistar Kyoto (WKY) соја, старости 12 недеља које ће бити излагане истом облику CMS-а у трајању од 6 недеља.

Агониста δ опиоидног рецептора, SNC80, или плацебо ће бити апликовани интраперитонеално последњег дана стреса у концентрацији од 30 mg/kg, док ће кетамин, антагониста NMDA рецептора, бити апликован субхронично 7 дана у концентрацији од 10 mg/kg. Животиње ће бити подељене у шест група по 6 јединки:

1. Нестресирана контрола Wistar Kyoto соја+плацебо;
2. Нестресирана контрола Wistar Kyoto соја+SNC-80;
3. Нестресирана контрола Wistar Kyoto соја+кетамин;
4. Хронично стресиране животиње Wistar Kyoto соја+плацебо;
5. Хронично стресиране животиње Wistar Kyoto соја+ SNC-80;
6. Хронично стресиране животиње Wistar Kyoto соја+кетамин.

Последњег дана третмана у случају животиња којима је апликован кетамин или након примања акутне дозе терапије у случају животиња којима су апликовани плацебо или SNC80, животиње ће бити подвргнуте тестовима понашања: тесту заинтересованости за заслађени раствор и тесту принудног пливања.

Животиње ће бити декапитоване уз помоћ гиљотине након чега ће бити узимана крв и изоловани mPFC и хипокампус, који ће бити коришћени у експериментима.

Количина интерлеукина-6 (IL-6) у mPFC и HC биће испитивана помоћу ELISA кита.

Вестерн блот методом ће се пратити експресија IL-1 β , BDNF, CaMKII, JAK2/STAT3, MAPK-протеин киназа ERK и p38 сигналних молекула у цитосолу и једру ћелија mPFC и хипокампуса.

1.3.5. Циљ истраживања

Циљ ове докторске дисертације ће се односити на испитивање дејства SNC80 на понашање, нивое инфламаторних IL-1 β и IL-6 цитокина и неуротрофног можданог фактора (BDNF), активност Ca²⁺/калмодулин зависне киназе (CaMKII), као и сигнализацију нуклеарног фактора NF- κ B, JAK2/STAT3 и MAPK-протеин киназа ERK и p38 у mPFC и HC женки пацова у анималном моделу ТРД.

1.3.6. Резултати који се очекују

Резултати добијени у овој докторској дисертацији омогућили би разумевање механизма

деловања δ опиоидног рецептора на понашање, неуропластичност и неуроинфламаторне сигналне путеве у мозгу у анималном моделу резистентне депресије.

1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

Оквирни садржај докторске дисертације:

Увод – У овом поглављу ће бити приказани општи подаци везани за депресију; Теорије настанка депресије; Инфламаторна теорија депресије; Анимални модели депресије; Преглед сигналних путева који се доводе у везу са развојем депресије; Опште карактеристике опиоидног система и његов потенцијал за развој терапеутика у терапији депресије.

Циљ истраживања – У односу на постављене хипотезе биће образложен циљ истраживања.

Материјали и методологија истраживања – Детаљан приказ успостављеног анималног модела и метода у експерименталном делу истраживања.

Резултати – Приказ добијених и статистички обрађених резултата у виду табела и графика.

Дискусија – Образложење добијених резултата и упоредна дискусија са досадашњим литературним подацима.

Закључци – На основу резултата биће представљени општи и појединачни закључци.

Литература – Преглед коришћених литературних извора уско повезаних са истраживањем.

Предлог најважније литературе:

1. Millard SJ, Weston-Greena K, Newel KA. The Wistar-Kyoto rat model of endogenous depression: A tool for exploring treatment resistance with an urgent need to focus on sex differences. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2020; 101: 109908. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.109908.
2. Brown CA, Lucki I. Targeting opioid dysregulation in depression for the development of novel therapeutics. *Pharmacology & therapeutics*, 2019, 51-76. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.009.
3. Papp M, Willner P. Models of Affective Illness: Chronic Mild Stress in the Rat. *Current Protocols*, 3(33), 2023, e712. DOI: 10.1002/cpz1.712.
4. Mihaljevic S, Pavlovic M, Reiner K, Cacic M. Therapeutic mechanisms of ketamine. *Psychiatria Danubina*, 32, 2020, 325-333. DOI: 10.24869/psyd.2020.325.
5. Chromanic P, Karailievova L, Graban J, Jezova D. Delta-Opioid Receptors Play a Role in the Control of Selected Parameters Related to Stress and Brain Plasticity Under Non-stress and/or Stress Conditions. *Cellular and molecular neurobiology*, 42(1), 2022, 137-146. DOI: 10.1007/s10571-021-01067-6.

1.4. Веза са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Депресија је озбиљан, хронични ментални поремећај чији симптоми су губитак жеље за задовољствима, поремећај у расположењу и когнитивним способностима, као што су памћење и концентрација (Dehn и сар., 2019). Процењено је да 53% пацијената са дијагнозом депресије не реагује на стандардну терапију антидепресивима (Howes и сар., 2022), што указује на потребу за алтернативним фармаколошким третманом. Код жена је скоро дупло већа преваленца депресије

него код мушкараца, а ова полна разлика је уочена и у фармаколошком одговору на терапију, посебно код пацијената са ТРД (Moderie и сар., 2022). Потврђена је делимична ефикасност антипсихотика и дубоке мождане стимулације префронталног кортекса у лечењу ТРД. Примена NMDA антагонисте, кетамина, у дози нижој од уобичајене дозе за анестезију, може довести до брзог, али краткотрајног ублажавања депресивног расположења код ТРД пацијената (Carter и сар., 2020). Клинички најрелевантнији модел стреса код глодара сматра се хронични непредвидиви стрес (chronic mild stress - CMS), јер изазива бројне промене у понашању које су примећене и код пацијената са депресијом. Када се Wistar-Kyoto (WKY) сој пацова изложи CMS показује све фенотипске карактеристике ТРД: појачан одговор на стрес, понашање налик депресивном, резистентност на антидепресивну терапију, али позитивну реакцију на терапију кетамином (Willner и сар., 2019), због чега је адекватан анимални модел ТРД. Утврђено је да пацијенти са депресијом имају повећан ниво проинфламаторних цитокина, маркере оксидативног стреса и неуроинфламације у префронталном кортексу и хипокампусу (Setiawan и сар., 2015). Неуроинфламација има важну улогу у патофизиологији ТРД и сматра се узроком смањене ефикасности антидепресива (Almutabagani и сар., 2023).

Опиоидни систем игра централну улогу у контроли бола и хомеостазе и посредник је у регулацији хедонистичког облика понашања. Овај систем такође регулише реакције на стрес и бројне периферне физиолошке функције укључујући респираторни, гастроинтестинални, ендокрини и имунски систем. Познато је да опиоидни рецептори посредују у аналгезији, али и у развоју зависности при злоупотреби опијата. Међутим, последњих година је уочен потенцијал агониста делта (δ) опиоидних рецептора (ДОР) у лечењу неуролошких и психијатријских поремећаја (Pradhan и сар., 2011). Њихов терапијски потенцијал везан је за модулацију неуроинфламације (Xu и сар., 2023). У научним истраживањима широко је примењиван селективни, непептидни ДОР агониста SNC80. Он показује аналгетска, антидепресивна и анксиолитичка својства (Nagase и Saitoh, 2020).

Списак релевантних референци:

1. Dehn LB, Beblo T. Depressed, biased, forgetful: The interaction of emotional and cognitive dysfunctions in depression. *Neuropsychiatrie: Klinik, Diagnostik, Therapie und Rehabilitation: Organ der Gesellschaft Österreichischer Nervenärzte und Psychiater*, 33(3), 2019, 123. DOI: doi: 10.1007/s40211-019-0307-4.
2. Howes OD, Thase ME, Pillinger T. Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions. *Molecular psychiatry*, 27 (1), 2022, 58–72. DOI: 10.1038/s41380-021-01200-3.
3. Moderie C, Nuñez N, Fielding A, Comai S, Gobbi G. Sex Differences in Responses to Antidepressant Augmentations in Treatment-Resistant Depression. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 25(6), 2022, 479-488. DOI: 10.1093/ijnp/pyac017.
4. Carter B, Strawbridge R, Husain MI, Jones BDM, Short R, Cleare AJ, Tsapekos D, Patrick F, Marwood L, Taylor RW, Mantingh T, de Angel V, Nikolova LV, Carvalho FA, Young AH. Relative effectiveness of augmentation treatments for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. *International review of psychiatry (Abingdon, England)*, 32(5-6), 2020, 477–90. DOI: 10.1080/09540261.2020.1765748.
5. Willner P, Gruca P, Lason M, Tota-Glowczyk K, Litwa E, Niemczyk M, Papp M. Validation of chronic mild stress in the Wistar-Kyoto rat as an animal model of treatment-resistant depression. *Behavioural pharmacology*, 30, 2019, 239-250. doi: 10.1097/FBP.0000000000000431.

6. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, Rusjan PM, Miler L, Rajkowska G, Suridjan I, Kennedy JL, Rekkas PV, Houle S, Meyer JH. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*, 72, 2015, 268–275. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2427.
7. Almutabagani LF, Almanqour RA, Alsabhan JF, Alhossan AM, Alamin MA, Alrajeh HM, Alonazi AS, El-Malky AM, Alrasheed NM. Inflammation and Treatment-Resistant Depression from Clinical to Animal Study: A Possible Link? *Neurology international*, 15(1), 2023, 100-120. DOI: 10.3390/neurolint15010009.
8. Pradhan AA, Befort K, Nozaki C, Gavériaux-Ruff C, Kieffer BL. The delta opioid receptor: an evolving target for the treatment of brain disorders. *Trends in pharmacological sciences*, 32(10), 2011, 581-90. DOI: 10.1016/j.tips.2011.06.008.
9. Xu Y, Chen R, Zhi F, Sheng S, Khiati L, Yang Y, Peng Y, Xia Y. δ -opioid Receptor, Microglia and Neuroinflammation. *Aging and disease*, 14(3), 2023, 778-793. DOI: 10.14336/AD.2022.0912.
10. Nagase H, Saitoh A. Research and development of κ opioid receptor agonists and δ opioid receptor agonists. *Pharmacology & therapeutics*, 205, 2020, 107427. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107427.

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Кандидаткиња Кристина Виријевић ће током израде докторске дисертације под насловом „Модулација интрацелуларних сигналних путева δ опиоидним агонистом SNC80 у хипокампусу и префронталном кортексу женки у анималном моделу резистентне депресије” обухватити све елементе савременог научноистраживачког рада, поштујући основне научне принципе почев од предмета истраживања, полазних хипотеза, метода и циљева истраживања, применом постојећих и развијањем нових идеја научног истраживања. Кандидаткиња ће проверити полазне хипотезе анализом релевантних литературних података углавном новијег датума. Очекивани резултати могу бити научно верификовани и публиковани у међународним часописима и саопштени на научним скуповима.

На основу актуелности и применљивости теме, може се закључити да ће предложена докторска дисертација имати значајан допринос у разумевању молекуларних механизма и идентификацији маркера инфламације код терапијски резистентне депресије.

На основу наведених чињеница и везе са досадашњим истраживањима у овој области, позитивно оцењујемо научну заснованост теме предложене докторске дисертације кандидаткиње Кристине Виријевић и предлажемо Наставно научно већу Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да спроведе даљи поступак и усвоји предложену тему докторске дисертације.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Кристина Виријевић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Биологија

Година уписа: 2020. година

2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):

Кристина Виријевић је рођена 28.04.1996. године у Краљеву. Завршила је Основну школу “Свети Сава” 2011. године, а затим и Медицинску школу у Краљеву. Године 2015. је уписала основне академске студије Екологије на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу, које је завршила 2019. године са просечном оценом 8,59. На истом факултету уписала је мастер академске студије Биологије, модул Молекуларна биологија, 2019. године. Завршни рад под називом “Анализа антропогенетичке хомозиготности и антропометријских биомаркера код пацијената оболелих од кардиоваскуларних болести” одбранила је са оценом 10 (29.09.2020. године) и стекла академско звање Мастер биолог – молекуларни биолог са укупном просечном оценом 10,00. Исте године уписала је прву годину Докторских академских студија Биологије на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу.

Научно-истраживачки рад започела је у Институту за биологију и екологију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу као стипендиста-докторанд Министарства науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије (број уговора 451-03-847/2021-14/2836). Звање истраживач-приправник стекла је 2022. године на Институту за нуклеарне науке “Винча”, Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду. Од 15. 09. 2022. године запослена је у Лабораторији за молекуларну биологију и ендокринологију Института за нуклеарне науке “Винча”, Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду. Тренутно је ангажована у оквиру Програма 2 “Животна средина и здравље” на теми “Регулација катехоламинског система у централним и периферним ткивима током стреса 0902401” финансираног од стране Министарства науке, технолошког развоја и иновација, чији је руководилац др Слађана Дроњак Чуцаковић.

Истраживачка активност Кристине Виријевић усмерена је на изучавање ефекта делта опиоидног агонисте на маркере неуроинфламације у мозгу женки пацова код терапијски резистентне депресије. Члан је Друштва за неуронауке Србије и Биохемијског друштва Србије.

2.4. Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):

Током ангажовања у Лабораторији за молекуларну биологију и ендокринологију, Института за нуклеарне науке „Винча”, Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду, у статусу истраживача приправника, кандидаткиња Кристина Виријевић је, као аутор/коаутор, публиковала 12 библиографских јединица. Предмет научног истраживања кандидаткиње је изучавање ефекта делта опиоидног агонисте на маркере неуроинфламације у мозгу женки пацова код терапијски резистентне депресије. Тренутно је ангажована у оквиру Програма 2 “Животна средина и здравље” на теми “Регулација катехоламинског система у централним и периферним ткивима током стреса 0902401” финансираног од стране Министарства науке, технолошког развоја и иновација, чији је руководилац др Слађана Дроњак Чуцаковић. Члан је Друштва за неуронауке Србије и Биохемијског друштва Србије.

2.5. Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

У току свог научноистраживачког рада, кандидаткиња Кристина Виријевић је публиковала 12 библиографских јединица: Два рада у међународним часописима (M21 и M22), два рада у националним часописима међународног значаја (M24), шест саопштења са међународног скупа штампано у изводу (M34) и два саопштења са скупа националног значаја

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

штампано у изводу (M64).

Радови објављени у научним часописима међународног значаја (M22 и M21):

Grujičić D, Mirkov Lj, Banković D, **Virijeвић K**, Marinković D, Milošević Đorđević O. Homozygous-Recessive Characteristics as a Biomarker of Predisposition for COVID-19. *Clinical Nursing Research*, 32(3), 2023, 589-600. DOI: 10.1177/10547738221147754. IF₂₀₂₃= 1.7. **M22**

Janković M, Spasojević N, Ferizović H, Stefanović B, **Virijeвић K**, Vezmar M, Dronjak S. Sex-Related and Brain Regional Differences of URB597 Effects on Modulation of MAPK/PI3K Signaling in Chronically Stressed Rats. *Molecular Neurobiology*, 61(3), 2023, 1495-1506. DOI: 10.1007/s12035-023-03649-5. IF₂₀₂₃= 4.6. **M21**

Радови објављени у научним националним часописима међународног значаја (M24):

Stefanović B, **Virijeвић K**, Spasojević N, Ferizović H, Janković M, Vasiljević P, Dronjak S. Dysregulation of NF-κB and JAK2/STAT3 signaling in the hippocampus of female WKY strain, a genetic animal model of depression. *Kragujevac Journal of Science*, 45, 2023, 149-158. DOI: 10.5937/KgJSci2345149S. **M24**

Stefanović B, Spasojević N, Ferizović H, Janković M, **Virijeвић K**, Dronjak S. Melatonin and its physiological and therapeutic effects: a review. *Kragujevac Journal of Science*, 46, 2024, 86-120. DOI: 10.5937/KgJSci2400004S. **M24**

Саопштења са међународног скупа штампана у изводу (M34):

Grujičić D, Mirkov Lj, **Virijeвић K**, Pivljaković N, Marinković D, Đorđević Milošević O. Homozygous-recessive characteristics (HRCs) and biochemical parameters as biomarkers of cardiovascular disease risk. Ninth International Conference on Radiation in Various Fields of Research (RAD2021), 14 - 18. June 2021. Herceg Novi, Montenegro. pp 20, ISBN 978-86-901150-2-0. DOI: <https://doi.org/10.21175/rad.abstr.book.2021.6.4>. **M34**

Radović Jakovljević M, Tubić Vukajlović J, Marković A, Đelić G, Pavlović M, **Virijeвић K**, Grujičić D, Milošević Đorđević O. In vitro evaluation genotoxic activity of methanolic extracts Onobrichys vicifolia plant. 10th International Conference of Radiation in Various Fields of research (RAD2022), 13 - 17. June 2022., Herceg Novi, Montenegro. pp. 194, ISBN 978-86-901150-4-4. DOI: <https://doi.org/10.21175/rad.spr.abstr.book.2022.38.2>. **M34**

Virijeвић K, Milošević Đorđević O, Mirkov Lj, Tubić Vukajlović J, Marković A, Radović Jakovljević M, Grujičić D. Evaluation of anthropogenetic predisposition in relation potentiate risk factors in COVID-19 patients. 10th International Conference of Radiation in Various Fields of research (RAD2022), 13 - 17. June 2022., Herceg Novi, Montenegro. pp. 38, ISBN 978-86-901150-4-4. DOI: <https://doi.org/10.21175/rad.spr.abstr.book.2022.10.1> **M34**

Virijeвић K, Spasojević N, Stefanović B, Ferizović H, Janković M, Dronjak S. Chronic mild stress induces sustained-activation of p38 MAPK signaling in the female WKY rats with endogenous depression. 8th Congress of Serbian neuroscience society with international participation, 31 May – 2 June, 2023., Belgrade, Serbia. pp.84. ISBN 978-86-917255-4-9. **M34**

Janković M, Ferizović H, Spasojević N, **Virijeвић K**, Dronjak S. Fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 shows antidepressant effects through reduction of neuroinflammation and restoration of BDNF levels in mPFC of chronically stressed rats. 8th Congress of Serbian neuroscience society with international participation, 31 May – 2 June, 2023., Belgrade, Serbia. pp. 118. ISBN 978-86-917255-4-9. **M34**

Virijeвић K, Spasojević N, Ferizović H, Janković M, Dronjak S. Dysregulation of BDNF and

PI3K/Akt signaling in the brain of female Wistar-Kyoto rats exposed to chronic mild stress. 36thECNP Congress, 7 - 10. October 2023. Barcelona, Spain. *Neuroscience applied*, 2(2), 2023, 102596. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nsa.2023.102596> **M34**

Саопштења са скупа националног значаја штампана у изводу (M64):

Virijević K, Milošević Đorđević O, Marinković D, Mirkov Lj, Grujičić D. Anthropometric parameters as risk markers in the manifestation of cardiovascular diseases. 56th Congress of Anthropological society of Serbia with international participation, 3 - 4. June 2021, online congress. pp. 33, ISBN 978-86-911461-5-3. **M64**

Grujičić D, **Virijević K**, Tubić Vukajlović J, Marković A, Marinković D, Mirkov Lj, Milošević Đorđević O. Analiza antropogenetičke homozigotnosti kao prediktora KOVID-19. Treći kongres biologa Srbije, 21 - 25. Septembar 2022., Zlatibor, Srbija. Knjiga sažetaka, str. 95. ISBN 978-86-81413-09-8. **M64**

2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Кандидаткиња Кристина Виријевић је положила све испите и испунила све обавезе које су предвиђене планом и програмом на Докторским академским студијама Биологије на Институту за биологију и екологију, Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, са укупном просечном оценом 9,75. Као доказ, кандидаткиња је приложила Уверење о положеним испитима и укупном броју стечених ЕСПБ бодова. На основу прегледа научноистраживачког рада и достављених публикација закључујемо да је кандидаткиња Кристина Виријевић испунила све услове прописане Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Института за биологију и екологију, Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, тиме што је објавила најмање један рад у часопису категорије М20 и један рад у часопису Факултета. Према томе, позитивно оцењујемо подобност кандидаткиње за израду предложене теме докторске дисертације и сматрамо да Кристина Виријевић испуњава све услове у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета.

3. Подаци о предложеном ментору

3.1. Име и презиме предложеног ментора:

Др Наташа Спасојевић Поповић

3.2. Звање и датум избора:

Виши научни сарадник
Датум избора: 22.03.2022.

3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:

Биолошке науке

3.4. НИО у којој је запослен:

Институт за нуклеарне науке „Винча”, Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду

3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

1. Jankovic M, **Spasojevic N**, Ferizovic H, Stefanovic B, Virijevic K, Vezmar M, Dronjak S.

Sex-Related and Brain Regional Differences of URB597 Effects on Modulation of MAPK/PI3K Signaling in Chronically Stressed Rats. *Molecular Neurobiology*, 61(3), 2023, 1495-1506. DOI: 10.1007/s12035-023-03649-5. IF₂₀₂₁= 5.686 **M21**

2. Ferizovic H, **Spasojevic N**, Jankovic M, Stefanovic B, Dronjak S. Effects of Fatty Acid Amide Hydroxylase Inhibitor URB597 on the Catecholaminergic Activity of the Adrenal Medulla in Stressed Male and Female Rats. *Pharmacology*, 107(1-2), 2022, 81-89. DOI: 10.1159/000519332. IF₂₀₂₁= 3.429 **M22**
3. Ferizovic H, **Spasojevic N**, Stefanovic B, Jankovic M, Dronjak S. The fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 modulates splenic catecholamines in chronically stressed female and male rats. *International Immunopharmacology*, 85, 2020, 106615. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106615. IF₂₀₂₀=4.932 **M21**
4. Jankovic M, **Spasojevic N**, Ferizovic H, Stefanovic B, Dronjak S. Inhibition of the fatty acid amide hydrolase changes behaviors and brain catecholamines in a sex-specific manner in rats exposed to chronic unpredictable stress. *Physiology and Behavior*, 227, 2020, 113174. DOI: 10.1016/j.physbeh.2020.113174. IF₂₀₁₉=2.826 **M21**
5. Stefanovic B, **Spasojevic N**, Jovanovic P, Jasnic N, Djordjevic J, Dronjak S. 2016. Melatonin mediated antidepressant-like effect in the hippocampus of chronic stress-induced depression rats: Regulating vesicular monoamine transporter 2 and monoamine oxidase A levels. *European neuropsychopharmacology*, 6(10), 2016, 1629-1637. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.07.005. IF₂₀₁₆= 4.409 **M21**

3.6. Spisak referenci kojima se dokazuje kompetentnost mentora u vezi sa predlozenom temom doktorske disertacije (autori, naslov rada, naziv časopisa, volumen, godina objavljivanja, stranice od-do, DOI broj, kategorija):

1. Jankovic M, **Spasojevic N**, Ferizovic H, Stefanovic B, Virijevic K, Vezmar M, Dronjak S. Sex-Related and Brain Regional Differences of URB597 Effects on Modulation of MAPK/PI3K Signaling in Chronically Stressed Rats. *Molecular Neurobiology*, 61(3), 2023, 1495-1506. DOI: 10.1007/s12035-023-03649-5. IF₂₀₂₁= 5.686 **M21**
2. Jankovic M, **Spasojevic N**, Ferizovic H, Stefanovic B, Dronjak S. Inhibition of the fatty acid amide hydrolase changes behaviors and brain catecholamines in a sex-specific manner in rats exposed to chronic unpredictable stress. *Physiology and Behavior*, 227, 2020, 113174. DOI: 10.1016/j.physbeh.2020.113174. IF₂₀₁₉=2.826 **M21**
3. Jankovic M, **Spasojevic N**, Ferizovic H, Stefanovic B, Dronjak S. Sex specific effects of the fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 on memory and brain β 2-adrenergic and D1-dopamine receptors. *Neuroscience Letters*, 18, 2022, 768:136363. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.136363. IF₂₀₂₁=3.197 **M23**
4. Stefanovic B, **Spasojevic N**, Jovanovic P, Jasnic N, Djordjevic J, Dronjak S. Melatonin mediated antidepressant-like effect in the hippocampus of chronic stress-induced depression rats: Regulating vesicular monoamine transporter 2 and monoamine oxidase A levels. *European neuropsychopharmacology*, 6(10), 2016, 1629-1637. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.07.005. IF₂₀₁₅= 4.409 **M21**
5. **Spasojevic N**, Stefanovic B, Jovanovic P, Dronjak S. Anxiety and hyperlocomotion induced by chronic unpredictable mild stress can be moderated with melatonin treatment. *Folia Biologica (Praha)*, 62, 2016, 250-257. ISSN: 0015-5500. IF₂₀₁₆= 1.000 **M23**

3.7. Da li se predloženi mentor налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?

ДА
3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
Др Наташа Спасојевић Поповић се бави научноистраживачким радом у области Биологије, ужа научна област Физиологија животиња, са посебним освртом на испитивању биолошке активности природних супстанци и хемијски синтетисаних једињења. Аутор/коаутор је преко 70 научних публикација (преко 40 на SCI листи) у наведеној области. Главни фокус истраживања је испитивање антидепресивне активности наведених супстанци на анималном моделу, као и испитивање молекуларних механизма и различитих сигналних путева укључених у развој депресије. Имајући у виду предмет, методе и циљеве истраживања и очекиване резултате предложене докторске дисертације, као и наведене чињенице и достављене публикације, сматрамо да др Наташа Спасојевић Поповић испуњава све услове у складу са студијским програмом, општим актом Факултета и општим актом Универзитета да буде ментор ове докторске дисертације.
4. Подаци о предложеном коментору
4.1. Име и презиме предложеног коментора:
Др Ана Обрадовић
4.2. Звање и датум избора:
Научни сарадник Датум избора: 18.02.2021.
4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
Биолошке науке
4.4. НИО у којој је запослен:
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број*, категорија):
1. Dimitrijevic M, Roschger C, Lang, Zierer A, Paunovic M, Obradovic A, Matic M, Pocrnic M, Galic N, Ciric A, Joksovic M. Discovery of a new class of potent pyrrolo[3,4-c<]quinoline-1,3-diones based inhibitors of human dihydroorotate dehydrogenase: Synthesis, pharmacological and toxicological evaluation. <i>Bioorganic chemistry</i>, 147, 2024, 107359. DOI: 10.1016/j.bioorg.2024.107359. IF₂₀₂₃=4.5 M21a 2. Galovičová L, Čmíková N, Schwarzová M, Vukic M, Vukovic N, Kowalczewski P, Bakay L, Kluz M, Puchalski C, Obradovic A, Matic M, Kačániová M. Biological Activity of Cupressus sempervirens Essential Oil. <i>Plants</i>, 12(5), 2023, 1097. DOI: 10.3390/plants12051097. IF₂₀₂₃=4.0 M21 3. Vukić M, Čmíková N, Hsouna A, Saad R, Garzoli S, Schwarzová M, Vuković N, Obradović A, Matic M, Waszkiewicz-Robak B, Kačániová M. Thymus zygis, Valuable Antimicrobial (In Vitro and In Situ) and Antibiofilm Agent with Potential Antiproliferative Effects. <i>Plants</i>, 12(23), 2023, 3920. DOI: 10.3390/plants12233920. IF₂₀₂₃=4.0 M21

4. Mihailović V, Srećković N, Nedić Z, Dimitrijević S, Matić M, **Obradović A**, Selaković D, Rosić G, Katanić Stanković J. Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using *Salvia verticillata* and *Filipendula ulmaria* Extracts: Optimization of Synthesis, Biological Activities, and Catalytic Properties. *Molecules*, 28(2), 2023; 808. DOI: 10.3390/molecules28020808. IF₂₀₂₃=4.2 **M22**
5. Vuković N, Vukić M, **Obradović A**, Matić M, Galovičová L, Kačanić M. GC, GC/MS Analysis, and Biological Effects of Essential Oils from *Thymus mastchina* and *Elettaria cardamomum*. *Plants*, 11(23), 2022; 3213. DOI: 10.3390/plants11233213. IF₂₀₂₂=4.5 **M21**

4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

1. Dimitrijevic M, Roschger C, Lang, Zierer A, Paunovic M, **Obradovic A**, Matic M, Pocrnic M, Galic N, Ciric A, Joksovic M. Discovery of a new class of potent pyrrolo[3,4-c<] quinoline-1,3-diones based inhibitors of human dihydroorotate dehydrogenase: Synthesis, pharmacological and toxicological evaluation. *Bioorganic chemistry*, 147, 2024, 107359. DOI: 10.1016/j.bioorg.2024.107359. IF₂₀₂₃=4.5 **M21a**
2. Galovičová L, Čmiková N, Schwarzová M, Vukic M, Vukovic N, Kowalczewski P, Bakay L, Kluz M, Puchalski C, **Obradovic A**, Matic M, Kačanić M. Biological Activity of *Cupressus sempervirens* Essential Oil. *Plants*, 12(5), 2023, 1097. DOI: 10.3390/plants12051097. IF₂₀₂₃=4.0 **M21**
3. Vukić M, Čmiková N, Hsouna A, Saad R, Garzoli S, Schwarzová M, Vuković N, **Obradović A**, Matić M, Waszkiewicz-Robak B, Kačanić M. *Thymus zygis*, Valuable Antimicrobial (In Vitro and In Situ) and Antibiofilm Agent with Potential Antiproliferative Effects. *Plants*, 12(23), 2023, 3920. DOI: 10.3390/plants12233920. IF₂₀₂₃=4.0 **M21**
4. Mihailović V, Srećković N, Nedić Z, Dimitrijević S, Matić M, **Obradović A**, Selaković D, Rosić G, Katanić Stanković J. Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using *Salvia verticillata* and *Filipendula ulmaria* Extracts: Optimization of Synthesis, Biological Activities, and Catalytic Properties. *Molecules*, 28(2), 2023; 808. DOI: 10.3390/molecules28020808. IF₂₀₂₃=4.2 **M22**
5. **Obradović A**, Matic M, Ognjanović B, Đurđević P, Marinković E, Ušćumlić G, Božić B, Božić Nedeljković B. Antiproliferative and antimigratory effects of 3-(4-substituted benzyl)-5-isopropyl-5-phenylhydantoin derivatives in human breast cancer cells. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(3), 2020; 246-254. DOI: 10.1016/j.jsps.2020.01.003. IF₂₀₂₀=4.3 **M21**

4.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?

ДА

4.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Др Ана Обрадовић се бави научноистраживачким радом у области Биологије, ужа научна област Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија, са посебним освртом на испитивање утицаја природних и синтетских ксенобиотика, нутрацеутика и физиолошких фактора на различите модел системе у области системске, молекуларне и ћелијске физиологије.

Аутор/коатор је преко 70 научних публикација (преко 20 на SCI листи) у наведеној области. Фокус истраживања је испитивање потенцијалних лекова и праћење понашања

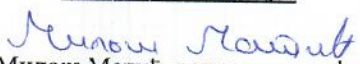
на анималном моделу, јединки изложених третману као и молекуларна сигнализација у инфламаторном одговору и утврђивање биомаркера редокс статуса.

Имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове докторске дисертације, Комисија сматра да др Ана Обрадовић, научни сарадник испуњава законом, студијским програмом, општим актом Факултета и општим актом Универзитета у Крагујевцу све услове предвиђене да буде коментор ове докторске дисертације. Њено научно поље истраживања одговара предложеној теми докторске дисертације, а њена научна компетентност је доказана приложеним списком референци.

5. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Кристини Виријевић одобри израда докторске дисертације под насловом „Модулација интрацелуларних сигналних путева δ опиоидним агонистом SNC80 у хипокампусу и префронталном кортексу женки у анималном моделу резистентне депресије” и да се за ментора/коментора именује др Наташа Спасојевић Поповић, виши научни сарадник / др Ана Обрадовић, научни сарадник.

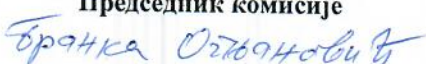
Чланови комисије:


Др Милош Матић, ванредни професор

Природно-математички факултет, Универзитет у
Крагујевцу

Ужа научна област: Физиологија животиња и
човека и молекуларна биологија

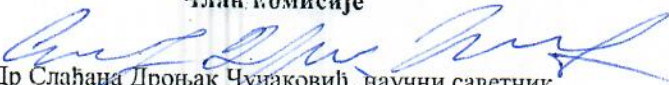
Председник комисије


Др Бранка Огђановић, редовни професор

Природно-математички факултет, Универзитет у
Крагујевцу

Ужа научна област: Физиологија животиња и
човека и молекуларна биологија

Члан комисије


Др Слађана Дроњак Чуџаковић, научни саветник

Институт за нуклеарне науке „Винча”, Институт
од националног значаја за Републику Србију,
Универзитет у Београду

Научна област: Биолошке науке

Члан комисије



**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

ВЕЋУ КАТЕДРЕ ИНСТИТУТА ЗА БИОЛОГИЈУ И ЕКОЛОГИЈУ

Предмет 1: Мишљење руководиоца ДАСБ о Извештају Комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора за израду докторске дисертације

На основу Извештаја Комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова студенткиње ДАС Биологије, Кристине Виријевић, и предложеног ментора, др Наташе Спасојевић Поповић, вишег научног сарадника и предложеног коментора др Ане Обрадовић, научног сарадника за израду докторске дисертације, дајем следеће мишљење:

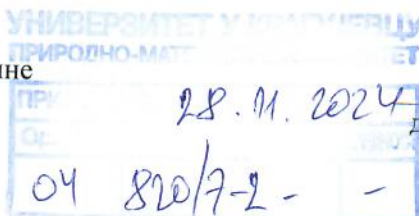
Комисија је у предвиђеном року од 30 дана према Правилнику Универзитета, поднела Извештај о испуњености услова кандидата Кристине Виријевић, о научној заснованости теме „Модулација интрацелуларних сигналних путева δ опиоидним агонистом SNC80 у хипокампусу и префронталном кортексу женки у анималном моделу резистентне депресије” и предлогу ментора др Наташе Спасојевић Поповић, вишег научног сарадника, Института за нуклеарне науке „Винча”, Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду и предложеног коментора др Ане Обрадовић, научног сарадника Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу.

Детаљно је анализиран научни приступ и дата процена научног доприноса крајњег исхода рада, образложен је предмет, методе и циљеви, образложена тема и усклађеност: предмета истраживања, предложене хипотезе, извора података, метода анализе - са критеријумима науке, уз поштовање научних принципа за израду докторске дисертације. У Извештају је приказана биографија, преглед научно-истраживачког рада и библиографија студенткиње ДАСБ, Кристине Виријевић. Такође је Комисија предложила ментора за израду докторске дисертације, др **Наташу Спасојевић Поповић**, вишег научног сарадника, и **предложила коментора др Ану Обрадовић**, научног сарадника, који су одговарајући и компетентни.

Закључујем да је Извештај комплетан и да су у погледу заснованости теме, подобности кандидата и предложеног ментора **испуњени сви услови, према важећим правним документима Универзитета и Факултета.**

Руководилац ДАС Биологије

У Крагујевцу,
25. 11. 2024. године



Невена Ђукић
др Невена Ђукић, редовни професор