

Институт сатласан
01.03.2017.
М. Станковић

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ПРИМЉЕНО: 01.03.2017.			
Ор. ред.	Број	ПРЕДЛОГ	ВРЕДНОСТ
04	180/9	-	-

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

Веће за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу, на основу члана 48. Статута Универзитета у Крагујевцу (број П-01-148 од 26.02.2016. године – пречишћен текст), члана 10. Правилника о пријави, изради и одбрани докторске дисертације и Правилника о изменама и допунама Правилника о пријави, изради и одбрани докторске дисертације (број Ш-01-251/20 од 31.03.2016. године), чланова 42. и 43. став 1. Пословника о раду Већа Универзитета у Крагујевцу (број Ш-01-188 од 07.03.2016. године – пречишћен текст), а имајући у виду предлог Наставно-научно веће Природно-математичког факултета у Крагујевцу, Одлука број 1220/XI-1 од 28.12.2016. године, на седници одржаној 18.01.2017. године, донело је Одлуку број IV-01-66/10 о именовању Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под називом: „*In vitro* ефекти неуропептида Y на миграторни потенцијал и оксидативни статус ћелија хуманог хориокарцинома“, кандидата Милоша М. Матића, дипломираног молекуларног биолога и физиолога, у следећем саставу:

1. **др Андраш Штајн, редовни професор** Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу у пензији, ужа научна област: Физиологија животиња, - председник Комисије;
2. **др Зорица Саичић, научни саветник** Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду, научна област: Биологија, ужа научна област: Физиологија;
3. **др Светлана Ивановић-Матић, научни саветник** Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду, научна област: Биологија, ужа научна област: Молекуларна биологија.

На основу приложене документације и рукописа, сагласно члану 58. став 3. Статута Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, Комисија подноси Наставно-научном већу Природно-математичког факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Милош М. Матић**, дипломирани молекуларни биолог и физиолог је сагласно Правилнику о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, поднео рукопис докторске дисертације под насловом: „*In vitro* ефекти неуропептида Y на миграторни потенцијал и оксидативни статус ћелија хуманог хориокарцинома“.

1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата **Милоша М. Матића** под насловом „*In vitro* ефекти неуропептида Υ на миграторни потенцијал и оксидативни статус ћелија хуманог хориокарцинома“ је из научне области Биологија, односно уже научне области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија. Предмет истраживања докторске дисертације је испитивање ефеката неуропептида Υ на параметре оксидативног / антиоксидативног метаболизма, миграције, као и на вијабилност, апоптотски индекс и пролиферативну способност хуманих трофобласта линије JEG-3, са циљем утврђивања његове потенцијалне улоге у смањеној инвазивности трофобласта приликом формирања плаценте. Неуропептид Υ је биоактивни пептид чија је концентрација значајно повишена у крви трудница са прееклампсијом, обољењем које се карактерише хипертензијом и протеинуријом током другог и трећег триместра трудноће.

Резултати истраживања у оквиру ове докторске дисертације показују да неуропептид Υ у концентрацији од 0,1 pmol/L стимулише вијабилност трофобласта и има протективан ефекат на њихово преживљавање. Неуропептид Υ примењен у концентрацији од 1 pmol/L доводи до индукције снажног оксидативног стреса, до значајног смањења миграционих способности трофобласта, као и до смањења параметара њихове инвазивности. Ефекти неуропептида Υ на промену покретљивости трофобласта комплексни су и недовољно истражени, а резултати ове студије имплицирају да повишена концентрација NPY која се региструје у неким патолошким формама трудноће, може да буде један од значајних фактора који доприноси редукацији трофобластне миграције.

Детаљно испитивање деловања неуропептида Υ на различите аспекте функционисања трофобласта дају комплетнију слику о комплексности фактора који регулишу трофобластну миграцију, формирање плацентације водећи правилној прогресији трудноће и успешном порођају.

Истраживање је засновано на савременим научним сазнањима, методолошки је добро постављено и адекватно спроведено, а проистекли резултати омогућавају потпуније разумевање прооксидативних, пролиферативних и антимиграторних ефекта које неуропептид Υ остварује на хуманим цитотрофобластима, као и расветљавање његове потенцијалне улоге у патогенези неких поремећаја плацентације. На основу увида у резултате приказане у оквиру докторске дисертације кандидата Милоша М. Матића, Комисија је закључила да ова докторска дисертација представља значајан научни допринос у области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Имајући у виду доступне литературне податке из области поднетог рукописа докторске дисертације, као и предмет, хипотезе, образложени циљ и резултате

истраживања, Комисија је утврдила да је докторска дисертација под насловом: „*In vitro* ефекти неуропептида Y на миграторни потенцијал и оксидативни статус ћелија хуманог хориокарцинома” резултат оригиналног научног рада кандидата.

3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

Кандидат **Милош М. Матић**, дипломирани молекуларни биолог и физиолог, бави се научно-истраживачким радом у области Биологија. Посебан аспект његовог истраживања односи се на проучавање оксидативно/антиоксидативног метаболизма, цитотоксичност различитих агенаса и миграторно понашање ћелија у култури.

Резултати научно-истраживачког рада кандидата **Милоша М. Матића** објављени су у врхунским међународним научним часописима (M21–2 рада), водећем међународном часопису (M22–1 рад), међународним научним часописима (M23–4 рада), часопису националног значаја (M52–1 рад), саопштени на међународним научним скуповима (M34–19 саопштења) и националним научним скуповима (M64–7 саопштења), што укупно чини **34** библиографске јединице. Цитираност – **43** хетероцитата (извор Scopus).

Библиографија кандидата Милоша М. Матића

Радови објављени у врхунским међународним часописима (M21)

1. Ognjanović BI, Djordjević NZ, **Matić MM**, Obradović JM, Mladenović JM, Štajn AŠ, Saičić ZS. 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*, 2012; 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. Prooxidative effects of aspartame on antioxidant defense status in erythrocytes of rats. *Journal of Biosciences*, 2014; 39: 859–866.
ISSN: 0250-5991; IF2014 - 2.064

Рад објављен у водећем научном часопису међународног значаја (M22)

3. **Miloš Matić**, Milica Paunović, Branka Ognjanović, Andraš Štajn, Zorica Saičić. Neuropeptide Y reduces migration capacity of human choriocarcinoma cell line by altering oxidative/antioxidative status. *Turkish Journal of Biology*, 2017; 41: (In press)
doi: 10.3906/biy-1606-73.
E-ISSN: 1303-6092 (ISSN: 1300-0152); IF2015 - 1.183

Радови објављени у научним часописима међународног значаја (M23)

4. Mladenović M. Jelena, Ognjanović I. Branka, Djordjević Z. Nataša, **Matić M. Miloš**, Knežević Veroljub, Štajn Š. Andraš, Saičić S. Zorica. Protective effects of oestradiol against cadmium-induced changes in blood parameters and oxidative damage in rats. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 2014; 65: 37–46.
ISSN: 0004-1254; IF2015 - 0.971
5. Mladenović M. Jelena, Paunović G. Milica, **Matić M. Miloš**, Knežević S. Veroljub, Ognjanović I. Branka, Štajn Š. Andraš, Saičić S. Zorica. Copper-induced changes of lipid peroxidation and hemato-biochemical parameters in rat blood: protective role of flavonoids. *Archives of Biological Sciences*, 2014; 66(3): 1271–1279.
ISSN: 0354-4664; IF2012 - 0.791
6. Prokić D. Marko, Paunović G. Milica, **Matić M. Miloš**, Djordjević Z. Nataša, Ognjanović I. Branka, Štajn Š. Andraš, Saičić S. Zorica. Effect of aspartame on biochemical and oxidative stress parameters in rat blood. *Archives of Biological Sciences*, 2015; 67(2): 535–545.
ISSN: 0354-4664; IF2014 - 0.718
7. Milica G. Paunović, Branka I. Ognjanović, **Miloš M. Matić**, Andraš Š Štajn, Zorica S. Saičić. Protective effects of quercetin and vitamin C against nicotine-induced toxicity in the blood of Wistar rats. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, 2016; 67: 304–310.
ISSN: 0004-1254; IF2015 - 0.971

Рад објављен у часопису националног значаја (M52)

1. **Matić M. Miloš**, Milošević D. Marija, Paunović G. Milica, Ognjanović I. Branka, Štajn Š. Andraš, Saičić S. Zorica. Paracetamol-induced changes of haemato-biochemical and oxidative stress parameters in rat blood: protective role of vitamin C and β -glucan. *Kragujevac Journal of Sciences*, 2016; 38: 135–146. ISSN: 1450-9636

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. **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.

5. 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.
6. 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.
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. Matić**, 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 Matić**, 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.
17. **Matić M. Miloš**, Obradović D. Ana, Milošević D. Marija, Paunović G. Milica, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica (2016): Neuropeptide Y induces nitrosative stress and inhibits migration in human choriocarcinoma cell line JEG-3. Serbian Biochemical Society, Sixth Conference, Biochemistry and Interdisciplinarity: Transcending the Limits of Field. 18. november, Belgrade, Serbia, proceedings, p.133.
18. Obradović Ana, **Matić Miloš**, Ušćumlić Gordana, Božić Biljana (2016): Antiproliferative, antioxidative and promigratory effects of 3-benzyl-5-isopropyl-5-phenylhydantion in human breast cancer cell line MDA-MB-231. Serbian Biochemical Society, Sixth Conference, Biochemistry and Interdisciplinarity: Transcending the Limits of Field, 18. november, Belgrade, Serbia, proceedings, p.141.
19. Paunović G. Milica, **Matić M. Miloš**, Milošević D. Marija, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica (2016): Fenitrothion-induced changes of haemato-biochemical and oxidative stress parameters in rat blood: Protective role of selenium and vitamin C. Serbian Biochemical Society, Sixth Conference, Biochemistry and Interdisciplinarity: Transcending the Limits of Field, 18. november, Belgrade, Serbia, proceedings, p.147.

Саопштења са националних скупова штампана у изводу (M64)

1. Đorđević N., Babić G., **Matić 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, p. 27.
2. Mladenović J.M., **Matić 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.
3. **Matić 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.

4. Đorđević N., Babić G., **Matić 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, **Matić 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.

4. Име ментора са образложењем

На седници Стручног већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 13.01.2016. године донета је Одлука број IV-01-777/5 у којој је др **Бранка Огњановић**, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија, одређена за ментора.

Ментор професор др Бранка Огњановић се активно бави научно-истраживачким радом у области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија и резултате свог научног рада објавила је у **227** библиографских јединица од значаја за развој научне мисли у оквиру те области. Аутор/коаутор је већег броја објављених радова: **36** радова у међународним научним часописима са SCI листе (M21 – 6 радова, M22 – 4 рада, M23 – 25 радова, M24 – 1 рад); **41** рад у часописима националног значаја (M51–M53); **117** саопштења на међународним конгресима и скуповима (M33–8 и M34–109) и **33** саопштења на домаћим научним скуповима (M63–12 и M64–21). Има и велику цитираност (преко **830** хетероцитата, извор Scopus) и учешће на пројектима министарства. Аутор је једног уџбеника и једног практикума из уже научне области. Ментор је 2 докторске дисертације и учествовала је у комисијама за одбрану 1 специјалистичког рада, 1 магистарске тезе и 6 докторских дисертација.

5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

На основу прегледаног рукописа докторске дисертације Комисија је утврдила да планирани обим експерименталног рада, научни и стручни садржај рада, циљ и хипотезе, методолошки приступи у реализацији наведених задатака, као и представљени резултати научно-истраживачког рада и њихов значај, а који су јасно прецизирани у поступку предлагања теме ове докторске дисертације, су у комплетном обиму и реализовани.

Комисија сматра да докторска дисертација у потпуности одговара пријављеној теми: „***In vitro* ефекти неуропептида Y на миграторни потенцијал и оксидативни статус ћелија хуманог хориокарцинома**”, и да по обиму и квалитету добијених резултата у потпуности испуњава постављене циљеве, а добијени резултати представљају оригиналан научни допринос у области **Б и о л о г и ј е**.

6. Научни резултати докторске дисертације

Резултати научно-истраживачког рада кандидата у оквиру докторске дисертације под називом „***In vitro* ефекти неуропептида Y на миграторни потенцијал и оксидативни статус ћелија хуманог хориокарцинома**” објављени су у виду 4 научне публикације, од којих је 1 рад у водећем међународном научном часопису са SCI листе (M22) и 3 рада саопштена на међународним научним скуповима штампани у изводу (M34).

Увидом у текст ове докторске дисертације Комисија закључује да су научни резултати приказани у поглављу **Резултати** (64 – 99 стр.) и поглављу **Дискусија** (100 – 124 стр.).

У поглављу **Резултати** кандидат даје детаљан приказ резултата рада. У спроведеном истраживању утврђено је да неуропептид Y аплициран у физиолошкој концентрацији (0,1 nmol/L) повећава вијабилности хуманих трофобласта. Физиолошка концентрација неуропептида Y не индукује значајан оксидативни стрес, доводећи само до повећања концентрације водоник пероксида. Неуропептид Y аплициран у физиолошкој концентрацији показује протективан ефекат на преживљавање трофобласта, као и значајан пролиферативан ефекат. Патолошка концентрација неуропептида Y (1 nmol/L) доводи до индукције снажног оксидативног стреса, као и до значајног смањења миграционих способности трофобласта. Смањење миграционог индекса трофобласта корелира са сниженом биодоступношћу азот монооксида (NO), што је последица његове интеракције са продуктима оксидативног стреса, као и са снижењем експресије и количинске заступљености iNOS ензима. Додатна потврда утицаја азот монооксида на покретљивост трофобласта су резултати добијени мерењем миграционог индекса трофобласта након третмана специфичним инхибитором ензима који генеришу азот монооксид (L-NAME), који показују да се вредност миграционог индекса још више смањује у односу на смањење индуковано неуропептидом Y. Неуропептид Y такође индукује повишење количине E-

кадхерина и снижење експресије гена потенцијално укључених у стимулацију трофобластне миграције (iNOS, HIF-1 α , VEGF, COX-2 и MMP-9). Количина металопротеиназе 9, параметра инвазионог потенцијала ћелија, као и ниво њене генске експресије значајно је снижен у односу на контролне ћелија након третмана патолошком концентрацијом NPY.

Резултати ове докторске дисертације показују да физиолошка концентрација неуропептид Y има значајан ефекат у одржавању нивоа оксидативног метаболизма у трофобластима који природно функционишу у стању хипоксије, као и у промовисању трофобластне пролиферације и стимулацији њиховог преживљавања. Ови подаци указују да NPY аплициран у физиолошким концентрацијама може имати допринос у остваривању функција трофобласта неопходних за оптималну имплантацију и плацентацију. Повишени нивои NPY који се региструје у неким патолошким формама трудноће повезаних са смањеном или недовољно интензивном миграцијом и инвазијом трофобласта, имплицирају да неуропептид Y може да буде један од значајних фактора индукције оксидативног стреса у трофобластима, смањењу биодоступности азот монооксида, и промена у експресионом профилу одређених гена, и на тај начин доприноси редукацији миграционог капацитета хуманих трофобласта.

Рад објављен у водећем научном часопису међународног значаја (M22)

1. **MILOŠ MATIĆ**, MILICA PAUNOVIĆ, BRANKA OGNJANOVIĆ, ANDRAŠ ŠTAJN, ZORICA SAIČIĆ: Neuropeptide Y reduces migration capacity of human choriocarcinoma cell line by altering oxidative/antioxidative status. *Turkish Journal of Biology*, **2017**; **41**: (In press) doi: 10.3906/biy-1606-73. E-ISSN: 1303-6092 (ISSN: 1300-0152); IF2015 - 1.183

Саопштења са међународних конгреса везана за докторску дисертацију (M34)

1. **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.
2. **Miloš Matić**, 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.
3. **Miloš M. Matić**, Ana D. Obradović, Marija D. Milošević, Milica G. Paunović, Branka I. Ognjanović, Zorica S. Saičić. (2016): Neuropeptide Y (NPY) induces nitrosative stress and inhibits migration in human choriocarcinoma cell line JEG-3. Serbian Biochemical Society Sixth Conference *Biochemistry and Interdisciplinary: Transcending the Limits of Field*. Book of abstracts pp. 133.

7. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси

Истраживање у оквиру докторске дисертације под називом „*In vitro* ефекти неуропептида Y на миграторни потенцијал и оксидативни статус ћелија хуманог хориокарцинома” представља допринос комплетирању научних сазнања о улози неуропептида Y у метаболизму трофобласта, како у здравој трудноћи, тако и у неким патолошким формама трудноће, и допринос дубљем разумевању механизма регулације миграције и инвазије трофобласта које су од пресудног значаја у процесима имплантације и плацентације.

Трофобласти су ћелије плаценте и карактеришу се високом способношћу пролиферације, миграције и инвазије. Њихова контролисана миграција и инвазија у ендометријум, кључни су процеси у имплантацији, као и у формирању и развоју плаценте. Способност трофобласта да изврши миграцију и инвазију на матернално ткиво лежи у основи правилног одвијања трудноће и правилног развоја фетуса. Редукција трофобластне миграције узрокује аберантну имлантацију и плитку плацентацију, што често води различитим компликацијама трудноће које су у вези са недовољном плацентацијом, као што су прееклампсија и интраутерини застој у расту. У неколико патолошких форми трудноће показано је присуство значајно повишене концентрације овог неуропептида Y у поређењу са концентрацијама у здравој трудноћи, па је највећи део студије фокусиран на испитивање потенцијалних патолошких ефеката на трофобласте. Имајући у виду да је неуропептид Y присутан у одређеној концентрацији и у плазми здравих трудница, узети су у разматрање и ефекти ове концентрације, путем које је могуће да неуропептид Y оствари значајан физиолошки допринос у оптималном метаболизму трофобласта током здраве трудноће. Не постоји много клиничких студија које се баве анализом корелације нивоа неуропептида Y и поремећаја плацентације, односно поремећаја трудноће повезаних са смањеном плацентацијом, а нису развијени ни тестови мерења његове концентрације као евентуалног прогностичког параметра.

Резултати добијени у овој студији расветљавају неке потенцијално значајне физиолошке улоге неуропептида Y у метаболизму трофобласта и регулацији њихове пролиферације и апоптозе. Са друге стране његови потенцијално патолошки ефекти огледају се у индукцији оксидативног стреса, смањењу биодоступности азот монооксида као важног сигналног молекула и смањењу миграционог и инвазивног потенцијала трофобласта. Ови резултати показују да неуропептид Y има бимодални ефекат на метаболизам и физиолошке функције трофобласта у зависности од концентрације која постоји у плаценти. Директна корелација нивоа неуропептида Y виших од физиолошких и евентуалних клиничких поремећаја трудноће тек треба да буде потврђена опсежним клиничким испитивањима, као и његов могућ синергистички ефекат са неким другим факторима чије су концентрације индикативне у неким патолошким формама трудноће.

8. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати научно-истраживачког рада кандидата Милоша М. Матића представљени су у оквиру докторске дисертације под насловом „*In vitro* ефекти неуропептида Υ на миграторни потенцијал и оксидативни статус ћелија хуманог хориокарцинома”, као и у виду научних радова публикованих у међународним научним часописима и зборницима са научних скупова. Докторска дисертација је написана на 158 страна куцаног текста у оквиру 7 поглавља, уз списак од 397 библиографских јединица, и укључује 15 слика, 17 табела и 28 графика.

У **Уводу** (1 – 45 стр.) докторске дисертације приказане су основе физиолошких процеса диференцирања ембриона, имплантације и плацентације. Такође су дати основни прикази карактеристика трофобласта, њихових подврста, као и процеса њихове миграције и инвазивности који су у основи правилне плацентације. Уз коришћење најновијих података из бројних литературних извора дат је преглед основних регулаторних механизма њихове миграције и инвазије, као и основне карактеристике и физиолошки ефекти неуропептида Υ . Описане су реактивне врсте кисеоника (ROS) и азота (RNS), њихове међусобне интеракције и значај система заштите од оксидативних оштећења у контроли продукције реактивних врста.

У поглављу **Циљеви истраживања** (46 – 48 стр.) јасно су изложени циљеви истраживања обухваћени овом дисертацијом. Циљеви ове студије представљају *in vitro* испитивања ефеката неуропептида Υ на различите аспекте функционисања хуманих трофобласта. У експериментима су испитивани ефекти неуропептида Υ аплицираног у две концентрације (физиолошкој и патолошкој) у два временска третмана (24 сата и 72 сата) са циљем упоређивања његових физиолошких ефеката и ефеката које остварује у концентрацијама које се јављају у неким патолошким стањима трудноће. Посебан фокус студије је био на утврђивању потенцијалног доприноса овог молекула на промене миграторне и инвазивне способности трофобласта у његовим концентрацијама вишим од физиолошких. Концентрације NP Υ од 0,1 nmol/L и 1 nmol/L коришћене су за тестирање ефеката на апоптотски индекс (преживљавање ћелија), вијабилност, миграциони капацитет, оксидативни / антиоксидативни статус, продукцију металопроотеиназа (MMP-9), као и за мерење експресије гена (iNOS, HIF-1 α , VEGF, COX-2 и MMP-9) и дистрибуције неких протеина у ћелији (iNOS, E-кадхерин).

Материјал и методе (49 – 63 стр.) садржи податке о дизајну експеримента и опис аналитичких метода. Детаљно је описано спровођење студије на ћелијској линији хуманих трофобласта JEG-3, начин њихове култивације и третман неуропептидом Υ . У свим експериментима испитиване су две концентрације неуропептида Υ : 1) физиолошка концентрација од 0,1 nM која се јавља у плазми током здраве трудноће и 2) “патолошка” концентрација од 1 nM која одговара повишеним нивоима овог биоактивног пептида у неким патолошким формама трудноће. Истраживања су спроведена на контролној групи ћелија и на ћелијама које су подвргнуте краткотрајном (24 сата) и дуготрајном (72 сата)

третману неуропептидом Y у концентрацији од 0,1 pmol/L, односно 1 pmol/L. Наведене концентрације су коришћене за тестирање ефеката NPY на апоптотски индекс (преживљавање ћелија), вијабилност (MTT тест), миграциони капацитет (2D-миграциони есеј) оксидативни / антиоксидативни статус, продукцију металопротеиназа (MMP-9), као и за мерење експресије гена (iNOS, HIF-1 α , VEGF, COX-2 и MMP-9) и дистрибуције неких протеина у ћелији (iNOS и E-кадхерин). Током студије тестирано је такође присуство рецептора за Y2 за NPY, као и ефекти инхибиције активности ензима који генеришу азот моноксид (третман L-NAME). Добијени подаци обрађени су статистички коришћењем софтверског пакета SPSS 13.0 за Windows или приказани микрографијама.

У поглављу **Резултати** (64 – 99 стр.) резултати истраживања у оквиру ове докторске дисертације систематично су приказани и добро документовани табелама и графиконима или приказани микрографијама.

У поглављу **Дискусија** (100 – 124 стр.) детаљно су објашњени резултати истраживања и упоређени са литературним подацима других аутора из ове области. Дата су и могућа објашњења добијених резултата у светлу познатих чињеница које се односе на испитивану проблематику.

Поглавље **Закључци** (125 – 130 стр.) представља појединачне и опште закључке изведене на темељу резултата истраживања.

Поглавље **Литература** (131 – 158 стр.) садржи списак од 397 библиографских јединица, које су цитиране у тексту докторске дисертације, што уједно говори и о комплексности и актуелности проблематике у овој докторској дисертацији.

Дисертација садржи и Извод на српском и енглеском језику, Листу скраћеница, Списак слика, табела и графика, Биографију са публикацијама кандидата, Библиотечку документацију која обухвата основне податке о докторској дисертацији, Изјаву аутора о оригиналности докторске дисертације и приложени рад у којем су публиковани резултати докторске дисертације.

Резултати ће бити презентовани и на јавној одбрани докторске дисертације, након прихватања овог извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

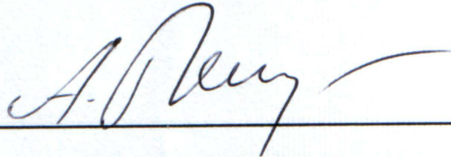
На основу прегледаног рукописа и достављеног материјала, Комисија сматра да је докторска дисертација кандидата **Милоша М. Матића**, дипломираног молекуларног биолога и физиолога под насловом „*In vitro* ефекти неуропептида Υ на миграторни потенцијал и оксидативни статус ћелија хуманог хориокарцинома” урађена под менторством проф. др Бранке Огњановић, проистекла из оригиналног научно-истраживачког рада и да представља научни допринос у потпунијем сагледавању улоге неуропептида Υ на метаболизам и покретљивост хуманих трофобласта са теоријским значајем у науци и потенцијалном примени у пракси.

Резултати научно-истраживачког рада кандидата **Милоша М. Матића** објављени су у укупно 34 библиографске публикације. Део резултата истраживања у оквиру докторске дисертације публикован је у 4 библиографске публикације, у виду 1 научног рада у водећем међународном часопису (M22) и 3 конгресна саопштења на међународним научним скуповима.

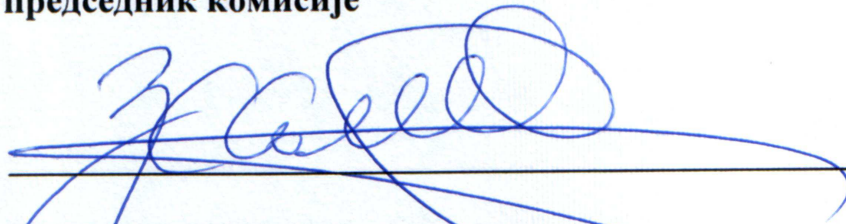
Комисија сматра да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за прихватање наведене докторске дисертације као оригиналног научног рада, и предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да прихвати докторску дисертацију под насловом „*In vitro* ефекти неуропептида Υ на миграторни потенцијал и оксидативни статус ћелија хуманог хориокарцинома”, кандидата **Милоша М. Матића**, и спроведе даљу процедуру у циљу одобравања одбране докторске дисертације.

У Крагујевцу,
27.02.2017. године

КОМИСИЈА



Проф. др Андраш Штајн, редовни професор,
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу,
ужа научна област: Физиологија животиња
председник комисије



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



Др Светлана Ивановић-Матић, научни саветник
Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“,
Универзитет у Београду,
ужа научна област: Молекуларна биологија