

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ – БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На VII редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Биолошког факултета, одржаној 13.5.2024. године, на основу молбе ментора проф. др Данијеле Лакете, ванредног професора Биолошког факултета Универзитета у Београду и др Милорада Драгића, научног сарадника Биолошког факултета Универзитета у Београду одређена је комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Милице Б. Зељковић Јовановић** (број индекса Б3006/2017), истраживача сараданка Биолошког факултета Универзитета у Београду под насловом: „**Ефекти репетитивне транскранијалне магнетне стимулације на неуродегенерацију, неуроинфламацију и компоненте пуринског сигналног система у моделу Паркинсонове болести изазване 6-хидроксидопамином код пацова**“. Комисија у саставу проф. др Надежда Недељковић, редовни професор, Универзитет у Београду – Биолошки факултет, проф. др Иванка Марковић, редовни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет, др Јасна Шапоњић, научни саветник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Институт од националног значаја за Републику Србију, проф. др Мирослав Живић, ванредни професор, Универзитет у Београду – Биолошки факултет и др Ивана Стевановић, доцент и научни саветник, Универзитет Одбране - Медицински факултет Војно-медицинске академије, прегледала је приспелу докторску дисертацију и радове објављене у оквиру тезе, и на основу увида у целокупни материјал подноси Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Биолошког факултета следећи

### ИЗВЕШТАЈ

#### Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација Милице Б. Зељковић Јовановић је оригинално научно истраживањена на тему утицаја интермитентне стимулације тета прасковима (иТБС) на патофизиолошке и биохемијске догађаје у анималном моделу Паркинсонове болести изазване 6-хидроксидопамином (6-ОХДА).

Докторска дисертација урађена је у Лабораторији за неуробиологију, Катедре за општу физиологију и биофизику Биолошког факултета Универзитета у Београду и на Институту за медицинска истраживања Војномедицинске академије у Београду. Докторска дисертација је скуп три научна рада у којима је докторандкиња први аутор и објављена у научним часописима М21а и М21, сходно члану 21. Став 4. Правилника о докторским студија Универзитет у Београду – Биолошки факултет. Текст докторске дисертације написан је на 130 страна и организован у уобичајена поглавља за овај тип дисертације:

Увод (пагиниране стране 1-21), Циљеви (пагинирана страна 22), Колекција радова произашлих из докторске дисертације (пагиниране стране 23-70), Дискусија (пагиниране стране 71-86), Закључци (пагиниране стране 87-88), Литература (пагиниране стране 89-115). Дисертација садржи насловну страну на српском и енглеском језику, податке о менторима и члановима комисије, захвалницу, сажетак на српском и енглеском језику са кључним речима, садржај, биографију и три изјаве (пагиниране стране 117-120). Дисертација садржи седам оригиналних илустрација и схема које су ауторски рад докторандкиње.

## Анализа докторске дисертације

Предмет докторске дисертације Милице Б. Зељковић Јовановић је испитивање потенцијалних терапеутских ефеката интермитентне стимулације тета прасковима (иТБС) на моторне и не-моторне симптоме болести у 6-ОХДА моделу Паркинсонове болести (ПБ). Такође, докторандкиња је у оквиру дисертације изучавала интеракције глутаматом и пуринима посредоване сигнализације које су укључене у настанак и развој ПБ. Поглавље **Увод** садржи неколико мањих целина које описују: а) епидемиологију и факторе ризика ПБ, б) сигнализацију посредовану аденозином и аденозин трифосфатом (АТР) у нервним колима моторне петље у нивоу базалних ганглија, као и промене овог сигналног система у ПБ; в) интеракцију аденозинског (АД) и допаминског (ДА) сигналног система посредством  $A_1R-D_1R$  и  $A_{2A}R-D_2R$  хетеродимерних рецептора; г) сигнализацију посредовану глутаматним рецепторима, са посебним освртом на дисрегулацију NMDA рецептора у ПБ; д) оксидативни стрес, као пратећи процес неуродегенерације у ПБ; њ) опис анималног модела болести, који је изазван унилатералним стереотаксичким инјектирањем 6-ОХДА у мезенцефално једро *substantia nigra pars compacta* (SNpc); е) увод се завршава описом поступка репетитивне транскранијалне магнетне стимулације, посебно иТБС који је коришћен у овој докторској дисертацији.

У поглављу **Циљеви** дефинисан је општи циљ докторске дисертације, као и низ специфичних циљева који трагају за одговорима како иТБС утиче на компоненте пуринског, допаминског и глутаматног сигналног система на преживљавање допаминских (ДА) неурона и ДА сигнализацију у базалним ганглијама. Један од циљева који је посебно значајан за разумевање ефеката иТБС, али и евентуалне translације у клинику је развијање 3D модела заснованог на методи коначних елемената (енгл. *finite element method*), који би описао карактеристике и дистрибуцију електричног и магнетног поља у мозгу пацова након стимулације.

У поглављу **Колекција радова из докторске дисертације** сабрана су три научна рада објављена као резултат истраживања ове докторске дисертације. Научни радови објављени су у часописима категорија 1×M21a 2× M21 категорије, у свим радовима је докторандкиња први аутор, а у најскорије објављеном раду докторандкиња је и аутор за кореспонденцију. Први рад описује ефекат тронедељне стимулације иТБС на моторне и немоторне симптоме у 6-ОХДА моделу болести, као и промене у преживљавању ДА

неурона и глутаматне сигнализације. Следећа публикација испитује седмодневни и тронедељни третман иТБС у истом моделу са фокусом на компоненте пуриног сигнала система а нарочито АД система и његове потенцијалне интеракције са ДА рецепторима. Последња научна публикација приказује локалне и системске ефекте тронедељног третмана иТБС на параметре оксидативног стреса и ниво активности антиоксидативних система.

Поглавље **Дискусија** организовано је у шест целина које критички тумачи добијене резултате у контексту постојеће литературе. Дискутоване су промене до којих долази у 6-ОХДА моделу, и упоређивање са ефектима иТБС. Дискутоване су промене које иТБС изазива у погледу моторних и не-моторних симптома, као и на преживљавање допаминских неурона. Кратак осврт је направљен у вези са предикцијама 3D модела у погледу транслационог потенцијала иТБС протокола. Дискусија такође доводи у везу уочене промене глутаматне и пуриног сигнализације са променама понашања, као и са инфламацијским статусом ткива и истиче значај модулације ових система помоћу иТБС. Посебно је дискутован значај оксидативног статуса у овом моделу и ефекти иТБС који опстају и након престанка деловања. Ефекти су уочени у базалним ганглијама, али и на биохемијске параметре у серуму, што потврђује системски ефекат иТБС. Последња целина представља синтезу добијених резултата и интеграцију у податке из литературе. Дискусија се завршава схемом која сажима главне промене описане докторском дисертацијом која представља својеврсни сликовити закључак.

У поглављу **Закључци** јасно су и концизно изведени закључци који су конципирани тако да дају одговоре на постављене циљеве и сумирани су у девет тачака:

- 1) Унилатерална лезија црне супстанце 6-хидроксидопамином је праћена карактеристичним моторним и немоторним симптомима и производи главне карактеристике хумане патологије што оправдава коришћење овог модела за даље испитивање.
- 2) Тронедељни третман иТБС остварио је позитивне ефекте на моторне и немоторне симптоме.
- 3) Тронедељни третман иТБС је успео преживљавање допаминских неурона и последично повећао нивое допамина у базалним ганглијама експерименталних животиња.
- 4) Тронедељни третман иТБС је смањивао степен реактивне глиозе и глијског ожиљка.
- 5) Тронедељни третман иТБС је променио протеинску експресију субјединица NMDA рецептора и то тако да смањује GluN2B субјединицу а повећава експресију GluN1 и GluN2A субјединице. Такође утицао је и на повећану експресију глутаматних транспортера.

6) Тронедельни третман иТБС је променио експресију пуринских рецептора и то тако да појачава фагоцитозу и негативно модулише неуроинфламацију што доводи до антиинфламацијског окружења и неуропротективних ефеката.

7) Тронедельни третман иТБС смањује генску и протеинску експресију eN/CD73, ADA1 и A<sub>2A</sub>R док са друге стране повећава експресију A<sub>1</sub>R што доприноси регулацији синаптичке активности последично уоченим побољшањима моторних и немоторних симптома.

8) Након четири недеље од микроинјекције 6-хидроксидопамина није уочен нарушен оксидативни статус.

9) Тронедельни третман иТБС довео је до значајног повећана антиоксидатвне заштите а истовремено је смањио маркере оксидативног стреса како локално, у ткиву мозга тако и периферно у серуму животиња што указује на потенцијални системски ефекат иТБС и његове дуже примене.

Поглавље **Литература** садржи 376 библиографских јединица цитираних у тексту.

## **Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације**

### **Б1. Радови у часописима међународног значаја**

1. **Zeljko Jovanovic M**, Stanojevic J, Stevanovic I, Stekic A, Bolland SJ, Jasnic N, Ninkovic M, Zaric Kontic M, Ilic TV, Rodger J, Nedeljkovic N, Dragic M. Intermittent Theta Burst Stimulation Improves Motor and Behavioral Dysfunction through Modulation of NMDA Receptor Subunit Composition in Experimental Model of Parkinson's Disease. *Cells*. 2023 Jun 1;12(11):1525. DOI: 10.3390/cells12111525 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37296646/> **M21**
2. **Zeljko Jovanovic M**, Stanojevic J, Stevanovic I, Ninkovic M, Nedeljkovic N, Dragic M. Sustained Systemic Antioxidative Effects of Intermittent Theta Burst Stimulation beyond Neurodegeneration: Implications in Therapy in 6-Hydroxydopamine Model of Parkinson's Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2024 Feb 8;13(2):218. DOI: 10.3390/antiox13020218 <https://www.mdpi.com/2076-3921/13/2/218> **M21a**
3. **Zeljko Jovanovic M**, Stanojevic J, Stevanovic I, Ninkovic M, Ilic TV, Nedeljkovic N, Dragic M (2025) Prolonged intermittent theta burst stimulation restores the balance between A2AR- and A1R-mediated adenosine signaling in the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *Neural Regen Res* 20(0):000-000. DOI: 10.4103/NNR.NNR-D-23-01542 **M21**

### **Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја**

1. **Milica Zeljkovic Jovanovic**, Jelena Stanojevic, Ivana Stevanovic, Nadežda Nedeljković, Milorad Dragic. Intermittent theta burst stimulation improves motor dysfunction and associated nonmotor symptoms in the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease

ISN-ESN 2023 Meeting. Porto (Portugal), August 8 to 11, 2023. Abstract book pg. 47

**M34**

2. **Milica Zeljkovic Jovanovic**, Jelena Stanojevic, Ivana Stevanovic, Nadežda Nedeljković, Milorad Dragic. Intermittent theta burst stimulation exhibits promising effects in mitigating oxidative stress and reactive gliosis in the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. Belgrade (Serbia), May 31 to June 02 2023. Abstract book p.48

**M34**

3. **Zeljković Milica**, Dragić, Milorad, Stekić, Anđela, Stanojević Jelena, Nedeljković, Nadežda. Intermittent theta burst stimulation ameliorates motor dysfunction in the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. Paris (France), July 9 to July 13 e-Abstract book pgs. 2272-2273

**M34**

### **Провера оригиналности докторске дисертације**

Докторска дисертација кандидаткиње Милице Б. Зељковић Јовановић, број индекса Б3006/2017 под насловом „Ефекти репетитивне транскранијалне магнетне стимулације на неуродегенерацију, неуроинфламацију и компоненте пуринског сигналног система у моделу Паркинсонове болести изазване 6-хидроксидопамином код пацова“ послата је 19.6.2024. године електронској провери обима и садржине подударања текста са другим текстовима који су Универзитетској библиотеци „Светозар Марковић“ доступни за поређење. Извештај о подударности ментор је добио истог дана. Резултати електронске провере докторске дисертације показали су да степен подударања износи 3%. Детаљном анализом у садржај пронађених подударности, установљено је 40 поређења са степеном сличности мањим од 1%. Уочена подударања највећим делом се односе називе поглавља, матичних институција иметора и чланова комисије, звања чланова комисије, даље на латинске називе који су коришћени, скраћенице на енглеском језику и сажетак на енглеском језику. Такође, мали проценат подударања потиче и делом због тога што је теза направљена као колекција радова и стога не садржи поглавља Материјал и методе и Резултете.

Када се све узме у обзир, Извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидаткиње Милице Б. Зељковић Јовановић под насловом „Ефекти репетитивне транскранијалне магнетне стимулације на неуродегенерацију, неуроинфламацију и компоненте пуринског сигналног система у моделу Паркинсонове болести изазване 6-хидроксидопамином код пацова“ те се прописани поступак приреме одбране може наставити.

### **Мишљење и предлог Комисије**

Сагледавајући докторску дисертацију докторандкиње Милице Б. Зељковић Јовановић, оригиналне резултате њених истраживања, као и публикације које су директно произашле из њеног експерименталног рада, Комисија закључује да је завршена докторска дисертација испунила предмет и циљеве истраживања дефинисане у предлогу теме, као и

да су постигнути резултати донели очекивани научни допринос. Резултати докторске дисертације објављени су у виду три научна рада категорија 1×M21a + 2×M21, чиме су испуњени услови дефинисани чланом 21. Став 4 Правилника о докторским студијама Универзитет у Београду – Биолошки факултета. Провера оригиналности докторске дисертације указала на минималан степен подударања са претходном литературом. Сумирајући све наведено, Комисија закључује да су се стекли услови за одбрану предметне докторске дисертације. Стога Комисија једногласно предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета - Универзитет у Београду да прихвати позитиван извештај и одобри јавну одбрану докторске дисертације докторандкиње **Милице Б. Зељковић Јовановић** под насловом „**Ефекти репетитивне трансранијалне магнетне стимулације на неуродегенерацију, неуроинфламацију и компоненте пуринског сигналног система у моделу Паркинсонове болести изазване 6-хидроксидопамином код пацова**“.

У Београду, 24.6.2024. године

#### КОМИСИЈА:

---

др Надежда Недељковић, редовни професор,  
Универзитет у Београду, Биолошки факултет

---

др Иванка Марковић, редовни професор,  
Универзитет у Београду, Медицински факултет

---

др Јасна Шапоњић, научни саветник,  
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“  
Институт од националног значаја за Републику Србију

---

др Мирослав Живић, ванредни професор,  
Универзитет у Београду, Биолошки факултет

---

др Ивана Стевановић, доцент и научни саветник,  
Универзитет Одбране, Медицински факултет Војномедицинске академије