

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ИМЕНО	Број	Плати/Број
05	14486/1-1	

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-620/28 29.08.2018. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Марије Ковачевић**, под називом:

„Морфолошке и имунохистохемијске карактеристике неурона медијалног једра амигдала човека“

Чланови Комисије су:

1. **Проф. др Дејан Јеремић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Анатомија, председник;
2. **Проф. др Слободанка Митровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан;
3. **Проф. др Александар Маликовић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Анатомија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

2. Извештај о научној заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

др Марија Ковачевић рођена је 24.01.1984. године у Крагујевцу. Основну и средњу школу завршила је у Крагујевцу. Основне студије медицине започела је 2002. године на Медицинском факултету у Крагујевцу, где је и дипломирала 6.07.2012. године са просечном оценом 8,74. Након завршених студија обавила је обавезни лекарски стаж и положила стручни испит 26.02.2013. године. Школске 2015/16. године, уписала је трећу годину Докторских академских студија на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Неуронауке. Усмени докторантски испит (ИП Неуронауке) положила је 20.09.2017. год. са оценом 10. Од 05.06.2014. године запослена је на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, као сарадник у настави, а од 08.09.2016. године, као асистент за ужу научну област Анатомија.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов: „Морфолошке и имунохистохемијске карактеристике неурона медијалног једра амигдала човека“

Предмет: Одређивање базичне морфологије неурона медијалног једра амигдала човека (одлике тела, дендрита, аксона), као и утврђивање морфолошких, топографских и полних разлика неурона медијалног једра амигдала. Студија ће укључити и анализу експресије рецептора за андрогене (AR - енг. - *androgen receptor*), естрогене (ER – енг. – *estrogen receptor*), рецептора за прогестерон (PR – енг. – *progesterone receptor*), кисептин (Kiss1R – енг. – *kisspeptin receptor*), окситоцин (OXTR – енг. *oxytocin receptor*), рецептор *substantiae P* (NK-1 – енг. – *neurokinin 1 receptor*), анализу експресије ензима глутатмат декарбоксилазе, чије присуство указује на ГАВАергичку активност неурона (*GAD67* – енг. - *glutamic acid decarboxylase*), као и испитивање постојања топографских и полних разлика експресије наведених рецептора и ензима.

Хипотезе:

1. Морфологија неурона медијалног једра амигдала различита је од морфологије неурона експерименталних животиња
2. Морфолошке карактеристике неурона антериорних и постериорних делова медијалног једра амигдала су различите
3. ГАВАергички неурони медијалног једра амигдала бројнији су у постериорном делу овог једра човека.
4. Постоји разлика експресија рецептора AR, ER, PR, Kiss1R, OXTR, NK-1 између антериорних и постериорних делова медијалног једра амигдала човека
5. Постоје полне разлике експресије рецептора AR, ER, PR, Kiss1R, OXTR, NK-1 у антериорним и постериорним деловима медијалног једра амигдала човека

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат др Марија Ковачевић је као први аутор публиковала један рад у целини у часопису са рецензијом категорије M52, чиме је испуњен услов за пријаву докторске дисертације:

Ковачевић М., Јовић М., Дјан М., Живановић - Маџуџић И. Lean thinking in healthcare: Review of implementation results. *International Journal for Quality Research*. 2016; 10 (1): 219-230. **M52**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Амигдалоидни комплекс једара сматра се есенцијалном компонентом можданог круга који даје емоционални значај спољашњем стимулусу и обликује адекватан бихејвиорални одговор. Медијално једро амигдала (Me) преко својих пројекција до неуроендокријних делова медијалног хипоталамуса има велики утицај на емоционално, социјално, материнско и репродуктивно понашање, као и стресни одговор и сматра се веома важним можданим центром контроле социјалног понашања.

Медијално једро представља једно од најмање проучених једара амигдала човека. Налази се у дорзомедијалном делу амигдалоидног тела, где окружује дно енторијалног жлеба, латерално од оптичког пута. Може се поделити на две или више једарних субдивизија, које је могуће разликовати на основу цитоархитектонике, хистохемије и њихових веза. Парцелација овог једра код човека још увек није јединствена, а према атласу Мај и сарадника, може се поделити на антериорни (MeA) и постериорни део (MeP), док се код глодара сваки од ових делова дели на дорзалну и вентралну субјединицу (MeAD, MeAV, MePD, MePV).

Истраживања вршена на животињама, показала су бројне морфолошке и функционалне разлике антериорних и постериорних делова медијалног једра амигдала. Неурони MeA представљају карику хемосензорног олфактивног система, чије ћелије идентификују и категоришу телесне мирисе из окружења, важне за репродукцију и одбрамбено понашање и прослеђују до других можданих региона, као што су MeP и хипоталамус. Постериорни део медијалног једра, богат рецепторима за стероидне хормоне, реципрочно повезан са MeA, представља место интеграције хемо- и сомато-сензорних сигнала и преко својих веза са неуроендокриним и вегетативним контролним мрежама хипоталамуса учествује у усмеравању пажње према јединки из окружења и у обликовању репродуктивног, материнског, агресивног/дефанзивног других облика социјалног понашања. Такође, истиче се значај MePD у контроли кардиоваскуларне функције. Унутар постериорног дела Me налазе се GABAергички неурони, који представљају важан пул инхибиторних утицаја на осовину стреса и репродуктивну контролну мрежу хипоталамуса.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Мали број радова у вези са неуралном морфологијом и имунохистохемијским карактеристикама, топографским и полним разликама неурона медијалног једра амигдала човека, главни је разлог за наше истраживање и излагање добијених резултата на хуманом материјалу. Поред одређивања базичне морфологије неурона, студија ће укључити и анализу експресије рецептора за андрогене, естрогене, рецептора за прогестерон, кининин, окситоцин, рецептор *substantiae P*, као и анализу експресије ензима глутатмат декарбоксилазе, чије присуство указује на GABAергичку активност неурона (GAD67).

Боље познавање морфолошке основе функционалних својстава неурона медијалног једра амигдала неопходно је ради потврде улоге овог једра у обликовању понашања човека. Дисфункција емоционалне контроле и социјалног понашања, налази се у основи неуропсихијатријских обољења, од којих су нека у вези са поремећајем на нивоу амигдала (анксиозни поремећаји, депресија, Алцхајмерова болест, темпорална епилепсија, шизофренија, аутизам). Хипотеза да амигдала могу бити место полно-специфичног дејства хормона и неуромодулатора, може бити од значаја за терапију полно карактеристичних социјалних дисфункција које прате психијатријске поремећаје.

Циљ студије

1. Истраживање базичне морфологије неурона медијалног једра амигдала човека
2. Типизација неурона медијалног једра амигдала човека
3. Истраживање карактеристика тела неурона - максимални дијаметар неурона (Д_{мах}), минимални дијаметар неурона (Д_{мин}), запремина соме (V), површина соме (П) карактеристика дендрита – тотална дендритска дужина (ТДЈ) и карактеристика аксона.
4. Одредити одлике дендрита, дендритске арборизације, организације, рамификације, присуство спина и типови спина, као и одлике аксона, аксонске организације, рамификације, арборизације.
5. Извршити компарацију морфолошких карактеристика неурона антериорних и постериорних делова медијалног једра амигдала човека
6. Истражити полне разлике морфологије неурона медијалног једра амигдала човека
7. Утврдити локализацију и морфолошке карактеристике GABAергичких неурона медијалног једра амигдала човека
8. Извршити компарацију експресије рецептора AR, ER, PR, Kiss1R, OXTR, NK-1 антериорних и постериорних делова медијалног једра амигдала човека
9. Испитати полне разлике експресије рецептора AR, ER, PR, Kiss1R, OXTR, NK-1 у антериорним и постериорним деловима медијалног једра амигдала човека

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Ранија истраживања, углавном вршена на мозговима пацова и мајмуна показала су да Me чини, морфолошки и по садржају неуротрансмitera и рецептора, хетерогена популација неурона. Једино истраживање морфологије неурона Me човека, у којем је коришћена Golgi техника импрегнације неурона, показало је да ово једро чине неурони са вретенастом сомом од које полазе 2 примарна дендрита, као и неурони са триангуларном и звездастом сомом, од које полази 3-11 примарних дендрита сиромашних спинама, чији се број повећава дендритским гранањем. У овој студији, међутим, нису посматране разлике у морфологији неурона топографски и функционално различитих делова Me.

Унутар медијалног једра глодара, велики број неурона експримира рецептор за андроген (AR), као и α - и β -естрогенске рецепторе и рецептор за прогестерон (ER- α и

ER-β, PR). Концентрација рецептора стероидних хормона, највећа је унутар MePD, који уједно представља и део једра са најочљивијим полно диморфним карактеристикама. Тестостерон свој утицај на полни диморфизам мозга, као и улогу, остварује везујући се за AR, али и ER. Ароматизација тестостерона и његово дејство преко ER-α сматра се да је од кључног значаја за обликовање понашања типичног за мужјака врсте.

Естроген, укључен у регулацију репродуктивног понашања, од значаја је и за регулацију когнитивних функција, емоционалних реакција, анксиозности, страха и социјалних интеракција. Медијално једро амигдала је, највише од свих једара амигдала активирано у одговору на психогене стресоре, а активација неурона Me посредује у скоку артеријског притиска. Естроген делујући на ER-α неурона Me, смањује активацију ових неурона и на тај начин спречава стресом индукован скок притиска. Показано је и да делеција ER-α или ензима ароматазе у Me, доводи до гојазности.

Медијално једро амигдала садржи велики број неурона, који експримирају NK-1 рецептор *substance P*, важног неуромодулатора емоционалних стања, укључујући и анксиозно понашање. Стимулација неурона Me, једра посебно активираног емоционалним стресом, изазива анксиогени ефекат, док се анксиолитички ефекат јавља након аблације Me. Ови налази указују на Me као могуће место дејства терапијских ефеката антагониста NK-1 рецептора.

Окситоцински систем модулише активацију амигдала у одговору емоционално значајни стимулус и различите облике социјалног понашања људи и животиња, често на полно-специфични начин. Медијално једро амигдала представља кључно место про-социјалног дејства окситоцина, које резултира појачаном инетракцијом, јачањем поверења, већом блискошћу према партнеру или јачим испољавањем родитељског понашања. Истраживања на животињама су показала да је експресија окситоцинског рецептора, регулисана гонадалним хормонима посебно велика у MePD, већа код мужјака, него код женки.

Киспептин представља неуропептид који има значајну улогу у регулацији репродуктивног понашања, стимулишући лучење GnRH у хипоталамусу. Kiss1 рецептор нађен је и у медијалном једру пацова. Концентрација овог рецептора посебно је изражена у полно диморфном MePD. Налаз експресије Kiss1 рецептора у амигдалама човека, истичу значај екстрахипоталамичке улоге киспептина у регулацији репродуктивног понашања. Такође, показано је да киспептин модулише централну ГАВАергичку активност, што може бити од значаја за ГАВАергичку неуралну мрежу амигдала.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Студија је дизајнирана као експериментална студија на материјалу хуманог порекла *in vitro*.

2.7.2. Популација која се истражује

Истраживање се врши на узорку од 12 хуманих мозгова (6 мушких и 6 женских) старости од 20 до 75 година, без патолошких знакова, видљивих малформација и психијатријске анамнезе из постојећег фундуса хуманог материјала Службе за патолошко анатомску дијагностику, Клиничког Центра Крагујевац.

2.7.3. Узорковање

Од укупног броја доступних макроскопских препарата мозгова у патоанатомском фундусу хронолошким редом одабрани су препарати почев од 2010. године и старији, а до укупног броја потребног за достизање прерачуног узорка.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Зависне варијабле које се испитују за сваки неурон понаособ су : квантитативне карактеристике тела неурона - максимални дијаметар неурона (D_{max}), минимални дијаметар неурона (D_{min}), запремина коме (V), површина коме (Π), карактеристике дендрита – тотална дендритска дужина (TDL) и карактеристике аксона, густина спина на дендритима, експресија рецептора за андрогене, естрогене, рецептора за прогестерон, кисептин, окситоцин, рецептора *substantiae P*, као и експресија ензима глутатмат декарбоксилазе.

Независне варијабле су локализација и тип неурона и пол, док су збуњујуће варијабле старост, коморбидитети из групе општих соматских болести (хроничне незаразне болести, сем обољења мозга).

Истраживање обухвата неколико хистолошких метода ради утврђивања цитоархитектонике и морфологије једра и имунохистохемијских карактеристика ћелија.

Nissl - техника

У циљу разликовања једра од околних структура користиће се метода бојења неурона по Nissl-у. Препарати, бојени овом методом пружају податке о величини и граници једара, цитоархитектонској диференцијацији унутар једара, облику и величини ћелија. За метод по Nissl-у, парафински блокови се секу на ткивне исечке дебљине 8-10 μ m, затим се препарати депарафинишу применом ксилола и сукцесивном изменом раствора алкохола доведу се до најблажег раствора (100%, 96%, 70%, 20%). Овакви препарати боје се у 1% воденом раствору Cresyl-violet-а до 60 мин. Након испирања и диференцијације кроз алкохолне растворе, којима је додата сирћетна киселина, примене ксилола и прекривања DPX-ом, препарати се покривају покровном љуспицом.

Kluver-Barrera техника

Ради праћења интраједарних веза и веза са околним и удаљеним структурама, користи се метод бојења по Kluver-Barrera, тј. техника која у истом акту боји сому и влакна. За Kluver-Barrera технику, такође се парафински блокови секу на ткивне исечке дебљине 8-10 μ m, затим се препарати депарафинишу применом ксилола и сукцесивном изменом раствора алкохола доведу до најблажег раствора. Потом се препарати боје 0,1% алкохолним раствором Luxol Fast Blue-а током 12 часова на температури од 56 до 60⁰ C. Након испирања у 96% алкохолу и дестилованој води, препарати се диференцирају у 0,05% воденом раствору LiCO₃. Ово диференцирање боји белу масу тиркизно, зеленкасто-плаво и оштро контрастно у односу на безбојну сиву масу. Након испирања у дестилованој води, боји се сива маса 0.1% воденим раствором Cresyl-violet-

а, коме је додата извесна количина глацијалне епитетне киселине, у трајању од 6 минута. Након низа растућих концентрација алкохола (од 70% до 100%), класичне дехидратације (просветљавање) препарата ксилолом, препарати се прекривају DPX-ом и покровном љуспицом.

Golgi техника

Морфолошке одлике неурона медијалног једра амигдала виде се бојењем препарата Golgi методом. Golgi метода се примењује да би се одредили типови, субтипови неурона, морфологија соме, дендрита и аксона, као и међусобни односи ћелија, синапси, крвних судова и глијалних елемената. За Golgi технику користе се блокови ткива димензија 2 X 2 X 1 cm. Фиксација се врши у 10% формалину 6-12 месеци, након чега се препарати стављају у 2,5% K_2CrO_5 на температури од 37⁰ Ц у мраку, уз често мењање раствора у трајању од 2 до 4 дана. Блок ткива се испира у 2,5% раствору $AgNO_3$. Следећи корак у бојењу подразумева импрегнацију блока у 2,5% раствору $AgNO_3$ током 4 дана у мраку на собној температури. После низа растућих концентрација алкохола (од 60% до 100%), блок ткива се калупи у парафину. Блок се сече на исечке дебљине од 80 до 100 μm , на Реихарт микротому. Након депарафинизације ткиво се покрива DPX-ом и покровном љуспицом.

Светлосна микроскопија се обавља на Leica DMLV 2 микроскопу. Квантитативно се испитују: максимални дијаметар неурона (D_{max}), минимални дијаметар неурона (D_{min}), тотална дендритска дужина (TDL) и запремина соме (V). Запремина соме неурона одређује се по формули: $V = D_{max} \times D_{min}^2 \times \pi / 6$. Површина, као и запремина соме биће мерени и коришћењем ImageJ програма. Квантитативна истраживања врше се помоћу Zeiss Axiovision 3.0.6.. Мере се само цели, добро импрегнисани неурони без сумњивих артефаката. Компарација неурона врши се по типовима неурона пратећи дате параметре у различитим деловима медијалног једара амигдала. Цртежи неурона праве се на бинокуларној camera lucida-и истог микроскопа, затим су скенирају, дигитализују и на крају обрађују у програмима ADOBE PHOTOSHOP и Zeiss Axiovision 3.0.6

Имунохистохемија

Имунохистохемијске методе указују на неуротрансмитерску и модулаторну активност појединих неурона, као и морфолошке одлике појединих неурона указујући на типове неурона, облик и морфологију соме, дендрита и аксона, као и експресију одређених рецептора.

Имунохистохемијски метод ће укључити анализу експресије рецептора за андрогене (AR - енг.- *androgen receptor*), естрогене (ER – енг. - *estrogenreceptor*), прогестерон (PR – енг. – *progesterone receptor*), кисептин (Kiss1R – енг. – *kisspeptin receptor*), окситоцин (OXTR – енг. *oxytocin receptor*) и substancу P (NK-1 – енг. – *neurokinin 1 receptor*). Уз наведене анализе вршиће се и анализа експресије ензима глутатмат декарбоксилазе (GAD67 – енг. - *glutamic acid decarboxylase*), у неуронима медијалног једра амигдала човека, коришћењем узорака ткива фиксираног у формалину, укалупљеног у парафин.

Од парафинских блокова од сваког исечка се сече по 1 пресек дебљине 4 μm и боји стандардном haematoxylin–eosin методом ради микроскопске оријентације и локализације сиве масе региона од интереса. Парафински блокови ткива секу се на микротому на ткивне исечке дебљине 4-5 μm , који се монтирају на високо адхерентне плочице (SuperFrost®). Препарати се затим депарафинишу применом ксилола и сукцесивном изменом алкохола доводе до најблажег раствора (100%, 96%, 70%), након чега се врши демаскрање антигена, испирање PBS-ом (фосфатно-буферизованим

раствор Na_2HPO_4 и KH_2PO_4), блокирање ендогене пероксидазеу трајању од 10мин применом 3%-ог воденог раствора H_2O_2 и поновно испирање PBS-ом.

У даљој имунохистохемијској процедури користиће се примарна моно- и поликлонска анти-хумана антитела која се везују за молекуларне епитоне садржане у сомни или наставцима неурона, према препорученим протоколима произвођача. Након имунохистохемијског бојења, биће спроведена семиквантитативна процена експресије посматраних белега, тј. одређивањем процента ћелија које у сомни и/или једру експримирају анализирани белег. Експресија ће бити квантификована на основу Allred score-а, тј. сабирањем параметара који означавају процентуалну заступљеност позитивних ћелија (од 0 до 5) и интензитет експресије (од 1 до 3). Збир ових параметара представљаће укупни скор (од 0 до 8), при чему ће вредности ≥ 3 бити сматране као позитивне. У исто време, процена експресије посматраних белега, биће дефинисана и одређивањем броја позитивних ћелија по јединици површине/интензитета експресије у региону од интереса, коришћењем ImageJ програма. На крају ће се извршити поређење резултата добијених семиквантитативном проценом експресије и коришћењем ImageJ програма.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун узорка је заснован на очекиваним вредностима запремине сомне неурона, као и експресије рецептора за андроген и естроген, а према резултатима досадашњих истраживања. Очекује се да средња вредност запремине сомне неурона буде већа код мушкараца, као и да разлика варира у зависности од посматраног топографског дела посматраних једара. Коришћењем програма G*Power 3.1.9.2 за два независна узорка, и т-теста, са вероватноћом алфа 0.05 и бета 0.8, добијен је узорак од по 6 мозгова у свакој групи, од укупно 12 мозгова од чега половина порекла мушког и половина женског пола.

2.7.6. Статистичка обрада података

За статистичку обраду свих података користиће се SPSS пакет, верзија 18.0. Дескриптивна статистика приказаће минималне вредности, максималне вредности, аритметичке средине, стандардне девијације, медијане и квартиле. Резултати експеримента ће се изражавати као вредност \pm стандардна девијација (SD). Испитаће се правилност расподеле добијених вредности коришћењем Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk теста. У анализи добијених резултата користићемо користићемо Studentov T тест и/или Mann-Whitney-јев тест, ANOVA и/или Kruscal-Wallis-ов, Pearson-ов или Spearman-ов коефицијент корелације. Дефинитивни избор статистичких метода зависиће од природе добијених резултата. Праг значајности (α) за сва статистичка израчунавања биће 0.05. Microsoft Excel ће се користити за креирање графикана и табела.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Применом поменутих метода одредиће се типови неурона, морфологија сомне, дендрита и аксона и анализирати топографске и полне разлике неуралне морфологије медијалног једра амигдала човека. Очекује се висока цитоморфолошка комплексност овог једра, која би била у складу са његовим веома важним улогама у експресији социјалног понашања и одговора у стању стреса. Очекује се постојање морфолошке резлике неурона топографски различитих делова медијалног једра амигдала, као и појава полних разлика на функционално најактивнијим деловима неурона овог једра,

као што су дендритска арборизација и густина спина. Такође, очекујемо постојање разлика у експресији посматраних белега између топографски различитих делова једра, као и постојање полних разлика у њиховој експресији.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Испитивање базичне морфологије амигдала, као и експресије рецептора полних хормона и неуромодулатора, вршена су на бројним животињским врстама. Ова истраживања показала су да поред бројних сличности између врста, постоје и јасне разлике у организацији, цитоархитектуре и имунореактивности неурона амигдала различитих врста. Мали број радова у вези са неуралном морфологијом и имунохистохемијским карактеристикама неурона медијалног једра амигдала човека, главни је разлог овог истраживања и излагања добијених резултата на хуманом материјалу.

Истраживање ће обухватити неколико хистолошких метода бојења ради утврђивања цитоархитектонику и морфологије неурона медијалног једра амигдала човека, као и имунохистохемијских карактеристика ћелија. Утврђивање морфолошких и функционалних, топографских и полних разлика неурона медијалног једра амигдала, указивало би на субједарно-полно-специфичну неуралну пластичност унутар истраживаног једра, као и на полно-специфична дејства хормона и неуромодулатора, што може бити од значаја за терапију полно карактеристичних социјалних дисфункција које прате психијатријске поремећаје.

3. Предлог коментора

За коменторе ове докторске дисертације предлажу се проф. др Ивана Живановић-Мачужић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Анатомија и проф. др Маја Вуловић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Анатомија. Проф др Ивана Живановић-Мачужић и проф. др Маја Вуловић испуњавају услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

Компетентност коментора

Радови проф. др Иване Живановић-Мачужић у вези са темом докторске дисертације:

1. Sazdanović M, Mitrović S, **Živanović-Mačuzić I**, Jeremić D, Tanasković I, Milosavljević Z, Maliković A, Ognjanović N, Sazdanović P, Jovanović B, Jovanović J, Todorović M, Toševski J. Sexual Dimorphism of Medium-Sized Neurons with Spines in Human Nucleus Accumbens. Arch Biol Sci. 2013; 65(3): 1149-1155.
2. Vulović M, **Živanović-Mačuzić I**, Jeremić D, Stojadinović D, Tanasković I, Popović-Deušić S, Pejić A and Toševski J. Morphometric characteristics of the neurons of the human subiculum proper. Arch Biol Sci. 2012; 64(3): 1157-1163.

3. Sazdanović M, Sazdanović P, **Živanović-Mačužić I**, Jakovljević V Lj, Jeremić D, Peļjto A, Toševski J. Neurons of human nucleus accumbens. *Vojnosanit Pregl.* 2011; 68(8): 655-660.
4. Janjušević N, Vulović M, Radunović A, Jovanović M, Vasić-Vilić J, **Živanović-Mačužić I**, Simović A, Milev B, Jeremić D. Estimation of the posterior tibial slope on MR images in Serbian population. *Vojnosanit Pregl.* 2018; 75(2): 154-158.
5. **Živanović-Mačužić I**, Vulović M, Vojinović R, Jovanović M, Radunović A, Milev B, Cvetković A, Stojiljković M, Milošević B, Ivošević A, Aksić M, Simović A, Jeremić D. The Böhler's angle in population of central Serbia - a radiological study. *Vojnosanit Pregl.* 2018; 75(3): 241-245.

Радови проф. др Маје Вуловић у вези са темом докторске дисертације:

1. Janjušević N, **Vulović M**, Radunović A, Jovanović M, Vasić-Vilić J, Živanović-Mačužić I, Simović A, Milev B, Jeremić D. Estimation of the posterior tibial slope on MR images in Serbian population. *Vojnosanit Pregl.* 2018; 75(2): 154-158.
2. Živanović-Mačužić I, **Vulović M**, Vojinović R, Jovanović M, Radunović A, Milev B, Cvetković A, Stojiljković M, Milošević B, Ivošević A, Aksić M, Simović A, Jeremić D. The Böhler's angle in population of central Serbia - a radiological study. *Vojnosanit Pregl.* 2018; 75(3): 241-245.
3. Stojković A, Obradović S, Jeremić D, Simović A, **Vulović M**. Sneezing – a symptom of respiratory or psychogenic superposition of illness in a teenager? *Vojnosanit Pregl.* 2017; 74(10): 992–996.
4. Ognjanović N, Jeremić D, Živanović-Mačužić I, Sazdanović M, Sazdanović P, Tanasković I, Jovanović J, Popović R, Vojinović R, Milošević B, Milosavljević M, Stojadinović D, Toševski J, **Vulović M**. MDCT angiography of anatomical variation of the coeliac trunk and superior mesenteric artery. *Arch Biol Sci.* 2014; 66(1): 233-240
5. Jovanović J, Jeremić D, Jovanović B, **Vulović M**, Sazdanović P, Sazdanović M, Ognjanović N, Stojadinović D, Jeremić K, Marković N, Živanović-Mačužić I. Nasal morphological characteristics of the Serbian population. *Arch Biol Sci.* 2014; 66(1): 227-232.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област: Анатомија

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Дејан Јерemiћ**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Анатомија, председник;
2. **Проф. др Слободанка Митровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан;
3. **Проф. др Александар Маликовић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Анатомија, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

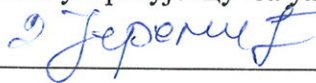
На основу увида у досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Марије Ковачевић, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а методологија јасна и прецизна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да испита морфолошке и имунохистохемијске карактеристике, као и топографске и полне разлике неурона медијалног једра амигдала човека. Утврђивање ових разлика указивало би на субједарно-полно-специфичну неуралну пластичност унутар истраживаног једра, као и на полно-специфична дејства хормона и неуромодулатора.

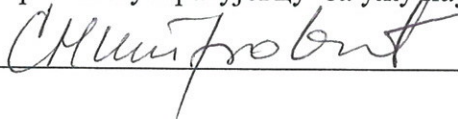
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Марије Ковачевић, под називом „Морфолошке и имунохистохемијске карактеристике неурона медијалног једра амигдала човека“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Дејан Јеремић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Анатомија, председник



2. **Проф. др Слободанка Митровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан



3. **Проф. др Александар Маликовић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Анатомија, члан



У Крагујевцу, 12.09.2018. године