

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-8533/3-8 од 17.11.2011. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Мр.сци Др Маје Саздановић, под називом:

„ МОРФОЛОГИЈА, ИМУНОХИСТОХЕМИЈА И ПОЛНИ ДИМОРФИЗАМ НЕУРОНА СРЕДЊЕ ВЕЛИЧИНЕ СА СПИНАМА, У NUCLEUS ACCUMBENS ЧОВЕКА“

Чланови комисије су:

1. **Проф. Др Милан Кнежевић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка Анатомија
2. **Проф. Др Гордана Тончев**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Неурологија
3. **Проф. Др Александар Маликовић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Анатомија

2.1 Кратка биографија кандидата

Асс мр.сци. Др Маја Саздановић је рођена 01.08.1974. у Крагујевцу, Србија. Основну и средњу медицинску школу је завршила са одличним успехом у Крагујевцу.

Основне студије на Медицинском факултету у Крагујевцу започела је октобра 1993., а завршила 1999. са просечном оценом 8,43. На основу конкурса објављеног 13.10.1999., а по одлуци Изборног већа изабрана је у звање асистента–приправника на предмету Хистологија и ембриологија Медицинског факултета у Крагујевцу. Уписала је последипломске студије на Медицинском факултету на смеру неуронауке, школске 1999/2000.године. Магистарску тезу под насловом ЦИТОАРХИТЕКТНИКА И ГОЛЦИ МОРФОЛОГИЈА НЕУРОНА НУКЛЕУС АКУМБЕНС ЧОВЕКА, одбранила је 27.11.2003. на Медицинском факултету у Крагујевцу и стекла звање магистра медицинских наука. Студент је треће године докторских студија на Медицинском факултету у Крагујевцу.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „ МОРФОЛОГИЈА, ИМУНОХИСТОХЕМИЈА И ПОЛНИ ДИМОРФИЗАМ НЕУРОНА СРЕДЊЕ ВЕЛИЧИНЕ СА СПИНАМА, У NUCLEUS ACCUMBENS ЧОВЕКА“

Предмет: Ова експериментална студија ће се бавити истраживањем морфологије, субтипизације, секс диморфизма неурона у појединим деловима nucleus accumbens човека.

Хипотезе: Постоје морфолошке разлике између неурона средње величине са спинама у љусци и сржи, као и полни диморфизам nucleus accumbens човека.

2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио један рад у целини у домаћем часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Саздановић Маја, Саздановић П, Живановић Мачужић И, Јаковљевић В, Јеремић Д, Пељто А, Тошевски Ј *Neurons of human nucleus accumbens Golgi morphology* Војносанит Прегл 2011; 68(8): 1–10 **M23=3**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Nucleus accumbens, по данашњим схватањима, спада у мезолимбичка једра чија се улога везује за координацију односа оних стријаталних функција које подлежу захтевима емоционалних (раније званих лимбичких) функција у људском мозгу. У терминологији “мезолимбички” поред недоумице о тачној функцији nucleus accumbens (NAC), постоје и друге научне дилеме, чак о регији којој ово једро припада, јер по многим схватањима ово једро припада септалној ареи великог мозга човека због чега носи назив и nucleus accumbens септи, док по другим схватањима, nucleus accumbens, топографски пре припада стријатуму него септуму. Компромисна терминологија овог једра односи се на појмове парасептални или парастријатни.

У нс. accumbens доминирају неурони средње величине чији су дендрити богати бројним трнастим наставцима тј. спинама (Medium Spiny Neuron, MSN). По Научно интересовање за nucleus accumbens је порасло последњих година после јасних потврди о улози овог једра у болестима зависности ЦНС, па се тако сматра да су у наркоманији најупадљивије промене, пре свега, на nucleus accumbens, што је разлог за даља базична истраживања у циљу повећавања знања о овом једру, пре свега, код човека. Голци морфологија, имунохистохемија, класификација и субтипизација неурона хуманог nucleus accumbens је недовољно испитана и представља један од разлога нашег истраживања.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљеви. Ова докторска теза има следеће циљеве:

1. Истраживање базичне морфологије неурона nucleus accumbens
2. Субтипизација неурона nucleus accumbens
3. Истраживање карактеристика some - максимални дијаметар неурона (Дмах), минимални дијаметар неурона (Дмин), запремина some (V), карактеристика дендрита – тотална дендритска дужина (ТДЛ) и карактеристика аксона.
4. Одлике дендрита, дендритске арборизације, организације, рамификације, присуство спине и типови спина
5. Одлике аксона, аксонске организације, рамификације, арборизације.

6. Компаративне одлике неуронске морфологије у кори и сржи *nucleusa accumbens*
7. Полне разлике (секс диморфизам) неурона средње величине са спинама (*Medium Spiny Neuron*)

Значај.

Бројне важне улоге ове лимбичке структуре истичу значај бољег познавања његове неуралне морфологије. Оно што знамо о морфологији и имунохистохемији ове структуре, највећим делом је базирано на истраживању мозга пацова, где налазимо детаљан опис његових веза и неурохемије ове структуре. Мали број радова везаних за грађу овог једра код човека, главни је разлог за наше истраживање и излагање наших резултата добијених на хуманом материјалу. Применом поменутих метода бојења одредићемо субтипове неурона, морфологију соме, дендрита и аксона.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Научно интересовање за *nucleus accumbens* је порасло последњих година после јасних потврди о улози овог једра у болестима зависности ЦНС, па се тако сматра да су у наркоманији најупадљивије промене, пре свега, на *nucleus accumbens*, што је разлог за даља базична истраживања у циљу повећавања знања о овом једру, пре свега, код човека. Голци морфологија, имунохистохемија, класификација и субтипизација неурона хуманог *nucleus accumbens* је недовољно испитана и представља један од разлога нашег истраживања.

Нема сумње да је до сада мало пажње посвећено проучавању морфологије неурона *nucleus accumbens* човека. Оно што знамо о морфологији и цитоархитектоници ове структуре, највећим делом је базирано на истраживању мозга пацова, где налазимо детаљан опис његове везе са осталим лимбичким структурама и неурохемије ових структура.

Боље познавање морфолошке основе функционалних својстава *nucleusa accumbens* човека важног лимбичког једра, неопходна је ради потврде његовог предложеног функционалног концепта. Претпоставља да је ова лимбичка структура укључена у изражавање емоција, агресије, регулацију аутономног, ендоринолошког и бихејвиоралног одговора, мотивацији за исхраном, сексуалном жељом, стресним одговором и понашањем под утицајем медикамената, и у когнитивно-емоционалним процесима.

2.7 Методе истраживања

Истраживање обухвата неколико хистолошких метода ради утврђивања цитоархитектонике и морфологије неурона у две субјединице. У циљу разликовања једра од околних структура користимо методу бојења неурона по Ниссл-у. Препарати, бојени овом методом пружају податке о величини и граници једра, цитоархитектонској диференцијацији унутар једра, облику и величини ћелија.

Морфолошке одлике неурона *nucleusa accumbens* виде се Голци методом. Голци 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. Након морфолошке анализе, следи морфометрија по Sholl-у,

која даје неколико параметара који се користе за компарацију појединих типова неурона у субједницама једра.

Ради праћења интраједарних веза и веза са околним и удаљеним структурама, користи се метод бојења по Кливер-Барера, тј. техника која у истом акту боји сому и влакна. На препаратима бојеним Кливер-Барера техником виде се нервне ћелије које се љубичасто боје и мијелин који поприма плаву нијансу.

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.

Истраживање се врши на 10 женских (20 хемисфера) и 10 мушких (20 хемисфера) хуманих мозгава старости од 20 до 75 година, без патолошких знакова, видљивих малформација и психијатријске анамнезе. Мозгови се, након дисекције, фиксирају унутар десет часова од тренутка смрти. За фиксирање се користе фосфатно-пуферизовани раствори 10% формалина, а мозгови се у овим растворима фиксирају у периоду од најмање три месеца.

Статистика

Подаци ће бити анализирани коришћењем статистичког програма СПСС верзија 13. Пре статистичке обраде података, прво ће се испитати правилност расподеле добијених вредности (величина узорка одређује који ћемо тест користити за ту проверу). Уколико вредности буду имале правилну расподелу користићемо параметарски Студентов т тест. Резултати експеримента ће се изражавати као вредност \pm стандардна девијација (СД). Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износи $p < 0,05$, док је статистички веома значајна разлика када је $p < 0,01$.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

За истраживање користимо неколико хистолошких метода ради утврђивања цитоархитектонике и морфологије једара, субједарне организације и неурона. Применом поменутих метода бојења одредићемо типове неурона, морфологију соме, дендрита и аксона и извршити компарацију неуралне морфологије nucleus assumbens. Будући да је сребрно бојење по Голцију, и после више од сто година, суверена метода неуронске морфологије, изузетно каприциозна, многи истраживачи су развили алтернативне истраживања које називамо “Golgi like”. Пре свега се мисли на имунохистохемијске методе, које дају мањи ниво информација о неурону него класичан Голци метод. Будући да лабораторија за неуронауке, Анатоомског Института у Крагујевцу има квалитетне резултате у областима класичног Голци бојења, неопходно их је упоредити са морфологијом која се добија при алтернативним морфолошким бојењима. Очекујемо високу морфолошку комплексност ове лимбичке структуре, која би била у складу са његовом веома важном улогом у експресији бихејвиоралних одговора у болестима зависности.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Nucleus accumbens има главну улогу у процесима награде и стимулације преко својих аферентних веза које полазе из базолатералних амигдала, вентралног субикулума и медијалног префронталног кортекса. Допаминска стимулација у хуманом nucleus accumbens је у вези са многобројним стимулативним супстанцама. Многи кортикални и субкортикални делови централног нервног система су повезани са неуробихејвиоралним адаптацијама које су изазване стимулативним средствима и опојним наркотицима. Потврђено је да су главну улогу у адаптацији организма има nucleus accumbens.

Истраживање је обављено анализом 10 женских (20 хемисфера) и на 10 мушких хуманих мозгова (20 хемисфера) старости од 20 до 75 година, без патолошких знакова, видљивих малформација и психијатријске анамнезе. Мозгови се, након дисекције, фиксирају унутар десет часова од тренутка смрти. За фиксирање се користе фосфатно-пуферизовани раствори 10% формалина, а мозгови се у овим растворима фиксирају у периоду од најмање три месеца.

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.

У нашим пилот истраживањима постоје јасне назнаке, да је морфологија неурона човека, различита од оних код експерименталних животиња, а с обзиром на чињеницу да су готово сви рецептори, јонски канали и трансмитери нађени код свих других сисара, сматрамо да би локализација морфолошких специфичности унутар наше врсте у односу на друге, била добра основа за расветљавање огромних разлика, које у емоционално–когнитивно–моторичким способностима постоје између човека и експерименталних животиња.

2.10 Предлог ментора

За ментора се предлаже **проф. др Јово Тошевски**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Анатомија

2.11 Научна област дисертације

Неуронауке

2.12 Научна област чланова комисије

1. **Проф. Др Милан Кнежевић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка Анатомија

2. **Проф. Др Гордана Тончев**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Неурологија

3. **Проф. Др Александар Маликовић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Неуронауке

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, Мр.сци Др Маје Саздановић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза Мр.сци Др Маје Саздановић бити од великог научног и практичног значаја.
4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Мр.сци Др Маје Саздановић под називом, „**МОРФОЛОГИЈА, ИМУНОХИСТОХЕМИЈА И ПОЛНИ ДИМОРФИЗАМ НЕУРОНА СРЕДЊЕ ВЕЛИЧИНЕ СА СПИНАМА, У NUCLEUS ACCUMBENS ЧОВЕКА**“ и одобри њену израду.

1. **Проф. Др Милан Кнежевић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка Анатомија

2. **Проф. Др Гордана Тончев**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Неурологија

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

У Крагујевцу,
23.11. 2011.