

Биолошки факултет  
Број захтева: 50/115-1  
Датум: 14. 6. 2024.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ  
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

### ЗАХТЕВ

#### за давање сагласности на одлуке о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и о именовану комисије за одбрану

Молимо да, сходно члану 48. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 201/2018, 207/2019, 213/2020, 214/2020, 217/2020, 230/21, 232/22 и 236/22), дате сагласност на одлуку о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације:

КАНДИДАТ: **Милан Р. Костић**

студент докторских студија на студијском програму: Молекуларна биологија, модул: Молекуларна биологија еукариота, уписан на докторске студије 2014/2015 године,

пријавио је тему докторске дисертације дана 14. 6. 2022. под називом:

**„Метаболизам липида у срцу мужјака пацова на исхрани богатој фруктозом: ефекат физичке активности ниског интензитета“**

НАУЧНА ОБЛАСТ: Биолошке науке.

Универзитет је дана 22. 9. 2022. године. својим актом под бр. 02-07 Број: 61206-3578/2-22 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације која је гласила:

**„Метаболизам липида у срцу мужјака пацова на исхрани богатој фруктозом: ефекат физичке активности ниског интензитета“**

Име и презиме ментора: др Небојша Јаснић, ванредни професор, Универзитет у Београду - Биолошки факултет и др Мојца Стојиљковић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду - Институт за нуклеарне науке „Винча“– Институт од националног значаја за Републику Србију.

**Комисија за оцену докторске дисертације образована је на седници одржаној 12. 4. 2024. год, одлуком Факултета под бр. 50/49 у саставу:**

Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1. др Горан Корићанац	научни саветник	молекуларна ендокринологија	Универзитет у Београду - Институт за нуклеарне науке "Винча" - Институт од националног значаја за Републику Србију
2. др Тања Јевђевић	доцент	физиологија животиња и човека	Универзитет у Београду - Биолошки факултет
3. др Снежана Тепавчевић	виши научни сарадник	молекуларна ендокринологија	Универзитет у Београду - Институт за нуклеарне науке "Винча" – Институт од националног значаја за Републику Србију

**Напомена:** уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.

**Датум стављања извештаја Комисије и докторске дисертације на увид јавности 7. 5. 2024. године.**

**Наставно-научно веће факултета усвојило је извештај Комисије за оцену докторске дисертације на седници одржаној 14. 6. 2024. године.**

**Комисија за одбрану докторске дисертације** именована је на седници одржаној 14. 6. 2024. године, одлуком факултета под бр. 50/114, у саставу:

Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1. др Горан Корићанац	научни саветник	молекуларна ендокринологија	Универзитет у Београду - Институт за нуклеарне науке "Винча" - Институт од националног значаја за Републику Србију
2. др Тања Јевђовић	доцент	физиологија животиња и човека	Универзитет у Београду - Биолошки факултет
3. др Снежана Тепавчевић	виши научни сарадник	молекуларна ендокринологија	Универзитет у Београду - Институт за нуклеарне науке "Винча" – Институт од националног значаја за Републику Србију

**Напомена:** уколико је члан Комисије у пензији навести датум пензионисања.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Љубиша Станисављевић

- Прилог: 1. Одлука Наставно-научног већа о усвајању извештаја Комисије за оцену докторске дисертације и одлука о именовану Комисије за одбрану докторске дисертације**  
**2. Извештај Комисије о оцени докторске дисертације**  
**3. Примедбе на извештај Комисије о оцени докторске дисертације (уколико их је било) и мишљење Комисије о примедбама**



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ  
БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Студентски трг 16  
11000 БЕОГРАД  
Република СРБИЈА  
Тел: +381 11 2186 635  
Факс: +381 11 2638 500  
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

50/115 - 14. 6. 2024.

На основу члана 40. став 3. Закона о високом образовању и члана 38. став 1. Правилника о докторским академским студијама Универзитету у Београду - Биолошком факултету, Наставно-научно веће Факултета, на VIII редовној седници одржаној 14. 6. 2024. године, донело је

### ОДЛУКУ

1. Усваја се Извештај Комисије за оцену докторске дисертације кандидата:

**Милана Р. Костића**, под називом:

**„Метаболизам липида у срцу мужјака пацова на исхрани богатој фруктозом: ефекат физичке активности ниског интензитета“**

2. Именује се Комисија за одбрану докторске дисертације из тачке 1. Ове одлуке:

- др Горан Корићанац, научни саветник, Универзитет у Београду - Институт за нуклеарне науке "Винча" - Институт од националног значаја за Републику Србију - члан,

- др Тања Јевђовић, доцент, Универзитет у Београду - Биолошки факултет - члан,

- др Снежана Тепавчевић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду - Институт за нуклеарне науке "Винча" – Институт од националног значаја за Републику Србију - члан.

Универзитет је дана 22. 9. 2022. године. својим актом под бр. 02-07 Број: 61206-3578/2-22 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације.

## Образложење

Наставно-научно веће Факултета, на седници оджаној 14. 6. 2024. године, размотрило је Извештај Комисије за оцену докторске дисертације и констатовало да је докторска дисертација у складу са одобреном темом и да кандидат испуњава све услове за одбрану докторске дисертације предвиђене Правилником о докторским академским студијама на Универзитету у Београду - Биолошком факултету, укључујући и

### Радове и конгресна саопштења из докторске дисертације:

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

1. **Kostić M, Korićanac G, Tepavčević S, Stanišić J, Romić S, Ćulafić T, Ivković T, M22 Stojiljković M.** Low-intensity exercise diverts cardiac fatty acid metabolism from triacylglycerol synthesis to beta oxidation in fructose-fed rats. Arch Physiol Biochem. 2023 Dec;129(4):922-932. doi: 10.1080/13813455.2021.1886118. Epub 2021 Feb 21.  
IF<sub>2021</sub>=3,188 (Oblast: Physiology)  
Линк ка публикацији на интернету:  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13813455.2021.1886118>.
2. **Kostić M, Korićanac G, Tepavčević S, Stanišić J, Romić S, Ćulafić T, Ivković T, M23 Stojiljković M.** Low-Intensity Exercise Affects Cardiac Fatty Acid Oxidation by Increasing the Nuclear Content of PPAR $\alpha$ , FOXO1, and Lipin1 in Fructose-Fed Rats. Metab Syndr Relat Disord. 2023 Mar;21(2):122-131. doi: 10.1089/met.2022.0078. Epub 2023 Jan 10.  
IF<sub>2021</sub>=2,363 (Oblast: Medicine, Research & Experimental)  
Линк ка публикацију на интернету:  
<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/met.2022.0078>

Будући да наводи садржани у Извештају Комисије потврђују да су се стекли услови за одбрану докторске дисертације, то је донета одлука као у диспозитиву.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Љубиша Станисављевић

Доставити:

- Универзитету у Београду,
- докторанту,
- Стручној служби Факултета.
- Архиви Факултета

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VI редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Биолошког факултета, одржаној 12. 4. 2024. године, на основу молбе ментора, др Мојце Стојиљковић, вишег научног сарадника Универзитета у Београду – Института за нуклеарне науке „Винча“, Института од националног значаја за Републику Србију и др Небојше Јаснића, ванредног професора Универзитета у Београду – Биолошког факултета, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Милана Р. Костића**, стручног саветника, Универзитета у Београду – Института за нуклеарне науке „Винча“, Института од националног значаја за Републику Србију, под насловом: **„Метаболизам липида у срцу мужјака пацова на исхрани богатој фруктозом: ефекат физичке активности ниског интензитета“**, у саставу:

1. др Горан Корићанац, научни саветник, Универзитет у Београду – Институт за нуклеарне науке „Винча“, Институт од националног значаја за Републику Србију,
2. др Тања Јевђовић, доцент, Универзитет у Београду – Биолошки факултет,
3. др Снежана Тепавчевић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду – Институт за нуклеарне науке „Винча“, Институт од националног значаја за Републику Србију.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидата и Научно-наставном већу Универзитета у Београду – Биолошког факултета подноси следећи

### ИЗВЕШТАЈ

#### Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација **Милана Р. Костића**, под насловом **„Метаболизам липида у срцу мужјака пацова на исхрани богатој фруктозом: ефекат физичке активности ниског интензитета“**, урађена је у Лабораторији за молекуларну биологију и ендокринологију Института за нуклеарне науке „Винча“ – Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду у оквиру пројекта Министарства просвете науке и технолошког развоја III41009 „Улога стероидних хормона у неуроендокриној адаптацији на стрес и патофизиологији метаболичког синдрома – молекуларни механизми и клиничке импликације“ под руководством др

Гордане Матић, као и истраживачке теме Ев.бр. 0902305, чији је руководилац др Горан Корићанац, научни саветник. Истраживачка тема је финансирана од стране Министарства просвете, науке и технолошког развоја (број уговора: 451-03-9/2021-14/200017), односно од стране Министарства науке, иновација и технолошког развоја Републике Србије, у склопу споразума о институционалном финансирању (бројеви уговора: 451-03-68/2022-14/200017 и 451-03-47/2023-01/200017).

Докторска дисертација написана је на 91 стране, од чега је нумерисано 75 страна. Дисертација садржи 28 слика и 4 табеле. На уводним непагинираним странама (11 страна) се налазе: Насловне стране на српском и енглеском језику, Листа ментора и чланова комисије, Изјава захвалности, Сажети докторске дисертације на српском и енглеском језику (Резиме, Кључне речи, Научна област и Ужа научна област), Листа скраћеница и Садржај. Нумерисани текст садржи седам поглавља: **Увод** (18 страна), **Циљ истраживања** (1 страна), **Материјал и методе** (10 страна), **Резултати** (21 страна), **Дискусија** (9 страна), **Закључци** (1 страна), **Литература** (15 страна). Дисертација укључује **124** литературних цитата који су назначени у тексту. Садржај и текст дисертације чине и прилози (5 страна): Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјава о коришћењу.

## **Анализа докторске дисертације**

У поглављу **УВОД**, кандидат **Милан Р. Костић** је кроз пет потпоглавља која су поткрепљена са осам илустрација, дао детаљан и систематичан преглед података из научне литературе који описују релевантна сазнања која су у вези са предметом истраживања докторске дисертације.

У потпоглављу „**Метаболички синдром и инсулинска резистенција**“ дат је пресек актуелних знања о узроцима и епидемиологији метаболичког синдрома и његовој вези са кардиоваскуларним болестима. Детаљно је анализиран феномен инсулинске резистенције која се налази у основи метаболичког синдрома (**Слика 1**).

У другом потпоглављу, „**Метаболички ефекти повећаног уноса фруктозе**“, констатује се да савремени начин исхране карактерише повећан унос фруктозе упоредо са смањеном физичком активношћу, што коинцидира са повећаном распрострањеношћу различитих метаболичких поремећаја. Анализирају се

специфичности метаболизма фруктозе (Слика 2) и њен липогени потенцијал. Повећан унос фруктозе, између осталог, повезан је са развојем инсулинске резистенције у срцу.

У трећем потпоглављу „**Метаболизам масних киселина у срцу**“ говори се о значају масних киселина као енергетског супстрата за функционисање срца у физиолошким условима као и патолошким стањима која утичу на енергетску хомеостазу. Износе се подаци о транспорту масних киселина кроз плазма мембрану и мембране митохондрија ћелија срца. Затим се детаљно анализирају три кључна метаболичка пута масних киселина у срцу (Слика 3), бета оксидација, синтеза триглицерида (Слика 4) и синтеза церамида (Слика 5).

У четвртном потпоглављу „**Транскрипциона регулација метаболизма масних киселина у срцу**“ анализирају се најважнији регулатори експресије гена за протеине укључене у транспорт и метаболизам масних киселина. Реч је о транскрипционим регулаторима (Слике 6 и 8), као и корегулаторима који улазе у комплекс са њима (Слика 7) или их регулишу посредством пост-транслационих модификација.

У потпоглављу „**Метаболички ефекти физичке активности**“ кандидат износи податке о значају вежбања као нефармаколошког приступа у превенцији и третману кардиометаболичких поремећаја. Наводе се препоруке Америчког удружења за дијабетес, које се тичу дужине и интензитета вежбања за особе са дијабетесом типа 2. Такође се истиче ефекат физичке активности на метаболизам липида и угљених хидрата.

На основу литературних података изнетих у Уводу, кандидат дефинише **ЦИЉ** истраживања. Циљ докторске дисертације је испитивање физичке активности ниског интензитета као потенцијалног нефармаколошког превентивног третмана поремећаја изазваних исхраном богатом фруктозом у срцу мужјака пацова соја *Wistar*, и анализа њених ефеката на молекулске механизме који се односе на метаболизам масних киселина и који су у основи ових патолошких промена. У сврху реализације циља истраживања, наводи се да су анализирани липидни профил у циркулацији и срцу, протеини укључени у транспорт липида, бета оксидацију, синтезу триглицерида и церамида, као и протеини укључени у транскрипциону регулацију метаболизма липида.

Поглавље **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ** садржи детаљан опис дизајна експеримента, као и свих коришћених експерименталних метода. Ово поглавље подељено је у два потпоглавља.

Прво потпоглавље „**Експерименталне животиње**“ представља пресек информација о коришћеним експерименталним животињама, мужјацима пацова соја



*Wistar* који су подељени на контролне животиње, животиње које су пиле 10% раствор фруктозе и животиње које су пиле фруктозу и биле подвргнуте физичкој активности ниског интензитета. Половина пацова из сваке експерименталне групе су примили инсулин да би се утврдио ефекат третмана на инсулинску регулацију локализације мембранских транспортера масних киселина и Липина1. Режим вежбања је трајао девет недеља и представљао еквивалент тренингу ниског интензитета.

Друго потпоглавље „**Методe**“ садржи податке о свим процедурама коришћеним у изради докторске дисертације. У оквиру „Биохемијских анализа“ дат је опис метода коришћених за одређивање биохемијских параметара: триглицерида, холестерола и слободних масних киселина. Описане су методе за припрему протеина из ћелијских фракција срца – лизат, плазма мембране, једра, митохондрије и микрозоми, као и методе за одређивање концентрације протеина у поменутих фракцијама. Такође су дати описи метода за одређивање концентрације протеина. Детаљно се наводе методе полиакриламидне SDS гел електрофорезе, трансфера протеина са гела на мембрану, као и имунодетекције протеина. У **Табелама 1 и 2** су дати подаци о карактеристикама коришћених примарних и секундарних антитела за анализиране молекуле. Када је реч о методама релативне квантификације генске експресије, описани су изолација и одређивање концентрације укупне РНК, реверзна транскрипција и извођење ланчане реакције полимеразе у реалном времену (RT-qPCR). Наведене су и секвенце прајмера који су коришћени у RT-qPCR анализи (Табела 3). У оквиру „Статистичке обраде резултата“ наведени су статистички тестови коришћени за обраду експерименталних резултата. За процену статистичке значајности разлика између експерименталних група коришћена је једнофакторска параметарска анализа варијансе – ANOVA (one-way ANOVA). Вредност  $p < 0,05$  је сматрана статистички значајном.

Поглавље **РЕЗУЛТАТИ** је подељено на једанаест потпоглавља. У потпоглављу „**Ефекти исхране богате фруктозом и вежбања ниског интензитета на липидни профил мужјака пацова**“ кандидат наводи да је исхрана са повећаним уносом фруктозе (Ф) изазвала повећање концентрације триглицерида у плазми и срцу, док су концентрације наведеног параметра у групи пацова који су пили фруктозни раствор и вежбали (ФТ) остале на нивоу контрола (К). Вежбање у присуству повећаног уноса фруктозе је смањило концентрацију слободних масних киселина у плазми. Ни један од третмана није значајно променио концентрацију укупног холестерола (**Табела 4**).

Потпоглавље „**Ефекти исхране богате фруктозом и вежбања ниског интензитета на транспортере масних киселина**“ садржи податке о транспортерима за

масне киселине CD36 и FATP1. Вежбање је изазвало повећање нивоа CD36 у плазма мембранама ћелија срца (Слика 10), али није уочена промена нивоа овог транспортера у лизату ни под деловањем дијете богате фруктозом, ни под деловањем вежбања (Слика 9). Ниво транспортера FATP1 у плазма мембранској фракцији ћелија срца је повећан у обе експерименталне групе подвргнуте третману у односу на контролну групу (Слика 12). За разлику од тога, само је вежбање изазвало повећање нивоа тог транспортера у лизату (Слика 11).

Исхрана богата фруктозом је смањила ниво карнитин-палмитоилтрансферазе (CPT1) у митохондријама ћелија срца. Овај ензим је кључан за транспорт масних киселина у митохондрије. Насупрот томе, вежбање је повећало ниво овог протеина и у митохондријама и у лизату. Ови резултати су приказани у потпоглављу „Ефекти исхране богате фруктозом и вежбања ниског интензитета на CPT1“ (Слике 13 и 14).

У потпоглављу „Ефекти исхране богате фруктозом и вежбања ниског интензитета на Липин1“ су дати подаци о Липину1 који учествује у синтези диацилглицерола, триглицерида и фосфолипида, као и у регулацији оксидације масних киселина. Вежбање је довело до повећања нивоа Липин1 протеина у лизату (Слика 15) и једарној фракцији ћелија срца (Слика 17). У микрозомалној фракцији, третман фруктозом је довео до повећања нивоа Липин1 протеина у базалним, и у инсулином-стимулисаним условима, док је вежбање смањило његов ниво, како у базалним, тако и у инсулином-стимулисаним условима (Слика 16).

Да би се испитали ефекти третмана на хидролизу триглицерида, анализирана је генска експресија хормон-сензитивне липазе (HSL). Резултати су приказани у оквиру потпоглавља „Ефекти исхране богате фруктозом и вежбања ниског интензитета на HSL“ (Слика 18). Уочено је да је исхрана богата фруктозом довела до повећања експресије *Hsl*, док је вежбање анулирало ефекат фруктозе.

У потпоглављу „Ефекти исхране богате фруктозом и вежбања ниског интензитета на SPT“ приказани су резултати експресије серин-палмитоилтрансферазе (SPT), кључног ензима у синтези церамида. Вежбање је довело до повећања експресије *Spt* у срцу (Слика 19).

У потпоглављима „Ефекти исхране богате фруктозом и вежбања ниског интензитета на PPAR $\alpha$ “ и „Ефекти исхране богате фруктозом и вежбања ниског интензитета на PGC1“ приказани су резултати који се односе на протеине укључене у генску регулацију процеса бета оксидације. Повећан унос фруктозе смањивао је ниво

алфа рецептора активираниог пероксизомалним пролифератором (PPAR $\alpha$ ) у једарној фракцији ћелија срца, док је вежбање повећало ниво овог регулатора и у лизату и у једру (Слике 20 и 21). Вежбање је повећало ниво коактиватора 1 рецептора гама активираниог пероксизомалним пролифератором (PGC1) у лизату, али не и у једарној фракцији (Слике 22 и 23).

У потпоглављу „Ефекти исхране богате фруктозом и вежбања ниског интензитета на ACADL“, описани су ефекти третмана на ензим ацил-СоА дехидрогеназа масних киселина дугог ланца (ACADL) који катализује почетну реакцију у циклусу бета оксидације. Приказани резултати на Слици 24 показују одсуство промена експресије *Acadl* у срцу животиња након примењених третмана.

У докторској дисертацији анализиран је и FoxO1 (енгл. *Forkhead Box O*), транскрипциони регулатор који је важан за енергетску хомеостазу срца, посебно за контролу баланса између потрошње глукозе и масних киселина. Резултати су приказани у потпоглављу „Ефекти исхране богате фруктозом и вежбања ниског интензитета на FoxO1“ (Слике 25 и 26). Вежбање је повећало ниво овог протеина, како у лизату, тако и у једарној фракцији ћелија срца. Исти профил промене у одговору на вежбање је показао и ниво сиртуина 1 (SIRT1) (Слике 27 и 28), који деацетилацијом FoxO1, PPAR $\alpha$  и PGC1 протеина модулише њихову активност. Резултати су приказани у потпоглављу „Ефекти исхране богате фруктозом и вежбања ниског интензитета на SIRT1“.

Поглавље ДИСКУСИЈА састоји се од четири потпоглавља у којима кандидат тумачи резултате докторске дисертације у контексту релевантних литературних података.

У потпоглављу „Ефекти исхране богате фруктозом и вежбања ниског интензитета на метаболичке параметре“, кандидат коментарише резултате који се односе на липидни профил пацова у ширем контексту и повезује са другим метаболичким параметрима као што су инсулинска сензитивност и метаболизам глукозе. Констатује да су промене које је изазвала исхрана богата фруктозом потврда резултата из литературе добијених на другим експерименталним моделима метаболичких поремећаја. Позитивни ефекти вежбања на липидни профил код животиња које су пиле фруктозу се повезују са позитивним ефектима на инсулинску сигнализацију и инсулинску сензитивност. Може се закључити да се након 9 недеља вежбања успоставља баланс у искоришћавању енергетских супстрата у срцу.

У потпоглављу „Ефекти исхране богате фруктозом и вежбања ниског интензитета на мембранске транспортере масних киселина у срцу“, кандидат повезује повећан ниво транспортера FATP1 у плазма мембрани ћелија срца животиња на дијети богатој фруктозом са повећаном концентрацијом триглицерида у срцу, посредством повећаног уноса масних киселина у срце. Повећани ниво CD36 транспортера на плазма мембрани животиња које су вежбале и пиле фруктозу, се доводи у везу са транслокацијом транспортера из унутарћелијских депоа. Иако је након вежбања повећан и ниво другог транспортера, FATP1, констатује се да нема повећања концентрације триглицерида у срцу, што указује да се масне киселине које срце преузима усмеравају ка другим метаболичким процесима, вероватно бета оксидацији.

Потпоглавље „Ефекти исхране богате фруктозом и вежбања ниског интензитета на метаболичке путеве масних киселина у срцу“ почиње дискусијом која се односи на ефекте фруктозе на маркере метаболизма масних киселина у срцу. Кандидат повезује запажено смањење нивоа CPT1 у митохондријама са повећаним нивоом Липина1 у микрозомима, што резултује повећаном концентрацијом триглицерида у срцу. Наиме, ниво Липина1 у микрозомима је индикатор његове активности у синтези триглицерида. Наизглед, парадоксалан резултат да фруктоза узрокује истовремено и повећање експресије ензима хидролизе триглицерида, објашњава се природом процеса синтезе и разградње триглицерида, који се дешавају паралелно и не искључују један другога. Добијени резултати се повезују са литературним подацима који указују да појачано складиштење триглицерида позитивно корелира са дисфункцијом срца. Насупрот томе, чињеница да је концентрација триглицерида код животиња које су вежбале враћена на контролни ниво, повезује се са повећаним нивоом CPT1 у срцу и смањеним присуством Липина1 у микрозомима. Повезујући ове резултате са подацима из литературе, кандидат сугерише да би промене у активности ензима одговорног за синтезу малонил коензима А могле бити одговорне за овај ефекат. Одсуство промене експресије хормон сензитивне липазе се доводи у везу са податком из других студија да вежбање утиче на регулаторне фосфорилације овог ензима. У контексту литературних података, запажено повећање експресије ензима синтезе церамида код животиња које су вежбале и пиле фруктозу се доводи у везу са податком да ниво церамида варира зависно од дужине и интензитета тренинга.

У потпоглављу „Ефекти исхране богате фруктозом и вежбања ниског интензитета на транскрипциону регулацију метаболизма масних киселина у срцу“ дискутују се резултати који се односе на ниво кључних регулатора метаболизма масних

киселина. Повећана концентрација триглицерида у срцу се повезује са смањеним нивоом транскрипционог регулатора PPAR $\alpha$  у једру, док изостаје промена нивоа његовог корегулатора PGC1 у срцу пацова на исхрани богатој фруктозом. Насупрот томе, као ефекат физичке активности ниског интензитета запажа се повезаност читавог низа мерених параметара чије промене указују на повећану оксидацију масних киселина, што се доводи у везу са снижавањем концентрације триглицерида у срцу на ниво контроле. Наиме, у срцу животиња које су вежбале, повећан је ниво PPAR $\alpha$  и PGC1у лизату, као и Липина1 и SIRT1 у једру. То вероватно објашњава повишен ниво протеина одговорних за плазма мембрански и митохондријални транспорт масних киселина, који су под позитивном транскрипционом регулацијом комплекса PPAR $\alpha$ /PGC1/Липин1. Иако литературни подаци указују да је у метаболичким поремећајима активност FoxO1 у срцу појачана, третман фруктозом није утицао на ниво овог транскрипционог регулатора у овој студији. Повећан ниво FoxO1 у срцу животиња које су вежбале и пиле фруктозу се доводи у везу са повећаним нивоом CD36 у ћелијској мембрани и повећаном експресијом CPT1 и указује на интензивну бета оксидацију. С обзиром на фруктозом индуковану метаболичку инфламацију у срцу посредовану једарним фактором кВ као и на статус PPAR $\alpha$  који указује на смањену бета оксидацију, кандидат констатује да би било очекивано смањење активности SIRT1. Међутим, као што литература указује, регулација експресије и активности SIRT1 укључује велики број сигналних путева, који могу бити измењени под утицајем инфламације изазване повећаним уносом фруктозе. Повећани ниво SIRT1 у једру ћелија срца животиња које су вежбале, доводи се у везу са активацијом PGC1 и заједно са повећаним нивоом PPAR $\alpha$  указује на катаболизам масних киселина у срцу.

У поглављу **ЗАКЉУЧЦИ** кандидат на основу добијених резултата, у контексту постављеног циља истраживања, формулише закључке докторске дисертације.

Анализа липидног профила је показала да исхрана богата фруктозом у трајању од девет недеља доводи до повећања концентрације триглицерида у циркулацији и срцу мужјака пацова. Вежбање ниског интензитета коме су биле подвргнути пацови током дијете богате фруктозом спречило је настанак ових промена и смањило концентрацију слободних масних киселина у циркулацији.

На нивоу транспорта и метаболизма масних киселина у срцу, фруктоза је изазвала повећање нивоа FATP1 на ћелијској мембрани, смањење нивоа CPT1 у митохондријама, повећање нивоа Липина1 у микрозомима (и у инсулином

стимулисаним условима) и повећање експресије *Hsl*. Ове промене указују на повећан унос масних киселина у срце, уз интензивнију синтезу триглицерида, док су истовремено њихов транспорт у митохондрије, а последично и оксидација триглицерида, смањени. Ове промене су у складу са повећаном количином триглицерида у срцу. Вежбање ниског интензитета је узроковало повећање нивоа CD36 на ћелијској мембрани и укупног нивоа FATP1, повећање CPT1 у митохондријама и смањење Липина1 у микрозомима (и у инсулином стимулисаном условима). Уочене промене указују на повећан унос масних киселина у ћелије срца, које се усмеравају ка бета оксидацији, док је смањено њихово уграђивање у триглицериде.

Изучавање регулатора метаболизма масних киселина показало је да фруктоза смањила ниво PPAR $\alpha$  у једру, што указује на смањени капацитет ћелија срца за бета оксидацију, и то на нивоу транскрипционих регулатора. Вежбање ниског интензитета је повећало укупни ниво PPAR $\alpha$ , као и ниво Липина1 и FoxO1 у једру, што указује да се значајан део позитивних ефеката вежбања на бета оксидацију заснива на стимулацији експресије релевантних гена.

Генерални закључак докторске дисертације је да вежбање ниског интензитета може деловати превентивно на развој поремећаја услед исхране богате фруктозом, у смислу преусмеравања метаболизма масних киселина у срцу пацова храњених фруктозом са синтезе триглицерида на бета оксидацију. Наиме, усмеравање преузетих масних киселина у митохондрије је праћено повећањем нивоа кључних транскрипционих регулатора оксидације масних киселина у срцу. Добијени резултати истичу значај физичке активности ниског интензитета као нефармаколошког третмана у превенцији генезе метаболичког синдрома изазваног повећаним уносом фруктозе.

У последњем поглављу **ЛИТЕРАТУРА** наведено је 124 релевантне библиографске јединице, које су коришћене за писање ове докторске дисертације. У цитираним изворима обухваћене су важне научне публикације из престижних светских часописа. Литература је на адекватан начин цитирана у тексту.

## Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

### Б1. Радови у часописима међународног значаја

#### М22 Рад у истакнутом међународном часопису

1. **Kostić M**, Korićanac G, Tepavčević S, Stanišić J, Romić S, Ćulafić T, Ivković T, Stojiljković M. Low-intensity exercise diverts cardiac fatty acid metabolism from triacylglycerol synthesis to beta oxidation in fructose-fed rats. Arch Physiol Biochem. 2023 Dec;129(4):922-932. doi: 10.1080/13813455.2021.1886118. Epub 2021 Feb 21. IF<sub>2021</sub>=3,188 (Oblast: Physiology)  
Линк ка публикацији на интернету:  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13813455.2021.1886118>.

#### М23 Рад у међународном часопису

1. **Kostić M**, Korićanac G, Tepavčević S, Stanišić J, Romić S, Ćulafić T, Ivković T, Stojiljković M.. Low-Intensity Exercise Affects Cardiac Fatty Acid Oxidation by Increasing the Nuclear Content of PPAR $\alpha$ , FOXO1, and Lipin1 in Fructose-Fed Rats. Metab Syndr Relat Disord. 2023 Mar;21(2):122-131. doi: 10.1089/met.2022.0078. Epub 2023 Jan 10. IF<sub>2021</sub>=2,363 (Oblast: Medicine, Research & Experimental)  
Линк ка публикацију на интернету:  
<https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/met.2022.0078>

### Б2. Конгресна саопштења на научним скуповима

#### М34 Саопштење са међународног скупа штампано у изводу

1. **M. Kostic**, G. Koricanac, S. Tepavcevic, T. Culafic, S. Romic, J. Stanisic, M. Pantelic, M. Stojiljkovic. Moderate physical activity alters cardiac lipid metabolism of male rats on high fructose diet. 43rd FEBS Congress, Biochemistry Forever, Prague, Czech Republic, July 7-12, 2018. FEBS openbio, Volume 8, Issue S1, page 223.
2. **Milan Kostić**, Goran Korićanac, Snežana Tepavčević, Tijana Ćulafić, Snježana Romić, Jelena Stanišić, Tamara Ivković, Marija Pantelić, Mojca Stojiljković. Improvement of lipid metabolism regulation by low-intensity exercise in fructose-fed rats. Serbian Biochemical Society Eleventh Conference Scientific meeting of an

international character, September 22nd and 23rd, 2022, Novi Sad, Serbia. “Amazing Biochemistry”. Proceedings, page 86.

**M64 Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу**

1. **Milan Kostić**, Goran Korićanac, Snežana Tepavčević, Tijana Čulafić, Snježana Romić, Jelena Stanišić, Marija Pantelić, Mojca Stojiljković. Effects of low intensity exercise on cardiac lipid metabolism of fructose fed male rats. 12th Meeting of the Slovenian Biochemical Society with international participation, 20th-23rd September 2017, Bled, Slovenia. Book of Abstracts, p. 153.



## Софтверска провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата **Милана Р. Костића** послата је дана 23. априла 2024. године на софтверску проверу оригиналности. Извештај који садржи резултате провере оригиналности ментор је добио дана 23. априла 2024. године. Након провере оригиналности докторске дисертација **Милана Р. Костића** под насловом **„Метаболизам липида у срцу мужјака пацова на исхрани богатој фруктозом: ефекат физичке активности ниског интензитета“**, коришћењем програма *iThenticate* у Универзитетској библиотеци „Светозар Марковић“, извештај је показао индекс сличности од **29%**. Увидом у извештај и детаљном анализом добијеног извештаја и поклапања по сегментима, утврђено је да је подударње са једним извором било 7%, са четири извора 1% и у свим преосталим случајевима мање од 1%. Овај степен подударности је последица коришћених термина у претходно публикованим резултатима из исте области истраживања, и то пре свега назива молекула и скраћеница из области истраживања, назива и описа коришћених стандардизованих експерименталних метода и процедура, затим назива институција, личних имена, научних звања и афилијација чланова комисије и аутора, назива одређених произвођача, хемикалија и апарата и коначно делова реченица које представљају уобичајене фразе у научним радовима („ефекти исхране богате фруктозом“, „резултати су представљени као средња вредност  $\pm$  С.Д. и изражени као проценат од одговарајуће контроле“ и сл.). Све наведено је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду .

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата **Милана Р. Костића**, под насловом **„Метаболизам липида у срцу мужјака пацова на исхрани богатој фруктозом: ефекат физичке активности ниског интензитета“**, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

## Мишљење и предлог Комисије

На основу анализе докторске дисертације кандидата **Милана Р. Костића**, под насловом „**Метаболизам липида у срцу мужјака пацова на исхрани богатој фруктозом: ефекат физичке активности ниског интензитета**“, Комисија закључује да резултати представљају значајан допринос у области изучавања ефеката физичке активности на измењени липидни метаболизам у срцу који изазива исхрана богата фруктозом као фактора ризика за развој метаболичког синдрома. Комисија констатује да је тема дисертације оригинална и да резултати ове студије афирмишу трчање ниског интензитета као приступ у превенцији развоја поремећаја у енергетском метаболизму у срцу и тиме доприносе дефинисању смерница за очување кардиометаболичког здравља људи.

У прилог актуелности проблематике и значају добијених резултата, говори и чињеница да су резултати ове докторске дисертације објављени у два научна рада у часописима међународног значаја (M22 и M23 категорије), као и да су представљени у облику три саопштења на скуповима међународног и националног значаја.

Стога, имајући увид у целокупну истраживачку активност кандидата и значај постигнутих резултата, Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију и има задовољство да предложи Наставно-научном већу Биолошког факултета, Универзитета у Београду, да прихвати овај извештај и одобри **Милану Р. Костићу** јавну одбрану докторске дисертације под насловом „**Метаболизам липида у срцу мужјака пацова на исхрани богатој фруктозом: ефекат физичке активности ниског интензитета**“.

У Београду, 26. 4. 2024. године

### КОМИСИЈА:

---

др Горан Корићанац, научни саветник, Универзитет у Београду – Институт за нуклеарне науке „Винча” – Институт од националног значаја за Републику Србију

---

др Тања Јевђовић, доцент, Универзитет у Београду – Биолошки факултет

---

др Снежана Тепавчевић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду – Институт за нуклеарне науке „Винча” – Институт од националног значаја за Републику Србију



**УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ**  
**БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ**

Студентски трг 16  
11000 БЕОГРАД  
Република СРБИЈА  
Тел: +381 11 2186 635  
Факс: +381 11 2638 500  
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

42/26-13.03.2020.

На основу члана 93. став 4. Статута Универзитета у Београду-Биолошког факултета и члана 24а став 3. Правилника о докторским студијама на Универзитету у Београду-Биолошком факултету, број 15/297 од 20.05.2014. године, а на захтев Милана Костића, студента докторских студија, Наставно-научно веће Факултета, на V редовној седници одржаној 13.03.2020. године, донело је

**ОДЛУКУ**

Милану Костићу, М3006/2014, студенту докторских студија на Биолошком факултету у Београду, одобрава се продужетак рока за завршетак студија најкасније до истека рока у троструком броју школских година потребних за реализацију студијског програма, односно до 30.09.2023. године.

**Образложење**

Милан Костић, уписао је докторске студије на Биолошком факултету у Београду школске 2014/2015. године.

Пре истека наведеног рока, 30.09.2020. године, именовани је поднео захтев Наставно-научном већу Факултета да му се продужи рок за завршетак студија у складу са Статутом Факултета наводећи као разлог проблеме до којих је дошло у процесу завршетка докторске дисертације.

Чланом 101. став 4. Статута Универзитета у Београду прописано је да се студенту на лични захтев, поднет пре истека рока из ст. 1. и 2. овог члана, односно, двоструког броја школских година потребних за реализацију студијског програма, може продужити рок за завршетак студија до истека рока у троструком броју школских година потребних за реализацију студијског програма.

На основу наведеног донета је одлука као у диспозитиву.



Председник ННВ, Декан Факултета

Проф. др Жељко Томановић



**УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ**  
**БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ**

Студентски трг 16  
11000 БЕОГРАД  
Република СРБИЈА  
Тел: +381 11 2186 635  
Факс: +381 11 2638 500  
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

Број: 661723  
Београд, 19.5.2023.

На основу члана 92. Статута Универзитета у Београду - Биолошког факултета, а на основу захтева који је поднео студент Милан Костић, доносим

**РЕШЕЊЕ**

Милан Костић, студент докторских академских студија на Биолошком факултету у Београду, број индекса М3006/2014, је добио одобрење за стицање статуса мировања у школској 2022/23. години.

**Образложење**

Милан Костић, студент докторских академских студија на Биолошком факултету у Београду, број индекса М3006/2014, поднео је захтев Декану да му одобри мировање права и обавеза студента на докторским академским студијама због лоше материјалне ситуације, о чему је доставио потребну документацију.

Будући да је чланом 92. Статута Биолошког факултета прописано да се студенту на његов захтев одобрава мировање права и обавеза у случају лоше материјалне ситуације, то је решено као у диспозитиву.

Доставити:

- Именованом
- Студентској служби
- Архиви Факултета

Декан Биолошког Факултета  
Проф. др Љубиша Станисављевић

