

Биолошки факултет
Број захтева:50/150-1
Датум: 15. 7. 2026.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације и о одређивању ментора

Молимо да, сходно чл. 48 ст. 5 тач. 3) Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“ бр. 201/2018, 207/2019, 213/2020, 214/2020, 217/2020, 230/21, 232/22, 233/22 и 236/22), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

„Улога микробиоте црева и њених метаболита у патогенези и превенцији стеатозне болести јетре повезане са метаболичком дисфункцијом”

НАУЧНА ОБЛАСТ: Биолошке науке.

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног родитеља и презиме кандидата:

Софија В. Игњатовић

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

Универзитет у Београду - Биолошки факултет.

3. Година дипломирања: 2022.

4. Година уписа на докторске студије: 2023/2024.

Универзитет у Београду - Биолошки факултет

5. Назив студијског програма докторских студија: Молекуларна биологија, модул: Молекуларна биомедицина.

6. Датум подношења пријаве теме докторске дисертације: 1. 6. 2026.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

А:

Име и презиме ментора: **др Наташа Величковић**,

Звање: научни саветник, Универзитет у Београду - Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Институт од националног значаја за Републику Србију.

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. * Veličković N, Vratarić M, Mičić B, Teofilović A, Radovanović M, Ignjatović S, Gašić U, Djordjevic A, Macut D, Milutinović DV (2025). Postnatal overfeeding induces gut microbiota disturbances and impairs GPR43/FIAF/LPL pathway in the rat model of PCOS. J Physiol Biochem 81, 793–813.
2. Vratarić M, Teofilović A, Vojnović Milutinović D, Veličković N, Đmura G, Djordjevic A (2025). Gut microbiota composition combined with reduced intestinal fatty acid uptake prevents hepatic steatosis in obesity-resistant mice fed a high-fat diet. Sci Rep 15, 37040.
3. Veličković N, Mičić B, Teofilović A, Milovanovic M, Jovanović M, Djordjevic A, Macut D, Vojnović Milutinović D (2024) Overfeeding in the early postnatal period aggravates inflammation and hepatic insulin sensitivity in the 5 α -dihydrotestosterone-induced animal model of PCOS. Front. Endocrinol. 15, 1402905.
4. Milutinović DV, Brkljačić J, Teofilović A, Bursać B, Nikolić M, Gligorovska L, Kovačević S, Djordjevic A, Preitner F, Tappy L, Matić G, Veličković N. (2020). Chronic Stress Potentiates High Fructose-Induced Lipogenesis in Rat Liver and Kidney. Molecular nutrition & Food Research 64, e1901141.
5. Veličković N, Teofilović A, Ilić D, Djordjevic A, Milutinović DV, Petrović S, Preitner F, Tappy L, Matić G (2019). Modulation of hepatic inflammation and energy-sensing pathways in the rat liver by high fructose diet and chronic stress. Eur J Nutr, 58(5), 1829-1845.

* Рад неће бити коришћен за докторску дисертацију кандидата

Б:

Име и презиме ментора: **др Душанка Савић-Павићевић**,

Звање: редовни професор, Универзитет у Београду – Биолошки факултет.

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Patiño-Guillén G, Pešović J, Panić M, Earle M, Ninković A, Petrușca S, Savić-Pavićević D, Keyser UF, Bošković F (2026). Quantification of disease-associated

RNA tandem repeats by nanopore sensing. Nat Commun. doi: 10.1038/s41467-026-72819-5.

2. Garai N, Madic S, Ivanovic V, Palibrk A, Pesovic J, Brkusanin M, Basta I, Peric S, Savic-Pavicevic D (2026). Plasma miR-150-5p as a biomarker for immunosuppressive therapy response in acetylcholine receptor positive myasthenia gravis: a long-term prospective longitudinal study. Pharmacol Res 223:108078.
3. Protic D, Bascarevic D, Dimitrijevic S, Pesovic J, Nikolic V, Nikolic S, Novicevic V, Markovic J, Arandjelovic I, Savic-Pavicevic D, Diricks M, Belheouane M, Merker M (2025). Microbiome modulation and behavioural improvements in children with fragile X syndrome following probiotic intake: A pilot study. Sci Rep 16(1):560.
4. Lazic DM, Jovanovic VM, Karanovic J, Savic-Pavicevic D, Jovanovic B (2025). HSA^{LR} Mice Exhibit Co-Expression of Proteostasis Genes Prior to Development of Muscle Weakness. Int J Mol Sci 26(21):10793.
5. Garai N, Petrovic K, Peric S, Djordjevic I, Pesovic J, Brkusanin M, Brajuskovic G, Lavrnjic D, Apostolski S, Basta I, Jovanovic VM, Savic-Pavicevic D (2025). Causal Variants in CHRNA1 and CHRNB1 Genes for Anti-acetylcholine Receptor Antibody Positive Myasthenia Gravis: Evidence from Bayesian Fine-Mapping and Genetic Association Study. Mol Neurobiol 62(9):11286-11296.

Обавештамо вас да је Наставно-научно веће Универзитета у Београду-Биолошког факултета, на седници одржаној 15. 7. 2026. год. размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Љубиша Станисављевић

Прилог:

1. Предлог теме докторске дисертације са образложењем.
2. Акт надлежног тела факултета о подобности теме за израду докторске дисертације.
3. Електронска верзија
4. Потврда Етичке комисије



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

50/150 - 15. 7. 2026.

На основу члана 96. Закона о високом образовању, члана 62. став 1. тачка 12. Статута Универзитета у Београду-Биолошког факултета и члана 29. Правилника о докторским студијама на Универзитету у Београду-Биолошком факултету, бр: 15/276 од 7. 9. 2018; 15/122 од 14. 6. 2019.; 15/132 од 11. 9. 2020. године, Наставно-научно веће Факултета, на IX редовној седници одржаној 15. 7. 2026. године, донело је

О Д Л У К У

о прихватању теме докторске дисертације и одређивању ментора

На основу Извештаја Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације прихвата се тема докторске дисертације и одређује ментор кандидату:

Софији В. Игњатовић, мастер биолог, студијског програма докторских студија:
Молекуларна биологија, модул: Молекуларна биомедицина, под називом:

**„Улога микробиоте црева и њених метаболита у патогенези и превенцији
стеатозне болести јетре повезане са метаболичком дисфункцијом”**

За ментора се одређује:

1. др Наташа Величковић, научни саветник, Универзитет у Београду - Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Институт од националног значаја за Републику Србију,
2. др Душанка Савић-Павићевић, редовни професор, Универзитет у Београду – Биолошки факултет.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Љубиша Станисављевић

Доставити:

- Универзитету у Београду,
- докторанту,
- ментору;
- Стручној служби Факултета

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VIII редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду одржаној 15. 6. 2026. године, одређени смо у Комисију за оцену испуњености услова и научне заснованости предложене теме за израду докторске дисертације **Софије, Велимир, Игњатовић** под насловом: „Испитивање улоге цревне микробиоте и њених метаболита у патогенези и превенцији стеатозне болести јетре повезане са метаболичком дисфункцијом”.

На основу поднете документације и увида у досадашњи рад **Софије, Велимир, Игњатовић**, Комисија подноси Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографија:

Општи подаци:

Име, средње слово и презиме: Софија, В. Игњатовић

Датум и место рођења: 18. 5. 1999., Београд, Република Србија

Образовање:

- | | |
|-----------|--|
| 2023- | Докторске академске студије, Универзитет у Београду-Биолошки факултет, студијски програм Молекуларна биологија, модул Молекуларна биологија, подмодул Молекуларна биомедицина |
| 2022-2023 | Мастер академске студије, Универзитет у Београду-Биолошки факултет, студијски програм Молекуларна биологија и физиологија, модул Експериментална биомедицина (просечна оцена 9,83) |
| 2018-2022 | Основне академске студије, Универзитет у Београду-Биолошки факултет, смер Молекуларна биологија и физиологија (просечна оцена 9,00) |

Запослење:

- | | |
|-------|--|
| 2023- | Истраживач приправник, Одељење за биохемију, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду |
|-------|--|

Курсеви:

1. „Training in Analytical Methods for Mass Spectrometry-Based Lipidomics”, одржан од 30. септембра до 3. октобра 2024. године у Београду;

2. „Workshop in Metagenomics: Microbiome Studies and Metagenomics Data Processing”, одржан од 12. до 15. новембра 2024. године у Београду;
3. „Training on Targeted and Non-targeted MS-data Analysis in Lipidomics”, одржан од 11. до 12. марта 2025. године у Београду;
4. „Bridging the Gap: Translational Pathways in Biomedicine”, одржан 25. септембра 2025. године у Београду;
5. „Biomarker Discovery in Metagenomics”, одржан од 26. до 27. марта 2026. године у Београду;
6. „Introduction to Machine Learning”, одржан од 15. до 16. априла 2026. године у онлајн формату;
7. „Workshop on Drug Screening Method Development”, одржан од 22. до 23. априла 2026. године у Београду;
8. ESE летња школа, одржана од 5. до 8. јула 2026. године у Инсбруку, Аустрија.

Пројекти:

Министарство науке, технолошког развоја и иновација, број 451-03-33/2026-03/ 200007 „*Strengthening translational research for improved metabolic health*“ (STRIMHealth) (HORIZON-WIDERA-2023-ACCESS-02)

Чланство у научним друштвима:

Српско друштво за молекуларну биологију (MolBioS), Европско друштво за ендокринологију (енгл. *European Society of Endocrinology*, ESE)

Страни језици:

Енглески језик

Посебне активности и награде:

Стипендија ESE за учешће у Летњој школи, 5 – 8. 7. 2026., Инсбрук, Аустрија

Б) Библиографија:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. Veličković N., Vratarić M., Mičić, B., Teofilović A., Radovanović M., Ignjatović S., Gašić U., Djordjevic A., Macut Đ., & Vojnović Milutinović D. (2025). Postnatal overfeeding induces gut microbiota disturbances and impairs GPR43/FIAF/LPL pathway in the rat model of PCOS. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 81, 793–813. <https://doi.org/10.1007/s13105-025-01103-9>

2. Pavlovic D., Babic T., **Ignjatovic S.**, Pavlovic K., Dragicevic S., & Nikolic A. (2025). Transcript PHF19-207 may be a long non-coding RNA with tumor-promoting role in colon cancer. *Biomolecules*, 15(7), 957. <https://doi.org/10.3390/biom15070957>

Б2. Радови у часописима домаћег значаја

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја штампана у целисти

Б4. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја штампана у изводу

1. Mičić B., **Ignjatović S.**, Gašić U., Božić-Antić I., Bjekić-Macut J., Barbosa JM., Nguyen AH., Castro-Alves V., Duberg D., Orešić M., Hyötyläinen T., Djordjevic A., Vojnović Milutinović D. & Veličković N. Identifying Lipidomic Signatures and Microbial Metabolites in Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease from Serbia: A Metabolomics-Based Approach to Liver Dysfunction. In Oral and poster abstracts: 21st Annual Conference of the Metabolomics Society: Metabolomics 2025, June 22–26, 2025, Prague, Czech Republic (p. 275). Metabolomics Society.

2. Mičić B., **Ignjatović S.**, Gašić U., Božić-Antić I., Bjekić-Macut J., Barbosa JM., Nguyen AH., Castro-Alves V., Duberg D., Orešić M., Hyötyläinen T., Djordjevic A., Vojnović Milutinović D. & Veličković N. Assessment of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) in MASLD Patients from Serbia: Insights from a Broader Multi-Omics Study. In Oral and poster abstracts: 21st Annual Conference of the Metabolomics Society: Metabolomics 2025, June 22–26, 2025, Prague, Czech Republic (p. 276). Metabolomics Society.

3. Teofilović A., **Ignjatović S.**, Bursać B., Vratarić M., Mičić B., Kovačević S., Djordjevic A., Vojnović Milutinović D. & Veličković N. Microbiota-Derived Indole-3-Carboxaldehyde Exerts Sex-Specific Protective Effects in a Reverse Translational Mouse Model of Diet-Induced Obesity and Fatty Liver Disease. In Oral and poster abstracts: 33rd European Congress on Obesity: ECO 2026, May 12-15, 2026, Istanbul, Turkey (p.134). Obesity Facts.

4. Bursać B., **Ignjatović S.**, Vratarić M., Mičić B., Gašić U., Božić-Antić I., Bjekić-Macut J., Barbosa JMG., Duberg D., Nguyen AH., Davids M., Bahmani AA., Hyötyläinen T., Orešić M., Nieuwdorp M., Djordjevic A., Vojnović Milutinović D. & Veličković N. Gut Microbiota Profile and Microbial Metabolites in Patients with Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease in Serbia. In Oral and poster abstracts: 33rd European Congress on Obesity: ECO 2026, May 12–15, 2026, Istanbul, Turkey (p. 178). Obesity Facts.

5. Vratarić M., **Ignjatović S.**, Mičić B., Gašić U., Božić-Antić I., Barbosa J., Duberg D., Nguyen A., Davids M., Bahmani AHA., Hyötyläinen T., Orešić M., Nieuwdorp M., Vojnović Milutinović D., Djordjevic A. & Veličković N. Integrated Multi-Omics Analysis Identifies Gut Microbiota–Lipid–Metabolite Signatures Associated with Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease in Overweight Adults. In Abstract Book of EASL Congress 2026: EASL Congress 2026, May 27–30, 2026, Barcelona, Spain (p. S268). *Journal of Hepatology*.

B5. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

В. Тема докторске дисертације:

Наслов дисертације:

Комисија предлаже измењен наслов:

„Улога микробиоте црева и њених метаболита у патогенези и превенцији стеатозне болести јетре повезане са метаболичком дисфункцијом”.

Полазне основе:

Стеатозна болест јетре повезана са метаболичком дисфункцијом (енгл. *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, MASLD*) представља водећи узрок хроничног обољења јетре у свету и један је од најважнијих индикатора за трансплантацију јетре [1]. Најважнији фактори ризика за развој MASLD су гојазност и инсулинска резистенција, а често је удружена са дислипидемијом, хроничном метаболичком инфламацијом и кардиоваскуларним болестима [2]. У основи болести лежи прекомерно таложење липида унутар хепатоцита, што временом доводи до структурног оштећења паренхима јетре и води тежим стадијумима болести: фибрози, цирози и, у крајњем исходу, хепатоцелуларном карциному [2]. Патогенеза MASLD-а је изузетно комплексна и хетерогена, обухватајући бројне измењене метаболичке и сигналне каскаде чији интензитет и тип варирају у зависности од стадијума болести [3]. За разлику од других незаразних болести, MASLD се често развија без изражених симптома, што отежава дијагнозу и праћење [4]. Такође, терапијске могућности за лечење MASLD су ограничене, будући да је до сада одобрен само један лек за лечење фиброзе, што указује на потребу за идентификацијом нових молекулских мета и развојем нових терапијских приступа.

Досадашње хумане студије су показале да микробиота црева и оса црево–јетра имају значајну улогу у развоју и прогресији MASLD, будући да измењена микробиота црева (дисбиоза) доводи до поремећаја енергетског метаболизма, инфламације и ектопичне акумулације липида у јетри [5]. Предложени механизми патогенезе посредоване микробиотом укључују повећану пропустљивост црева и продор бактерија у крвоток, инфламацију у цревима, као и измењену продукцију бактеријских метаболита [6]. Најбоље окарактерисани метаболити повезани са активношћу микробиоте црева су масне киселине кратког ланца (енгл. *short-chain fatty acids, SCFA*), секундарне жучне киселине, деривати триптофана (нпр. индол, индол-пропионска киселина), триметиламин-N-оксид (енгл. *trimethylamine N-oxide, TMAO*), полиамини и одређени липиди [6]. Повећана пропустљивост црева доводи до ослобађања бактеријских метаболита, инфламаторних медијатора (липополисахарида и цитокина) и пептида 1 сличног глутагону (енг. *glucagon-like peptide 1, GLP1*) у системску циркулацију, што утиче на регулацију апетита, енергетску хомеостазу и складиштење триглицерида у јетри. Путем порталног венског

система, јетра је континуирано изложена бактеријским производима који инхибирају секрецију адипоцитног фактора индукованог гладовањем (енг. *fasting-induced adipocyte factor*, FIAF) и специфичног инхибитора ендотелне липопротеин липазе (енг. *endothelial lipoprotein lipase*, LPL), који ослобађају триглицериде из липопротеина веома ниске густине (енг. *very low-density lipoproteins*, VLDL) у јетру. Штавише, смањена производња SCFA и трансформација жучних киселина од стране микробиоте црева повећавају хепатичну стеатозу путем рецептора спрегнутих са G-протеином (енг. *G-protein coupled receptors*, GPR41 и GPR43) и фарнезоидног X рецептора (енг. *farnesoid X receptor*, FXR) [7]. Ово доводи до повећане активности липидних транскрипционих фактора, протеина који се везује за стерол регулаторни елемент (енг. *sterol regulatory element binding protein 1c*, SREBP1c) и јетриног X рецептора (енг. *liver X receptor*, LXR), чиме се повећава експресија гена укључених у липогенезу и смањује експресија оних укључених у β -оксидацију. Нето ефекти су повећана акумулација триглицерида у јетри и инхибиција β -оксидације масних киселина [7]. Повећана синтеза и складиштење триглицерида у јетри повезана је са појавом инфламације и повишењем нивоа медијатора инфламације, нуклеарног фактора κB (енг. *nuclear factor kappa B*, NF κ B), фактора некрозе тумора α (енг. *tumor necrosis factor alpha*, TNF α) и интерлеукина 1 β и 6 (IL-1 β , IL-6). MASLD је повезан и са променама у осетљивости инсулинског сигналног пута, док ослобађање триглицерида из јетре у циркулацију додатно погоршава ектопично нагомилавање масти и води развоју других метаболичких поремећаја удружених са MASLD.

Иако дисбиоза доприноси метаболичкој дисфункцији и оштећењу јетре, све већи број доказа указује да поједине врсте бактерија могу имати заштитну улогу у развоју и прогресији MASLD. Ови корисни микроорганизми испољавају хепатопротективне ефекте кроз различите и често преклапајуће механизме, одржавајући интегритет баријере црева, модулишући имунски одговор, регулишући метаболизам липида и жучних киселина и производећи биоактивне метаболите [8]. Микробиота и њена активност су кључне за индивидуални одговор људи на исти тип исхране, и може имати значајну улогу у различитој подложности ка развоју MASLD [9]. Стога испитивање разлика у саставу микробиоте црева и профилу микробних метаболита између гојазних особа са и без MASLD може допринети бољем разумевању механизма укључених у патогенезу болести, као и идентификацији бактеријских метаболита са потенцијалним хепатопротективним дејством.

Предмет докторске дисертације

Предмет ове докторске дисертације је испитивање улоге микробиоте црева и микробних метаболита у развоју и прогресији MASLD. Истраживање ће обухватити анализу микробиоте црева и метаболомичког профила особа са гојазношћу које имају или немају MASLD, у циљу идентификације бактеријских метаболита са потенцијалним хепатопротективним дејством. Посебан фокус биће усмерен на испитивање повезаности између промена у саставу микробиоте црева, профила микробних метаболита и

метаболичких параметара повезаних са MASLD.

Докторска дисертација ће бити организована у две међусобно повезане целине. Прва целина представља хуману студију и обухватаће анализу микробиоте црева и метаболомичког профила код особа са гојазношћу са и без MASLD, ради идентификације потенцијално протективног микробног метаболита. Друга целина је посвећена експериментима на мишјем доделу MASLD изазваног исхраном, где ће бити испитиван ефекат одабраног метаболита из прве целине у циљу потврде његовог хепатопротективног утицаја, са посебним освртом на његову улогу у регулацији липидног метаболизма, инфламације и инсулинске осетљивости.

Научни циљ истраживања

Научни циљ овог истраживања је идентификација потенцијално протективног микробног метаболита анализом микробиоте црева и метаболомичког профила гојазних особа са и без MASLD, као и испитивање његовог ефекта и механизма дејства у анималном моделу болести.

Материјал и методе који се користе

Прва целина

У реализацију првог дела докторске дисертације укључено је 120 пацијената регрутованих у Општој болници Еуромедик и Клиничко-болничком центру „Бежанијска коса”. Сви пацијенти имају прекомерну телесну масу или гојазност (енгл. *body mass index*, BMI > 25 kg/m²) и подељени су у две групе: MASLD групу (n = 71), коју чине пацијенти са ултразвучно потврђеном стеатозном болести јетре, и контролну групу (n = 49), коју чине пацијенти без потврђене стеатозе јетре. Пацијенти са историјом малигнитета, који су користили антибиотике, пробиотице и лекове који утичу на развој секундарне стеатозе јетре и/или старији од 75 година су искључени из студије.

Од пацијената су прикупљени узорци крви и столице, уз информисани пристанак. Узорци крви ће бити коришћени за анализу метаболита у плазми, док ће узорци столице бити коришћени за анализу микробиоте црева. Клинички параметри (вредности ензима јетре, липидни профил, глукоза, цитокератин 18 и др.) и антропометријска мерења су прикупљени за све учеснике. Студија је спроведена у складу са принципима Хелсиншке декларације, а одобрена је од стране Етичког комитета Клиничко-болничког центра „Бежанијска коса” (број одобрења: 1262/1) и Центра за научна истраживања здравственог система Еуромедик (датум одобрења: 19. јул 2023. године).

Циљана метаболомичка анализа плазме биће извршена применом течне хроматографије ултрависоких перформанси спрегнуте са масеном спектрометријом високе резолуције засноване на времену лета (енгл. *Ultra-High Performance Liquid Chromatography-Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry*, UHPLC-qToF-MS). Анализа ће обухватити

одређивање микробних и ендогених метаболита, укључујући SCFA, метаболите циклуса трикарбонских киселина и деривате триптофана. Идентификација и квантификација метаболита биће засноване на поређењу масе и ретенционог времена са аналитичким стандардима, уз употребу интерних стандарда ради нормализације сигнала и контроле квалитета анализе.

Поред тога, профил примарних и секундарних жучних киселина биће анализиран применом течне хроматографије спрегнуте са масеном спектрометријом високе резолуције (енгл. *Ultra-High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry*, UHPLC-MS) у оквиру анализе поларних и семи-поларних метаболита. Добијени подаци биће обрађени у MZmine софтверу и статистички и биоинформатички анализирани у R програмском окружењу ради поређења профила анализираних метаболита између гојазних особа са и без MASLD.

Анализа микробиоте црева биће извршена из узорак столице изоловањем укупне геномске ДНК и секвенцирањем V3–V4 региона гена за 16S рибозомску РНК на Illumina MiSeq платформи. Добијене секвенце биће биоинформатички обрађене у R програмском окружењу применом DADA2 алгорита, укључујући контролу квалитета, уклањање контаминаната, идентификацију варијанти ампликонских секвенци (енгл. *amplicon sequence variants*, ASV) и таксономску класификацију бактерија. Анализа предикције функционалног потенцијала микробиоте црева биће извршена помоћу биоинформатичких алата (PICRUSt2, Tax4Fun), којим ће се, на основу таксономског/филогенетског састава микробиоте, предвидети заступљеност метаболитичких путева према MetaCyc бази података. Добијени подаци биће коришћени за поређење таксономског и функционалног профила микробиоте црева између гојазних особа са и без MASLD.

Интегративном анализом података добијених метаболомичком и анализом микробиоте црева биће одабран метаболит са потенцијалним хепатопротективним дејством, који ће бити коришћен у другој целини докторске дисертације за испитивање његовог потенцијално протективног ефекта у анималном моделу MASLD.

Друга целина

У другој целини докторске дисертације биће успостављен анимални модел MASLD применом Gubra Amylin NASH (GAN; D09100310, Research Diets, Inc., NJ, USA) дијете код женки мишева соја C57BL/NTac старих 3 месеца. GAN дијета представља верификован приступ за индукцију MASLD и садржи висок удео масти (40%), фруктозе (22%) и холестерола (2%), чиме доводи до развоја фенотипа сличног људској патофизиологији болести. Већина досадашњих истраживања микробиоте и микробних метаболита у MASLD у преклиничким животињским моделима спроведена је код мужјака. То указује на потребу за испитивањем женског пола у контексту ове болести, посебно што механизам деловања микробиоте црева у MASLD показује значајне разлике засноване на полу [10].

Животиње ће бити подељене у три експерименталне групе: контролну групу ($n = 13$) храњену стандардном храном (Altromin 1320), GAN групу ($n = 11$) и GAN групу третирану одабраним микробним метаболитом из прве целине ($n = 11$). Метаболит ће бити растворен у пијаћој води током целог трајања експеримента. Животиње ће бити гајене у стандардним условима, уз праћење телесне масе, уноса хране и метаболичких параметара током 20 недеља третмана. У завршној фази експеримента биће изведени интраперитонеални тест оптерећења глукозом (IP-GTT) ради процене инсулинске осетљивости и тест пропустљивости црева са декстраном. Такође, ради анализе микробиоте црева, узорци фецеса биће прикупљени пре жртвовања. Анализа микробиоте црева биће извршена из узорака фецеса изоловањем укупне геномске ДНК и секвенцирањем V3–V4 региона гена за 16S рибозомску РНК применом платформе Illumina MiSeq. Након 20 недеља, урадиће се анализа хормонског циклуса, и животиње ће бити жртвоване у еструсној фази, када ће биће прикупљени узорци серум и ткива јетре. Све процедуре са животињама ће бити изведене у складу са препорукама Директиве Европске комисије о добробити животиња (Directive 2010/63/EU), уз дозволу Етичке комисије Управе за ветерину, овлашћене институције Министарства пољопривреде, шумарства и водопривреде Републике Србије, бр. 002738322 2024, од 30. 9. 2024. године.

У узорцима серума биће одређени биохемијски параметри, параметри функције јетре и липидног метаболизма, а концентрације инсулина и лептина у серуму биће одређене применом комерцијалних ELISA тестова.

Узорци јетре биће коришћени за хистолошке и молекуларно-биолошке анализе. Хистолошка анализа јетре биће извршена бојењем парафинских пресека хематоксилином и еозином ради процене морфолошких промена и степена оштећења ткива. Акумулација липида у јетри биће анализирана Oil Red O бојењем крио-пресека, уз квантификацију акумулације масних капи.

Експресија гена у јетри биће анализирана методом квантитативног PCR у реалном времену (qPCR), док ће нивои одабраних протеина бити одређени методом Western blot. Анализа ће обухватити сигналне путеве повезане са развојем и прогресијом MASLD, укључујући ензиме и регулаторе липидног метаболизма као што су: ацетил-коензим-А карбоксилаза (енгл. *acetyl-CoA carboxylase*, ACC); синтаза масних киселина (енгл. *fatty acid synthase*, FAS); SREBP1c. Паралелно ће се испитивати нивои експресије регулатора β -оксидације масних киселина: митохондријска карнитин-палмитоил-трансфераза-1 (енгл. *carnitine palmitoyltransferase 1*, CPT1); рецептор активиран пероксизомалним пролифератором α (енгл. *peroxisome proliferator-activated receptor α* , PPAR α) и коактиватор 1 PPAR γ (енгл. *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α* , PGC1). Поред липидног метаболизма, у ткиву јетре ће бити одређена експресија цитокина и медијатора инфламације (NF κ B, TNF, IL-1 β , IL-6) као и ниво и активност енергетског сензора, протеинске киназе активираних AMP-ом (енгл. *AMP-activated protein kinase*, AMPK). Ткивна осетљивост на инсулин ће бити испитана праћењем експресије и

фосфорилације супстрата инсулинског рецептора (енгл. *insulin receptor substrate*, IRS) и нисходних протеина инсулинске сигналне каскаде, као што су протеин киназа Б (енгл. *protein kinase B*, PKB/Akt) и киназа гликоген синтазе 3 (енгл. *glycogen synthase kinase 3*, GSK-3).

Очекивани резултати и научни допринос

Очекивани резултати кандидата Софије Игњатовић су:

1. Идентификација микробне разноврсности и специфичног профила бактерија црева повезаних са MASLD код људи, са акцентом на потенцијално протективне бактеријске врсте;
2. Идентификација метаболомичког профила карактеристичног за MASLD код људи, са акцентом на потенцијално хепатопротективне метаболите микробиоте;
3. Потврда протективног ефекта и могућег механизма дејства одабраног метаболита микробиоте из хумане студије у анималном моделу MASLD.

Укупан научни допринос дисертације огледа се у „обрнутом“ транслационом приступу, који се заснива на повезивању резултата анализе микробиоте црева и метаболомичких података, добијених код болесника са MASLD, са функционалном потврдом у анималном моделу, чиме се омогућава идентификација конкретног, механистички потврђеног молекулског кандидата са хепатопротективним потенцијалом, што може отворити пут ка новим терапијским стратегијама за MASLD.

Најважнији литературни подаци који подржавају тему (до 10 референци)

1. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L (2025) Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clinical and molecular hepatology* 31(Suppl):S32-S50.
2. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O, Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, et al. (2024) Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Journal of hepatology* 81(3):492-542.
3. Habib S (2024) Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease heterogeneity: Need of subtyping. *World journal of gastrointestinal pathophysiology* 15(2):92791.
4. Dyson, J. K., Anstee, Q. M., & McPherson, S. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline gastroenterology*, 5(3), 211–218.
5. Benedé-Ubieto, R., Cubero, F. J., & Nevzorova, Y. A. (2024). Breaking the barriers: the role of gut homeostasis in Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Gut Microbes*, 16(1).

6. Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, Karin M, Loomba R, Schnabl B, et al. (2018) The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 15(7):397-411.
7. Hu H, Lin A, Kong M, Yao X, Yin M, Xia H, et al. (2020) Intestinal microbiome and NAFLD: molecular insights and therapeutic perspectives. *J Gastroenterol* 55(2):142-58.
8. Dai X, Hou H, Zhang W, Liu T, Li Y, Wang S, et al. (2020) Microbial Metabolites: Critical Regulators in NAFLD. *Frontiers in microbiology* 11:567654.
9. Jimenez-Gonzalez C, Alonso-Pena M, Argos Velez P, Crespo J, Iruzubieta P (2025) Unraveling MASLD: The Role of Gut Microbiota, Dietary Modulation, and AI-Driven Lifestyle Interventions. *Nutrients* 17(9).
10. Mogna-Pelaez P, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Clemente-Larramendi I, Esteban Echeverria S, Herrero JI, et al. (2024) Sex-Dependent Gut Microbiota Features and Functional Signatures in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Nutrients* 16 (23).

Г. Закључак и предлог:

На основу анализе предложене теме докторске дисертације, Комисија сматра да је тема докторске дисертације кандидаткиње **Софије В. Игњатовић** научно заснована, актуелна и методолошки изводљива. Постављени циљеви су јасно дефинисани, предложени експериментални дизајн је адекватан за њихову реализацију и предвиђене методе су примерене предмету и обиму докторске дисертације. Кандидаткиња поседује истраживачко искуство стечено у оквиру рада на међународном научном пројекту и објављене радове у часописима међународног значаја, што указује на стечене компетенције за самостални научноистраживачки рад у области молекуларне биомедицине.

Предложена тема представља актуелан и научно оправдан истраживачки проблем. MASLD је болест растуће преваленције за коју тренутно не постоје довољно ефикасне терапијске опције, а улога микробиоте црева и њених метаболита у патогенези болести представља подручје интензивног међународног научног интересовања. Оригиналност предложене теме огледа се у комбиновању хумане метагеномско-метаболомичке студије са функционалном валидацијом одабраног метаболита у анималном моделу, као и у укључивању родно специфичне перспективе кроз коришћење женских јединки у анималном моделу, што представља значајан и до сада недовољно заступљен аспект истраживања ове болести.

На основу свега изнетог, Комисија предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати тему докторске дисертације кандидаткиње Софије В. Игњатовић под измењеним насловом „**Улога микробиоте црева и њених метаболита у патогенези и превенцији стеатозне болести јетре повезане са метаболичком дисфункцијом**” и одобри њену израду.

За ментора докторске дисертације Комисија предлаже др Наташу Величковић, научног саветника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду, и проф. др Душанку Савић-Павићевић, редовног професора, Универзитет у Београду – Биолошки факултет.

Београд, 23. јуни 2026.

Комисија:

др Наташа Величковић, научни саветник,
Институт за биолошка истраживања „Синиша
Станковић“-Институт од националног значаја
за Републику Србију, Универзитет у Београду

Проф. др Душанка Савић-Павићевић,
редовни професор, Универзитет у
Београду – Биолошки факултет

Др Душан Радојевић, научни сарадник,
Институт за молекуларну генетику и
генетичко инжењерство, Универзитет у
Београду

Центар за научно-истраживачку делатност

Здравственог система Еуромедик

Е-маил: cnideuromedik@gmail.com

ПРЕДМЕТ: Одлука о предлогу спровођења академске, научне студије у Здравственом систему Еуромедик

ЦНИД је 19.07.2023.год добио предлог за спровођење академске, научне студије у оквиру сарадње Еуромедика са Институтом за биолошка истраживања "Синиша Станковић" (ИБИСС) са чији су Главни истраживачи испред Еуромедика Проф др Иван Јовановић и Доц др Ивана Божић Антић. Назив студије:

„Анализа серумских молекуларних липида и фекалних метаболита код пацијената са потврђеном дијагнозом неалкохолне болести масне јетре и корелација степена болести масне јетре са специфичним липидима/метаболитима“.

ЗАКЉУЧАК: Центар за научно-истраживачку делатност (ЦНИД) Еуромедик је **ПРИХВАТИО** спровођење горе наведене академске, научне студије.

У Београду, 19.07.2023.год

Проф др Иван Јовановић
Медицински директор за
научно истраживачку делатност

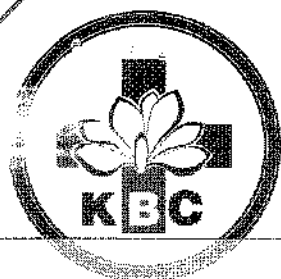


Одлука се доставља:

-Архиви ЦНИД

-Проф др Ивану Јовановићу

-Доц др Ивани Божић Антић



BEŽANIJSKA KOSA

UNIVERSITY CLINICAL HOSPITAL
MEDICAL CENTER BEŽANIJSKA KOSA
Faculty of Medicine
University of Belgrade

Bežanijska kosa bb
11080 Belgrade

Phone: +381 11 30 10 700

+381 11 30 10 701

Fax: +381 11 26 00 520

Na osnovu člana 131. Zakona o zdravstvenoj zaštiti ("Službeni glasnik RS" br.25 /2019 i br.92/2023-autentično tumačenje),i čl.40 Statuta KBC Bežanijska kosa, Etički odbor KBC "Bežanijska kosa" donosi sledeću:

ODLUKU

(o razmatranju i odobrenju naučnog projekta)

PREDLOG PODNESEN

NAZIV I ADRESA ETIČKOG ODBORA:

Kliničko bolnički centar „ Bežanijska kosa“
Dr Žorža Matea bb 11080 Beograd

Naziv projekta:

„Analiza serumskih molekularnih lipida i fekalnih metabolita kod pacijenata sa potvrđenom dijagnozom nealkoholne bolesti masne jetre i korelacija stepena bolesti masne jetre sa specifičnim lipidima/metabolitima“

Ciljevi studije:

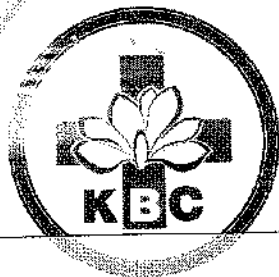
1. Da se ustanovi profil lipida u serumu(plazmi)pacijenata, kao i profil metabolita u fecesu koji nastaju kao produkt delovanja crevne mikrobiote;
2. Da se ustanovi korelacija između promena u profilu lipida/ metabolita sa stepenom bolesti masne jetre.

Opis projekta:

Ovaj projekat bi se sprovodio u KBC Bežanijska kosa u saradnji sa odeljenjem za biohemiju, Instituta za biološka istraživanja „Siniša Stanković“- Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Univerzitet u Beogradu, kao deo projekta koji je odobren za finansiranje u okviru poziva Horizon Europe Widening Participation and spreading excellence"- Twinning programme Evropske komisije pod naslovom " STRENGTHENING TRANSLATIONAL RESEARCH FOR IMPROVED METABOLIC HEALTHS(STRIMhealth)". U studiju bi bili uključeni pacijenti starosti preko 18 godina lečeni na KBC Bežanijska kosa pod nadzorom stručnog tima. Učešće u studiji je dobrovoljno.

Članovi stručnog tima:

1. Doc.dr sc.med. Marija Branković
2. Doc.dr sc.med. Marija Zdravković viši naučni saradnik;
3. Doc.dr sc.med. Jelica Bjekić-Macut i
4. Klinički asistent dr Bogdan Crnokrak.



BEŽANIJSKA KOSA

UNIVERSITY CLINICAL HOSPITAL
MEDICAL CENTER BEŽANIJSKA KOSA
Faculty of Medicine
University of Belgrade
Bežanijska kosa bb
11080 Belgrade
Phone: +381 11 30 10 700
+381 11 30 10 701
Fax: +381 11 26 06 520

ADRESA ISTRAŽIVAČA:

KBC "Bežanijska kosa"
Dr Žorža Matea bb, Beograd

PREGLEDAN MATERIAL

- Molba za sprovođenje studije/naučnog projekta
- Informacija za ispitanika
- Pristanak informisanog ispitanika/formular
- Dizajn studije/projekta "STRENGTHENING TRANSLATIONAL RESEARCH FOR IMPROVED METABOLIC HEALTHS(STRIMhealth)", Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković“- Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Univerzitet u Beogradu

Komentar: ODOBRENO ZA SPROVOĐENJE PREMA NAVEDENOM PROTOKOLU.

*Molim navesti u komentaru uslove za uslovno odobrenje ili razloge za odbacivanje dokumenta.

Odobrenje važi za vreme trajanja projekta ako drugačije nije navedeno.

ČLANOVI ETIČKOG ODBORA:

1. Dr Stojan Marić, predsednik. 2. Dr Milica Brajković, potpredsednik 3. Dr Vojislava Milutinović, član 4. Dr Željko Bokun, član 5. Dr Simona Petričević, član. 6. Dr Maša Bojanić član. 7. Dr Maja Popović, član.

ZAKLJUČAK:

Naveden rad je razmatrana po principima ICH-GCP i odobrena za sprovođenje prema priloženoj dokumentaciji.

ADRESA ETIČKOG ODBORA:

Kliničko-bolnički centar Bežanijska kosa
Dr Žorža Matea b.b., 11080 Beograd

DATUM ZASEDANJA: 20.02.2024.

Dr Stojan Marić
U funkciji predsednika Etičkog odbora



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ПОЉОПРИВРЕДЕ,
ШУМАРСТВА И ВОДОПРИВРЕДЕ
-УПРАВА ЗА ВЕТЕРИНУ-
Број: 002738322 2024
Датум: 25.09.2024. године
Београд

ИНСТИТУТ ЗА БИОЛОШКА ИСТРАЖИВАЊА
„СИНИША СТАНКОВИЋ“
БЕОГРАД

Примљено 30.09.2024.			
Орг. јед.	Број	Гр. јед.	Датум
01	2401		

Решавајући по захтеву Института за биолошка истраживања "Синиша Станковић", ул. Булевар Деспота Стефана 142, Београд за издавање Решења о одобрењу спровођења огледа на животињама, на основу члана 34. Закона о добробити животиња ("Службени гласник РС" бр. 41/09), члана 136. Закона о општем управном поступку ("Службени гласник РС" број 18/2016 и 95/18 - аутентично тумачење), члана 30. став 2. Закона о државној управи ("Службени гласник РС" број 79/05 и 101/07, 95/2010 и 99/2014, 47/18 и 30/18 и други закон) и Решења о овлашћењу министра пољопривреде, шумарства и водопривреде Републике Србије бр: 001827534 2024 од 04.06.2024. године, в.д. директора Управе за ветерину, Живко Матијевић, доноси:

РЕШЕЊЕ

УСВАЈА СЕ захтев Института за биолошка истраживања "Синиша Станковић", ул. Булевар Деспота Стефана 142, Београд и издаје се Решење о одобрењу спровођења огледа на животињама под називом:

"Анализа ефеката и механизма деловања метаболита цревне микробиоте у анималном моделу болести масне јетре".

Образложење

Институт за биолошка истраживања "Синиша Станковић", ул. Булевар Деспота Стефана 142, Београд, обратио се овом министарству дана 24.09.2024. године, захтевом за издавање Решења о одобрењу спровођења огледа на животињама под називом: "Анализа ефеката и механизма деловања метаболита цревне микробиоте у анималном моделу болести масне јетре".

Подносилац пријаве је Министарству, уз захтев, доставио документацију прописану Законом о добробити животиња ("Службени гласник РС" бр. 41/09) и Правилником о условима за упис у регистар за огледе на животињама и садржини и начину вођења тог Регистра, програму обуке о добробити огледних животиња обрасцу захтева за одобрење спровођења огледа на животињама, начину неге, поступања и лишавању живота огледних животиња, као и садржини и начину вођења евиденције о држању, репродукцији, промету, односно спровођењу огледа на животињама ("Службени гласник РС", бр. 39/10). Саставни део документације чини и мишљење Етичке комисије.

Приликом решавања по захтеву, на основу увида у приложену документацију, утврђено је да су се стекли услови за доношење решења као у диспозитиву, сходно одредбама члана 136. Закона о општем управном поступку ("Службени гласник РС" број 18/2016 и 95/18-аутентично тумачење).

На основу члана 18., тачка 1. ЗОАТ-а, подносилац пријаве је ослобођен плаћања таксе.

Упутство о правном средству: Ово решење је коначно у управном поступку. Против овог решења се може покренути управни спор подношењем тужбе Управном суду Србије у року од 30 дана од дана пријема решења.



В.Д. ДИРЕКТОРА

Живко Матијевић

Доставити:

1. Институт за биолошка истраживања "Синиша Станковић", Булевар Деспота Стефана 142, 11060 Београд
2. Одсек ветеринарске инспекције Београд, Велислава Вуловића 1А/4, 11000 Београд
3. Евиденција
4. Архива