

Биолошки факултет
Број захтева:50/151-1
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:

„Ефекти матерналне изложености диизононил-1,2-циклохександикарбоксилату на развој стеатозне болести јетре повезане са метаболичком дисфункцијом изазваном исхраном код потомака мишева оба пола”

НАУЧНА ОБЛАСТ: Биолошке науке.

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног родитеља и презиме кандидата:

Василије М. Живаљевић

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: Анимална и хумана физиологија.

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

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

А:

Име и презиме ментора: **др Сања Ковачевић,**

Звање: виши научни сарадник, 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. **Kovačević S**, Elaković I, Vojnović Milutinović D, Nikolić-Kokić A, Blagojević D, Matić G, Tappy L, Djordjevic A, Brkljačić J. Fructose-Rich Diet Attenuates Stress-Induced Metabolic Disturbances in the Liver of Adult Female Rats. *The Journal of Nutrition* 2021; 151(12):3661-3670. doi: 10.1093/jn/nxab294.
2. **Kovačević S**, Djuković A, Vratarić M, Gligorovska Lj, Bursać B, Vojnović Milutinović D, Teofilović A, Lešović S, Xavier J, Djordjevic A. Contribution of clinical factors and gut microbiota composition to weight loss in a pre-post dietary intervention pilot study in male children with obesity. *Journal of Endocrinological Investigation* 2025; 48(12):2943-2955. doi: 10.1007/s40618-025-02672-8.
3. Elaković I, **Kovačević S**, Vojnović Milutinović D, Nikolić-Kokić A, Glban AM, Spasić M, Tappy L, Djordjevic A, Matić G, Brkljačić J. Fructose Consumption Affects Glucocorticoid Signaling in the Liver of Young Female Rats. *Nutrients*. 2020; 12(11):3470. doi: 10.3390/nu12113470.
4. Shirif AZ, **Kovačević S**, Brkljačić J, Teofilović A, Elaković I, Djordjevic A, Matić G. Decreased Glucocorticoid Signaling Potentiates Lipid-Induced Inflammation and Contributes to Insulin Resistance in the Skeletal Muscle of Fructose-Fed Male Rats Exposed to Stress. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(13):7206.
5. Vojnović Milutinović D, Brkljačić J, Teofilović A, Bursać B, Nikolić M, Gligorovska L. **Kovačević S**, Djordjevic A, Preitner F, Tappy L, Matić G, Veličković N. Chronic Stress Potentiates High Fructose-Induced Lipogenesis in Rat Liver and Kidney. *Mol Nutr Food Res*. 2020;64(13):e1901141.

Б:

Име и презиме ментора: **др Предраг Вујовић,**

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

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Jevdjovic T, **Vujovic P**, Milicevic A, Lakic I, Muhovic S, Topic A, Valjevac A, Dakic T. Sex Differences in Body Weight Regulation and Hepatic Insulin Signaling Following Bariatric Surgery and Postoperative Diet in Obese Rats. *Obes Surg*. 2026

Feb;36(2):710-722. doi: 10.1007/s11695-025-08471-7. Epub 2025 Dec 28. PMID: 41455877.

2. Dakic T, Velickovic K, Lakic I, Ruzicic A, Milicevic A, Plackic N, **Vujovic P**, Jevdjovic T. Rat brown adipose tissue thermogenic markers are modulated by estrous cycle phases and short-term fasting. *Biofactors*. 2024 Jan-Feb;50(1):101-113. doi: 10.1002/biof.1993. Epub 2023 Jul 21. PMID: 37482913.
3. Dakic TB, Markelic MB, Ruzicic AA, Jevdjovic TV, Lakic IV, Djordjevic JD, **Vujovic PZ**. Hypothalamic insulin expression remains unaltered after short-term fasting in female rats. *Endocrine*. 2022 Dec;78(3):476-483. doi: 10.1007/s12020-022-03235-0. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36301508.
4. Dakic T, Jevdjovic T, Djordjevic J, **Vujovic P**. Short-term fasting differentially regulates PI3K/Akt/mTOR and ERK signalling in the rat hypothalamus. *Mech Ageing Dev*. 2020 Dec;192:111358. doi: 10.1016/j.mad.2020.111358. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32961167.
5. Prvulovic MR, Milanovic DJ, **Vujovic PZ**, Jovic MS, Kanazir SD, Todorovic ST, Mladenovic AN. Late-Onset Calorie Restriction Worsens Cognitive Performances and Increases Frailty Level in Female Wistar Rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022 May 5;77(5):947-955. doi: 10.1093/gerona/glab353. PMID: 34957511.

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

50/151 - 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:

Василију М. Живаљевићу, мастер биолог, студијског програма докторских студија: Молекуларна биологија, модул: Анимална и хумана физиологија, под називом:

„Ефекти матерналне изложености диизонил-1,2-циклохександикарбоксилату на развој стеатозне болести јетре повезане са метаболичком дисфункцијом изазваном исхраном код потомака мишева оба пола”

За ментора се одређује:

1. др Сања Ковачевић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду – Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Институт од националног значаја за Републику Србију,
2. др Предраг Вујовић, 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 **Василија М. Живаљевића**, под насловом: „Полне разлике у ефектима перинаталне изложености диизононил-1,2-циклохександикарбоксилату на развој стеатозне болести јетре повезане са метаболичком дисфункцијом код мишева“

На основу поднете документације и увида у досадашњи рад **Василија М. Живаљевића** Комисија подноси Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографија:

Општи подаци:

Име, средње слово и презиме: **Василије М. Живаљевић**

Датум и место рођења: 1. 1. 1999., Београд, Република Србија

Образовање:

- 2023 – Докторске академске студије, Студијски програм Молекуларна биологија и физиологија (модул Физиологија, подмодул Анимална и хумана физиологија); Биолошки факултет, Универзитет у Београду;
- 2022 – 2023. Мастер академске студије: студијски програм Биологија, модул Експериментална физиологија животиња и човека, Универзитет у Београду - Биолошки факултет
- 2017 – 2022. Основне академске студије: студијски програм Екологија, Универзитет у Београду – Биолошки факултет

Запослење:

- 2026 – Истраживач приправник – Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Одељење за биохемију
- 2024 – 2026. Истраживач приправник – Институт за нуклеарне науке „Винча“ Лабораторија за радиобиологију и молекуларну генетику

Курсеви:

1. Едукативна радионица „Поступак откривања нових лекова“, пројекта STRIMHealth; Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Београд, Србија.
2. Едукативна радионица „Уводни курс у машинско учење“, пројекта STRIMHealth; Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Београд, Србија.
3. Едукативна радионица „Откривање биомаркера у метагеномици“, пројекта STRIMHealth; Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Београд, Србија.
4. Едукативна радионица „Western Blotting University Office Hours. Session Topic: Experimental Design & Validation” у организацији Bio-Rad Laboratories, Inc., Београд, Србија.
5. Едукативна радионица „How to Automate Flow Cytometry and Real-Time PCR with PAA” у организацији Bio-Rad Laboratories, Inc., Београд, Србија.

Пројекти:

2026 – 2028. EDC-MASLD – Investigation of endocrine-disrupting chemicals as contributors to progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Истраживање доприноса ендокриних ометача прогресији стеатозне болести јетре повезане са метаболичком дисфункцијом. (#101136259)

2026 – сада Министарство науке, технолошког развоја и иновација, број 451-03-33/2026-03/ 200007

2024 – 2026. Ангажован на истраживачкој теми дефинисаној планом и програмом Института за нуклеарне науке „Винча“, института од Националног значаја за 2024. годину, под називом „Хормонска регулација експресије и активности азот оксид синтазе и натријум-калијумове пумпе у експерименталним моделима инсулинске резистенције, дијабетеса и кардиоваскуларних поремећаја“, под руководством проф. др Есме Р. Исеновић (број уговора с Министарством просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије 451-03-9/2020-14/200007).

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:

Б) Библиографија:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

Б2. Радови у часописима домаћег значаја

1. **Vasilije Živaljević**, Anastasija Panić, Sonja Zafirović (2024): Novi trendovi u dijagnostici prirode nodusa štitaste žlezde. Trendovi u molekularnoj biologiji 4, pp170-177 (M45)

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја штампана у целости

Б4. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја штампана у изводу

Б5. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. **Vasilije Živaljević**, Nikola Ninković, Nataša Đorđević, Sonja Zafirović, Zoran Gluvić, Aleksandra Klisić and Esma R. Isenović.(2024): Analiza parametara inflamatornog i glikolipidnog statusa kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 na terapiji metforminom: Pilot studija. 4. Regionalni simpozijum mladih endokrinologa. 12-14 April 2024, Beograd.

В. Тема докторске дисертације:

Измењени наслов дисертације:

„Ефекти матерналне изложености диизононил-1,2-циклохександикарбоксилату на развој стеатозне болести јетре повезане са метаболичком дисфункцијом изазваном исхраном код потомака мишева оба пола“

Полазне основе:

Стеатозна болест јетре повезане са метаболичком дисфункцијом (енг. *Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*, MASLD) представља најчешће хронично обољење јетре и захвата скоро трећину светске популације (1). Карактерише се прекомерном акумулацијом липида у хепатоцитима, што може довести до развоја инфламације, фиброзе, цирозе и хепатоцелуларног карцинома (2). Главни фактори ризика за настанак MASLD су прекомерни калоријски унос, недовољна физичка активност и гојазност. Међутим, ови фактори сами по себи не могу у потпуности објаснити растећу преваленцу болести и њено брзо ширење у различитим популацијама широм света. Све већи број истраживања указује да значајну улогу у развоју MASLD могу имати и хемикалије које ремете функцију ендокриног система (енг. *Endocrine Disrupting Chemicals*, EDC) (3,4).

Хемикалије које ремете функцију ендокриног система представљају групу супстанци способних да наруше дејство хормона и метаболичке процесе (4). Главна карактеристика EDC једињења је способност да делују као агонисти или антагонисти хормона, метаболита и сигналних молекула. Делујући на једарне рецепторе и сигналне путеве укључене у регулацију липидног и енергетског метаболизма, ова једињења могу довести до поремећаја хомеостазе липида, повећане акумулације масти у јетри и развоја стеатозе. Посебно је значајно њихово дејство на сигналне молекуле који регулишу β -оксидацију масних киселина, *de novo* липогенезу и транспорт липида (5).

Све већи број истраживања указује да изложеност EDC једињењима током критичних периода развоја, као што су гестација и рани постнатални период, може довести до дугорочних промена у метаболичкој хомеостази и повећане предиспозиције за развој MASLD касније током живота (3, 5). Важну улогу у посредовању ових ефеката имају глукокортикоидни хормони, који учествују у развојном програмирању метаболичких функција и регулацији енергетске хомеостазе (6). Измењена активност ензима пререцепторског метаболизма глукокортикоида и рецептора за глукокортикоиде повезује се са инсулинском резистенцијом, појачаном глуконеогенезом, повећаном липогенезом и смањеном оксидацијом масних киселина, што погодује акумулацији липида у јетри и развоју MASLD (7).

У патогенези MASLD уочен је изражен полни диморфизам, што указује на значај пола у регулацији метаболизма липида и осетљивости на развој болести (8). Иако бројни подаци указују да ефекти EDC једињења такође могу зависити од пола (3, 8), механизми и значај ових полних разлика у настанку метаболичких поремећаја, укључујући MASLD, још нису довољно разјашњени.

Услед све већег броја показатеља о штетним ефектима које остварују EDC једињења, интензивно се развијају и уводе њихови заменски производи. Због забринутости у вези са безбедношћу традиционалних фталатних пластификатора, у широку употребу уведен је диизононил-1,2-циклохександикарбоксилат (енг. *diisononyl cyclohexane-1,2-dicarboxylate*, DINCH) као њихова алтернатива. Данас, DINCH налази широку примену у производњи амбалаже за храну, производа намењених деци, медицинских средстава и других потрошачких материјала, што доводи до континуиране изложености људи, укључујући и осетљиве популације (9). Иако се DINCH све више користи, подаци о његовим дугорочним ефектима на метаболизам и функцију јетре, посебно након изложености у раним периода развоја, и даље су ограничени. Стога је неопходно детаљније испитати механизме његовог деловања и потенцијалну улогу у настанку метаболичких поремећаја као што је MASLD.

Предмет докторске дисертације

Предмет ове докторске дисертације је испитивање утицаја изложености женки мишева DINCH током периода парења, гестације и лактације на развој и прогресију MASLD изазваног исхраном код потомства. Истраживање је усмерено на расветљавање механизма којима изложеност DINCH у наведеном периоду може нарушити метаболичку хомеостазу јетре потомака, са посебним освртом на промене у метаболизму липида и глукозе, као и улогу глукокортикоидне сигнализације. Посебна пажња биће посвећена утврђивању полних разлика у одговору потомака, као и утицају нутритивног оптерећења на испољавање ефеката изложености DINCH.

Научни циљ истраживања

Научни циљ ових истраживања је да се утврди да ли изложеност женки DINCH током периода парења, гестације и лактације утиче на развој и прогресију MASLD изазваног исхраном код потомака оба пола, као и да се идентификују молекулски механизми који посредују у овим ефектима. У том циљу биће анализирани биохемијски, морфолошки и молекулски показатељи функције јетре, промене у метаболизму липида и глукозе, као и статус глукокортикоидне сигнализације у базалним условима и након нутритивног оптерећења. Интегрисани резултати истраживања допринеће расветљавању улоге DINCH у настанку и прогресији MASLD у различитим метаболичким условима, као и утврђивању да ли измењена глукокортикоидна сигнализација посредује у испољавању ових ефеката.

Материјал и методе који се користе

За реализацију предложене докторске дисертације користиће се мишеви соја C57BL/6NTac. Женке мишева старости 2,5 месеца биће насумично подељене у две експерименталне групе: контролну и групу која ће бити излагана DINCH током периода парења, гестације и лактације, у трајању од шест до осам недеља. Изложеност DINCH биће остварена оралном гаважом у дози од 100 mg/kg раствореном у

кукурузном уљу. Контролне женке ће бити гаважиране истом количином кукурузног уља. Након завршетка периода лактације (21 дан од рођења) потомци оба пола биће одвојени од мајки и подељени у четири експерименталне групе у зависности од изложености DINCH и режима исхране. Животиње ће бити храњене или стандардном храном (Altromin 1324) или масном храном (GAN diet D09100310) за коју је показано да индукује развој MASLD.

Експерименталне групе (n=10) биће истоветне за оба пола и организоване на следећи начин:

- 1) Контролна група на стандардној исхрани која није била изложена DINCH;
- 2) Група на GAN исхрани која није била изложена DINCH;
- 3) Група на стандардној исхрани која је била изложена DINCH;
- 4) Група на GAN исхрани која је била изложена DINCH;

Експеримент ће трајати 12 недеља и током његовог трајања биће праћен унос хране, воде, као и телесна маса животиња. Последње недеље експеримента животиње ће бити тестиране оралним тестом толеранције на глукозу како би се проценила способност организма да регулише концентрацију глукозе у крви након глукозног оптерећења. Животиње ће бити под сталним ветеринарским надзором и боравиће у стандардним условима: температура просторије $22\pm 1^{\circ}\text{C}$, са дефинисаним дневно-ноћним циклусом осветљења са сменом на 12 сати. Храна и вода ће бити доступне *ad libidum*. На крају експеримента, животиње ће бити жртвоване брзом декапитацијом помоћу гиљотине и прикупљена крв за изолацију серума, као и узорци јетре за даље биохемијске, молекулске и хистолошке анализе. Део ткива биће фиксиран у формалину и укалупљен у парафин за потребе хистолошких и имунохистохемијских анализа, док ће преостали узорци бити одмах замрзнути у течном азоту а затим ускладиштени на -80°C до даље обраде. Све процедуре са животињама ће бити изведене у складу са препорукама Директиве Европске комисије о добробити животиња (2010/63/EU), уз дозволу Етичке комисије Управе за ветерину, овлашћене институције Министарства пољопривреде, шумарства и водопривреде Републике Србије, бр. 002901493/2024-10.

Морфолошке промена ткива јетре, присуство липидних капи, стеатозе и инфламаторне инфилтрације биће евалуирано хистолошким анализом парафинских пресека јетре обојених хематоксилин-еозином и оил-редом. Биохемијски статус јетре биће процењен мерењем концентрације ензима јетре ALT, AST, ALP, гама-глутамил трансфераза, укупног билирубина, укупних жучних киселина у крви експерименталних животиња, док ће системски липидни статус бити одређен мерењем и анализом циркулишуће концентрације триглицерида, слободних масних киселина и холестерола, колориметријским тестовима. Концентрација кортикостерона у крви и ткиву јетре биће одређивана тестом ELISA. Квантитативни PCR у реалном времену, семиквантитативни Western blot и метода имунохистохемије биће коришћени за одређивање нивоа иРНК, протеина и унутарћелијске локализације ензима и транскрипционих регулатора укључених у сигналне путеве липида, глукозе и глукокортикоида у јетри. Глукокортикоидна сигнализација у јетри биће анализирана мерењем протеинског нивоа ензима пререцепторског метаболизма 11β -хидроксистероид дехидрогеназе тип 1

(енг. *11 β Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1*, 11 β -HSD1) и хексозо-6-фосфат дехидрогеназе (енг. *Hexose-6-Phosphate Dehydrogenase*, H6PDH), унутарћелијске локализације и протеинског нивоа рецептора за глукокортикоиде (енг. *Glucocorticoid Receptor*, GR) као и нивоа протеина и иРНК гена које рецептор регулише а који су укључени у метаболизму липида и угљених хидрата, фосфоенолпируваткарбоксикиназа (енг. *Phosphoenolpyruvate carboxykinase*, PEPCK) и коактиватор 1 алфа рецептора гама активiranог пролифератором пероксизома (енг. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha*, PGC1 α).

У циљу анализе липидног метаболизма у јетри биће одређивани нивои ензима који имају кључну улогу у транспорту масних киселина у јетру, *de novo* липогенези и β -оксидацији масних киселина: кластер диференцијације 36 (енг. *Cluster of Differentiation 36*, CD36), ацетил-коензим-А-карбоксилаза (енг. *Acetyl-CoA Carboxylase*, ACC), синтаза масних киселина (енг. *Fatty Acid Synthase*, FAS) и карнитин-палмитоил-трансфераза 1 (енг. *Carnitine Palmitoyltransferase 1*, CPT1). Додатно, биће анализирани енергетски сензори и транскрипциони регулатори који имају централну улогу у повезивању метаболизма липида и угљених хидрата као и контроли равнотеже између *de novo* липогенезе и β -оксидације масних киселина, чији поремећаји представљају један од кључних механизма развоја MASLD. У ту сврху анализираће се нивои рецептора активираних пролифератором пероксизома (енг. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*, PPAR), протеин који се везује за елемент регулисан стеролом (енг. *Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1c*, SREBP1c,) сиртуин 1 (енг. *Sirtuin 1*, SIRT1), протеин киназе активиране аденозин-монофосфатом (енг. *AMP-activated Protein Kinase*, AMPK), протеин који се везује за елементе одговора на угљене хидрате (енг. *Carbohydrate Response Element-Binding Protein*, ChREBP).

Пратиће се протеински ниво нуклеарних рецептора и транскрипционих регулатора активираних ксенобиотицима и ендогеним метаболитима: арил-хидрокарбонски рецептор (енг. *Aryl Hydrocarbon Receptor*, AhR), X рецептор јетре (енг. *Liver X receptor*, LXR) и фарнезоид X рецептор (енг. *Farnesoid X receptor*, FXR). Њихова улога је да делују као метаболички сензори и интегришу сигнале настале као последица нутритивног статуса, метаболичких процеса и изложености хемикалијама и на тај начин учествују у регулацији метаболичке хомеостазе јетре.

Добијени резултати биће обрађени и анализирани софтверским пакетом *GraphPad Prism* верзија 8, применом дескриптивне статистике, одговарајуће анализе варијансе (ANOVA) и одговарајућих post-hoc тестова за вишеструка поређења међу експерименталним групама, у складу са експерименталним дизајном. Постојање статистичке значајности биће дефинисано р-вредношћу нижом од 0,05 ($p < 0,05$).

Очекивани резултати и научни допринос

Очекује се да ће резултати ове докторске дисертације показати да ли изложеност женки мишева DINCH током парења, гестације и лактације доводи до промена у метаболизму липида и глукозе у јетри потомака које могу допринети прогресији исхраном изазваног MASLD. Истраживање ће интегрисати анализу глукокортикоидне сигнализације са анализом енергетских сензора и транскрипционих

регулатора који контролишу метаболизам липида и глукозе, чиме ће се стећи свеобухватнији увид у механизме којима изложеност DINCH ремети метаболичку хомеостазу јетре потомака.

Научни допринос предложеног истраживања огледа се у пружању нових сазнања о молекулским механизмима којима изложеност женки DINCH током парења, гестације и лактације може програмирати метаболизам јетре потомака и повећати осетљивост на развој MASLD у каснијем животном добу. Посебну оригиналност истраживања представља испитивање улоге глукокортикоидне сигнализације као потенцијалног механизма развојног програмирања метаболичких поремећаја изазваних изложеношћу DINCH, што до сада није систематски испитивано.

Додатни научни допринос истраживања огледа се у испитивању интеракције развојне изложености DINCH, пола и нутритивног оптерећења као фактора који заједно обликују ризик за развој MASLD. Добијени резултати допринеће бољем разумевању улоге алтернативних пластификатора у развојном програмирању метаболичких болести, прошириће постојећа сазнања о механизмима настанка MASLD и представљаће научну основу за прецизнију процену здравствених ризика повезаних са изложеношћу DINCH током критичних периода развоја.

Најважнији литературни подаци који подржавају тему (до 10 референци)

1. Younossi, Z. M., Kalligeros, M., & Henry, L. (2025). Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clinical and molecular hepatology*, 31(Suppl), S32–S50. <https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0431>.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), & European Association for the Study of Obesity (EASO) (2024). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Obesity facts*, 17(4), 374–444. <https://doi.org/10.1159/000539371>
3. Treviño, L. S., & Katz, T. A. (2018). Endocrine Disruptors and Developmental Origins of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Endocrinology*, 159(1), 20–31. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00887>
4. Barouki, R., Samson, M., Blanc, E. B., Colombo, M., Zucman-Rossi, J., Lazaridis, K. N., Miller, G. W., & Coumoul, X. (2023). The exposome and liver disease - how environmental factors affect liver health. *Journal of hepatology*, 79(2), 492–505. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.02.034>
5. La Merrill, M. A., Vandenberg, L. N., Smith, M. T., Goodson, W., Browne, P., Patisaul, H. B., Guyton, K. Z., Kortenkamp, A., Coglian, V. J., Woodruff, T. J., Rieswijk, L., Sone, H., Korach, K. S., Gore, A. C., Zeise, L., & Zoeller, R. T. (2020). Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nature reviews. Endocrinology*, 16(1), 45–57. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0273-8>
6. Mandy, M., Nyirenda, M. (2018). Developmental Origins of Health and Disease: the relevance to developing nations. *International Health*, 10(2):66–70. doi: 10.1093/inthealth/ihy006
7. Polyzos, S.A., Targher, G. Role of Glucocorticoids in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. (2024). *Curr Obes Rep*. 13(2):242-255. doi:10.1007/s13679-024-00556-1.

8. Le Magueresse-Battistoni B. (2021). Endocrine disrupting chemicals and metabolic disorders in the liver: What if we also looked at the female side?. *Chemosphere*, 268, 129212. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.129212>
9. Schaffert, A., Arnold, J., Karkossa, I., Blüher, M., von Bergen, M., & Schubert, K. (2021). The Emerging Plasticizer Alternative DINCH and Its Metabolite MINCH Induce Oxidative Stress and Enhance Inflammatory Responses in Human THP-1 Macrophages. *Cells*, 10(9), 2367. <https://doi.org/10.3390/cells10092367>

Г. Закључак и предлог:

Истраживања обухваћена овом докторском дисертацијом пружиће нова сазнања о здравственим последицама изложености DINCH, пластификатору који је у широкој употреби у материјалима који долазе у контакт са храном, медицинским средствима и производима намењеним деци, због чега су осетљиве популације током критичних периода развоја посебно изложене његовом дејству. Истраживање је усмерено на утврђивање утицаја изложености женки мишева DINCH током парења, гестације и лактације на прогресију исхраном изазваног MASLD код потомака оба пола, као и на расветљавање механизма којима ова супстанца утиче на метаболизам липида и развој стеатозе јетре, са посебним освртом на улогу глукокортикоидне сигнализације. Посебну оригиналност истраживања представља интегрално сагледавање развојне изложености DINCH, полних разлика и нутритивног оптерећења као фактора који заједно обликују ризик за развој MASLD, што до сада није довољно истражено у литератури упркос растућој изложености људске популације овом једињењу.

Имајући у виду научну релевантност проблема, јасно дефинисане циљеве и адекватно осмишљен методолошки приступ, Комисија оцењује да су створени сви предуслови за успешно спровођење предложеног истраживања као и да кандидат **Василије М. Живаљевић** задовољава све услове за успешну реализацију предвиђених испитивања. Стога, Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Биолошког факултета да прихвати тему докторске дисертације кандидата **Василија М. Живаљевића** под измењеним насловом: „Ефекти матерналне изложености диизононил-1,2-циклохександикарбоксилату на развој стеатозне болести јетре повезане са метаболичком дисфункцијом изазваном исхраном код потомака мишева оба пола“ и одобри њену израду.

За менторе Комисија предлаже др Сању Ковачевић, вишег научног сарадника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Института од националног значаја за Републику Србију Универзитета у Београду и др Предрага Вујовића, редовног професора Универзитета у Београду – Биолошког факултета.

Београд, 9. 7. 2026.

Комисија:

др Сања Ковачевић, виши научни сарадник
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић”
Институт од националног значаја за Републику Србију
Универзитет у Београду

др Предраг Вујовић, редовни професор
Универзитет у Београду-Биолошки факултет

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

ИНСТИТУТ ЗА БИОЛОШКА ИСТРАЖИВАЊА
"СИНИША СТАНКОВИЋ"

Број 01-1106

Датум 25.05.2026. год.
БЕОГРАД, Бул. деспота Стефана бр.142



Етичка комисија за заштиту
добробити огледних
животиња Института за
биолошка истраживања
„Синиша Станковић“,
Института од националног значаја
за Републику Србију,
Универзитета у Београду

ПОТВРДА

Управа за ветерину, Министарства привреде шумарства и водопривреде Републике Србије донела је Решење о одобрењу спровођења огледа бр. 002901493 2024, дана 21.10.2024. године, чиме су одобрени протоколи и употреба животиња у експерименталном делу докторске дисертације истраживача **Василија (Марко) Живаљевића** (Универзитет у Београду, Биолошки факултет, Број индекса: М3015/2023) под радним називом: „Полне разлике у ефектима перинаталне изложености диизононил-1,2-циклохександикарбоксилату на развој стеатозне болести јетре повезане са метаболичком дисфункцијом код мишева“. Ова потврда издаје се за потребе пријаве теме докторске дисертације истраживача **Василија Живаљевића**.

У Београду, 25.05.2026. године

Председник Етичке комисије
Ивана Мирков, научни саветник ИБИС

Ивана Мирков