

Биолошки факултет
Број захтева: 50/174-1
Датум: 14. 9. 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:

„Утицај лираглутида и физичког вежбања на морфофункционалне и метаболичке параметре панкреаса, јетре и скелетних мишића мужјака пацова у средњем добу”

НАУЧНА ОБЛАСТ: Биолошке науке.

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног родитеља и презиме кандидата:

Драгана Д. Влаховић

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. 7. 2026.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

A:

Име и презиме ментора: **др Бранка Шошић-Јурјевић,**

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. **Šošić-Jurjević, B.**, Borković-Mitić, S., Pavlović, S., Vlahović, D., Miler, M., Cesar, T., Ajdžanović, V., Milenković, D., Stellaard, F., Trifunović, S., Filipović, B., & Lütjohann, D. (2024). Lemon Flavonoid Extract Eriomin Improves Pro/Antioxidant Status and Interferes with Cholesterol Metabolism without Affecting Serum Cholesterol Levels in Aged Rats. *International journal of molecular sciences*, 25(10), 5221. <https://doi.org/10.3390/ijms25105221> **Напомена:** Рад није део докторске дисертације; наведен је као заједничка публикација ментора и кандидаткиње.
2. **Šošić-Jurjević, B.**, Lütjohann, D., Trifunović, S., Pavlović, S., Borković Mitić, S., Jovanović, L., Ristić, N., Marina, L., Ajdžanović, V., & Filipović, B. (2023). Differences in Cholesterol Metabolism, Hepato-Intestinal Aging, and Hepatic Endocrine Milieu in Rats as Affected by the Sex and Age. *International journal of molecular sciences*, 24(16), 12624. <https://doi.org/10.3390/ijms241612624>
3. **Šošić-Jurjević, B.**, Lütjohann, D., Renko, K., Filipović, B., Radulović, N., Ajdžanović, V., Trifunović, S., Nestorović, N., Živanović, J., Manojlović Stojanoski, M., Köhrle, J., & Milošević, V. (2019). The isoflavones genistein and daidzein increase hepatic concentration of thyroid hormones and affect cholesterol metabolism in middle-aged male rats. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 190, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.03.009>
4. **Šošić-Jurjević, B.**, Lütjohann, D., Jarić, I., Miler, M., Vojnović Milutinović, D., Filipović, B., Ajdžanović, V., Renko, K., Wirth, E. K., Janković, S., Köhrle, J., & Milošević, V. (2017). Effects of age and soybean isoflavones on hepatic cholesterol metabolism and thyroid hormone availability in acyclic female rats. *Experimental gerontology*, 92, 74–81. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.03.016>
5. Miler, M., Živanović, J., Ajdžanović, V., Orešćanin-Dušiћ, Z., Milenković, D., Konić-Ristić, A., Blagojević, D., Milošević, V., & **Šošić-Jurjević, B.** (2016). Citrus flavanones naringenin and hesperetin improve antioxidant status and membrane lipid compositions in the liver of old-aged Wistar rats. *Experimental gerontology*, 84, 49–60. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.08.014>

Б:

Име и презиме ментора: **др Небојша Јаснић,**

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

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Tijana Srdic, Siniša Đurašević, Iva Lakic, Aleksandra Ružicic, Predrag Vujovic, Tanja Jevdjovic, Tamara Dakic, Jelena Đordjevic, Tomislav Tosti, Sofija Glumac, Zoran Todorovic and **Nebojša Jasnic**, From Molecular Mechanisms to Clinical Therapy: Understanding Sepsis-Induced Multiple Organ Dysfunction (2024) International Journal of Molecular Sciences, 25, 7770. <https://doi.org/10.3390/ijms25147770>
2. Siniša Đurašević, Gorana Nikolić, Ana Todorović, Dunja Drakulić, Snežana Pejić, Vesna Martinović, Dragana Mitić-Ćulafić, Dragana Milić, Tatjana J. Kop, **Nebojša Jasnić**, Jelena Đorđević, Zoran Todorović. Effects of fullerene C60 supplementation on gut microbiota and glucose and lipid homeostasis in rats. Food and Chemical Toxicology 140 (2020) 111302.
3. Ana M. Micov, Maja A. Tomić, Marija B. Todorović, Milja J. Vuković, Uroš B. Pecikoza, **Nebojsa I. Jasnic**, Jelena D. Djordjevic, Radica M. Stepanović-Petrović. Vortioxetine reduces pain hypersensitivity and associated depression-like behavior in mice with oxaliplatin-induced neuropathy. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109975>.
4. Aleksandra Stolic Jovanovic, Vanja M. Tadic, Milica Martinovic, Ana Žugic, Ivana Nešic, Stevan Blagojevic, **Nebojša Jasnic** and Tomislav Tosti. Liposomal Encapsulation of Ascorbyl Palmitate: Influence on Skin Performance (2024) Pharmaceutics 16, 962. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16070962>.
5. Tamara Dakic, Tanja Jevdjovic, Iva Lakic, Aleksandra Ruzicic, **Nebojsa Jasnic**, Sinisa Djurasevic, Jelena Djordjevic, Predrag Vujovic. The Expression of Insulin in the Central Nervous System: What Have We Learned So Far? International Journal of Molecular Sciences, <https://doi.org/10.3390/ijms24076586>, 2023.

Обавештамо вас да је Наставно-научно веће Универзитета у Београду-Биолошког факултета, на седници одржаној 14. 9. 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

50/174 - 14. 9. 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 Х редовној седници одржаној 14. 9. 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:

Драгани Д. Влаховић, мастер биолог, студијског програма докторских студија:
Молекуларна биологија, модул: Анимална и хумана физиологија, под називом:

„Утицај лираглутида и физичког вежбања на морфофункционалне и метаболичке параметре панкреаса, јетре и скелетних мишића мужјака пацова у средњем добу”

За ментора се одређује:

1. др Бранка Шошић-Јурјевић, научни саветник, Универзитет у Београду – Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Институт од националног значаја за Републику Србију,
2. др Небојша Јаснић, ванредни 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 IX редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду одржаној 15. 7. 2026. године, одређени смо у Комисију за оцену испуњености услова и научне заснованости предложене теме за израду докторске дисертације **Драгане Д. Влаховић**, под насловом: „Утицај лираглутида и тренинга снаге и издржљивости на морфофункционалне и метаболичке параметре панкреаса, јетре и скелетних мишића пацова у средњем добу”.

На основу поднете документације и увида у досадашњи рад **Драгане Д. Влаховић**, Комисија подноси Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографија:

Општи подаци:

Име, средње слово и презиме: **Драгана Д. Влаховић**

Датум и место рођења: 15. 7. 1998. Београд, Република Србија

Образовање:

2023- Докторске академске студије, студијски програм Молекуларна биологија и физиологија, модул Физиологија, подмодул Анимална и хумана физиологија, Биолошки факултет Универзитета у Београду

2023. Мастер биолог, студијски програм Биологија, модул Експериментална физиологија животиња и човека, Биолошки факултет Универзитета у Београду

2022. Дипломирани биолог, Универзитета у Београду – Биолошки факултет

Запослење:

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

Курсеви:

2025. Радионица из биоинформатике *Single-cell data analysis for biologists*, са применом програмског језика R, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“

2024. Радионица *The First Training in Analytical Methods for Mass Spectrometry-based Lipidomics*, STRIMHealth Twinning пројекат, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, 30. септембар – 3. октобар 2024. године

Пројекти:

/

Чланство у научним друштвима:

2023- Европско друштво за ендокринологију (енг. *European Society of Endocrinology*, ESE)

Страни језици:

Енглески језик – напредни ниво

Француски језик – основни ниво

Посебне активности и награде:

2026. Изабрана за учешће у програму *EYES Advanced Research Observership Programme (AdROP)* Европског удружења младих ендокринолога (EYES), уз доделу стипендије за реализацију тромесечног истраживачког боравка у европској научноистраживачкој институцији

2026. Члан локалног организационог одбора 13. годишњег састанка младих ендокринолога и научника Европског удружења за ендокринологију (енг. *13th ESE Young Endocrinologists and Scientists (EYES) Annual Meeting*), Београд, Република Србија.

2025. Добитник стипендије за Летњу школу ендокринологије (енг. *ESE Summer School*), организовану од стране Европског удружења за ендокринологију, Инзбрук, Аустрија.

2025. Члан организационог одбора Првог годишњег састанка удружења Српски млади ендокринолози (енг. *Serbian Young Endocrinologists and Scientists (SENSE) Annual Meeting*), Београд, Република Србија.

2024. Добитник стипендије за Летњу школу ендокринологије (енг. *ESE Summer School*), организовану од стране Европског удружења за ендокринологију, Инзбрук, Аустрија.

2024. Члан организационог одбора IV регионалног симпозијума младих ендокринолога (енг. *4th Regional Symposium of Young Endocrinologists – 4RSYE*), Београд, Република Србија.

Б) Библиографија:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. Šošić-Jurjević, B., Borković-Mitić, S., Pavlović, S., Vlahović, D., Miler, M., Cesar, T., Ajdžanović, V., Milenković, D., Stellaard, F., Trifunović, S., Filipović, B., & Lütjohann, D. (2024). Lemon Flavonoid Extract Eriomin Improves Pro/Antioxidant Status and Interferes with Cholesterol Metabolism without Affecting Serum Cholesterol Levels in Aged Rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(10), 5221. <https://doi.org/10.3390/ijms25105221> (M21)

*** Наведен рад који је заједнички за кандидаткињу Драгану Влаховић и ментора Бранку Шошић-Јурјевић, није рад који је произашао из тезе.**

Б2. Радови у часописима домаћег значаја

/

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја штампана у целости

/

Б4. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја штампана у изводу

1. Vlahović, D., Trifunović, S., Gizdović, I., Filipović, B., Borković, S., Pavlović, S., Ristić, N., Ajdžanović, V., Marina, Lj., & Šošić-Jurjević, B. (2025). Effects of liraglutide and exercise on liver function in middle-aged rats. *European Journal of Endocrinology*, 193. Proceedings of the 12th ESE Young Endocrinologists and Scientists (EYES) Meeting, Milan, Italy. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf168.049> (M34)
2. Gizdović, I., Šošić-Jurjević, B., Vlahović, D., Filipović, B., Ristić, N., Ajdžanović, V., Marina, Lj., & Trifunović, S. (2025). Liraglutide and strength-endurance training as modulators of the stress axis in middle-aged female rats. *European Journal of Endocrinology*, 193. Proceedings of the 12th ESE Young Endocrinologists and Scientists (EYES) Meeting, Milan, Italy. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf168.063> (M34)
3. Šošić-Jurjević, B., Trifunović, S., Vlahović, D., Gizdović, I., Ristić, N., Marina, Lj., & Filipović, B. (2024). Strength-endurance training and liraglutide treatment: Impact on metabolic parameters in middle-aged ovariectomized female rats. *Endocrine Abstracts*, 99, P56. Proceedings of the 26th European Congress of Endocrinology (ECE 2024), Stockholm, Sweden. <https://doi.org/10.1530/endoabs.99.P56> (M34)

Б5. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

/

В. Тема докторске дисертације:

Измењени наслов дисертације:

„Утицај лираглутида и физичког вежбања на морфофункционалне и метаболичке параметре панкреаса, јетре и скелетних мишића мужјака пацова у средњем добу”

Полазне основе:

Старење представља сложен биолошки процес праћен постепеним хормонским и метаболичким променама, које обухватају нарушавање регулације метаболизма глукозе и липида, измене телесног састава и повећан ризик за развој метаболичких болести (1). Код мушког пола ове промене прати постепено смањење концентрације тестостерона и хормона раста, као и учестали поремећаји функције штитасте жлезде, што доприноси повећању висцералног масног ткива, губитку мишићне масе и нарушавању метаболичке хомеостазе (2).

Јетра има централну улогу у одржавању енергетске хомеостазе и регулацији метаболизма угљених хидрата и липида. Са старењем у јетри долази до повећаног оксидативног стреса, генетичких и епигенетичких оштећења, губитка протеостазе и смањења регенеративног капацитета, што може допринети постепеном нарушавању њене функције (3). Истовремено, старење представља значајан фактор ризика за развој инсулинске резистенције и нарушавање функције ендокриног панкреаса, укључујући промене у функцији β -ћелија Лангерхансових острваца (4).

Током старења долази и до постепеног губитка мишићне масе, снаге и функције, односно развоја саркопеније. Развоју ових промена доприносе инсулинска и анаболичка резистенција, које нарушавају равнотежу између синтезе и разградње мишићних протеина (5). На структурном нивоу долази до смањења дијаметра мишићних влакана, при чему су брзоконтрахујућа мишићна влакна подложнија атрофији у односу на спороконтрахујућа влакна (6).

Глукагону сличан пептид-1 (енг. *glucagon-like peptide-1*, *GLP-1*) је инкретински хормон који, делујући преко свог рецептора (енг. *glucagon-like peptide-1 receptor*, *GLP-1R*), учествује у регулацији гликемије стимулisaњем секреције инсулина и инхибицијом лучења глукагона, а истовремено учествује и у регулацији апетита (7). Агонисти *GLP-1R*, међу којима је и лираглутид, првобитно су развијени за лечење дијабетеса типа 2 и гојазности, док савремена истраживања указују и на њихове шире ефекте на метаболизам и функцију различитих органских система (8). Истовремено, посебно код старије

популације, значајно је размотрити њихов утицај на скелетне мишиће и могућност очувања мишићне масе током смањења телесне масе (9).

Физичко вежбање представља један од основних нефармаколошких приступа очувању метаболичког здравља и функционалног капацитета током старења. У анималним моделима, успон уз мердевине под нагибом и прогресивним оптерећењем представља установљен модел физичког вежбања који обухвата компоненте снаге и издржљивости и омогућава испитивање физиолошких и метаболичких адаптација на физичко оптерећење (10).

Предмет докторске дисертације

Предмет ове докторске дисертације су физиолошки и метаболички ефекти субмаксималне дозе лираглутида, агонисте рецептора глукагону сличног пептида-1 (GLP-1RA), примењеног самостално и у комбинацији са физичким вежбањем, на енергетску хомеостазу, функцију и хистолошке карактеристике ендокриног панкреаса, јетре и скелетних мишића средовечних мужјака пацова соја Wistar.

У фокусу истраживања је период средњег животног доба као потенцијално важан временски оквир за рану превенцију метаболичке дисфункције при чему се ефекти третмана сагледавају кроз промене телесног састава, регулације гликемије и липидног статуса, оксидативног статуса и редокс равнотеже јетре, експресије гена укључених у метаболизам липида и хормонску сигнализацију, као и кроз функционални и бихевиорални капацитет животиња. Посебна пажња посвећена је испитивању потенцијалног синергистичког дејства лираглутида и физичког вежбања у односу на појединачне интервенције, са циљем процене безбедности и ефикасности оваквог приступа у контексту успоравања метаболичког и функционалног старења.

Научни циљ истраживања

Полазна хипотеза предложене докторске дисертације је да ће комбинована примена лираглутида и физичког вежбања довести до повољније метаболичке адаптације од појединачних интервенција, уз смањење висцералне адипозности и побољшање метаболичке и функционалне хомеостазе, без нарушавања морфофункционалног интегритета јетре и скелетних мишића.

У складу са постављеном хипотезом, дефинисани су следећи циљеви, усмерени на испитивање утицаја лираглутида и физичког вежбања на:

- унос хране, прираст телесне масе и масу висцералних депоа белог масног ткива,

скелетних мишића и јетре;

- функционални капацитет животиња за извођење физичког вежбања;
- морфофункционалне карактеристике ендокриног панкреаса, укључујући експресију GLP-1 рецептора у β -ћелијама Лангерхансових острваца;
- системске параметре регулације глукозе и липидног статуса, укључујући концентрације глукозе, инсулина, холестерола и триглицерида, као и индексе инсулинске резистенције;
- функцију јетре, анализом активности ензима аланин-аминотрансферазе (ALT) и аспартат-аминотрансферазе (AST) и морфофункционалних карактеристика ткива јетре;
- оксидативни статус јетре одређивањем параметара оксидативног стреса;
- морфолошке карактеристике испитиваних мишића, укључујући површину попречног пресека мишићних влакана, заступљеност спороконтрахујућих (тип I) и брзоконтрахујућих (тип II) мишићних влакана, садржај колагена и заступљеност васкуларних депоа;
- експресију гена укључених у регулацију липидног метаболизма и хормонске сигнализације у јетри;
- функционални капацитет, моторну активност и општу покретљивост животиња, применом теста издржаја на жици, теста отвореног поља и теста уздигнутог крстастог лабиринта.

Материјал и методе који се користе

За потребе експеримента користиће се мужјаци пацова *Wistar* соја старости 16 месеци, насумично распоређени у четири експерименталне групе ($n = 8$): контролна група (К), група третирана лираглутидом (Л), група подвргнута програму физичког вежбања (Е) и комбинована група лираглутид + вежбање (Л+Е). Упоредном анализом младих адултних мужјака пацова старости 3-4 месеца (АК; $n = 8$) и контролне групе у средњем животном добу, биће дефинисан модел раних метаболичких промена и спонтане умерене гојазности.

Контролне групе третираће се физиолошким раствором субкутано (волумен 0,3 ml), док ће се групе лираглутид (Л) и лираглутид + вежбање (Л+Е) субкутано третирати истим волуменом раствора лираглутида (0,186 mg/kg/дан; Saxenda®, Novo Nordisk A/S, Данска) у физиолошком раствору. Дужина третмана лираглутидом износиће укупно 9 недеља (2 недеље адаптације на лираглутид и/или физичко вежбање и 7 недеља третмана финалном

дозом лираглутида и/или физичког везбања).

Период адаптације животиња на лираглутид трајаће 2 недеље, аналогно хуманој примени овог лека. Током овог периода пацови ће бити третирани ниским дозама лираглутида, које ће се на недељном нивоу повећавати за 0,06 mg, при чему ће иницијална доза у првој недељи износити 0,062 mg/kg/дан.

Група „вежбање” (Е) и група „лираглутид + вежбање” (Л+Е) биће подвргнуте комбинованом тренингу снаге са елементима издржљивости, који ће се састојати од успона уз мердевине под нагибом уз оптерећење у виду тегова причвршћених за реп. Експерименталне животиње излагаће се тренингу једном дневно, три пута недељно током 9 недеља. Тренинг ће се спроводити коришћењем мреже постављене под углом од 80° и висине 110 cm, са дефинисаним размаком између газашта (2 cm). Период адаптације пацова на тренинг без оптерећења трајаће две недеље. Од треће недеље експеримента па надаље, тегови ће бити причвршћени за базу репа пацова, уз постепено повећавање оптерећења са 25% на 50% телесне масе. На почетку сваког циклуса пацови ће бити постављани на дно мердевина и, по потреби, мотивисани на пењање благим додиром у бази репа. Период одмора између успешних успона износиће 60 s, а поступак ће се понављати до вољног одустајања животиње од активности, упркос стимулацији (4-5 успона). Мерење уноса хране и телесне масе током трајања експеримента спроводиће се на недељном нивоу. Током сваког тренинга бележиће се функционални капацитет животиња за извођење тренинга снаге и издржљивости. По завршетку експеримента, 24 часа након последњег третмана и/или последње сесије физичког вежбања, животиње ће бити декапитоване, а крв и органи од интереса биће узорковани за даље анализе.

1. Из серума експерименталних група биће одређиване концентрације:

- глукозе, укупног холестерола, триглицерида, липопротеин високе густине (HDL) холестерола, ALT, AST, гама-глутамилтрансферазе (GGT), лактат-дехидрогеназе (LDH), албумина, билирубина, амилазе, липазе, алкалне фосфатазе, калцијума и фосфора – у аутоматском анализатору;
- инсулина – радиоимуноесеј методом (RIA) коришћењем комерцијалног кита;
- остеокалцина – електрохемилуминисцентном имуноесеј методом.

Израчунаваће се индекси инсулинске резистенције HOMA-IR и TyG индекс, а урадиће се и интраперитонеални тест толеранције глукозе (ipGTT) мерењем гликемије у тачкама 0, 15, 30, 60, 90 и 120 минута након примене глукозе (2 g/kg i.p.).

2. Из хомогената јетре биће одређени параметри оксидативног стреса:

- укупни оксидативни статус (TOS) и укупни антиоксидативни статус (TAS) – колориметријским методама коришћењем комерцијалних китова, на основу чега ће бити израчунат индекс оксидативног стреса ($OSI = TOS/TAS \times 100$).

3. Метода квантитативне ланчане реакције полимеразе у реалном времену (qRT-PCR) користиће се за анализу експресије гена у ткиву јетре:

- гена укључених у липогенезу: *Fasn*, *Scd1*, *Srebp-1c*, *Lxra*, *Lxrβ*;
- гена укључених у метаболизам холестерола: *Hmgcr*, *Cyp7a1*, *Cyp27a1*, *Cyp46a1*, *Abcg5*, *Abcg8*;
- гена укључених у хормонску регулацију јетре: *Igf-1*, *Ar*, *Thrb*, *Dio1*, *Nrf2*.

4. Гасна хроматографија са пламено-јонизационим детектором (GC-FID) користиће се за одређивање концентрације холестерола у ткиву јетре, а гасна хроматографија са масеном спектрометријом у режиму селективног мониторинга јона (GC-MS-SIM) за одређивање концентрација оксистерола 27- и 24-хидроксихолестерола.

5. Хистолошка, имунохистохемијска и морфометријска анализа биће спроведена на ткивима јетре, скелетних мишића и панкреаса.

Узорци ткива биће фиксирани, а затим укалупљени у парафин. На ротационом микротому биће исечени пресеци ткива дебљине 5μm а затим ће се на истим примени следећа хистохемијска бојења:

- хематоксилин-еозином (HE) – у циљу процене опште морфологије ткива јетре и Лангерхансових острваца панкреаса.
- PAS методом (периодна киселина-Шифов реагенс) – у циљу одређивања садржаја гликогена у хепатоцитима;
- Пикро-Сиријус црвеним – у циљу процене депозиције колагена и степена фиброзе јетре;
- Масон трихроматско бојење – у циљу анализе површине и дијаметара мишићних влакана, депозиције колагена и васкуларизације.

Имунохистохемијском методом, применом рекомбинантног моноклонског анти-GLP1R антитела и biotin-avidin детекционог система, биће одређена експресија GLP-1R у Лангерхансовим острвцима панкреаса. Квантификација DAB сигнала биће извршена у

програму ImageJ/Fiji коришћењем IHC Profiler plugin-a.

Имунофлуоресцентном методом, применом антитела специфичних за споре и брзе изоформе миозинског тешког ланца (MyHC), биће обележена спора и брза мишићна влакна скелетних мишића.

Морфометријска анализа јетре и панкреаса биће спроведена на 3–5 насумично одабраних пресека по животињи коришћењем CAST стереолошког софтвера. Одређиваће се:

- укупна површина Лангерхансових острваца, изражена као проценат укупне површине панкреаса;
- волуменска густина PAS-позитивних хепатоцита;
- волуменска густина колагених влакана у јетри и скелетним мишићима.

Морфометријска анализа скелетних мишића биће спроведена на дигиталним микрофотографијама попречних пресека мишићног ткива коришћењем софтвера ImageJ (NIH, USA). Одређиваће се:

- површина попречног пресека мишићних влакана;
- минимални Феретов пречник мишићних влакана;
- заступљеност спороконтрахујућих (тип I) и бзоконтрахујућих (тип II) мишићних влакана.

Очекивани резултати и научни допринос

Очекује се да ће примена субмаксималне дозе лираглутида, појединачно и у комбинацији са физичким вежбањем, довести до повољних метаболичких и функционалних промена у средњем животном добу, са израженијим ефектима комбиноване интервенције. Очекују се:

- смањење телесне масе и висцералне адипозности, уз повољне промене системских биохемијских параметара метаболичког статуса;
- повољне промене хистоморфометријских и биохемијских параметара јетре, уз промене у експресији гена укључених у регулацију липидног метаболизма;
- повољна модификација морфофункционалних карактеристика ендокриног

панкреаса;

- очување хистолошких карактеристика и организације мишићних влакана, укључујући заступљеност брзих (тип II) и спорих влакана (тип I), уз очување мишићне функције и функционалног капацитета.

Научни допринос ове докторске дисертације огледава се у унапређењу разумевања о метаболичким и функционалним променама које прате средње животно доба као рану фазу метаболичког старења, пре развоја израженије метаболичке дисфункције, као и о могућностима њиховог модификовања и успоравања даље прогресије применом фармаколошких и физичких интервенција. Посебан допринос представљаће испитивање потенцијала субмаксималне дозе лираглутида, примењене појединачно и у комбинацији са физичким вежбањем, са циљем да се утврди да ли физичко вежбање може да појача или допуни метаболичке ефекте лираглутида (и обрнуто), уз очување мишићне масе и функционалног капацитета у овом моделу.

Значај овог истраживања утемељен је и у интегративном приступу, који омогућава истовремено сагледавање метаболичког одговора на нивоу више међусобно повезаних органа и система – ендокриног панкреаса, јетре и скелетних мишића – уз повезивање ових промена са системским показатељима метаболичког статуса и функционалним капацитетом и перформанскама животиња.

Резултати ће представљати експерименталну основу за даља истраживања молекуларних механизма међуорганске метаболичке комуникације и њихове модулације фармаколошким и животним интервенцијама, укључујући примену агониста GLP-1 рецептора и физичко вежбање, у контексту метаболичког старења.

Најважнији литературни подаци који подржавају тему (до 10 референци)

1. Palmer AK, Jensen MD. Metabolic changes in aging humans: current evidence and therapeutic strategies. *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation; 2022. doi:10.1172/JCI158451 PubMed PMID: 35968789.
2. Pataky MW, Young WF, Nair KS. Hormonal and Metabolic Changes of Aging and the Influence of Lifestyle Modifications. *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2021. p. 788–814. doi:10.1016/j.mayocp.2020.07.033 PubMed PMID: 33673927.

3. Bárcena B, Salamanca A, Pintado C, Mazuecos L, Villar M, Moltó E, et al. Aging induces hepatic oxidative stress and nuclear proteomic remodeling in liver from wistar rats. *Antioxidants*. 2021 Oct 1;10(10). doi:10.3390/antiox10101535
4. De Tata V. Age-related impairment of pancreatic beta-cell function: Pathophysiological and cellular mechanisms. *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2014. doi:10.3389/fendo.2014.00138
5. Tezze C, Sandri M, Tessari P. Anabolic Resistance in the Pathogenesis of Sarcopenia in the Elderly: Role of Nutrition and Exercise in Young and Old People. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023. doi:10.3390/nu15184073 PubMed PMID: 37764858.
6. Miljkovic N, Lim JY, Miljkovic I, Frontera WR. Aging of skeletal muscle fibers. *Annals of Rehabilitation Medicine*. Korean Academy of Rehabilitation Medicine; 2015. p. 155–62. doi:10.5535/arm.2015.39.2.155
7. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*. Elsevier GmbH; 2019. p. 72–130. doi:10.1016/j.molmet.2019.09.010 PubMed PMID: 31767182.
8. Zheng Z, Zong Y, Ma Y, Tian Y, Pang Y, Zhang C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2024. doi:10.1038/s41392-024-01931-z PubMed PMID: 39289339.
9. Gurjar AA, Kushwaha S, Chattopadhyay S, Das N, Pal S, China SP, et al. Long acting GLP-1 analog liraglutide ameliorates skeletal muscle atrophy in rodents. *Metabolism*. 2020 Feb 1;103. doi:10.1016/j.metabol.2019.154044 PubMed PMID: 31812628.
10. Ahtiainen JP, Lensu S, Ruotsalainen I, Schumann M, Ihalainen JK, Fachada V, et al. Physiological adaptations to resistance training in rats selectively bred for low and high response to aerobic exercise training. *Exp Physiol*. 2018 Nov 1;103(11):1513–23. doi:10.1113/EP087144 PubMed PMID: 30184287.

Г. Закључак и предлог:

На основу анализе предложене теме кандидаткиње **Драгане Д. Влаховић**, Комисија сматра

да је тема докторске дисертације 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.

Интеграција морфолошких, стереолошких, имунохистохемијских, молекуларних и биохемијских параметара омогућиће свеобухватну процену ефеката лираглутида и физичког вежбања на панкреас, јетру и скелетне мишиће. Очекује се да резултати допринесу бољем разумевању метаболичких и функционалних промена у средњем животном добу и могућности њихове модулације комбинованом применом лираглутида и физичког вежбања.

Имајући у виду наведено, Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Биолошког факултета да прихвати тему докторске дисертације кандидаткиње **Драгане Д. Влаховић**, под измењеним насловом: **„Утицај лираглутида и физичког вежбања на морфофункционалне и метаболичке параметре панкреаса, јетре и скелетних мишића мужјака пацова у средњем добу”** и одобри њену изразу.

За менторе Комисија предлаже др Бранку Шошић-Јурјевић, научног саветника, Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић” – Института од националног значаја за Републику Србију Универзитета у Београду и др Небојшу Јаснића, ванредног професора Универзитета у Београду – Биолошког факултета.

Београд, 14. 8. 2026.

Комисија:

др Бранка Шошић-Јурјевић, научни саветник,
Универзитет у Београду – Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“
Институт од националног значаја за Републику Србију

др Небојша Јаснић, ванредни професор,
Универзитет у Београду – Биолошки факултет

др Светлана Трифуновић, научни саветник,
Универзитет у Београду – Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“
Институт од националног значаја за Републику Србију



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ПОЉОПРИВРЕДЕ,
ШУМАРСТВА И ВОДОПРИВРЕДЕ
-УПРАВА ЗА ВЕТЕРИНУ-

Број: 000169446 2024 14841 002 001 000 001

Датум: 30.01.2024. године

Београд

ИНСТИТУТ ЗА БИОЛОШКА ИСТРАЖИВАЊА „СИНИША СТАНКОВИЋ“ БЕОГРАД			
Примљено	12.02.2024.		
Орг. јед.	Број	Листа	Бројак
01	236		

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 23. 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: 119-01-16/32/2022-09 од 20.12.2022. године, Државни секретар, Душанка Голубовић, 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:

"Утицај лираглутида и физичког вежбања на метаболички статус, ендокрини и коштано-мишићни систем пацова у касном средњем добу: полни диморфизам".

Образложење

Институт за биолошка истраживања "Синиша Станковић", ул. Булевар Деспота Стефана 142, Београд, обратио се овом министарству дана 29.01.2024. године, захтевом за издавање Решења о одобрењу спровођења огледа на животињама под називом: "Утицај лираглутида и физичког вежбања на метаболички статус, ендокрини и коштано-мишићни систем пацова у касном средњем добу: полни диморфизам".

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).

Поука 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.

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

ДРЖАВНИ СЕКРЕТАР



Душанка Голубовић

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