

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На *X* редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 05.09.2016. године, прихваћен је извештај ментора проф. др Гордане Матић и др Јелене Несторов, о урађеној докторској дисертацији Алхади Мохамед Али Глбан-а, асистента на Пољопривредном факултету, Al-Jabal Al-Gharbi University, Gharyan, Libya, под насловом “Експресија и активност ензима антиоксидативне заштите у јетри мужјака и женки пацова након исхране обогаћене фруктозом” (*eng. Expression and activity of antioxidant enzymes in the liver of male and female fructose-fed rats*), и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу проф. др Гордана Матић, редовни професор, Биолошки факултет, Универзитет у Београду; научни саветник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитета у Београду;

др Јелена Несторов, научни сарадник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитета у Београду; др Михајло Спасић, научни саветник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитета у Београду.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидата и Већу подноси следећи

### ИЗВЕШТАЈ

#### Општи подаци о докторској дисертацији:

Докторска дисертација Алхади М. Глбан-а под насловом “Експресија и активност ензима антиоксидативне заштите у јетри мужјака и женки пацова након исхране обогаћене фруктозом” (*eng. Expression and activity of antioxidant enzymes in the liver of male and female fructose-fed rats*), написана је на енглеском језику, на 101 страни, и подељена у 7 поглавља: **Увод** (20 страна), **Циљ рада** (3 стране), **Материјал и методе** (9 страна), **Резултати** (25 страна), **Дискусија** (18 страна), **Закључци** (3 стране) и **Литература** (17 страна). Рад садржи 161 литературни цитат, 19 слика, 10 табела, списак скраћеница, садржај и сажетке на српском и енглеском језику. Након списка литературе, наведена је биографија кандидата а потом и потписана изјава о ауторству, потписана изјава да су обе верзије, штампана и електронска, истоветне, и на крају потписана изјава којом се овлашћује Универзитетска библиотека „Светозар Марковић“ да дисертацију чува у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду (6 страна).

## Анализа докторске дисертације:

**Увод** докторске дисертације садржи два поглавља од којих се прво односи на фруктозу а друго на оксидативни стрес и систем антиоксидативне заштите. У уводу је дат сажет приказ досадашњих сазнања из литературе која су непосредно везана за предмет дисертације. У поглављу "Фруктоза" описане су физичке и хемијске особине овог простог шећера, заступљеност фруктозе у свакодневной исхрани, метаболизам фруктозе у јетри и метаболичка обољења која су повезана са прекомерним уносом фруктозе, као и полне разлике у преваленци метаболичких поремећаја. У оквиру поглавља „Оксидативни стрес и систем антиоксидативне заштите“ описане су реактивне кисеоничне врсте, појам оксидативног стреса, компоненте система антиоксидативне заштите са детаљнијим приказом антиоксидативних ензима, као и веза оксидативног стреса и развоја метаболичког синдрома.

У делу **Циљ рада** наведени су научни циљеви докторске дисертације. Циљ ове докторске дисертације је био да се испита да ли исхрана богата фруктозом индукује оксидативни стрес у јетри и на тај начин доприноси погоршању метаболичких поремећаја на полно специфичан начин. Испитивањима везе између поремећаја функције ензима антиоксидативне заштите и појаве метаболичких поремећаја претходила је детаљна анализа физиолошких и биохемијских промена код мужјака и женки пацова подвргнутих умерено- и високо-фруктозној исхрани током периода од одвајања од мајке до полне зрелости.

У поглављу **Материјал и методе** наведене су хемикалије и апаратуре које су коришћене у раду, описан је третман животиња (пацова *Wistar* соја) и експерименталне групе, као и све експерименталне методе и начин обраде резултата. Детаљно је објашњен промењен режим исхране који је трајао 9 недеља, почев од 21. дана старости. На једној групи животиња примењена је умерено-фруктозна исхрана која подразумева стандардну лабораторијску храну *ad libitum* и 10% раствор фруктозе уместо пијаће воде, а на другој, високо-фруктозна исхрана која подразумева стандардну лабораторијску храну *ad libitum* и 60% раствор фруктозе уз воду за пиће. Контролна група животиња добијала је стандардну лабораторијску храну *ad libitum* и воду за пиће.

У Поглављу **Резултати** изложени су резултати анализе утицаја исхране обогаћене фруктозом на физиолошке, биохемијске и хормонске параметре код мужјака и женки пацова, као и резултати који се односе на ефекте промењеног режима исхране на активност и експресију ензима антиоксидативне заштите, и на параметре оксидативних оштећења липида и протеина у јетри. Код пацова на умерено-фруктозној исхрани запажено је смањење уноса хране; повећање уноса течности и енергије, и повећање нивоа триглицерида у крви без обзира на пол. Оваква исхрана обогаћена фруктозом није утицала на телесну масу животиња, на ниво инсулина у плазми као и ниво триглицерида у јетри. Резултати су показали да умерено-фруктозна исхрана доводи до повећања индекса адипозности само код женки, и повећања нивоа масних киселина у плазми само код мужјака. Умерено-фруктозна исхрана није довела до појаве оксидативног стреса у јетри експерименталних животиња, без обзира на пол. Активност и ниво антиоксидативних ензима, као и маркера липидне пероксидације и протеинских оштећења нису били

промењени у јетри пацова оба пола. Једини изузетак био је митохондријски ензим СОД2 код мужјака, где је забележено повећање експресије овог ензима.

У даљем раду, високо-фруктозном режиму исхране су били подвргнути само мужјаци пацова будући да су подложнији развоју метаболичких поремећаја повезаних са поремећајем сигналног пута инсулина. Код мужјака подвргнутих високо-фруктозној исхрани забележен је смањен унос хране; повећан унос течности и енергије, и повећан ниво триглицерида у крви. Упркос повећаном енергетском уносу, високо-фруктозна исхрана није утицала на телесну масу животиња. Поред тога, овај режим исхране није утицао на ниво инсулина у плазми, као ни на ниво триглицерида у јетри. Забележен је повећан индекс адипозности који није био праћен променама нивоа масних киселина у крви. Високо-фруктозна исхрана није изазвала оксидативни стрес у јетри експерименталних животиња. Активност и ниво антиоксидативних ензима, као и маркера липидне пероксидације и протеинских оштећења нису били промењени. Једини изузетак био је повећање активности митохондријског ензима СОД2.

У поглављу **Дискусија** дата је упоредна анализа оригиналних резултата ове докторске дисертације и података из литературе, која указује на значај постигнутих резултата. Први део дискусије се односи на анализу запажених полно специфичних метаболичких поремећаја код младих пацова подвргнутих умерено-фруктозној исхрани, а који се могу приписати активацији липолизе у масном ткиву мужјака и липогенезе у масном ткиву женки. У наставку је дато тумачење везе између појаве оксидативног стреса и настанка метаболичких поремећаја изазваних фруктозом. Промењен начин исхране није довео до појаве оксидативног стреса, без обзира на пол. Будући да је код мужјака претходно забележен поремећај у сигналном путу инсулина у јетри, резултати указују да оксидативни стрес није узрочник овог поремећаја, али би могао да утиче на даљи ток болести и допринесе њеном погоршању. Запажен пораст нивоа СОД2 у јетри мужјака пацова је образложен повећаном бета-оксидацијом масних киселина у митохондријама. Запажен пораст нивоа протеина СОД2 али не и активности овог ензима, доведен је у везу са његовим могућим посттранслационим модификацијама. На основу представљених резултата наметнуло се питање: Да ли би унос већих доза фруктозе у раној младости могао да доведе до појаве оксидативног стреса у јетри, и тако допринесе настанку, развоју, и евентуално погоршању метаболичких поремећаја у каснијем периоду живота? Испитивањем утицаја високо-фруктозне исхране на активност и експресију ензима антиоксидативне заштите и параметре оксидативног стреса потврђено је одсуство ефеката фруктозе. Једини изузетак је био поремећај активности СОД2 који би се могао приписати посттранслационој регулацији активности ензима, у одговору на промењен нутритивни статус. Будући да је прекомерна конзумација фруктозе довела до поремећаја у сигналном путу инсулина у јетри мужјака, закључено је да се настанак овог поремећаја не може приписати оксидативном стресу. У последњем делу дискусије разматрани су подаци који се тичу прооксидативних и антиоксидативних својстава фруктозе. Одсуство изражених оксидативних оштећења липида и протеина могло би се приписати антиоксидативним својствима фруктозе и њених фосфорилисаних форми.

У поглављу **Закључци** сажето и јасно су изнети најважнији закључци до којих се дошло анализирањем добијених експерименталних података. Закључци се могу сумирати на следећи начин: Умерено-фруктозна исхрана довела је до полно специфичних метаболичких поремећаја код младих пацова, што је резултат активације липолизе у масном ткиву мужјака и липогенезе у масном ткиву женки. Код свих пацова храњених

фруктозом, без обзира на пол и режим исхране, запажено је смањење уноса хране; повећање уноса течности и енергије, и триглицеридемије; као и непромењена телесна маса, инсулинемија и ниво триглицерида у јетри. Прекомерни унос фруктозе исхраном није изазвао оксидативни стрес у јетри пацова оба пола, али је умерено- и високо-фруктозна исхрана довела до промена у функцији митохондријског ензима СОД2 код мужјака пацова. Оксидативни стрес се, дакле, не може сматрати узрочником поремећаја у сигналном путу инсулина у јетри, изазваних исхраном обгаћеном фруктозом.

У поглављу **Литература** дата је листа коју чини 161 библиографска јединица. Наведене научне публикације се односе на области које су од значаја за урађену дисертацију и цитиране су на начин који објашњава и потврђује добијене резултате.

### **Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:**

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **M21 Glban AM**, Vasiljević A, Veličković N, Nikolić-Kokić A, Blagojević D, Matic G, Nestorov J. The expression and activity of antioxidant enzymes in the liver of rats exposed to high-fructose diet in the period from weaning to adulthood. *Journal of Science of Food and Agriculture* 2015; 95: 2319-2324.
2. **M22 Nestorov J, Glban AM**, Mijušković A, Nikolić-Kokić A, Elaković I, Veličković N, Matic G. Long-term fructose-enriched diet introduced immediately after weaning does not induce oxidative stress in the rat liver. *Nutrition Research* 2014; 34: 646-652.

### **Мишљење и предлог Комисије:**

Докторска дисертација кандидата **Алхади Мохамед Али Глбан-а**, под насловом **“Експресија и активност ензима антиоксидативне заштите у јетри мужјака и женки пацова након исхране обogaћене фруктозом”** (*eng. Expression and activity of antioxidant enzymes in the liver of male and female fructose-fed rats*) представља научни рад са јасно формулисаним циљевима заснованим на добром познавању научне проблематике, са благовремено планираним и успешно реализованим истраживачким поступком чији резултати представљају оригинални научни допринос разумевању односа између исхране богате фруктозом и поремећаја редокс равнотеже, односно разумевању улоге антиоксидативних механизма у патофизиологији метаболичких поремећаја. Поред тога, резултати ове студије доприносе и бољем разумевању полних разлика у подложности метаболичким поремећајима. У изради дисертације **Алхади Мохамед Али Глбан** је показао иницијативу при дефинисању хипотезе и циљева, применио је адекватне експерименталне методе, самостално обрадио резултате и критички их дискутовао.

На основу увида у истраживања и постигнуте резултате, Комисија закључује да су задаци постављени у циљу и програму, који су усвојени приликом прихватања теме за израду докторске дисертације, испуњени и има задовољство да предложи Наставно-научном већу Биолошког факултета, Универзитета у Београду, да прихвати позитивну оцену докторске дисертације Алхади Мохамед Али Глбан-а, под насловом **“Експресија и активност ензима антиоксидативне заштите у јетри мужјака и женки пацова након исхране обогаћене фруктозом”** (*eng. Expression and activity of antioxidant enzymes in the liver of male and female fructose-fed rats*) и омогући кандидату јавну одбрану рада.

#### КОМИСИЈА:

---

Проф. др Гордана Матић, редовни професор  
Биолошког факултета  
Универзитета у Београду

---

др Јелена Несторов, научни сарадник Института за  
биолошка истраживања „Синиша Станковић“  
Универзитета у Београду

---

др Михајло Спасић, научни саветник Института за  
биолошка истраживања „Синиша Станковић“  
Универзитета у Београду

У Београду, 22.09.2016. године.