

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ - БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На IV редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 17.01.2025. године, на основу молбе ментора, др Александре Младеновић, научног саветника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Милице Р. Првуловић**, истраживача сарадника Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду под насловом: **„Утицај режима смањеног уноса хране различитог трајања на понашање и mTOR сигнални пут у кори великог мозга и хипокампусу мужјака и женки *Wistar* пацова током старења“**, у саставу: др Јелена Ђорђевић, редовни професор Биолошког факултета, Универзитета у Београду, др Десанка Милановић, виши научни сарадник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду, и др Смиља Праћер, научни сарадник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Биолошког факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација Милице Р. Првуловић под насловом „Утицај режима смањеног уноса хране различитог трајања на понашање и mTOR сигнални пут у кори великог мозга и хипокампусу мужјака и женки *Wistar* пацова током старења“ урађена је на Одељењу за неуробиологију Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду, у

склопу пројеката финансираних од стране Министарства науке, технолошког развоја и иновација Републике Србије.

Докторска дисертација написана је на српском језику на 156 страна подељених на следећа поглавља: Увод (27 страна), Циљеви (1 страна), Материјал и методе (18 страна), Резултати (63 стране), Дискусија (16 страна), Закључци (2 стране) и Литература (23 стране). Дисертација садржи 39 слика (6 у поглављу Увод, 5 у поглављу Материјал и методе, и 28 у поглављу Резултати), 17 табела (7 у поглављу Материјал и методе, 10 у поглављу Резултати) и 404 цитираних библиографских јединица. Дисертација садржи и уобичајене уводне (непагиниране) елементе са неопходним информацијама о докторској дисертацији: насловну страну на српском и енглеском језику, страну са подацима о ментору, члановима комисије за одбрану докторске дисертације и датумом одбране, страну са информацијама о финансирању, изјаве захвалности, сажетак докторске дисертације на српском и енглеском језику (резиме, кључне речи, научна област и ужа научна област), листу скраћеница и садржај. На крају дисертације су наведени Биографија аутора и 3 прилога (Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације и Изјава о коришћењу).

Анализа докторске дисертације

У уводу докторске дисертације, који је подељен на једанаест потпоглавља, на прегледан начин наведени су литературни подаци важни за разумевање проблематике ове докторске дисертације.

У првој целини дат је преглед најрелевантнијих, као и најновијих научних истраживања о процесу старења. Описане су промене у дужини и квалитету животног века и истакнуто је повећање броја старијих особа у глобалној популацији, као и проблем старосно спрегнутих болести. Описане су кључне биолошке карактеристике старења и растућа потреба за разумевањем механизма старења. Свеобухватан преглед промена у структури и функцији мозга током старења дат је у другој целини, где су изнети подаци о смањењу масе и запремине мозга, променама у васкуларизацији, неуротрансмитерским системима, као и експресији гена синаптичке пластичности. У трећој целини су детаљно размотрене промене понашања током старења, које се односе на моторичке, когнитивне и промене расположења. Описане су промене у меморији које се дешавају током старења, и

дат је преглед најчешће коришћених тестова за процену меморије код лабораторијских животиња, са посебним акцентом на промене у испољавању анксиозног понашања и улогу допаминског система у регулацији истог. У четвртој целини дат је осврт на улогу исхране у развоју и одлагању старосно зависних промена. Описани су режими исхране који се примењују у циљу продужетка здравог животног века: азијска, Окинава, медитеранска и МИНД дијета. Пета целина посвећена је дијеталној рестрикцији (ДР), њеној улози у модулацији процеса старења, нарочито старења мозга. Описан је историјат проучавања ДР као интервенције за одлагање старосно зависних промена и дат преглед постојећих сазнања о ефектима примене ДР на различите органе и системе органа. У засебном потпоглављу истакнути су ефекти које примена ДР испољава на нервни систем утичући на одржавање синаптичке функције, инфламацију, оксидативна оштећења и равнотежу неуротрансмитера. Дат је детаљан преглед података добијених из студија примене ДР на приматима и хуманим субјектима. Посебан део посвећен је алтернативним рестриktivним нутритивним стратегијама, протеинској рестрикцији и интермитентном гладовању чији се ефекти пореде са ефектима ДР. У шестој целини дат је преглед актуелних теорија о механизмима којим ДР мења ток старења и остварује протективна својства, са акцентом на процесе хормезе и аутофагије. Детаљно је објашњен процес аутофагије са истакнутим кључним сигналним путевима и корацима у овом процесу. Приказана је улога инсулинског/ IGF-1, АМПК и mTOR сигналног пута, као и SIRT1 и промене које ДР остварује на нивоу ових сигналних путева. Седма целина бави се организацијом mTOR комплекса, и сигналним путевима mTOR, као једног од кључних циљева истраживања у оквиру ове докторске дисертације. Описана је улога mTOR у регулацији ћелијског раста, метаболизма и хомеостазе, кроз два мултипротеинска комплекса mTORC1 и mTORC2. Размотрени су механизми активације оба комплекса, улога места фосфорилације mTOR протеина у активацији, као и међусобна регулација mTOR комплекса. Детаљно је објашњена улога инсулинске сигнализације и PI3K/Akt сигналног пута, као и нутритивног стреса и АМПК сигналног пута у регулацији mTORC1 и mTORC2, чиме је пружен увид у комплексност mTOR сигнализације. Осма целина бави се улогом mTOR сигналног пута у процесу старења и ефектима које ДР и миметици ДР остварују на дужину животног века и очување физиолошких функција током старења делујући преко mTOR сигналног пута. Описана је улога mTORC1 у активацији процеса аутофагије, очувању протеостазе и

одлагању сенесценције, регулацији оксидативног стреса и имунском одговору. Истакнута је и ткивна специфичност када је реч о старосно зависним променама у активацији mTOR. У овом делу разматра се и улога mTORC2 у посредовању ефекта ДР на продужетак животног века. У деветој целини обрађена је улога mTORC1 сигналног пута у синаптичкој пластичности, когнитивним функцијама и патологији неуродегенеративних болести. Указано је како инхибиција mTORC1 и активација аутофагије чине основу механизма којим ДР испољава протективна својства на когнитивне функције. Сумирани су подаци који указују на улогу mTOR у синаптичкој пластичности регулацијом процеса дуготрајне потенцијације и дуготрајне депресије. Такође је обрађена литература која наводи улогу mTORC1 у развоју патологије неуродегенеративних болести. Кроз примере ефеката активације и инхибиције mTORC1 на когнитивне функције истакнут је значај одржавања оптималног степена активације mTOR. Десета целина посвећена је улози mTORC1 сигналног пута у регулацији анксиозности. Представљени су подаци студија које су указале да ДР и фармаколошке манипулације mTORC1 остварују различита дејства - од анксиолитичких до анксиогених, и да ефекти примењених третмана значајно варирају у зависности од степена инхибиције mTORC1 и старости субјеката. Истакнуто је и да инхибиција mTORC1 може мењати когнитивне и емоционалне функције променом нивоа моноamina у мозгу, између осталог и допамина. Једанаеста целина обрађује питање универзалности протективних ефеката ДР на процес старења али и ризике смањеног уноса нутријената, који могу резултовати губитком мишићне и коштане масе, и утицати на опште здравље. Продискутоване су преклиничке и клиничке студије у циљу свеобухватног сагледавања ефеката различитих степена рестрикције хране, нарочито када су у питању припадници старије популације. Размотрени су бенефити алтернативних рестриктивних приступа за старију популацију и истакнута важност индивидуалног приступа приликом увођења ДР, пре свега код старије популације, али је наглашена и потреба за додатним истраживањима која би потврдила могућност примене ДР као сигурне стратегије не само за продужетак животног века већ и за побољшање здравља и укупног квалитета живота.

Циљеви докторске дисертације су представљени јасно и концизно. Основни циљ ове докторске дисертације било је испитивање и упоређивање ефеката режима дијеталне рестрикције различитог трајања, започетих у различитим периодима живота, на процес

старења мужјака и женки *Wistar* пацова. Ефекти режима дијеталне рестрикције праћени су на нивоу општег стања организма, те проценом моторичких и когнитивних способности, испољавања понашања налик анксиозном, као и на молекулском нивоу, праћењем експресије специфичних молекула, у циљу сагледавања молекулске основе основе уочених промена. У складу са наведеним општим циљем постављени су специфични циљеви истраживања, да се код мужјака и женки *Wistar* пацова испита утицај старења и дијеталне рестрикције различитог почетка и дужине трајања на:

1. преживљавање;
2. унос хране и телесну масу;
3. индекс крхкости;
4. локомоторну и истраживачку активност, као и процес хабитуације;
5. способност формирања краткотрајне и дуготрајне меморије;
6. промене у понашању налик анксиозном;
7. експресију допаминских рецептора D1 и D2, на нивоу иРНК и протеина, у кори великог мозга, средњем мозгу и стријатуму.
8. експресију и степен фосфорилације протеина mTOR сигналног пута (mTOR, Akt и p70 S6K) у кори великог мозга и хипокампусу;

У оквиру поглавља **материјал и методе** наведени су подаци о експерименталним животињама, детаљни експериментални протоколи који су коришћени, хемикалије и уређаји који су примењивани у овој тези. Детаљно су објашњене експерименталне групе и режим гајења и храњења мужјака и женки пацова соја *Wistar* различитих старости. Укратко, животиње су подељене у групе са слободним приступом храни (*Ad libitum*, AL) и групе подвргнуте дијеталној рестрикцији (60% AL количине хране) са раним почетком (РОДР, рано отпочета дијетална рестрикција) и касним почетком (КОДР, касно отпочета дијетална рестрикција). РОДР је уведена у 6 месеци старости и трајала до 18 или 24 месеца старости, док је КОДР уведена или са 15 месеци старости, када је трајала до 18 месеци, или у 21. месецу када је трајала до 24 месеца старости. Животиње AL група су биле старе 6, 18 и 24 месеца. На овај начин, 6 месеци старе животиње служиле су као контрола за процес старења при слободном приступу храни, док су 18-месечне и 24-месечне животиње AL групе биле контролне за животиње РОДР и КОДР група одговарајућих старости, односно коришћене су за процену ефеката ДР.

Најпре су описани примењени тестови понашања: тест отвореног поља, тест препознавања новог предмета, тест светло-тамне кутије и Y лавиринт. Описана је коришћена апаратура и начин извођења сваког теста. Дато је детаљно објашњење избора параметара који су посматрани и мерени у тестовима, као и начин детекције и евалуације промена у понашању на основу изабраних параметара. Мерењем више параметара из теста отвореног поља добијене су информације о способности хабитуације, најједноставнијег облика учења, као и подаци који су заједно са подацима из теста светло-тамне кутије коришћени за процену понашања сличног анксиозном. Тестом у Y лавиринту процењивана је просторна меморија животиња. У циљу процене општег стања животиња одређиван је индекс крхкости (енгл. *frailty index*, FI), анализом 23 специфична параметара.

Описан је експериментални приступ примењен за испитивање експресије гена за допаминске рецепторе D1 и D2. Детаљно су описани хемикалије, протоколи и хемикалије коришћене за изолацију РНК, реверзну транскрипцију и квантитативну ланчану реакцију полимеризације у реалном времену (енгл. *Real time polymerase chain reaction - PCR*).

Дат је детаљан опис испитивања промена у експресији протеина од интереса методом семиквантитативне анализе имуноблотова (енгл. *Western blot*), почев од методе изолације укупних протеина из ткива коре великог мозга, хипокампуса, стријатума и средњег мозга и одређивање њихове концентрације. Детаљно су описани, протоколи, апаратура и хемикалије коришћени за електрофорезу и електротрансфер протеина, имунолошку детекцију и семиквантитативну анализу експресије допаминских рецептора, као и експресије молекула mTOR сигналног пута (mTOR, p-mTOR Ser2448, p-mTOR Ser2481, АКТ, p-АКТ Thr308, p-АКТ Ser473, p70 S6K, p-p70 S6K). На крају поглавља материјал и методе описана је статистичка анализа за коју је коришћен GraphPadPrism програм (GraphPad Software, Inc., САД).

Резултати су приказани на јасан и концизан начин. Најпре су представљене промене физиолошких параметара код мужјака и женки *Wistar* пацова током старења. Приказано је како се током старења при AL и ДР режимима мењају енергетски унос и телесна маса мужјака и женки пацова и уочене су полне разлике како у уносу хране током старења, тако и у променама телесне тежине. Такође, представљене су и разлике у одговору на ДР детектоване код мужјака и женки на нивоу анализираних физиолошких параметара. Приказан је проценат преживљавања животиња сваке од група као и време и

узрок смрти. Истакнуто је да је током старења при AL режиму исхране смртност била већа код мужјака него код женки.

У поглављу у ком је представљен индекс крхкости, дат је детаљан преглед животиња и њихових оцена параметара крхкости унутар сваке од експерименталних група за сваки појединачни параметар, као и вредности самог индекса крхкости израчунатог на основу датих оцена. Током старења код оба пола је уочено повећање индекса крхкости, уз извесне полне разлике. Показано је да су РОДР и КОДР побољшале опште стање организма код 18-месечних животиња оба пола што је било документовано смањењем индекса крхкости, док је код 24-месечних уочен протективни ефекат РОДР само код женки.

Резултати теста отвореног поља указали су на већином очувану унутарсесијску и међусесијску хабитуацију свих експерименталних група. Тестом препознавања новог предмета показано је да код мужјака током старења није дошло до погоршања краткотрајне и дуготрајне меморије, али истовремено није уочен бенефит примене ни једног од испитиваних режима исхране. Једина промена постигнута увођењем ДР код старих животиња је детектовано погоршање у тесту дуготрајне меморије код 24-месечних мужјака КОДР групе. Код женки је тестом препознавања новог предмета показано старосно зависно погоршање краткотрајне и дуготрајне меморије. Поред тога, уочен је протективни ефекат ДР који је био лимитиран старошћу женки и дужином трајања ДР. Резултати теста отвореног поља и теста светло-тамне кутије показали су да током старења при слободном приступу храни генерално мужјаци више испољавају понашање налик анксиозном. Оба режима ДР су код мужјака довела до даљег погоршања параметара анксиозности. За разлику од мужјака, код 18-месечних женки су оба режима ДР испољавала анксиолитички ефекат, док се код 24-месечних женки ефекат разликовао, односно РОДР је претежно испољавала протективни, док је КОДР имала негативан ефекат на понашање налик анксиозном. Приказане су промене у експресији D1 и D2 допаминских рецептора у релевантним можданим структурама - кора великог мозга, средњи мозак и стријатум. Током старења је код мужјака уочено повећање експресије обе класе рецептора у кори великог мозга и стријатуму, док је ДР значајно повећавала њихову експресију у стријатуму и средњем мозгу 18-месечних мужјака, а исти тренд је уочен и код 24-месечних мужјака. Код женки се током старења смањивала експресија D1, а повећавала

експресија D2 рецептора у свим испитиваним структурама. Промена експресије допаминских рецептора је била најизраженија у узрасту од 18 месеци, при чему се у стријатуму и средњем мозгу женки експресија D1 рецептора смањивала под дејством ДР, док се експресија D2 рецептора повећавала.

Испитивањем протеинске експресије молекула mTOR сигналног пута уочене су бројне промене у експресији и фосфорилацији протеина од интереса. Током старења је код мужјака махом детектовано повећање фосфорилације испитиваних протеина, док је код женки током старења генерално детектовано смањење фосфорилације испитиваних протеина, са изузетком фосфорилације Akt на позицији Ser473. Међу ефектима ДР истиче се детектована смањена фосфорилација mTOR на Ser2448 и Akt на Thr308 код 18-месечних мужјака РОДР и КОДР група. Насупрот овим променама код 24-месечних мужјака КОДР групе уочена је повећана фосфорилација Akt на Thr308 у хипокампусу, mTOR на Ser2448 у кори великог мозга и хипокампусу и p70 S6K у хипокампусу. Код 18-месечних женки је уочено смањење фосфорилације Akt на Thr308 и mTOR на Ser2448 у кори великог мозга, док је у хипокампусу уочена повећана фосфорилација p70 S6K.

У оквиру **Дискусије** анализирани су резултати докторске дисертације у контексту постојећих научних сазнања и истакнуто је да дијетална рестрикција значајно утиче на степен крхкости, моторичке и когнитивне способности животиња, као и испољавање понашања налик анксиозном. На основу података добијених *Western blot* методом истакнуто је да су ефекти ДР уочени на понашајном нивоу посредовани барем делимично модулацијом mTOR сигналног пута у хипокампусу и кори великог мозга и променама у експресији допаминских рецептора у кори великог мозга, стријатуму и средњем мозгу. Уочени ефекти ДР су се значајно разликовали међу половима, као и у зависности од времена почетка и дужине трајања ДР. Истакнут је негативан ефекат ДР отпочете у касној животној доби, који је уочен код оба пола и сугерисано постојање оптималног временског оквира за увођење ДР у циљу постизања протективних ефеката.

У поглављу **Закључци** кандидаткиња је сумирала најважнија запажања која су произашла из анализе резултата њене докторске дисертације:

1. При слободном приступу храни током старења, женке су имале већи степен преживљавања у односу на мужјаке. Дуготрајна дијета отпочета са 6 месеци смањила је смртност у старосним тачкама од 18 и 24 месеца код оба пола. Краткотрајна дијета је

такође смањила смртност код 18 месеци старих животиња оба пола, док се код 24 месеца старих пацова ефекат КОДР разликовао у зависности од пола: код мужјака је уочена мања смртност у односу на AL контроле, док је код женки уочена већа смртност.

2. Током старења при слободном приступу храни дошло је до повећања уноса хране и значајног повећања телесне масе мужјака, док се код женки унос хране смањивао током старења уз мањи прираст телесне масе. У случају РОДР, код мужјака је уочено смањење телесне масе током прва три месеца након увођења дијете, док је код женки ово смањење било дискретније и најуочљивије у првом месецу. КОДР уведена код 15-месечних животиња довела је до сличног обрасца промена код оба пола. Код 21 месец старих мужјака КОДР групе телесна маса се смањивала током читавог трајања режима, док код женки након губитка тежине у првом месецу није долазило до даљих промена.

3. Током старења је уочено повећање индекса крхкости код животиња оба пола при слободном приступу храни. Код 18 месеци старих животиња оба пола примена ДР је довела до смањења степена крхкости без обзира да ли се радило о КОДР или РОДР. Позитиван ефекат РОДР на степен крхкости био је уочљив и код 24 месеца старих женки, али не и код мужјака. Насупрот РОДР, КОДР отпочета у 21. месецу није умањила степен крхкости пацова оба пола.

4. Коришћењем теста отвореног поља показано је да је неасоцијативна просторна меморија очувана током старења код женки пацова са слободним приступом храни, односно животиње су показивале нормалну хабитуацију.

Нормална хабитуација је била присутна и код 18 и 24 месеца старих женки РОДР група и 18 месеци старих женки КОДР групе. Код животиња код којих је КОДР режим исхране уведен у 21. месецу старости одсуство нормалне хабитуације је указивало на нарушену просторну меморију.

5. Коришћењем теста препознавања новог предмета су уочене значајне полне разлике у процесу формирања краткотрајне и дуготрајне меморије, током старења и под режимима ДР. Док је код женки са слободним приступом храни уочено старосно-зависно погоршање краткотрајне и дуготрајне меморије, код мужјака различитих старосних група није било разлике у препознавању новог предмета.

Такође, код мужјака није детектован значајан утицај ДР на способност препознавања новог предмета. Изузетак су били 24-месечни мужјаци КОДР групе код којих је уочено

погоршање у дуготрајној меморији, а исти ефекат је детектован и код женки исте старости на КОДР режиму. Насупрот томе, у 18. месецу живота је код женки уочен протективан ефекат РОДР и КОДР на краткотрајну и дуготрајну меморију.

6. Код мужјака са слободним приступом храни старење је довело до испољавања понашања налик анксиозном. Дијетална рестрикција, без обзира на време увођења и дужину трајања, је код мужјака довела до даљег погоршања параметара анксиозности оба теста. Код женки, међутим, старење није довело до испољавања понашања налик анксиозном, чак су 24 месеца старе женке AL групе показивале смањен степен анксиозности. Ефекти дијеталне рестрикције на испољавање понашања налик анксиозном су зависили од времена увођења и трајања ДР, будући да је код 18-месечних женки РОДР и КОДР групе и 24-месечних женки РОДР групе понашање налик анксиозном било смањено, а код 24 месеца старих женки КОДР групе повећано.

7. Код AL храњених мужјака је експресија D1 и D2 допаминских рецептора била стабилна или се повећавала током старења у кори великог мозга и стријатуму, а код женки се повећавала само експресија D2R, док је експресија D1R показивала тренд смањења у свим испитиваних структурама.

Дијетална рестрикција је довела до повећања експресије обе класе допаминских рецептора у стријатуму и средњем мозгу 18-месечних мужјака, а исти тренд је уочен и код 24-месечних мужјака. У истим можданим структурама женки исте старости ДР је изазвала тенденцију смањивања експресије D1R у стријатуму и средњем мозгу, а повећања D2R, док је код 24-месечних женки уочено само повећање експресије D2R у кори великог мозга.

8. Током старења је код мужјака махом детектовано повећање фосфорилације испитиваних протеина, док је код женки је током старења генерално детектовано смањење фосфорилације испитиваних протеина, са изузетком Akt Ser473.

Ефекат режима ДР на експресију и фосфорилацију сигналних протеина mTOR пута разликовао се међу половима. Најзначајније промене уочене су код 18 месеци старих мужјака РОДР и КОДР групе, код којих је детектована смањена активација mTOR сигнализације у кори великог мозга и хипокампусу, као и 24-месечних КОДР мужјака код којих се mTOR сигнални пут активирао у обе испитиване структуре. Код 18-месечних

женки РОДР и КОДР групе уочена је смањена активација mTOR сигналне каскаде у кори великог мозга, али не и у хипокампусу.

У поглављу **Литература** је наведено 404 библиографских јединица, абecedним редом, које су на адекватан начин цитиране у тексту докторске дисертације.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Prvulovic, M. R.**, Milanovic, D. J., Vujovic, P. Z., Jovic, M. S., Kanazir, S. D., Todorovic, S. T., & Mladenovic, A. N. (2022). Late-Onset Calorie Restriction Worsens Cognitive Performances and Increases Frailty Level in Female Wistar Rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 77(5), 947-955. doi: 10.1093/gerona/glab353

M21 (IF2022= 5,1)

<https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/77/5/947/6433769?login=true>

2. **Prvulovic, M.**, Todorovic, S., Milanovic, D., Jovic, M., Vujovic, P., Kanazir, S., & Mladenovic, A. (2022). Calorie restriction changes the anxiety-like behaviour of ageing male Wistar rats in an onset- and duration-dependent manner. *Mech Ageing Dev*, 204, 111666. doi: 10.1016/j.mad.2022.111666

M21 (IF2022= 5,3)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0047637422000483>

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја (M34)

1. **Milica Prvulovic**, Smilja Todorovic, Desanka Milanovic, Valentina Simeunovic, Andjela Vukojevic, Srdjan Sokanovic, Milena Jovic, Aleksandra Mladenovic. Differential Impact of Calorie Restriction on Memory and mTOR Signaling in Aging Female Wistar Rats. FENS Forum 2024; 2024 Jun 25-29; Vienna, Austria.
2. **Milica Prvulović**, Smilja Todorović, Desanka Milanović, Valentina Simeunović, Anđela Vukojević, Milena Jović, Srđan Sokanović, Aleksandra Mladenović. Effects of Caloric Restriction on Dopamine Receptor Expression in Aging Female Wistar Rats. Book of abstracts: Belgrade Neuroscience Next Hub 2024 with International Participation; 2024 May 24-25; Belgrade, Serbia pg.32.
3. **Milica Prvulovic**, Smilja Todorovic, Desanka Milanovic, Valentina Simeunovic, Andjela Vukojevic, Srdjan Sokanovic, Milena Jovic, Aleksandra Mladenovic. mTOR signaling pathway changes under the effect of caloric restriction in the cortex of male Wistar rats. 11th IBRO World Congress of Neuroscience IBRO 2023 – Granada, 9-13 September 2023, Spain. Elsevier; 2023. p. S478. (IBRO neuroscience reports; Vol. 15; Suppl. 1).
4. **Milica Prvulovic**, Smilja Todorovic, Desanka Milanovic, Andjela Vukojevic, Valentina Simeunovic, Milena Jovic, Srdjan Sokanovic, Aleksandra Mladenovic. Calorie restriction changes long-term and short-term memory in rats in an onset-, duration- and sex-

dependent manner. Book of abstracts: Joint IUBMB/FEBS Advanced Lecture Course Molecular Targets for Anti-aging Interventions, September 26- October 1, 2022, Spetses Island, Greece pg.42.

5. **Milica Prvulovic**, Smilja Todorovic, Desanka Milanovic, Valentina Simeunovic, Andjela Vukojevic, Milena Jovic, Aleksandra Mladenovic. Early-onset and late-onset calorie restriction differently modulate anxiety-like behavior in aging female Wistar rats. Book of abstracts: FENS Forum 2022, 9-13 July, Paris, France pg.5907, S07-100.
6. **Milica Prvulović**, Smilja Todorović, Selma Kanazir, Aleksandra Mladenović. Frailty index of aging female rats changes under different dietary protocols. Free Radical Research Europe (SFRR-E): Annual Meeting Abstracts: “Redox biology in the 21st century: a new scientific discipline”; 2021 Jun 15-18; Belgrade, Serbia. Elsevier; 2021. p. S96. (Free Radical Biology and Medicine; Vol. 177; Suppl. 1). 10.1016/j.freeradbiomed.2021.08.134

B3. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја (M64)

1. **Milica Prvulovic**, Smilja Todorovic, Valentina Simeunovic, Andjela Vukojevic, Srdjan Sokanovic, Milena Jovic, Desanka Milanovic, Aleksandra Mladenovic. mTORC1 signaling pathway changes under the effect of caloric restriction in the hippocampus of male Wistar rats. Book of abstracts: 8th Congress of Serbian Neuroscience Society, May 31st - June 2nd, 2023, Belgrade, Serbia pg.74
2. **Milica Prvulović**, Kosara Smiljanić, Smilja Todorović, Selma Kanazir, Aleksandra Mladenović Đorđević. The effects of food restriction on anxiety level and dopaminergic system during aging in male Wistar rats. Book of abstracts: Immunology at the confluence of multidisciplinary approaches. Belgrade, Serbia, December 6th-8th, 2019 pg.73

Провера оригиналности докторске дисертације

Докторска дисертација кандидаткиње Милице Р. Првуловић, број индекса Б3012/2018 под насловом „Утицај режима смањеног уноса хране различитог трајања на понашање и mTOR сигнални пут у кори великог мозга и хипокампусу мужјака и женки *Wistar* пацова током старења“ послата је дана 24. 02.2025. године на софтверску проверу обима и садржине подударања текста са другим текстовима који су Универзитетској библиотеци „Светозар Марковић“ доступни за поређење. Извештај о подударности ментор је добио 24. 02. 2025. На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације констатујемо да утврђено подударање текста износи 9 %. Подударност се односи на лична имена, библиографске податке, материјал и методе који су коришћени у дисертацији, претходно публиковане резултате докторанда који су проистекли из ове дисертације, као и претходно публиковане етезе са тематиком старења и дијеталне рестрикције сарадника из лабораторије, што је у складу са чланом 9. Правилника.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидаткиње Милице Р. Првуловић под насловом „Утицај режима смањеног уноса хране различитог трајања на понашање и mTOR сигнални пут у кори великог мозга и хипокампусу мужјака и женки *Wistar* пацова током старења“, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

Након увида у докторску дисертацију Милице Р. Првуловић, као и у научне публикације проистекле из резултата ове докторске дисертације, Комисија закључује да приложена докторска дисертација представља оригинални научни допринос у изучавању утицаја дијеталне рестрикције на преживљавање, крхкост, когнитивне способности и анксиозност, и молекуларне процесе у основи ових промена.

Имајући у виду значај и могући утицај ове истраживачке проблематике на боље разумевање ефеката ДР на ток старосно зависних промена, чему сведоче и два публикована оригинална научна рада са SCI листе и осам саопштења са домаћих и међународних скупова, Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију и са задовољством предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета, Универзитета у Београду да овај извештај прихвати и одобри Милице Р. Првуловић јавну одбрану докторске дисертације под насловом „**Утицај режима смањеног уноса хране различитог трајања на понашање и mTOR сигнални пут у кори великог мозга и хипокампусу мужјака и женки *Wistar* пацова током старења**“.

КОМИСИЈА:

У Београду, 24.02.2025. године

др Јелена Ђорђевић, редовни професор,
Универзитет у Београду - Биолошки факултет

др Десанка Милановић, виши научни сарадник,
Универзитет у Београду - Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“-
Институт од националног значаја за Републику Србију

др Смиља Праћер, научни сарадник,
Универзитет у Београду - Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“-
Институт од националног значаја за Републику Србију