

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ- БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА

На IX редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду-Биолошког факултета, одржаној 15. 07. 2026. године, на основу молбе ментора, др Александре Кораћ, редовног професора Универзитета у Београду-Биолошког факултета и др Бата Кораћа, научног саветника Универзитета у Београду-Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“-Института од националног значаја за Републику Србију, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Ahsein Addloli**, докторанта Универзитета у Београду-Биолошког факултета, под насловом: „**Структурно и редокс ремоделирање јетре и белог масног ткива пацова у хипотироидизму изазваном метимазолом**“, у саставу: др Александра Јанковић, научни саветник, Универзитет у Београду-Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“-Институт од националног значаја за Републику Србију, др Александра Чворо, научни саветник, Универзитет у Београду-Биолошки факултет и др Марија Илић, научни сарадник, Универзитет у Београду-Биолошки факултет.

Комисија је прегледала докторску дисертацију кандидата **Ahseina Addloli** и Наставно-научном већу Универзитета у Београду-Биолошког факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду, на седници одржаној 25. 04. 2024. године, дало је сагласност на одлуку Наставно-научног већа Универзитета у Београду-Биолошког факултета о прихватању теме докторске дисертације **Ahsein Addloli**, под насловом: „Структурно и редокс ремоделирање јетре и белог масног ткива пацова у хипотироидизму изазваном метимазолом“ (02-07 Број: 61206-1441/2-24).

Докторска дисертација **Ahsein Addloli** је оригинално научно истраживање урађено у оквиру Центра за електронску микроскопију Универзитета у Београду-Биолошког факултета и у Одељењу за физиологију Универзитета у Београду-Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“-Института од националног значаја за Републику Србију.

Текст докторске дисертације написан је у складу са Упутством о облику и садржају докторске дисертације која се брани на Универзитету у Београду. Дисертација је написана на енглеском језику, латиничним писмом, и садржи: насловну страну на енглеском и српском језику, страну са подацима о менторима и члановима Комисије за одбрану докторске дисертације, захвалницу, сажетак на енглеском и српском језику, садржај, текст дисертације, литературу, биографију кандидата и три изјаве.

Дисертација садржи 51 страну, 30 слика (седам у поглављу Увод, и 23 у поглављу Резултати), 3 табеле (једну у поглављу Увод, једну у поглављу Материјал и методе и једну у поглављу Резултати), као и 81 литературни навод. Дисертација садржи 8 уводних страна и то: насловну страну на енглеском и српском језику, страну са подацима о менторима и члановима комисије, захвалницу, сажетак на српском и енглеском језику и 2 стране садржаја. Текст докторске дисертације подељен је на следећа поглавља: Увод (6 страна, стр. 1-6), Циљеви (1 страна, стр. 7), Материјал и методи (6 страна, стр. 8-13), Резултати (16 страна, стр. 14-29), Дискусија (3 стране, стр. 30-32), Закључци (1 страна, стр. 33) и Литература (5 страна, стр. 34-38). Након Биографије кандидата (1 страна), приложене изјаве обухватају: Изјаву о ауторству, Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације и Изјаву о коришћењу (4 стране).

Анализа докторске дисертације

Јетра и бело масно ткиво (енг. *Adipose tissue*, АТ) у организму делују удружено у липогено/липолитичкој оси која обезбеђује равнотежу у производњи, дистрибуцији и складиштењу липида. Иако је утицај хипотироидизма на хепатоците и беле адипоците до сада проучаван на метаболичком и физиолошком нивоу, његов утицај на структурно и редокс ремоделирање ових ћелија и припадајућих ткива остају недовољно разјашњени. Такође, у литератури су подаци о утицају хипотироидизма на јетру, али и друге органе контрадикторни, док се о утицају на АТ врло мало зна. Због тога је разумевање молекулских механизма којима хипотироидизам обликује структурни, метаболички и редокс фенотип ових ткива од посебног значаја за свеобухватније сагледавање његових системских ефеката.

Епидемија гојазности у хуманој популацији и са њом повезан метаболички синдром представља горући медицински проблем. С обзиром да су тироидни хормони најтешње повезани са оксидативним и синтетским процесима у липогено/липолитичкој

оси очекује се да њихов недостатак води метаболичкој утишаности ткива. Међутим, остаје неразјашњено да ли се ове метаболичке промене манифестују структурним ремоделирањем на ткивном и ћелијском нивоу, укључујући промене у бројности, организацији и расподели субћелијских органела. Такође, остаје отворено питање: у којој мери хипотироидизам утиче на ензиме антиоксидативне одбране и редокс регулисане процесе структурног ремоделирања јетре и белог масног ткива? Наведена питања представљала су полазиште за дефинисање постављених циљева истраживања, а резултати приказани у овој докторској дисертацији доприносе њиховом разјашњавању и пружају одговоре засноване на експерименталним налазима.

У **Уводу** докторске дисертације, кандидат описује основне структурне одлике јетре, истичући важност препознавања анатомског, хистолошког и метаболичког лобулуса у њеној структури, готово паракристално уређеној у форми хексагона. Затим се фокусира на улогу јетре као метаболичког реостата и великог резервоара липида и гликогена, као и на њену функционалну удруженост са белим масним ткивом у тој улози. Зато кандидат описује бело масно ткиво, различите депое овог ендокриног органа и истиче улогу адипоцита, као релативно једноставно морфолошки организованих ћелија у одржању липидног баланса.

У тој удружености, тироидни хормони управо чине спону која повезује органеле хепатоцита и белих адипоцита. Наиме, ефекат тироидних хормона на метаболизам и енергетски биланс зависи од њиховог утицаја на функцију складиштења липида у јетри и белом масном ткиву. Хипотироидизам, као недостатак тироидних хормона или поремећаја у њиховој активности ремети липидни метаболизам јетре и белог масног ткива.

С обзиром да јетра и масно ткиво чине липогено/липолитичку осу и тиме су главни резервоар липида у организму, а да хипотироидизам ремети њихов функционални баланс, кандидат је поставио основне научне циљеве. Они су били усмерени на расветљавање механизма којима недостатак тироидних хормона утиче на структурно и редокс ремоделирање јетре и белог масног ткива, са посебним освртом на промене у биогенези и организацији субћелијских органела, као и на улогу редокс-зависних механизма у адаптивном ремоделирању ткива и ћелија. У складу са тим, у поглављу **Циљеви**, кандидат је јасно дефинисао циљеве ове докторске дисертације:

- 1. Испитивање утицаја хипотироидизма на структурно и редокс ремоделирање јетре и белог масног ткива;

- 2. Праћење биогенезе органела хепатоцита и адипоцита;
- 3. Испитивање редокс механизма у основи ремоделирања ткива, ћелија и органела.

Поглавље **Материјал и методе** садржи детаљан опис експерименталног модела изазваног хипотироидизма и дизајна студије, као и примењену методологију. Описане су животиње коришћене у експерименту, експерименталне групе и протокол успостављања хипотироидизма. Истраживање је одобрено од стране Управе за ветерину Министарства пољопривреде, шумарства и водопривреде Републике Србије (бр. 323-07-07505/2015-05/4 од 26.11.2015 и бр. 323-07-06857/2011-05 of 17.09.2021), у складу са Националним актом о добробити животиња Републике Србије, и у сагласности са Директивом Европске комисије 2010/63/EУ о заштити животиња које се користе у научне сврхе.

Описани су различити методолошки приступи који су примењени у дисертацији, укључујући методе светлосне и електронске микроскопије, као и специфичне цитохемијске и хистохемијске методе за визуализацију органела; имунохистохемијске методе за одређивање присуства и локализације протеина, конфокална микроскопија за одређивање експресије и локализације протеина од интереса, затим спектрофотометријске методе за одређивање ензимске активности, док је Western blot методом испитивано присуство и релативна количина специфичних протеина. Додатно, примењена је фрактална анализа за квантитативну процену сложености и организације структурних промена у испитиваним ткивима. На самом крају, описане су специфичне методе коришћене у дисертацији за статистичку обраду добијених резултата.

У поглављу **Резултати** кандидат је јасно и прегледно описао главне резултате докторске дисертације, који су представљени композицијама слика које садрже микрографије добијене са пресека ткива и снимане светлосним или трансмисионим електронским микроскопом.

Утврђено је специфично ремоделирање органела у хепатоцитима и реорганизација антиоксидативне одбране. Укупан садржај глутатиона (GSH) и активност глутатион пероксидазе (GSH-Px) и глутатион редуктазе (GR) били су смањени у поређењу са еутироидном контролом након дужег третмана метимазолом, док супероксид дисмутаза (Mn- и CuZnSOD) нису биле промењене третманом било ког трајања. Насупрот томе, активност тиоредоксин редуктазе (TR) је повећана након 7 и

15 дана третмана. Након дужег третмана метимазолом (21 дан) активност глутатион S-трансферазе (GST) је снижена у поређењу са контролом. Уочене промене у системима који производе и уклањају водоник пероксид (SOD, GSH-Px и GR), заједно са сниженом активношћу GST у јетри након дужег третмана метимазолом, указују на специфичну редокс реорганизацију у овом ткиву. Што се тиче белог масног ткива, динамика пероксизома је испитивана након посматрања морфолошких промена поткожног масног ткива (енг. *Subcutaneous AT*, SAT), ретроперитонеалног, мезентеричног и гонадалног депоа висцералног белог масног ткива (енг. *Visceral AT*, VAT; rVAT, mVAT и gVAT). Ово истраживање пружа нове увиде у депо-специфичну и временски зависну динамику пероксизома и везу са липидним метаболизмом у депоима белог масног ткива током хипотироидизма индукованог метимазолом код пацова. Третман метимазолом покреће координисане, али хетерогене одговоре у депоима белог масног ткива који укључују повећање експресије кључних регулатора биогенезе пероксизома - Pex11 β /Pex19 (енг. *Peroxisomal membrane protein 11 beta/Peroxisomal membrane protein 19*) и PPAR α (енг. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha*). Поред тога, електронска микроскопија је открила различито, депо-специфично порекло пероксизома и појаву специфичних пероксизомалних структура познатих као пексоподије. Иако је предложена улога ових јединствених структура сличних пексоподијуму у оксидацији липида, анализа имунолокализације ацил-СоА оксидазе 1 (ACOX1) не подржава њихово директно учешће у β -оксидацији масних киселина. Уместо тога, резултати сугеришу да ове структуре одражавају аберантни метаболизам масних киселина у висцералним адипоцитима, карактеристичан за хипотироидна стања.

У оквиру поглавља **Дискусија**, кандидат је тумачио и дискутовао добијене резултате у светлу веома оскудних, познатих и контрадикторних података о утицају хипотироидизма на ова два органа. Добијени резултати дискутовани су у контексту концепта метаболичке утишаности са једне стране (појава нуклеусних кондензата, повећана бинуклеарност хепатоцита), а са друге стране пластичности органела укључених у липогено/липолитичку осу (удруженост митохондрија, пероксизома, ендоплазминог ретикулума, липидних тела, па чак и нуклеуса) у сврху адаптације на хипотироидизам. Посебно је истакнута депо- и временски зависна биогенеза пероксизома у поткожном и висцералним депоима белог масног ткива.

Дискутована је и по први пут показана и описана структура пексопода у белим адипоцитима које су функцијска форма пероксизома, а на основу резултата имуноцитохемије, којима су функционално ближе окарактерисане, предложена је специфична улога пексопода управо у измењеном липидном статусу у хипотироидизму.

У поглављу **Закључци** кандидат је формулисао следеће главне закључке који произилазе из резултата ове докторске дисертације:

- У хипотироидизму, хепатоцити одржавају своју структуру, али ремоделирају специфична удруживања митохондрија, липидних тела, пероксизома и ендоплазматског ретикулума. Хипотироидизам повећава имунопозитивност нуклеусне каталазе и бинуклеарност у хепатоцитима. Заштита од депоновања липидних тела и стеатозе посредована је биогенезом пероксизома и одржавањем антиоксидативне одбране.

- Истакнута је важност препознавања метаболичког и редокс ткивно-специфичног потписа током примене метимазола и значај потенцијалне антиоксидативне интервенције за ублажавање раних промена у антиоксидативној одбрани специфичних за јетру.

- Иако бело масно ткиво не мења значајно структуру у хипотироидизму, поткожни и висцерални депои АТ реагују на различит начин. Поткожни депо (SAT) показује рано, деобом постојећих пероксизома изазвано повећање популације пероксизома, док висцерални депои (rVAT, gVAT и mVAT) реагују одложено, користећи деобу праћену и *de novo* биогенезом. Ово коинцидира са појавом структура сличних пексоподијуму које инфилтрирају липидна тела у различитим временским тачкама, што истиче различите функцијске разлике пероксизома унутар депоа белог масног ткива током хипотироидизма.

- Откривене варијације у изгледу и формирању пероксизома зависне од депоа и времена могу пружити потенцијално објашњење за специфичне локалне одговоре адипоцита на хипотироидизам. Ова студија проширује тренутна знања откривајући да бело масно ткиво показује различите адаптације ремоделирања пероксизома на хипотироидизам, а не униформан одговор. Идентификовањем структурних и молекулских адаптација пероксизома специфичних за депо, ова студија предлаже нови концептуални модел за тумачење како су метаболички дисбаланси у дисфункцији штитне жлезде повезани са хетерогеношћу адаптивног капацитета депоа масног ткива.

Јетра и бело масно ткиво деле супстрате за метаболизам липида и складиште липиде као резервоар енергије. У условима недостатка тироидних хормона, јетра и бело масно ткиво ремоделирају своје органеле како би спречиле или ублажиле патолошке промене.

У поглављу Литература наведен је укупно 81 извор цитиран АМА (енг. *American Medical Association*) стилем.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Addloli A**, Ilic M, Zakic T, Korac B, Cvoro A, Jankovic A, Korac A. Depot-dependent peroxisome response in the rat white adipose tissue under hypothyroidism. *Eur J Histochem*. 2026;70(3):10.4081/ejh.2026.4574. DOI: [10.4081/ejh.2026.4574](https://doi.org/10.4081/ejh.2026.4574) (M23)
2. **Addloli A**, Korać A, Janković A, Korać B. Alterations of antioxidant defense in rat liver in methimazole-induced hypothyroidism. *Period Biol*. 2024;126(1-2);75-80. [10.18054/pb.v126i1-2.30614](https://doi.org/10.18054/pb.v126i1-2.30614) (M23)

Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Addloli A**, Ilic M, Stojanovic S, Golic I, Cvoro A, Korac A. Hypothyroidism-Driven Emergence of Nuclear Condensate Structures in Rat Hepatocytes. ELMINA, 4th Conference on Electron Microscopy of Nanostructures ELMINA2026, September 7th – 11th, 2026, Belgrade, SERBIA (M34)
2. **Addloli A**, Jankovic A, Aleksic M, Golic I, Korac B, Korac A. Alterations of Antioxidant Defence in the Rat Liver in Methimazole-Induced Hypothyroidism. *Free Rad Biol Med*, 2023, vol. 201, Suppl. 1, str. 48. (M34)

Провера оригиналности докторске дисертације

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, утврђено је подударање текста које износи 0%. Анализом добијеног Извештаја утврђено је да су појединачна подударања са неколико извора у опсегу нижем од 1%. Констатоване подударности произилазе из употребе стандардизоване стручне терминологије, уобичајених скраћеница, као и формалних елемената прописаног формата дисертације. У складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, ментори др Александра Кораћ, редовни професор Универзитета у Београду-Биолошког факултета и др Бато Кораћ, научни саветник Универзитета у Београду-Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“-Института од националног значаја за Републику Србију, закључили су је да извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидата Ahsein Addloli, под насловом: „Структурно и редокс ремоделирање јетре и белог масног ткива пацова у хипотироидизму изазваном метимазолом“, те да се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Мишљење и предлог Комисије

На основу детаљног прегледа докторске дисертације кандидата Ahsein Addloli, под насловом „Структурно и редокс ремоделирање јетре и белог масног ткива пацова у хипотироидизму изазваном метимазолом“, Комисија сматра да је реч о оригиналном научноистраживачком раду у области ћелијске биологије који указује на редокс-метаболичко посредовано ремоделирање органела у циљу адаптације на промене липидног метаболизма у хипотироидизму. На тај начин јетра и бело масно ткиво задржавају кооперацију, али је мењају временски и структурно координисано да би спречили исцрпљивање липидног депоа и даље промене које би одвеле организам у системску метаболичку болест.

На основу прегледа написане докторске дисертације и увида у објављене оригиналне научне радове (два међународна часописа категорије M23), Комисија закључује да су постављени циљеви у оквиру ове докторске дисертације у потпуности испуњени. Стога са задовољством предлажемо Наставно-научном већу Универзитета у Београду-Биолошког факултета да усвоји позитивну оцену докторске дисертације **Ahsein Addloli**, под насловом „Структурно и редокс ремоделирање јетре и белог масног ткива пацова у хипотироидизму изазваном метимазолом“ и упуту Већу области природних наука Универзитета у Београду на сагласност за јавну одбрану докторске дисертације.

У Београду, 07. 08. 2026. године

КОМИСИЈА:

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

др Александра Чворо, научни саветник
Универзитет у Београду-Биолошки факултет

др Марија Илић, научни сарадник
Универзитет у Београду-Биолошки факултет