

**UNIVERZITET U BANJOJ LUCI**  
**FAKULTET:**

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊАЛУЦИ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА

Примљено: 6.3.2023.

Организација: Broj: Прилог: Obrazac 2



Jedan

## **IZVJEŠTAJ**

*o ocjeni podobnosti teme, kandidata i mentora za izradu doktorske disertacije*

### **I PODACI O KOMISIJI**

Organ koji je imenovao komisiju: Naučno-nastavno vijeće medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci na VI redovnoj sjednici

Datum imenovanja komisije: 08.02.2023.g

Broj odluke: 18/3.130 /2023

Sastav komisije:

1. doc. dr Todorović Nevena	docent	Porodična medicine
Prezime i ime	Zvanje	Naučno polje i uža naučna oblast
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci		predsjednik
Ustanova u kojoj je zaposlen/a		Funkcija u komisiji
2. doc. dr Soldat Stanković Valentina	docent	Interne medicine
Prezime i ime	Zvanje	Naučno polje i uža naučna oblast
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci		član
Ustanova u kojoj je zaposlen/a		Funkcija u komisiji
3. doc. dr Ćorić Vesna	docent	Medicinska i klinička biohemija
Prezime i ime	Zvanje	Naučno polje i uža načna oblast
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu		član
Ustanova u kojoj je zaposlen/a		Funkcija u komisiji

## **II PODACI O KANDIDATU**

1. Ime, ime jednog roditelja, prezime: Anastasija / Milorad/ Stokanović
2. Datum rođenja: 04.04.1975 Mjesto i država rođenja: Kula, Republika Srbija

### **II.1 Osnovne studije**

Godina uspisa 1994/95 Godina završetka: 2003 Prosječna ocjena tokom studija: 8.52

Univerzitet: Univerzitet u Banjoj Luci

Fakultet/i: Medicinski fakultet Univeziteta u Banjoj Luci

Studijski program: medicina

Zvanje: doktor medicine

### **II.3 Doktorske studije**

Godinaupisa: 2017

Fakultet/i: Medicinski fakultet

Studijski program: Biomedicinske nauke

Broj ECTS do sada ostvarenih: 360 Prosječna ocjena tokom studija: -

## **III PODACI O MENTORU/KOMENTORA**

Biografija mentora/komentora (do 1000 karaktera):



## **CURRICULUM VITAE**

**Ranko Škrbic, MD; MSci; PhD**  
*Specijalista kliničke farmakologije*

**Lični podaci**

Rođen 10. April. 1961. god. Banja Luka, Bosna i Hercegovina  
oženjen, kćerke: Nina (1989) i Nataša (1994), Marija (2022)

**Nacionalnost**

Srbin, Bosna i Hercegovina

**Adresa**Posao

Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci, 78000 Banja Luka, Save Mrkalja 14, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina  
++ 387-51-216527 faks/tel.  
++ 387-51-216529 tel.  
e-mail: ranko.skrbic@med.unibl.org

Kuća

Petra Kočića 127, 78000 Banja Luka, Republika Srpska,  
Bosna i Hercegovina  
++387-65-011011  
e-mail: ranko.skrbic575@gmail.com

**Obrazovanje**

1981-1986	Medicinski Fakultet, Univerzitet u Banja Luci, BiH, Jugoslavija
1987-1989	Diplomske studije, <u>Doktor medicine</u> Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Zagrebu, Hrvatska
1989-1990	Postdiplomske studije Medicinski fakultet, Šinšu Univerzitet, Matsumoto, Japan; Stipendista japanske vlade, Doktorske studije.
1991	Magistarska teza, Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Zagrebu. <u>Magistar biomedicinskih nauka.</u>
1994	Doktorska disertacija, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. <u>Doktor medicinskih nauka.</u>
1996-1999	Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu, Specijalizacija iz kliničke farmakologije. <u>Specijalista kliničke farmakologije.</u>

**Kratki kursevi i obuka**

1988-1989	Studijski boravak i trening iz eksperimentalne toksikologije. VTI – Vojnotehnički institut, Beograd.
1989	Trening iz eksperimentalnih farmakoloških metoda, HSE, <i>Hugo Sacks Electronics</i> , Freiburg, Njemačka.
1999	Trening iz Farmakoinformatike, <i>Bristol Royal Infirmary</i> , Bristol, Velika Britanija.
2000	Kurs iz farmakoekonomije, <i>London School of Economics (LSE)</i> London, Velika Britanija.
2002	Trening iz zdravstvenog menadžmenta, ( <i>ToT-Training of trainers program</i> ), Institut za zdravstveni menadžment, Banja Luka, u saradnji sa Imperial koledžom iz Londona i Heidelberg univerzitetom.

## Naučni stepeni

- Magistarska teza (MSci, Biologija) Prirodno-matematički fakultet, Univerzitet u Zagrebu, Hrvatska. 1991 godina “**Uticaj endotoksina E. coli na urinarnu ekskreciju kalikreina kod pacova**”
- Doktorska disertacija (PhD, Farmakologija) Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, 1994. “**Prisustvo adrenergičkih, serotoninergičkih, holinergičkih i VIP receptora u lingvalnim arterijama psa i majmuna**”

## Zaposlenja i Profesionalni angažmani

1986-1987	Doktor opšte prakse, Dom zdravlja, Laktaši, Banja Luka.
1987-1991	Asistent pripravnik, Katedra za farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci.
1989-1994	Viši asistent, Katedra za farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci.
1994-2002	Docent, Katedra za farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci.
2002-2009	Vanredni profesor farmakologije, toksikologije i kliničke farmakolofije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci.
2002-2006	Šef katedre za farmakologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci.
2009-sad	Redovni profesor farmakologije, toksikologije i kliničke farmakolofije, Medicinski fakultet, Univerzitet u Banja Luci.
1998-2002	Šef Nacionalnog informacionog centra za lijekove, osnovanog u saradnji sa SZO i EU-ECHO.
1997-1999	Predsjedavajući Komisije za lijekove, Ministarstvo zdravlja Republike Srpske.
1999-2002	Predsjedavajući Komisije za registraciju lijekova Republike Srpske.
1998-1999	EU PHARE, Regionalni koordinator za razvoj farmaceutskog sektora u Bosni i Hercegovini.
1999-2000	UNICEF, Regionalni koordinator za esencijalne lijekove i racionalno korištenje lijekova u Republici Srpskoj (BiH).
2000-2002	EU-PHARE, Regionalni koordinator za reformu zdravstvene zaštite u Bosni i Hercegovini.
2000-2003	Predsjednik Komisije za pozitivnu listu lijekova, Fond zdravstvenog osiguranja Republike Srpske.
2001-2003	Konsultant za izradu standarda za akreditaciju i kliničkih vodiča, <i>EPSILON Research, Development and Consulting, doo, Banja Luka (Basic</i>

	<i>Health Project – Projekat osnovnog zdravstva, Svjetske banke, Akreditacija i osiguranje kvaliteta).</i>
2002-2004	Direktor Instituta za zdravstveni menadžment.
2006-2013	Ministar zdravlja i socijalne zaštite, Vlada Republike Srpske.
2013-2015	Ambasador Bosne i Hercegovine u Srbiji.
2015-2016	Rukovodilac Doktorskih studija, Medicinski fakultet, Univerziteta u Banja Luci.
2016-sad	Dekan Medicinskog fakulteta, Univerzitata u Banja Luci.

### Članstvo u profesionalnim udruženjima

- Član - *Council of European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics* (EACPT) Asocijacija za kliničku farmakologiju i terapeutiku Vijeća Evrope
- Član Odsjeka za toksikologiju Srpskog lekarskog društva
- Član sekcije za kliničku farmakologiju Srpskog lekarskog društva
- Član Udruženja društava kliničke farmakologije sa sekcijama za kliničku farmakologiju i farmakoinformatiku Bosne i Hercegovine
- Član Udruženja kliničkih farmakologa Republike Srpske
- Počasni član Udruženja kardiologa Srbije
- Predsjednik Udruženja za aterosklerozu i kardiovaskularna istraživanja, Banja Luka Republika Srpska, Bosna i Hercegovina
- Član Akademije nauka i umjetnosti Republike Srpske

### Organizacija međunarodnih konferencija

- **6<sup>th</sup> Xenobiotic Metabolism and Toxicity Workshop of Balkan Countries**, Banja Luka, Bosnia & Herzegovina, 16-20 Jun, 2004.
- **The Third Health Ministers' Forum - Health in All Policies in South-eastern Europe: a Shared Goal and Responsibility** ; 13-14 Octobear, 2011, Banja Luka, Republic of Srpska, B&H. Banjalučka Deklaracija je potpisana od strane 10 Ministara zdravlja zemalja Jugoistočne Evrope.
- **International Conference on Medical and Biological Engineering in Bosnia and Herzegovina CMBEBIH** (Međunarodna konferencija o medicinskom i biološkom inženjeringu. Banja Luka), 16.-18. Maj 2019.

•7th Meeting of European Section and 8th Meeting of North American Section of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS) Banja Luka, the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina, 20-23 September 2021

**Učešća na međunarodnim forumima**

- Učešće u radu Skupštine Svjetske zdravstvene organizacije (*World Health Assembly of WHO*), Geneva, 2006-2012.
- Učešće u radu Specijalnog zasjedanja Generalne Skupštine UN-a, New York, 2012.
- Učešće u radu Regionalnog komiteta SZO (*WHO EURO Regional Committees*): Copenhagen, Moscow, Baku, Valletta.
- Učeće u radu Zdravstvene mreže zemalja Jugoistočne Evrope (SEEHN).

**Poznavanje jezika**

- Srpski (maternji jezik)
- Engleski (čitanje, govor, pisanje)

Radovi iz oblasti kojoj pripada prijedlog doktorske disertacije:

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica
1.	Čolić M, Mihajlović D, Bekić M, Marković M, Dragišić B, Tomić S, Miljuš N, Šavikin K, <b>Škrbić R.</b> Imunomodulatory Activity of Punicalagin, Punicalin and Ellagic Acid Differs from the Effect of Pomegranate Peel Extract. <i>Molecules</i> 2022, 27(22), 7871.
2.	Čolić M, Bekić M, Tomić S, Đokić J, Radojević D, Šavikin K, Miljuš N, Marković M, <b>Škrbić R.</b> Imunomoulatory Properties of Pomegranate Peel Extract in a Model of Human Peripheral Blood Mononucelar Cell Culture. <i>Pharmaceuticus</i> 2022, 14(6), 1140.
3.	Surčić R, Travar M, Petković M, Tubić B, Stojiljković MP, Grabež M, Šavikin K, Zdunić G, <b>Škrbić R.</b> Pomegranate peel extract polyphenols attenuate the SARS-COV 2 S-glycoprotein binding ability to ACE2 Receptor: In silico and in vitro studies. <i>Bioorg Chem.</i> 2021;114:105145.
4.	Surčić R, Tubić B, Stojiljković MP, Đurić DM, Travar M, Grabež M, Šavikin K, <b>Škrbić R.</b> Computational study of pomegranate peel extract polyphenols as potential inhibitors of SARS -COV-2 virus internalization. <i>Mol Cell Biochem.</i> 2020 nov 16:1-15.
5.	Grabež M, <b>Škrbić R.</b> , Sojiljković MP, Rudić-Grujić V, Paunović M, Arsić A, Pertović S, Vučić V, Mirjanić-Azarić B, Šavikin K, Menković N, Janković T, Vasiljević N, Beneficial effects of pomegranate peel extract on plasma lipid profile, fatty acids levels and blood pressure in patients with diabetes mellitus type-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>J Funct Foods</i> , December 202, 64

Da li mentor ispunjava uslove?

DA

NE

## IV OCJENA PODOBNOSTI TEME

### IV.1 Formulacija naziva teze (naslova)

**Uticaja polifenola iz ekstrakta kore ploda nara na inflamatorne i parametre oskidativnog stresa kod predgojaznhi i gojaznih osoba sa metaboličkim sindromom**

Naslov teze je podoban?

**DA**

**NE**

### IV.2 Predmet istraživanja

Poslednjih dvadesetak godina, u naučnim i stručnim krugovima sve su više prisutni fitopreparati, čija je upotreba našla mjesto i u konvencionalnoj medicini. Brojne studije su ukazale na važnost polifenola u redukciji oksidativnog stresa i inflamacije, koji se smatraju glavnim činiocima rizika u patogenezi hroničnih degenerativnih oboljenja uključujući kardiovaskularne bolesti (KVB), dijabetes melitus tip 2 (T2DM) i reumatoidni artritis. Uprkos dostupnosti i primjeni različitih terapijskih strategija, incidenca kardiovaskularnih oboljenja je u stalnom porastu. Gojaznost se smatra epidemijском hroničном nezaraznom bolesti. Do 2030. godine ova bolest će pogoditi više od milijardu ljudi na svijetu. Prema IDF (*International Diabetes Federation*) kriterijima prevalenca metaboličkog sindroma u SAD iznosi od 33-39%, dok prevalenca u Evropi varira od 18 do 30 %. U osnovi ovih oboljnja leži hronična inflamacija niskog stepena, oksidativni stres, endotelna inflamacija i ateroskleroza koji dovode do pojave insulinske rezistencije, hipertenzije, poremećaja metabolizma lipida, glukoze i endotelne disfunkcije. Svaki činilac ponaosob predstavlja nezavisan faktor rizika za nastanak KVB, a zajedno imaju kumulativni efekat i mogu biti prediktor nastanka, dijabetes melitusa, koronarne bolesti srca, moždanog udara, kao i periferne bolesti krvnih sudova. Upravo zbog pojave čestih komplikacija ovih bolesti postoji hitna potreba za razvojem efikasne strategije prevencije i smanjenja nastanka komplikacija ovih oboljenja. Gledano kroz odnos cijena/učinak veliki potencijal postoji u pravilno osmišljenim dijetarnim intervencijama posebno ističući značaj ishrane bogate polifenolima.

Predmet istraživanja je podoban?

**DA**

**NE**

### IV.3 Najnovija istraživanja poznavanja predmeta disertacije na osnovu izabrane literature sa spiskom literature

#### Gojaznost

Američko udruženje kliničkih endokrinologa (*engl.American Association of Clinical Endocrinologist-AACE*) definiše gojaznost kao promjenjeno fiziološko i metaboličko stanje, koje ima jasno definisane hormonske, genske i faktore spoljašnjeg uticaja, koje za posljedicu imaju povećan morbiditet i mortalitet (1). Gojaznost je takođe i jedna od najčešćih preventabilnih oboljenja koja povećava rizik za pojavu kardiovaskularnih bolesti, metaboličkog sindroma dijabetes melitus, nealkoholnu bolest jetre, kao i pojavu nekih vrsta karcinoma( 2).

#### Adipokini i faktori inflamacije

Gojaznost se smatra hroničnom inflamacijom masnog tkiva niskog stepena, koja može da dovede do pojave sistemske upale, insulinske rezitencije (IR) kao i do dijabetes melitusa tipa 2 (3). Adipociti najčešće luče adipokine (citokine) ali i druge proinflamatorne faktore, koji ne moraju poticati samo iz adipocita nego i drugih ćelija u upaljenom pretilom masnom tkivu, kao što su monciti i makrofazi (4).

Iz metabolički zdravih adipocita luče se i protivupalni (antiinflamatori) adipokini koji ublažavaju upalne procese u masnom tkivu gojaznih osoba (5). Manji je broj antiinflamatornih adipokina. Jedan od njih je adiponektin koji je i najviše ispitivan. Najčešće proučavani proučavani (proinflamatori) proteini su CRP, citokini IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF $\alpha$ , kao i drugi adipokini koji utiču na na isulinsku sekreciju i rezistenciju, metabolizam glukoze, lipida, na osjećaj za sitost i glad. Tu spadaju, leptin, rezistin, hemerin, omentin, vaspin, apelin, fetuin A, grelin, inhibitor aktivacije plazminogena-1 (PAI-1) i itd (6).

### **Metabolički sindrom**

Metabolički sindrom čini skup višestrukih kardiometaboličkih poremećaja povezanih sa različitim etiološkim faktorima, kao što su ishrana, genetska predispozicija, životne navike, izostanak fizičke aktivnosti. Metabolički sindrom obuhvata izmjenjen metabolizam glukoze i insulina, centralnu (abdominalnu) gojaznost, dislipidemiju i hipertenziju (7).

### **Epidemiologija**

Metabolički sindrom (sindrom X, insulinska rezistencija) je nezarazna hronična bolest, koja nema tačno određenu prevlencu ali drži korak zajedno sa dijabetes meliusom, kardiovaskularnim oboljenjima, moždanim udarom kao i drugim oboljenjima (8). Najveća prevalenca je u urbanim područjima. Metabolički sindrom je zapažen prvo u zapadnim, industrijski razvijenim zemaljama, a razlozi su brza visokokalorijska ishrana i manja fizička aktivnost. U današnje vrijeme to je bolest i srednje razvijenih i slabo razvijenih država (9). Za sada nema tačnih procjena za prevalencu metaboličkog sindroma, ali smatra se da je tri puta češća od dijabetes mellitusa. Procjenjuje se da četvrtina stanovništva, odnosno preko milijardu ljudi u svijetu ima metabolički sindrom (10).

Postoje više definicija za određivanje postojanja metaboličkog sindroma. To su definicije Svjetske zdravstvene organizacije (*World Health Organization; WHO*) iz 1999 godine, definicija metaboličkog sindroma koju je postavila *The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)*, definicija metaboličkog sindroma koju je postavio Nacionalni edukativni program za liječenje holesterola odraslih, panel III (*National Cholesterol Education Program-Third Adult Treatment Panel; NCEP ATP III*) iz 2001 godine i njegova revizija iz 2004 godine, te definicija metaboličkog sindroma koju je definisalo Međunarodno udruženje za dijabetes (*International Diabetes Federation; IDF*) iz 2004 g (11).

Međunarodno udruženje za dijabetes (*International Diabetes Federation; IDF*) definiše metaboličkog sindroma kao prisustvo visceralene gojaznosti prema etničkim grupama za Evropljane (obim struka  $\geq 94$  cm za muškarce i  $\geq 80$  cm za žene) i dva od sledećih navedenih faktora rizika:

- visok nivo triglicerida ( $\geq 1.70$  mmol/l)
- nizak nivo HDL-holesterola ( $<1.03$  mmol/l kod muškarca ili  $<1.29$  mmol/l kod žena)
- visok krvni pritisak  $\geq 130/85$  mmHg (kod poslednja dva mjerena)
- visok nivo glukoze  $\geq 5.6$  mmol

### **Metabolički sindrom i aterogenom dislipidemijom**

Metabolički sindrom je obilježeni i aterogenom dislipidemijom – povećanom koncentracijom triglicerida, smanjenom koncentracijom HDL-holesterolom i povećanom koncentracijom

aterogenih malih gustih LDL-čestica. Postoji mnogo dokaza da je takva aterogena dislipidemija povezana s povećanim rizikom nastanka kardiovaskularnih bolesti, neovisno o tome da li je koncentracija LDL-holesterol povećan ili ne. Potrebno je naglašiti da u tih bolesnika najvažniji i najčešći poremećaj lipida nisu povećane ukupne koncentracije i LDL-holesterola(12). Tipičan poremećaj lipida u njih obilježen je normalnim ili tek umjerenom povećanjim koncentracijama LDL-holesterol, pri čemu se uglavnom radi o cholesterolu u malim, gustim izrazito aterogenim LDL-česticama(13). Glavni je poremećaj lipida u tih bolesnika ipak to što su im povećane koncentracije triglicerida i smanjena zaštitna koncentracija HDL-holesterol (14). Takav se poremećaj koncentracije i odnosa serumskih lipoproteina u zadnje vrijeme sve češće naziva aterogena dislipidemija(15).

Donedavno se u liječenju poremećaja lipida gotovo isključivo vodilo računa o koncentraciji LDL-holesterol, odnosno o broju LDL-čestica, glavnih prenosilaca cholesterola krvju i najvažnijih aterogenih lipoproteinskih čestica. Ipak, treba znati da je za razvoj ateroskleroze i bolesti koje ona uzrokuje, a to su koronarna bolest, infarkt miokarda i ishemijski moždani udar, podjednako važna i kvaliteta LDL-čestica – mogu biti male i guste pa stoga izrazito aterogene ili veće i manje aterogene(16). Naime, brojnim je istraživanjima pokazano da su male guste LDL-čestice povezane s povećanim rizikom od kardiovaskularnih događaja, povišenim rizikom od koronarne bolesti srca i infarkta miokarda(17). Nedavno je dokazano da je upravo količina malih gustih LDL-čestica dobar predskazatelj kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog rizika u bolesnika s metaboličkim sindromom(18).

### **Insulinska rezistencija**

Insulinska rezistencija je stanje u kome ćelije organizma ne reaguju adekvatno na dejstvo insulina, tj. normalna koncentracija insulina proizvodi manji biološki odgovor od optimalnog. Postoje brojni poremećaji koji su međusobno tjesno povezani ili uslovljavaju jedan drugog, preko pozitivne ili negativne povratne sprege, a mogu biti urođeni ili stečeni, tako da je teško reći šta je okidač u nastanku insulinske rezistencije(19).

Može nastati kao posljedica prereceptorskog, receptorskog ili postreceptorskog defekta. Mnogi smatraju da je primarni poremećaj rezistencija na nivou receptora, koja može biti posledica: smanjene senzitivnosti tkiva na insulin ili smanjenog odgovora tkiva na insulin. Ovi poremećaji kao krajnji rezultat imaju smanjenje preuzimanja glukoze u tkiva i razvij hiperglikemije. Sa razvojem hiperglikemije javlja se kompenzatorna hiperinsulinemiju a potom dolazi do iscrpljivanja  $\beta$  ćelija pankreasnih ostrvaca i javlja se hipoinsulinizam tj. prava insulinopenija. Ovo se dešava kao posledica niza poremećaja: 1) pojačano je konzumiranje hrane zbog gubitka inhibitornog signala u hipotalamusu, 2) smanjeno je preuzimanje glukoze od strane mišića i masnog tkiva, i 3) pojačana je produkcija glukoze od strane jetre zbog gubitka inhibitornog dejstva insulina na glikogenolizu i glukoneogenezu, kao i 4) pojačana lipoliza sa porastom koncentracije slobodnih manih kiselina u krvi. Upravo ovaj porast slobodnih masnih kiselina u krvi, zajedno sa porastom koncentracije amino kiselina usled pojačanog katabolizama proteina su glavni supstrat za glukoneogenezu u jetri. Takođe, višak slobodnih masnih kiselina povećava stvaranje triglicerida, fosfolipida i cholesterola u jetri, zbog čega se razvija masna jetra. Ovo dovodi do dalje intolerancije glukoze ili do klinički ispoljenog diabetes melitusa tip 2(20).

Poznavajući učestalost insulinske rezistencije u gojaznih osoba, a nakon otkrića da masno tkivo luči veliku količinu proinflamatornih citokina i adipokina, usledila su ispitivanja uticaja ovih molekula na razvoj insulinske rezistencije. Tako se došlo do saznanja da i citokini i adipokini imaju značajnu, ali različitu ulogu u razvoju insuliinske rezistencije, odnosno da neki imaju pro-hiperglikemijsko, a drugi anti-hiperglikemijsko dejstvo. Takođe je otkiriveno da je visceralno masno tkivo mnogo potentniji izvor ovih proteina nego subkutano masno tkivo zbog čega je obim struka, kao marker visceralne gojaznosti, postao nezaobilazan u proceni insulinske rezistencije. Kada govorimo o opštoj populaciji, prema rezultatima velikih studija, poput *Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)* abdominalna gojaznost je glavna determinanta

insulinske rezistencije, a doprinose još i starost i hipertenzija (21).

### Oksidativni stres

Gojaznost kao i metabolički sindrom su stanja koja se karakterišu kao hronične tihе inflamacije, sa poremećenim vrijednostima pro-i anti-inflamatornih citokina. To su tumorski faktor nekroze (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18), interleukin-10 (IL-10), C-reaktivni protein (CRP) i adipokini (22). U osnovi ova oboljenja leži oksidativni stres. Neravnoteža između oskidanata i antioksidanata je osnovni uzrok njegovog nastajanja. Povećana koncentracija biomarkera oksidacijskog stresa i smanjena koncentracija antioksidativne zaštite koja je izmjerena u krvi kod pacijenata sa metaboličkim sindromom, upućuju na povećanu proizvodnju oksidativnih kiseonikovih i azotnih vrstab (ROS -Reactive Oxygen Species , RNS - Reactive Nitrogen Species). Ovi biomarkeri oksidacijskog stresa irevirzibilno mogu da oksidativno oštete lipide, proteine i nukleinske kiseline i trajno do gubitka funkcije(22).

### Polifenoli iz biljaka kao potencijalni lijekovi

Pored konvencionalnog liječenja u poslednje dve decenije pojavljuje se i termin fitoterapija. Razne vrsta molekula i jedinjenja iz biljaka smatraju se ljekovitim za mnoge vrste bolesti. Jedni od jedinjenja su polifenoli. Identifikovano je oko 8000 različitih polifenola kod biljaka. Polifenoli se mogu podjeliti prema broju fenolnih prstenova, njihove molekularne strukture i na osnova funkcionalnih grupa vezanih za ove prstenove, u dve glavne klase: flavonoidi i neflavonoidi (fenolne kiseline, stilbeni i lignani) (23). Polifenoli su takođe bioaktivni spojevi, biljni sekundarni metaboliti, koji mogu uticati na metaboličke procese i mogu se koristiti kao terapijska i preventivna sredstva protiv bolesti, uključujući upale, oksidativni stres, dislipidemiju, kao i insulinsku rezistenciju (24). Rađene su brojne studije uticaja polifenola iz različitih biljaka na centralnu gojaznost, hiperenziju, dislipidemiju, insulinsku rezistenciju, antioksidativne i antinfiamatorne uticaje kod osoba sa metaboličkim sindromom (25).

### Nar (*Punica Granatum*)

Nar je poznato drevno voće koje potiče iz Irana i Dalekog Istoka, a danas je rasprostranjeno i na području Sredozemlja i Mediterana. Više puta je spominjano kroz razne istorijsko - religijske zapise, a u nekim kulturama se smatra i svetim voćem. Korisito se kao lijek za mnoge bolesti. Svi djelovi nara mogu da se koriste za lijek (lišće, cvijet, sok, pulpa, kora, sjemenke). Najviše studija je posvećeno soku nara. Posjeduju antinfiamatorno, antimikrobno, antiparazitsko, antioksidativno, antikancerogeno svojstvo (26).

Djelovi nara sadrže nekoliko fitobiotika kao što su hidrolizujući tanini (ellagitanin, punicalagin, punicalin i pedunculagin), flavonoidi, antocijanini i drugi fenoli koji su snažni antioksidansi, te otud veliko interesovanje za njihovo kardioprotektivno, antinfiamatorno i antiaterogeno djelovanje. Zbog svih ovih karakteristika nar spada u funkcionalnu hranu (27).

Nedostaci ovih istraživanja su nedovoljno razumjevanje mehanizma djelovanja aktivnih komponenti nara. Postoje uvjerenja da aktivne komponente nara djeluju na slobone radikale, da utiču na aktivnost enzima antiosidativne zaštite, na ekspresiju gena kao i različite signalne puteve u ćeliji (28).

Kora nara predstavlja oko 26% -30 % cijelog ploda. Podaci hemijske analize kore raznih biljaka pokazuju da kora nara sadrži znatno više nivoa fenola i flavonoida od kore drugih biljaka i voćnih kultura koji su odgovorni za  $\alpha$ -inhibiciju glukozidaze i da imaju višu antioksidacijsku aktivnost (29). Li i saradnici su 2005 g. izdvojili antioksidante putem rastvarača etanola, metanola, alkohola i vode i uporedili sa ekstraktom iz pulpe i kore nara (30). Rezultati su pokazali da ekstrakt kore nara ima viši nivo antioksidativne aktivnosti za uklanjanje superoksid anjona, hidroksilnih i peroksilnih radikalala kao i inhibiciju Cu-SO<sub>4</sub> koji indukuje peroksidaciju LDL. Sadržaj ukupnih fenola, flavonoida i proantocijanida je bio viši u ekstraktu kore nara u odnosu na pulpu (30).

### **Elagitanin**

Najraprostranjenija jedinjenja u naru su hidrolizabilni tanini, posebno elagitanini i galotanini. Glavni elagitanini su punikalagin i granatin. Bioaktivnost nara je zasnovana na prisustvu ovih jedinjenja. Oni direktno djeluju sa slobodnim radikalima, utiču na aktinost enzima antioksidativne zaštite, na ekspresiju gena i različite signalne puteve u ćeliji. Punikalagin se sastoji od elaginske i galne kiseline (31). Nakon konzumiranja nara, elagitanini se u crijevnom traktu hidrolizuju do elaginske kiseline (EA). Elaginska kiselina se pod uticajem crijevne flore metaboliše do urolitina (URO). Postoje različiti metabolički fenotipovi urolitina. Metabolički fenotip A sadrži samo urolitin A. Metabolički fenotip B sadrži urolitin A, izourolitin A i/ili urolitin B. Ovaj fenotip prisutan je kod osoba sa hroničnim bolestima kakve su metaboličkim sindromom ili karcinom (32).

Četiri glavne elagitinske grupe dobijene iz ekstrakta kore ploda nara su punikalagin, punikalin, galna i elagna kiselina (33).

Ou i sar. su 2002 g uporedivali antioksidantnu aktivnost između pulpe i kore ploda nara na hidroksilne radikale, te dobili rezultate, da kora ploda nara ima 25 puta veću antioksidativu aktivnost od pulpe, na ovaj slobodni radikal (34).

Hipertenzija je glavni faktor rizika za pojavu kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Hiperenzija ima visoku prevalencu u svijetu, oko 15%, a u narednih petnaest godina se očekuje da čak jedna trećina stanovništva bude bolovala od povišenog pritiska.

Dos Santos i sar. ispitivali su dejstvo ekstrakta kore ploda nara na pacovima, kojima je indukovani visoki krvni pritisak. Dobili su rezultate, da je kod eksperimentalne grupe pacova, koja je dobijala ekstrakt kore ploda nara, u vidu praha kroz hranu, došlo do značajnog pada pritiska, smanjenja koronarne ACE aktivnosti, te pada nivoa superoksidnog anjona u odnosu na kontrolnu grupu (35).

Sprovedena je opsežna analiza sistematskih pregleda i meta-analiza randomizovanih placebo kontrolisanih kliničkih studija, uticaja soka nara, kao izvora bogatog flavonoidim na krvni pritisak ispitanika. Rezultati su pokazali statistički značajno smanjenje oba krvna pritiska (sistolnog i dijastolnog) bez obzira na dužinu uzimanja soka, (duže ili kraće od 12 nedelja). Jedino je bila potrebna veća doza soka od 240 ccm koja je uticala na značajno snižavanje dijastolnog krvnog pritiska. Sok od nara mogao bi se uvrstiti u zdravu hranu (36).

Asgary, Sahebkar i saradnici 2013 godine kroz prospективnu randomizovanu dvostruko slijepu studiju su ispitivali uticaj polifenola iz soka nara, kroz njegovu dvonedeljnju konzumaciju, na krvni pritisak, upalne parametre, lipidni profil seruma i paratmetre endotelne funkcije. U studiju je bio uključen 21 pacijent sa hiperenzijom. Ispitivali su sledeće parametre: serumskе koncentracije lipidnog profila, apolipoproteini A i B, molekuli intracelularne adhezije-1 (ICAM-1), molekuli vaskularne endotelne adhezije-1 (VCAM-1), E-selektin, visoko osetljivi C-reaktivni protein (hs-CRP) i interleukin-6 (IL-6). Rezultati su pokazali da konzumiranje soka nara tokom dve nedelje ima efektivne hipotenzivne efekte i može poboljšati endotelnu funkciju smanjenjem serumskih koncentracija VCAM-1. Ovi rezultati pokazuju da bi sok nara mogao biti kardioprotективni dodatak za osobe sa hipertenzijom (37).

Grabež i sardnici 2020g i 2022 g kroz prospективnu randomizovanu dvostruko slijepu studiju su ispitivali efekte polifenola iz ekstrakta kore ploda nara kod pacijenata oboljelih od dijabetes melitusom tipa 2 koji su koristili metformin u terapiji na kardiometaboličke parametre i parametre oksidativnog stresa. U studiju je bilo uključeno 60 pacijenata podjeljenih u eksperimentalnu i placebo grupu od po 30 učesnika. Istraživanjem je dokazano da korišćenjem dva puta dnevno kapsula ekstrakta kore ploda nara od po 250 mg u trajanju od dva mjeseca kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 dolazi do statistički značajnog pada antropometrijskih parametra (BMI, OS), sistolnog i dijastolnog pritiska, smanjenje HgA1C, LDL, na biomarkere inflamacije hs CRP, TNF alfa, homociteina, IL-6 i na smanjenje parametra oksidativnog stresa TBARS, NO<sub>2</sub>,

O2.Ovi rezultati pokazuju da bi polifenoli iz ekstrakta kore ploda nara imali kardioprotektivni učinak na pacijente oboljele od dijabetes melitusa tipa 2(38).

### Literatura:

1. Manna P, Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord.* 2015; 13 (10): 423–44.
2. Berenbaum F, Eymard F, Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(1):114–8.
3. Daryabor G, Kabelitz D, Kalantar K. An update on immune dysregulation in obesity-related insulin resistance. *Scand J Immunol.* 2019;89 (4): e12747.
4. Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Becerril S, Frühbeck G, Catalán V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *Eur J Clinical Investi.* 2018;98 (9):e12997.
5. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85-97.
6. Rodríguez A, Ezquierro S, Méndez-Giménez L, Becerril S, Frühbeck G. Revisiting the adipocyte: A model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *Am Physiol Endocrinol and Metab.* 2015 ;309(8):E691-714.
7. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2004;53 (8):2087–94.
8. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Vol. 112, *Circulation.* 2005;. 2735–52.
9. Saklayen MG. Hypertension and obesity The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12.
10. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - A new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23 (5), 469–80.
11. Reddy P, Lent-Schochet D, Ramakrishnan N, McLaughlin M, Jialal I. Metabolic syndrome is an inflammatory disorder: A conspiracy between adipose tissue and phagocytes. *Clinica Chimica Acta.* 2019. p. 496, 35–44.
12. Marijan Merkler ZR. The burden of hyperlipidaemia and diabetes in cardiovascular diseasesNo Title. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007;21(2):1–3.
13. . Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. . European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis.* 2007;194(1):1–45.
14. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH WJ, Gamst A CR. No TitleAssociation of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004;109(1):42–6.
15. Merkler M, Reiner Ž. Preporuke hrvatskih stručnih društava o liječenju makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija u bolesnika s metaboličkim sindromom i šećernom bolesti tipa 2 – liječenje preostalog kardiovaskularnog rizika. *Lijec Vjesn.* 2009;31(1–2):1–3.
16. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation.* 1990;82(2):495–506.
17. Nakano S, K. Kuboki K, T. Matsumoto T, C. Nishimura C. Small, dense LDL and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in metabolic syndrome with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(4):410–5.
18. Rizzo M, Pernice V, Frasher A. Small, dense low-density lipoproteins (LDL) are predictors

- of cardio- and cerebro-vascular events in subjects with the metabolic syndrome. *Clin Endocrinol.* 2009;70(6):870–5.
19. Zand H, Morshedzadeh N, Naghashian F. Signaling pathways linking inflammation to insulin resistance. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews.* 2017. p. 11 Suppl 1:S307-S309.
  20. Boden G. Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: Significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes.* 2003. p. 111(3):121-4.
  21. Wagenknecht LE, Langefeld CD, Scherzinger AL, Norris JM, Haffner SM, Saad MF, et al. Insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal fat: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetes.* 2003;52(10):2490–6.
  22. Vona R, Gambardella L, Cittadini C, Straface E, Pietraforte D. Biomarkers of oxidative stress in metabolic syndrome and associated diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:8267234
  23. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémesy C, Jiménez L. Polyphenols□: food sources and bioavailability . *Am J Clin Nutr. Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):727–47.
  24. Francini-Pesenti F, Spinella P, Calò LA. Potential role of phytochemicals in metabolic syndrome prevention and therapy. *Diabete Metab Syndr Obes.* 2019;12:1987–2002.
  25. Chiva-Blanch G, Badimon L. Effects of Polyphenol Intake on Metabolic Syndrome: Current Evidences from Human Trials. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:5812401.
  26. Shaygannia E, Bahmani M, Zamanzad B, Rafieian-Kopaei M. A Review Study on Punica granatum L. *J Evidence Based Complement Altern Med.* 2015;21(3):221–7.
  27. Saeed M, Naveed M, BiBi J, Kamboh AA, Arain MA, Shah QA, et al. The Promising Pharmacological Effects and Therapeutic/Medicinal Applications of Punica Granatum L. (Pomegranate) as a Functional Food in Humans and Animals. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018;12(1):24–38.
  28. Faria A, Monteiro R, Mateus N, Azevedo I, Calhau C. granatum) juice intake on hepaticEffect of pomegranate (Punica oxidative stress. *Eur J Nutr.* 2007;46(5):271–8.
  29. Prakash A, Mathur K, Vishwakarma A, Suneetha V, Mishra B. Comparative assay of antioxidant and antibacterial properties of Indian culinary seasonal fruit peel extracts obtained from Vellore, Tamilnadu. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2013;19(1):131–5.
  30. Li Y, Guo C, Yang J, Wei J, Xu J, Cheng S. Evaluation of antioxidant properties of pomegranate peel extract in comparison with pomegranate pulp extract. *Food Chem.* 2006;96(2):254–60.
  31. González-Sarrías A, García-Villalba R, Núñez-Sánchez MÁ, Tomé-Carneiro J, Zafrilla P, Mulero J, et al. Identifying the limits for ellagic acid bioavailability: A crossover pharmacokinetic study in healthy volunteers after consumption of pomegranate extracts. *J Funct Foods.* 2015;19:225–35
  32. Tomás-Barberán FA, García-Villalba R, González-Sarrías A, Selma M V., Espín JC. Ellagic acid metabolism by human gut microbiota: Consistent observation of three urolithin phenotypes in intervention trials, independent of food source, age, and health status. *J Agric Food Chem.* 2014;62(28):6535–8.
  33. Suručić R, Tubić B, Stojiljković MP, Djuric DM, Travarić M, Grabež M, et al. Computational study of pomegranate peel extract polyphenols as potential inhibitors of SARS-CoV-2 virus internalization. *Mol Cell Biochem.* 2020;(476):1179–1193.
  34. Ou B, Hampsch-Woodill M, Flangan J. Novel Fluorometric Assay for Hydroxyl Radical Prevention. *J Agric Food Chem.* 2002;50(10):2772–7.
  35. Dos Santos RL, Dellacqua LO, Delgado NTB, Rouver WN, Podratz PL, Lima LCF, et al. Pomegranate peel extract attenuates oxidative stress by decreasing coronary angiotensin-converting enzyme (ACE) activity in hypertensive female rats. *J Toxicol Environ Heal - Part*

- A Curr Issues. 2016;79(21):998–1007.
36. Sahebkar A, Ferri C, Giorgini P, Bo S, Nachtigal P, Grassi D. Effects of Pomegranate Juice on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Pharmacol Res. 2017;149–161:149–61.
37. Asgary S, Sahebkar A, Afshani MR, Keshvari M, Haghjooyjavanmard S, Rafieian-Kopaei M. Clinical evaluation of blood pressure lowering, endothelial function improving, hypolipidemic and anti-inflammatory effects of pomegranate juice in hypertensive subjects. Phyther Res. 2014;28(2):193–9.
38. Grabež M, Škrbić R, Stojiljković M, Rudić-Grujić V, Šavikin K, Menković N, et al. Beneficial effects of pomegranate peel extract treatment on anthropometry and body composition of overweight patients with diabetes mellitus type-2: A randomised clinical trial. Sci Med (Brno). 2020;51(1):21–7.

Izbor literature je odgovarajući?

DA      NE

#### IV.4 Ciljni istraživanja

Ispitati uticaj polifenola iz ekstrakta kore ploda nara kod predgojaznih i gojaznih osoba sa prisutnim metaboličkim sindromom tokom 8 nedelja na:

1. vrijednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska
2. antropometrijske parametre (OS-obim struka, ITM-idelna tjelesna masa )
3. bioelektričnu impedancu ( BIA )
4. biohemijske parametre:
  - ukupni holesterol, triglyceride, lipoprotein niske gustine (*low-density lipoprotein-LDL*),lipoprotein visoke gustine (*high-density lipoprotein-HDL*),aspartat aminotransferazu-AST,alanin aminotransferazu-ALT,piridoksin-vitamin B6, cijanokobalamin-vitamin B12, homocistein, apolipoprotein B, folna kiselina (B9), hemoglobin-Hgb, feritin
  - glikemija, insulinemija
  - stepen insulinske rezitencije preko određivanja HOMA-IR, homeostatskog modela insulinske rezistencije

Ispitati uticaj polifenola iz ekstrakta kore ploda nara kod predgojaznih i gojaznih osoba sa metaboličkim sindromom **na parametre oksidativnog stresa**:

U plazmi:

-indeks lipidne peroksidacije (*thiobarbituratic acid reactive substances*-TBARS)

-određivanje nitrita (NO<sub>2</sub>)

-određivanje vodonik peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

-superoksid anjon radikal (O<sub>2</sub>)

*U lizatu eritrocita:*

-određivanje glutationa (GSH)

-određivanje katalaze (CAT)

-određivanje superoksid dismutaze (SOD)

-određivanje paraoksonaza 1 (PON-1)

5. Ispitati uticaj polifenola iz ekstrakta kore ploda nara kod predgojaznih i gojaznih osoba sa metaboličkim sindromom na **proinflamatorne parametre**: hs CRP, IL-6, TNF $\alpha$ , leptin, resistin, vaspin, chemrin, lipokalin-2, katepsin S.

6. Ispitati uticaj polifenola iz ekstrakta kore ploda nara kod predgojaznih i gojaznih osoba sa metaboličkim sindromom na **antiinflamtorne parametre**: adpinektin i omentin, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12

Ciljevi istraživanja su odgovarajući? DA NE

#### IV.5 Hipoteza istraživanja: glavna i pomoćn hipoteze

Osnovna prepostavka istraživanja je bila da bi peroralna primjena 500 mg ekstrakta kore nara koji sadrži sljedeće polifenole: elagna kiselina  $23.83 \pm 0.07$  mg/g, galna kiselina  $10.46 \pm 0.04$  mg/g, punikalin  $30.41 \pm 0.11$  mg/g, punikagin  $69.67 \pm 0.72$  mg/g, pozitivno uticala na parametre inflamacije i oksidativnog stresa kod predgojaznih i gojaznih osoba sa prisutnim metaboličkim sindromom.

##### Nulta hipoteza

Peroralna primjena ekstrakta kore ploda nara ne utiče na parametre inflamacije i oksidativnog stresa kod predgojaznih i gojaznih osoba sa prisutnim metaboličkim sindromom.

##### Istraživačka hipoteza

Peroralna primjena ekstrakta kore ploda nara pozitivno utiče na parametre inflamacije i oksidativnog stresa kod predgojaznih i gojaznih osoba sa metaboličkim sindromom.

Hipoteze istraživanja su jasno definisane? DA NE

#### IV.6 Očekivani rezultati hipoteze

**Očekivani rezultati:** Da se pokaže da li postoji pozitivan efekat ekstrakta kore ploda nara na ukupni antioksidativni status i inflamatorne parametre, posebno citokine kod od predgojaznih i gojaznih osoba sa metaboličkim sindromom.

**Klinički značaj:** primjena ekstrakta kore ploda nara kao dijetetskog suplementa kod predgojaznih i gojaznih osoba sa prisutnim metaboličkim sindromom može uticati na centralnu gojaznost, promjenu vrijednosti citokina kao osnovnih markera koji ukazuju na postojanje inflamacije, kao i uticaja na insulinsku rezistenciju,koncentraciju glukoze u krvi, lipidogram, povišen krvni pritisak kod pacijenata sa metaboličkim sindromom.

**Javno-zdravstveni značaj:** klinički značaj bi doprineo prevenciji i odgađanju nastanka kardiovaskularnih i metaboličkih oboljenja kao i njihovih komplikacija (hipertenzije, dijabetes melitus, infarkta srca, moždanog udara, periferne bolesti krvnih sudova ) kod predgojaznih i gojaznih osoba sa metaboličkim sindromom.

**Naučni značaj:** Rezultati ove humane interventne studije bi mogli razjasniti stvarne efekte polifenolnih jedinjenja iz kore ploda nara, koji dosadašnjim rezultatima *in vivo* i *in vitro* studijama nisu dovoljno ispitani.

**Očekivani rezultati predstavljaju značajan naučni doprinos?** DA NE

#### IV.7 Plan rada i vremenska dinamika

➤ Faza I - Formiranje eksperimentalne grupe (n=60), stanovništvo registrovano u timovima porodične medicine u Javnoj zdravstvenoj ustanovi Doma zdravlja u Banjoj Luci.

-Obavljanje ispitnicima o protokolu studije i ciljevima studije  
- Dobijanje saglasnosti informisanog pristanka u štampanoj verziji za dobrovoljno učeće u istraživanju

➤ Faza II- randomizacija

U fazi randomizacije pacijente podijeliti u dvije grupe u odnosu 1:1. Pacijente će računarski program za randomizaciju podijeliti u dvije grupe, usklađene po dobi i polu: grupu 1(n=30) i grupu 2 (n=30), pri čemu ni istraživač, a ni pacijenti neće znati da li se nalaze u interventnoj ili placebo grupi..

➤ Faza III-interventni period

-Ispunjavanje upitnika/prilog 1/tokom prvog kontakta (**F0**) sa ispitnicima  
-Izvršiti antropometrijska i klinička mjerena (krvni pritisak, BIA) tokom prvog kontakta  
-Za biohemiju analazu uzorkovala bi se krv tokom prvog kontakta (**F0**) u Javnoj zdravstvenoj ustanovi Dom zdravlja u Banjoj Luci.

• Prvi dio seruma će se koristiti odmah za određivanje:

- a) biohemijskih parametara
- b) parameatra oksidativnog stresa ,
- Drugi dio seruma, koji će se koristiti za određivanje koncentracije:
- c) proinflamatornih parametara
- d) antiiflamtornih parametra

Serum će se zamrznuti na -80°C u laboratoriji Centra za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci do konačne analize i određivanja koncentracije navedenih parametara.

Prva grupa pacijenata svakodnevno, tokom 8 sedmica uzimati 500 mg ekstrakta kore ploda nara, podijeljeno u dvije doze (kapsula sa 250 mg ekstrakta kore nara). Druga grupa pacijenata će u istom periodu, uzimati dva puta dnevno kapsule koje sadrže 250 mg placebo.

Nakon interventnog perioda od 28 dana (**F1**) ponoviti:

- odrediti vrijednosti hematoloških i biohemijskih parametara (pod **a** )

Nakon 56 dana (**F2**) interventnog perioda , sve isto ponoviti kao iz prvog kontakta (**F0**).

-Izvršiti antropometrijska i klinička mjerena

- Odrediti vrijednosti biohemijskih parametara ( **a,b,c,d** )

➤ Faza IV - Prikupljanje i obrada podataka

-Formiranje baze podataka i njeno čuvanje

-Prikupljene podatke unijeti u program za obradu podataka

-Statistička obrada podatak

**Plan rada i vremenska dinamika su odgovarajući?**

DA

NE

## **Dizajn studije**

Istraživanje će biti provedeno u Javnoj Zdravstvenoj Ustanovi Dom zdravlja Banja Luka, kao monocentrična, dvostruko slijepa, randomizovana, placebo-kontrolisana studija, u trajanju od osam sedmica. Studija je planirana u skladu sa Helsinškom deklaracijom i u skladu sa pravilima Etičkog odbora za istraživanja na ljudimima i biološkom materijalu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci pod br.18/4.129/22 i Etičkog odbora JZU DZ Banja Luka pod br.01.50/676-5-1/22.

Svi ispitanici/-ice će dobiti pisanu informaciju o protokolu istraživanja i od svakog ipitanika/-ice će se tražiti pismena saglasnost za dobrovoljno učešće u ispitivanju.

## **Ispitanici**

Ukupan uzorak će činiti 60 ispitanika/-ica koji će biti podijeljene u dvije grupe: interventnu grupu i placebo grupu. Svi 60 ispitanika/ca sačinjavaće oboljeli/e od predgojaznosti i gojaznosti sa metaboličkim sindromom u životnoj dobi od 20 do 60 godina. Predgojazni i gojazni pacijenti su izabrani prema definiciji WHO za gojaznost, a za metabolički sindrom prema definiciji Medunarodnog udruženja za dijabetes (*IDF-a*). Slučajnim odabirom (program za randomizaciju), ispitanici/-ice će od strane treće osobe, biti podijeljeni u dvije grupe: A i B (n=30), koje će biti usklađene po dobi i polu.

**A grupu-** Interventnu grupu, će činiti 30 ispitanika/-ica koji će uzimati peroralno kapsule sa 250 mg ekstrakta kore ploda nara, dva puta dnevno, pola sata prije obroka, u trajanju od 8 sedmica.

**B grupu-** placebo grupu, će činiti 30 ispitanika/-ica koji će uzimati kapsule koje sadrže 250 mg placeba,dva puta dnevno u trajanju od 8 sedmica.

## **Biohemijske analize**

Biohemijske analize će biti sprovedene na uzorku krvi ispitanika, uzete venepunkcijom 12-14 časova nakon posljednjeg obroka, u jutarnjim časovima od 07:00 do 09:00 časova, a pacijent će o tome biti predhodno upoznat.

## **Tehnike mjerena**

1. Određivanje ukupnog oksidativnog kapaciteta u krvnoj plazmi komercijalnim kitom u labaratoriji Centra za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci.
2. Određivanje parametra oksidativnog stresa u eritrocitima komercijalnim kitom u labaratoriji Centra za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci.
3. Određivanje serumske koncentracije medijatora zapaljenja-citokina , *ELISA-Enzyme linked immunosorbent assay* tehnikom, komercijalnim kitovima u labaratoriji Centra za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci.
4. Određivanje biohemijskih, hematoloških i imunohemijskih parametara određivalo bi se na biohemiskom analizatoru Architect c 8000-Abbott, hematološkom analizatoru XN 1000-SYSMEX i imunohemijskom analizatoru Access-Beckman Coulter u labaratoriji Javne zdravstvene ustanove Doma zdravlja u Banjoj Luci.
5. Kod svih ispitanika će se za procjenu insulinske rezistencije koristiti homeostatski

model insulinske rezistencije HOMA-IR po formuli :

Insulin naše mU/L x Glikemija naše mmol/L

22.5

### Kapsule kore ploda nara

Kora ploda nara je odvojena od ploda i sušena 4-6 dana, a nakon toga je samljevena u laboratorijskom mlinu. Za pripremu ekstrakta, kao rastvarač je korišten etanol. Sadržaj polifenola je kvantifikovan tečnim hromatografom visokih performansi. U ekstraktu je određen sadržaj elagne i galne kiseline, punikalagina i punikalina i izraženi su u mg/g suve težine. Dobijeni ekstrakt sadrži: punikalagin  $69.67 \pm 0.72$  mg/g, punikalin  $30.41 \pm 0.11$  mg/g, elagnu kiselinu  $23.83 \pm 0.07$  mg/g i galna kiselina  $10.46 \pm 0.04$  mg/g. Takođe, u ekstraktu je utvrđeno i prisustvo flavonoida: kvercetin, rutin i kempferol, kao i cijanidin-3-glikozid. Spektrofotometrijski (prema Evropskoj Farmakopeji 8.0) je utvrđeno prisustvo ukupnih tanina u količini od 11.8 %, što je u skladu sa Monografijom WHO. Svaka kapsula je sadržala 250 mg ekstrakta kore nara (u prilogu sertifikat proizvođača Institut za proučavanje ljekovitog bilja „dr Josif Pančić“ Beograd, Srbija.)

U ovom istraživanju koristi se ista doza kapsula od 250 mg dva puta dnevno, po uzoru na istraživanje Grabež i saradnici iz 2020g. U ovom istraživanju se navodi da nije bilo neželjenih reakcija na kapsule ekstrakta kore nara (101).

Metod i uzorak su odgovarajući?

DA

NE

### IV.9 Mjesto, labaratorija i oprema za eksperimentalni rad

Javna zdravstvena ustanova u Banjoj Luci, Labaratorija JZU DZ u Banjoj Luci, Centar za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci

Uslovi za eksperimentalni rad su odgovarajući?

DA

NE

#### **IV.10 Metode obrade podataka**

Prikupljeni podaci će se statistički obradivati u softverskom paketu IBM SPSS (verzija 22).

Prilikom statističke obrade koristiće se osnovna deskriptivna statistika. Za provjeru statističke značajnosti, u zavisnosti od raspodjele rezultata koristiće se parametrijski/ neparametrijski testovi: t-test za ponovljena mjerena, Student –t test, ANOVA, ANCOVA, Mann Whitney U test, kao i drugi testovi u skladu sa postavljenim ciljevima.

Izbor odgovarajućeg testa će zavisiti od uslova za primjenu svakog od testova. Statistički značajnim će se smatrati rezutati testova za koje je  $p<0.05$ .

**Predložene metode su odgovarajuće?**

DA      NE

## V ZAKLJUČAK

Kandidat je podoban	<u>DA</u>	NE
Tema je odobna	<u>DA</u>	NE

### *Obrazloženje (do 500 karaktera)*

Predložena tema „Uticaja polifenola iz ekstrakta kore ploda nara na inflamatorne i parametre oskidativnog stresa kod predgojaznih i gojaznih osoba sa metaboličkim sindromom“ je aktuelna i zanimljiva , kako sa naučnog tako i sa stručnog aspekta. Hipoteza je zasnovana na naučnim dokazima, jasno definisana. Predmet i ciljevi istraživanja su dobro struktuisani i usklađeni sa predloženim naslovom. Izbor naučnih metoda i literature je dobar Rezultatu istraživanja će dati konkretni naučni i praktičan doprinos.

Na osnovu detaljne analize teme doktorske disertacije kandidata Anastasije Stokanović,doktora medicine, specijaliste porodične medicine, mišljenja smo da kandidat ispunjava sve propisane uslove koji su neophodni za odobrenje i izradu teme doktorske disertacije u skladu sa važećim propisima Zakona o visokom obrazovanju i Statua Univerziteta u Banjoj Luci.

Mentor prof.dr Ranko Škrbić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci svojim bogatim iskustvom u naučno istraživačkom radu , brojnim naučnim radovima objavljenim u vrhunskim naučnim časopisima, te velikim naučnim dostignućima potvrđuje da ispunjava uslove za mentorstvo.

Na osnovu svega navedenog ,članovi komisije daju pozitivnu ocjenu o podobnosti teme, kandidata i mentora za izradu doktorske disertacije pod nazivom „Uticaja polifenola iz ekstrakta kore ploda nara na inflamatorne i parametre oskidativnog stresa kod predgojaznih i gojaznih osoba sa metaboličkim sindromom“

Datum: 3.3.2023.

Dragoљуб Небеџа

Predsjednik komisije

Бранка Ђујић - Ковачевић

Član

Весна

Član doc.dr VESNA ĐORĐEVIĆ, MFUB