



ИЗВЈЕШТАЈ

*о оцјени подобности студента, теме и испуњеност услова за
менторство за израду докторске дисертације / докторског
умјетничког рада¹*

1. ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовео комисију: Научно-наставно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенат Универзитета у Бањој Луци

Датум именовања комисије: 16.01.2026.

Број одлуке: 18/3.22/26

Чланови комисије²:

- | | | |
|----|---|---------------------|
| 1. | Голић др Дарко | Редовни професор |
| | Презиме и име | Звање |
| | Патолошка физиологија | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци | Предсједник |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |
| 2. | Вујнић др Милорад | Ванредни професор |
| | Презиме и име | Звање |
| | Патолошка физиологија | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци | Члан |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |
| 3. | Ђурић др Драган | Редовни професор |
| | Презиме и име | Звање |
| | Физиологија | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | Медицински факултет Универзитета у Београду | Члан |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |
| 4. | | |
| | Презиме и име | Звање |

¹ У даљем тексту „дисертација / умјетнички рад”.

² Чланови Комисије морају испуњавати минималне услове у складу са чланом 31 [Правила студирања на трећем циклусу студија од септембра 2022. године](#) и чланом 3 [Правила о измјенама и допунама Правила студирања на трећем циклусу студија од фебруара 2023. године](#).

Научно поље и ужа научна/умјетничка област	
Установа у којој је запослен/а	Функција у комисији
5.	
Презиме и име	Звање
Научно поље и ужа научна/умјетничка област	
Установа у којој је запослен/а	Функција у комисији

2. ПОДАЦИ О СТУДЕНТУ					
Име, име једног родитеља, презиме: Александра, Миленко, Кривокућа					
Датум рођења: 17.09.1994.					
Мјесто и држава рођења: Бања Лука, Босна и Херцеговина					
2.1. Студије првог циклуса или основне студије или интегрисане студије					
Година уписа:	2013	Година завршетка:	2019	Просјечна оцјена током студија:	8,81
Универзитет: : Универзитет у Бањој Луци					
Факултет/Академија: Медицински факултет					
Студијски програм: Медицина					
Стечено звање: Доктор медицине					
2.2. Студије другог циклуса или мастер студије					
Година уписа:		Година завршетка:		Просјечна оцјена током студија:	
Универзитет: :					
Факултет/Академија: :					
Студијски програм:					
Назив завршног рада другог циклуса или мастер тезе, датум одбране:					
Ужа научна/умјетничка област завршног рада другог циклуса или мастер тезе:					
Стечено звање:					

2.3. Студије трећег циклуса					
Година уписа:	2020	Број ECTS бодова остварених до сада:	180	Просјечна оцјена током студија:	9,00
Факултет/Академија: Медицински факултет					
Студијски програм: Биомедицинске науке					
2.4. Приказ научних, стручних односно умјетничких радова студента					
Р. б.	Основни подаци о научном раду			Цитатна база	
Навести појединачно радове, уколико их студент има, са навођењем DOI бројева, односно концерте / снимљена дјела.					
Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци у 2.4.					
1.	Čolić M, Miljuš N, Đokić J, Bekić M, Krivokuća A , Tomić S, Radojević D, Radanović M, Eraković M, Ismaili B, Škrbić R. Pomegranate Peel Extract Differently Modulates Gene Expression in Gingiva-Derived Mesenchymal Stromal Cells under Physiological and Inflammatory Conditions. Int J Mol Sci. 2023 Oct 21;24(20):15407. doi: 10.3390/ijms242015407			Web of Science Core Collection	
2.	Milivojac T, Grabež M, Krivokuća A , Maličević U, Gajić Bojić M, Đukanović Đ, Uletilović S, Mandić-Kovačević N, Cvjetković T, Barudžija M, Vojinović N, Šmitran A, Amidžić L, Stojiljković MP, Čolić M, Mikov M, Škrbić R. Ursodeoxycholic and chenodeoxycholic bile acids attenuate systemic and liver inflammation induced by lipopolysaccharide in rats. Mol Cell Biochem. 2024 Apr 5. doi: 10.1007/s11010-024-04994-2.			Web of Science Core Collection	
3.	Milivojac T, Grabež M, Amidžić L, Prtina A, Krivokuća A , Malicevic U, Barudžija M, Matičić M, Uletilović S, Mandić-Kovačević N, Cvjetković T, Stojiljković MP, Gajić Bojić M, Mikov M, Gajanin R, Bolevich S, Petrović A, Škrbić R. Ursodeoxycholic and chenodeoxycholic bile acids alleviate endotoxininduced acute lung injury in rats by modulating aquaporin expression and pathways associated with apoptosis and inflammation. Front Pharmacol. 2025 Mar 6;16:1484292. doi: 10.3389/fphar.2025.1484292. PMID: 40115259; PMCID: PMC11922783			Web of Science Core Collection	
4.	Matković Z, Gajić Bojić M, Maličević U, Krivokuća A, Mandić-Kovačević N, Uletilović S, Amidžić L, Jovičić S, Barudžija M, Stojiljković MP, Gajanin R, Bolevich S, Škrbić R. Levosimendan Pretreatment Attenuates Mesenteric Artery Ischemia/Reperfusion Injury and Multi-Organ Damage in Rats. Int J Mol Sci. 2025 Sep 18;26(18):9131. doi: 10.3390/ijms26189131. PMID: 41009694; PMCID: PMC12470194.			Web of Science Core Collection	
Оцјена релевантности научне, стручне односно умјетничке активности студента за предложену тему дисертације / умјетничког рада:					
Да ли студент испуњава прописане услове?				☒ ДА	☐ НЕ

3. ПОДАЦИ О ПРВОМ МЕНТОРУ

Име и презиме: Нела Рашета Симовић

Академско звање: редовни професор

Научно поље и ужа научна/умјетничка област: Патолошка физиологија

Матична институција стицања избора у звање: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци

Биографија (до 300 ријечи):

Лични подаци

Име и презиме: Нела Рашета Симовић, редовни професор Патолошке физиологије и Клиничке биохемије

Датум и мјесто рођења: 08.12.1966. год., Јајце, БиХ

Тренутно академско ангажовање

- Редовни професор на ужој научној области Патолошка физиологија и предметима Клиничка биохемија, Клиничка биохемија 1 и 2 и Биомаркери у лабораторијској дијагностици Медицински факултет Универзитет Бања Лука
- Шеф Катедре за Патолошку физиологију Медицински факултет Универзитет Бања Лука
- Редовни професор на предметима Патофизиологија, Биохемија и Клиничка биохемија 1 и 2 Висока медицинска школа Приједор

Образовање

1985-1991 – Доктор медицине, Медицински факултет Бања Лука, Основни студиј медицине, просјек 8,20

1996-1999 – Постдипломски студиј, Биомедицинска истраживања, Медицински факултет Универзитет Бања Лука

2000 – Магистар медицинских наука, Одбрањена магистарска теза на Медицинском факултету Бањалука под називом Утицај дужине анестезије и хирушког захвата на ниво глукозе и протеина плазме

1999-2002 - Специјализација медицинске биохемије, Завод за медицинску биохемију и лабораторијску дијагностику, УКЦ Бања Лука, фебруар 2002., Медицински факултет Бања Лука

2005 – Доктор медицинских наука, одбрањена докторска дисертација под називом Метаболичка активност кости у завршној фази хроничне бубрежне инсуфицијенције

2020 – данас - European Specialist in Laboratory Medicine 2020 – sad (EuSpLM)

Додатно образовање

2001 - Универзитетски Институт за клиничку хемију и биохемију, КБЦ Љубљана, Словенија

2003 – Интер -Универзитетски Центар Дубровник, FESCC, напредне студије (неуролошке болести), међународна школа мед. биохем.

2004 - Интер-Универзитетски Центар Дубровник, FESCC, напредне студије (туморске болести), међународна школа мед. биохем.

2007 - IOF Osteoporosis Diagnosis Course with Certification, Нишка Бања, International Osteoporosis Foundation

2008 - Introduction to clinical research and principles of good clinical practice, Бања Лука, AGPCRD

2016 - The University of Sheffield, The Mellanby Centre for bone research, Diagnostic test for osteoporosis clinical use of bone turnover markers and identification of vertebral fracture

Додатно ангажовање

2001- 2005, Висока медицинска школа Приједор, Катедра за патолошку физиологију, предавач, а од 2005- сад, професор на Катедри за патолошку физиологију и Катедри за биохемију

2018-2021, Катедра за Патолошку физиологију Медицински факултет Зеница

2005 - сад, Институт за физикалну медицину, рехабилитацију и ортопедску хирургију "Др Мирослав Зотовић" Бања Лука, консултант Кабинета за остеопорозу и метаболичке болести кости и водитељ биохемијско-хематолошког лабораторија

Члан уређивачког одбора

1. Scripta Medica. Часопис Друштва доктора медицине Републике Српске и Медицинског факултета Универзитета Бања Лука
2. Члан Етичког одбора Медицински факултет Бања Лука

Удружења

1. Комора и Друштво Доктора медицине Републике Српске
2. Удружење медицинских биохемичара Републике Српске, члан
3. Удружење за остеопорозу Републике Српске, предсједништво
4. Удружење биохемичара и молекуларних биолога Босне и Херцеговине, предсједништво
5. Удружење реуматолога Србије, секција за осетопорозу, члан
6. European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, member
7. Удружење за клиничко лабораторијску дијагностику и истраживања Србије – LABDIS, члан

Радови из научне/умјетничке области којој припада приједлог теме дисертације / умјетничког рада:

Р. б.	Навести појединачно радове, са навођењем DOI бројева, односно концерте / снимљена дјела. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци.	Цитатна база
----------	---	--------------

1.	Prtina A, Rašeta Simović N , Milivojac T, Vujnić M, Grabež M, Đurić D, Stojiljković M, Soldat Stanković V, Čolić M, Škrbić R. The Effect of Three-Month Vitamin D Supplementation on the Levels of Homocysteine Metabolism Markers and Inflammatory Cytokines in Sera of Psoriatic Patients. Biomeolecules 2021, 11, 1865. https://doi.org/10.3390/biom11121865	Web of Science Core Collection
2.	Vujnić M, Rašeta Simović N , Prtina A, Milivojac T, Ristić S. Association between metabolic syndrome and homocysteinemia in ischemic stroke. Biomedicinska Istraživanja 2021; 12(2): 160-169 doi.org/10.5937/BII2102160V	DOAJ
3.	Prtina A, Grabež M, Vujnić M, Rašeta Simović N . The Role of High Dose Vitamin D Supplementation on Disease Severity and Lipid Profile in Psoriatic Patients – Pilot Study. Scripta Medica 2020; 51(3): 141-146 doi.org/10.5937/scriptamed51-28287	SCOPUS
4.	Bajić Z, Rašeta N , Ponorac N. Bone Metabolism Markers and their Correlation with Body Mass Index in Aerobic Physical Activity. Scripta Medica 2018; 49(2): 92-98. doi.org/10.7251/SCMED1802092B	SCOPUS
5.	Ponorac N, Rašeta N , Šobot T. Uticaj vrste sporta, sedmičnog fizičkog opterećenja i indeksa tjelesne mase na vrijednosti koštanog metabolizma elitnih sportistkinja. Biomedicinska Istraživanja 2018; 9(2): 161-168. doi.org/10.7251/BII1802161P	DOAJ
6.	Rašeta N , Simović S, Djurić S, Suzić N, Prtina A, Zeljković N. Eating Habits and Standard Body Parameters among Students at University of Banja Luka. Serbian Journal of Experimental and Clinical Research 2017; 19(1): 41-49. doi.org/10.1515/sjecr-2017-0014	SCOPUS
7.	Vujnić M, Perić S, Popović S, Rašeta N , Ralić V, Dobrić V, Novaković I, Rakocević-Stojanović V. Metabolic syndrome in patients with myotonic dystrophy type 1. Muscle Nerve. 2015 Aug; 52(2):273-7. doi.org/10.1002/mus.24540	Web of Science Core Collection
8.	Ponorac N, Rašeta N , Radovanović D, Matavulj A, Popadić-Gaćeša J. Bone metabolism in sportswomen with menstrual cycle dysfunctions. J Med Biochem 2011; 30(2): 1-5. doi.org/10.2478/v10011-011-0012-8	Web of Science Core Collection
Да ли ментор испуњава прописане услове? ³		☒ ДА ☐ НЕ

4. ПОДАЦИ О ДРУГОМ МЕНТОРУ

Име и презиме: Зорислава Бајић

Академско звање: доцент

Научно поље и ужа научна/умјетничка област: Физиологија

Матична институција стицања избора у звање: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци

Биографија другог ментора (до 300 карактера):

- 2023 – Одбранила докторат под називом „Ефекти лираглутида на функционалне и биохемијске промјене срца у експерименталном моделу оштећења миокарда изазваног изопренилином“.

³ У складу са члановима 29 и 30 [Правила студирања на трећем циклусу студија, септембра 2022. године.](#)

- 2017 - Специјалиста физикалне медицине и рехабилитације. - 2011 - Магистар медицинских наука.		
Радови из научне/умјетничке области којој припада приједлог теме докторске дисертације:		
Р. б.	Навести појединачно радове са навођењем DOI бројева, односно концерте / снимљена дјела. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци.	Цитатна база
1.	Bajic Z , Sobot T, Smitran A, Uletilovic S, Mandić-Kovačević N, Cvjetkovic T, Malicevic U, Stanetic B, Đukanović Đ, Maticic M, Jovicic S, Djuric DM, Stojiljkovic MP, Skrbic R. Liraglutide Treatment Restores Cardiac Function After Isoprenaline-Induced Myocardial Injury and Prevents Heart Failure in Rats. Life (Basel). 2025 Mar 12;15(3):443. doi: 10.3390/life15030443.	Web of Science Core Collection
2.	Djuric D, Bajic Z , Radisavljevic N, Sobot T, Mutavdzin Krneta S, Stankovic S, Skrbic R. High-Sensitivity Troponins and Homocysteine: Combined Biomarkers for Better Prediction of Cardiovascular Events. Int. J. Mol. Sci. 2025, 26(17), 8186. doi:10.3390/ijms26178186.	Web of Science Core Collection
3.	Bajic Z , Sobot T, Amidzic L, Vojinovic N, Jovicic S, Gajic Bojic M, Djuric DM, Stojiljkovic MP, Bolevich S, Skrbic R. Liraglutide Protects Cardiomyocytes against Isoprenaline-Induced Apoptosis in Experimental Takotsubo Syndrome. Biomedicines. 2024 May 29;12(6):1207. doi: 10.3390/biomedicines12061207.	Web of Science Core Collection
4.	Sobot T, Bajic Z , Skrbic R, Uletilovic S, Mandic-Kovacevic N, Cvjetkovic T, Malicevic U, Djukanovic D, Bojic MG, Jovicic S, Barudzija M, Stojiljkovic MP, Djuric DM. Effect of folic acid on isoprenaline-induced myocardial injury in rats. Physiol Int. 2024 Jan 22;111(1):80-96. doi: 10.1556/2060.2023.00291	Web of Science Core Collection
5.	Bajic Z , Sobot T, Uletilovic S, Mandic-Kovacevic N, Cvjetkovic T, Malicevic U, Djukanovic D, Duran M, Vesic N, Avram S, Jovicic S, Katana M, Matavulj A, Ponorac N, Djuric DM, Stojiljkovic MP, Skrbic R. Cardioprotective effects of liraglutide pretreatment on isoprenaline-induced myocardial injury in rats. Can J Physiol Pharmacol. 2023 May 1;101(5):258-267. doi: 10.1139/cjpp-2022-0534.	Web of Science Core Collection
6.	Marinković ST, Đukanović Đ, Duran M, Bajic Z , Sobot T, Uletilović S, Mandić-Kovacević N, Cvjetković T, Maksimović ŽM, Maličević U, Vesić N, Jovičić S, Katana M, Šavikin K, Djuric DM, Stojiljković MP, Škrbić R. Pomegranate Peel Extract Attenuates Isoprenaline-Induced Takotsubo-like Myocardial Injury in Rats. Pharmaceutics. 2023 Jun 9;15(6):1697. doi:10.3390/pharmaceutics15061697	Web of Science Core Collection
Да ли други ментор испуњава прописане услове? ⁴		☒ ДА ☐ НЕ

5. ПРЕДСТАВЉАЊЕ ТЕМЕ И ПРОГРАМА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ / УМЈЕТНИЧКОГ РАДА⁵

Орган који је именовao комисију: Научно-наставно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенат Универзитета у Бањој Луци

⁴ У складу са чланом 29 или 30 [Правила студирања на трећем циклусу студија, септембра 2022. године.](#)

⁵ У складу са чланом 32 [Правила студирања на трећем циклусу студија, септембра 2022. године.](#)

Датум именовања комисије: 16.01.2026.		
Број одлуке: 18/3.22/26		
Навести титулу, име и презиме, институција чланова комисије		
1. Проф. др Дарко Голић, редовни професор, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци (предсједник комисије) 2. Проф. др Милорад Вујнић, ванредни професор, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци (члан) 3. Проф. др Драган Ђурић, редовни професор, Медицински факултет Универзитета у Београду (члан) 4.		
Јавном представљању присуствовао први и/или други ментор ⁶	☒ ДА	☐ НЕ

6. ОЦЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

6.1. Формулација назива дисертације / умјетничког рада: (наслови)

„Улога уролитина А у превенцији и третману оштећења миокарда изазваног изопреналином код пацова“

Да ли је наслов дисертације / умјетничког рада: подобан?

☒ ДА

☐ НЕ

6.2. Научно поље и ужа научна/умјетничка област

Патолошка физиологија

Да ли су научно поље и ужа научна/умјетничка област исти као код првог ментора/другог ментора?

☒ ДА

☐ НЕ

6.3. Предмет истраживања

Оштећење срца индуковано изопреналином представља често коришћен експериментални модел који опонаша патофизиолошке промјене присутне код акутног инфаркта миокарда и хроничне β -адренергичке стимулације. Прекомјерна активација β -адренергичких рецептора доводи до оксидативног стреса, инфламације, митохондријалне дисфункције и апоптозе кардиомиоцита, што резултира структурним и функционалним оштећењем срчаног ткива. Уролитин А, биоактивни метаболит елагитанина поријеклом из цријевне микробиоте, показује изражена антиоксидативна, антиинфламаторна и митохондријално-протективна својства. Посебно је значајна његова способност да индукује митофагију и побољша митохондријалну хомеостазу, што је кључно у условима повећаног оксидативног стреса какав је присутан код изопреналинског оштећења срца. Примјена уролитина А у овом моделу може допринијети смањењу липидне пероксидације, очувању интегритета ћелијских мембрана, инхибицији инфламаторних сигналних путева и смањењу апоптозе кардиомиоцита. Значај истраживања употребе уролитина А у контексту изопреналинског оштећења срца огледа се у могућности идентификације нових кардиопротективних стратегија заснованих на модулацији митохондријалне функције. С обзиром на ограничења постојећих терапија у превенцији и санирању оштећења миокарда, оваква истраживања могу отворити пут ка развоју нових суплементарних или фармаколошких приступа у лијечењу кардиоваскуларних болести.

⁶ У складу са чланом 32 [Правила студирања на трећем циклусу студија, септембра 2022. године.](#)

Да ли је предмет истраживања релевантан и у складу са предложеним насловом?	☒ ДА	☐ НЕ
---	--	-----------------------------

6.4. Релевантност и савременост коришћених референци и литературе са списком литературе

Акутни инфаркт миокарда

Кардиоваскуларне болести (КВБ) представљају и даље водећи узрок смрти на глобалном нивоу, чинећи око 20,5 милиона смртних случајева годишње, што представља скоро једну трећину свих смртних случајева широм свијета [1]. У високо развијеним земљама кардиоваскуларне болести су већ деценијама водећи узрок смрти, док средње и ниско развијене земље у посљедњих десет година биљеже пораст броја обољелих од коронарних болести. Значајан дио ових смртних случајева приписује се исхемијској болести срца, познатој као коронарна артеријска болест, која често доводи до инфаркта миокарда, најтеже манифестације КВБ [2]. Глобално, исхемијска болест срца остаје водећи узрок смртности од КВБ, са стандардизованом стопом од 108,8 смртних случајева на 100 000 особа. Приближно 1–1,5 милиона људи годишње доживи инфаркт миокарда, од чега отприлике 33% умре од те болести. Болест такође погађа и младе мушкарце и жене. Овако висока стопа mortalитета наглашава потребу за ефикасним стратегијама превенције и лијечења акутног инфаркта миокарда што је довело до усавршавања медикаментозне терапије, примјене перкутаних коронарних интервенција и развоја стратегија за примарну и секундарну превенцију, а што је резултирало смањењем броја смртних исхода од ових обољења [3]. Акутни инфаркт миокарда (АИМ) представља некрозу кардиомиоцита која настаје услед пролонгиране исхемије, а која ствара дисбаланс између дотока крви кроз коронарне артерије и потреба миокарда. Ово стање одликује инфламаторни одговор и промјене у екстрацелуларном матриксу, изазване ослобађањем слободних радикала и протеолитичких ензима, што доводи до ремоделовања миокарда [4]. Уколико се проток крви не успостави у року од 20 до 30 минута, долази до неповратне оштећености и некрозе срчаног ткива, која се обично шири од субендокарда ка епикарду. Посљедице овог процеса укључују смањену контрактилност миокарда, хемодинамску нестабилност, аритмије, као и ризик од срчане инсуфицијенције, кардиогеног шока или изненадне срчане смрти [3,4].

Оксидативни стрес код оштећења миокарда

На срчану функцију и прогнозу у великој мјери утичу два фундаментална физиолошка процеса који се јављају након инфаркта миокарда: срчани оксидативни стрес и инфламаторни одговор цитокина [5]. У основи инфаркта миокарда је недовољна количина кисеоника у срчаном мишићном ткиву која настаје као посљедица опструкције протоку крви кроз коронарну артерију. То, заузврат, изазива дисфункцију митохондријалне активности те прекомјерно стварање слободних радикала. Те реактивне кисеоничне врсте (ROS) значајно доприносе оксидативном стресу изазивањем оштећења ћелијских мембрана, протеина и нуклеинских киселина, што на крају доводи до оштећења ћелије и смрти [6,7]. ROS директно оштећују контрактилну машинерију кардиомиоцита тако што модификују протеине који учествују у контракцији срчаног мишића. То обухвата промјене у функционисању "L"-тип калцијумових канала, као и натријумових, калијумових и натријум-калијумових канала. Поред тога, ROS нарушавају активност Ca^{2+} -аденозин трифосфатазе саркоплазматског ретикулума (sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -adenosine triphosphatase, SERCA) и умањују осјетљивост миофиламената на калцијум [8]. Оксидативни стрес има способност да покрене различите ћелијске сигналне путеве, вршећи значајан утицај на регулацију физиолошких и патолошких процеса унутар срчаних ћелија. Док инфламаторна реакција служи као механизам за одржавање ткивне хомеостазе у одређеној мјери, прекомјерна или перзистирајућа инфламаторна реакција може погоршати оштећење срца, повећавајући срчани стрес те утичући штетно на функцију срца [9]. Срчани оксидативни стрес и запаљенски одговор цитокина показују реципрочан однос. Оксидативни стрес може стимулирати стварање упалних агенаса, и обрнуто, инфламаторни

агенси могу даље погоршавати оксидативни стрес. Ова интеракција погоршава патофизиолошке промјене срца након инфаркта миокарда, значајно утичући на функцију и прогнозу [10]. Сходно томе, истраживање регулаторног механизма оксидативног стреса у срцу и хистолошких промјена код оштећења миокарда, заједно са њиховом корелацијом са срчаном функцијом и прогнозом, има велики клинички и научни значај [11,12].

Експериментални модел оштећења миокарда

Изопреналин (ISO) је синтетички катехоламин и β -адренергични агонист који има позитивне инотропне и хронотропне ефекте на срце и може да доведе до инфаркта миокарда ако се примјени у супрамаксималним дозама [13]. У експерименталном моделу код пацова, ISO изазива некрозу миокарда која доводи до срчане дисфункције, повећане пероксидације липида са повећањем нивоа липида миокарда, те измјењених срчаних ензима и антиоксидативне активности [14,15,16]. Изопреналин делује првенствено преко β_1 - и β_2 -адренергичких рецептора у срцу. Прекомјерна стимулација β_1 -адренергичких рецептора доводи до каскаде интрацелуларних сигналних догађаја, што доводи до повећања нивоа цикличног аденозинмонофосфата (сАМФ), активације протеин киназе А (РКА) и појачаног прилива калцијума кроз Л-тип калцијумских канала. Док пролазна стимулација може побољшати минутни волумен срца, хронична и прекомјерна β -адренергичка стимулација узрокује преоптерећење калцијумом у кардиомиоцитима. Ово преоптерећење доводи до дисфункције митохондрија, активације протеаза зависних од калцијума и евентуалне апоптозе или некрозе кардиомиоцита [17].

Штавише, континуирана β -адренергичка стимулација убрзава откуцаје срца и повећава контрактилну силу, значајно повећавајући потрошњу кисеоника у миокарду. Међутим, снабдијевање кисеоником често не може да задовољи повећану потражњу због коронарне вазоконстрикције или недовољне перфузије, посебно у субендокардијалним регионима. Ова исхемијска неравнотежа доприноси повреди и смрти кардиомиоцита [18]. Поновљене ињекције високих доза изопреналина додатно отежавају оштећење, производећи дифузне лезије миокарда, првенствено у лијевој комори, које опонашају карактеристике срчане инсуфицијенције повезане са инфарктом код људи [19,20].

Као катехоламин, изопреналин је склон аутооксидацији, стварајући супероксидне анионе, водоник пероксид и хидроксилне радикале. Ови ROS су високо реактивни и изазивају оксидативно оштећење липида, протеина и нуклеинских киселина. Липидна пероксидација ћелијских мембрана угрожава интегритет мембране, што доводи до отицања, руптуре и некрозе кардиомиоцита. ROS такође игра улогу у повреди митохондрија, што нарушава синтезу аденозин три-фосфата (АТФ-а) и повећава ослобађање про-апоптотских фактора [18]. Ова митохондријска дисфункција убрзава програмиране путеве ћелијске смрти, доприносећи кумулативном губитку ћелија миокарда. О редокс неравнотежи изазваној примјеном изопреналина често свједоче повишени нивои малондиалдехида (маркер пероксидације липида) и осиромашени нивои ендогенних антиоксиданата као што су супероксид дисмутаза, каталаза и глутатион пероксидаза у срчаним ткивима [21,22].

Оштећење миокарда изазвано изопреналином изазива инфламаторни одговор који појачава оштећење срца. Оштећени кардиомиоцити ослобађају молекуларне обрасце, који активирају локалне имуне ћелије и промовишу лучење проинфламаторних цитокина као што су интерлеукин-1бета (IL-1 β), интерлеукин-6 (IL-6), фактор некрозе тумора-алфа (TNF- α) и интерлеукин-17 (IL-17). Ови цитокини су укључени у промоцију упале миокарда, даљу ћелијску апоптозу и неповољно ремоделовање срца [23]. Конкретно, TNF- α и IL-6 могу да изазову контрактилну дисфункцију тако што ометају промет калцијума, смањујући β -адренергичке рецепторе и мијењајући експресију протеина саркоплазматског ретикулума. Поред тога, запаљење промовише инфилтрацију

неутрофила и макрофага у срчано ткиво, што погоршава оштећење ткива ослобађањем протеолитичких ензима и додатних ROS [24].

Карактеристично обиљежје срчане инсуфицијенције изазване изопреналином је развој фиброзе миокарда, која је резултат неравнотеже између синтезе екстрацелуларног матрикса (ECM) и деградације [25]. Срчани фибробласти, активирани и механичким стресом и инфламаторним медијаторима, повећавају производњу колагена типа I и III што се може регистровати патохистолошком анализом [26]. Истовремено, матриксне металопротеиназе (MMP), посебно MMP-2 и MMP-9, се појачавају, разграђујући постојеће компоненте ECM и нарушавајући структурни интегритет ткива миокарда [24]. Временом, ово неорганизовано ремоделовање ECM-а доводи до интерстицијалне и периваскуларне фиброзе, која учвршћује миокард, смањује вентрикуларну усклађеност и нарушава дијастолну функцију. Фиброза такође ремети електричну проводљивост, предиспонирајући срчане аритмије [26]. Ове фиброзне промјене су ирверзибилне у већини случајева и представљају главни фактор који доприноси преласку са компензоване хипертрофије на декомпензовану срчану инсуфицијенцију у моделу изопреналина [27].

Оштећење миокарда изазвано изопреналином доводи до значајног структурног ремоделовања. Грубе анатомске промјене уочене у срцима пацова након примјене изопреналина укључују повећану тежину срца, хипертрофију лијеве коморе, проширење коморе и стањивање вентрикуларног зида [28]. Хистопатолошки преглед открива фокалну или дифузну некрозу миоцита, инфилтрацију инфламаторних ћелија, капиларну конгестију и густе фибротичне регионе [29,30]. Функционално, пацови подвргнути изопреналину показују оштећене срчане перформансе, што је процијењено ехокардиографским и хемодинамским мјерењима. Кључни налази укључују смањену ејекциону фракцију леве коморе (LVEF) повећан крајњи дијастолни притисак леве коморе (LVEDP) и смањену максималну брзину развоја притиска ($dp/dt \max$), што све указује на систолну и дијастолну дисфункцију [31]. Ове промјене репликују неколико карактеристика људске срчане инсуфицијенције са смањеном фракцијом избацивања (HFeRF), што овај модел чини вриједним за проучавање прогресије болести и процјену терапијских интервенција [30].

ISO-индукована кардиотоксичност је један од најчешће проучаваних и коришћених модела за акутно оштећење срца и хроничну срчану инсуфицијенцију. ISO доводи до прогресивног оштећења срца ако се даје у малим дозама (5 или 10 mg/kg током 7-10 дана) или већим дозама (85 или 100 mg/kg током 2 дана) за изазивање акутног оштећења. Интеракције између срца, крвних судова и бубрега су важне у регулисању физиолошке функције у тијелу, што се једним дијелом одвија преко активације бета (β) рецептора. Постоје три подтипа β рецептора, а то су β_1 , β_2 и β_3 који се могу наћи на различитим ткивима и органима. β_1 -рецептори се претежно налазе у срцу и бубрезима, док су β_2 присутни у васкуларном ткиву, а β_3 у жучној кеси, мокраћној бешици и у браон масном ткиву. β рецептори у васкуларном ткиву изазивају вазорелаксацију док у бубрезима активирају систем ренин ангиотензин алдостерон (RAAS). Претходне студије су показале да прекомјерна стимулација β -рецептора може довести до физиолошких поремећаја као што су хипертензија, атеросклероза и инфаркт миокарда [31]. Претјерана стимулација ISO може изазвати штетне посљедице као што су хипертрофија срца и фиброза, што посљедично доводи до срчане инсуфицијенције, тј. попуштања срца. У хипертрофији миокарда, запаљење игра важну улогу и експресија инфламаторних фактора је појачана а у кардиомиоцитима. Ефекти ISO нису ограничени унутар кардиоваскуларног система јер су његови ефекти на β -адренорецепторе присутне у васкуларном систему и бубрезима. У васкуларном систему, стимулација β_2 адренорецептора у глатким мишићима артериола изазива вазодилатацију. Присуство β_1 и β_2 -адренергичких рецептора дуж проксималних, дисталних тубуларних ћелија и јукстагломеруларних грануларних ћелија регулише норадреналин. Ово би могло довести до експресије гена ангиотензиногена у проксималним тубуларним ћелијама и покренути интрааренални RAAS и генерисање ROS. Повећана производња ROS-а услед продужене активности RAAS-а може изазвати стрес ендоплазматског

ретикулума (ЕР), инфламаторне, фибротичке и апоптотичке одговоре, који представљају предиктивне факторе за прогресију кардиоваскуларних и бубрежних болести [32].

Уролитин А

Уролитини су класа органских једињења бензокумаринске структуре, и преметаболити елагитанина и елагичне киселине које производи цријевни микробиом. Ови полифеноли се налазе у биљним производима, углавном у нару, бобичастом воћу, орасима и бадемима, али и у поједином тропском воћу, љековитим биљкама и биљним чајевима [33,34]. Биорасположивост елагитанина је веома ниска. У цријевима, елагитанини пролазе кроз екстензивни метаболизам под дејством цријевних бактерија [33]. Јединствена цријевна флора сваког појединца одређује способност микрофлоре за претварање природних полифенола у уролитине [33]. Катаболички пут елагитанина и елагичне киселине до уролитина укључује реакције лактонизације, декарбоксилације и дехидроксиације. Прво, елагитанини се хидролизују у елагичну киселину бактеријским ензимским таназама. Екстензивни метаболизам резултира стварањем пентахидрокси-уролитина (уролитин М5), тетрахидрокси-уролитина (уролитин Д, уролитин Е и уролитин М6), трихидрокси-уролитини (уролитини Ц и уролитин М7), дихидрокси-уролитини (уролитин А и изоуролитин А) и монохидрокси-уролитин (уролитин Б) [34,35]. Уролитин А (УА) је најопсежније проучаван. Након апсорпције УА у крвоток, метаболит пролази кроз процес метаболизма фазе 1 и 2, укључујући метилацију и коњугацију, гдје глукуронидни и сулфатни коњугати представљају доминантна једињења [35]. Бројним истраживањима су доказане потенцијалне здравствене користи УА, посебно његова улога у побољшању митохондријалне функције и индуковању митофагије – селективне деградације оштећених митохондрија – који су кључни процеси за одржавање ћелијске енергије и здравља. Митофагија је нарушена с повећањем старости и у бројним болестима повезаним са старењем. Обновљање нормалног нивоа митофагије представља обећавајућу стратегију за супротстављање старењем условљеном опадању функције органа [36]. Студије су показале да суплементација УА може побољшати мишићну издржљивост и здравље митохондрија код старијих одраслих особа [34]. Поред тога, УА испољава антиинфламаторна и антиоксидативна својства, доприносећи својим заштитним ефектима против метаболичких поремећаја, неуродегенеративних болести попут Паркинсонове и Алцхајмерове болести и кардиоваскуларних стања. Штавише, показало се да УА модулира састав микробиоте цријева, што може играти улогу у његовим уоченим ефектима против гојазности. Заједно, ови налази наглашавају терапијски потенцијал УА као природног једињења за унапријеђење здравља и превенцију болести повезаних са старењем захваљујући својим антиинфламаторним, антиапоптотским и антиоксидативним својствима, као и кардиопротективним и неуропротективним ефектима

Литература

1. Rohani C, Jafarpour H, Mortazavi Y, Esbakian B, Gholinia H. Mortality in patients with myocardial infarction and potential risk factors: A five-year data analysis. *ARYA Atheroscler*. 2022 May;18(3):1-8. doi: 10.48305/arya.v18i0.2427. PMID: 36815954; PMCID: PMC9931944.
2. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA; Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Dec 19;82(25):2350-2473. doi: 10.1016/j.jacc.2023.11.007. PMID: 38092509; PMCID: PMC7615984.
3. Lu D, Thum T. RNA-based diagnostic and therapeutic strategies for cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019 Nov;16(11):661-674. doi: 10.1038/s41569-019-0218-x. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31186539.

4. Lozano, R.; Naghavi, M.; Foreman, K.; Lim, S.; Shibuya, K.; Aboyans, V.; Abraham, J.; Adair, T.; Aggarwal, R.; Ahn, S.Y.; et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* **2012**, *380*, 2095–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
5. Hsu WT, Tseng YH, Jui HY, Kuo CC, Wu KK, Lee CM. 5-Methoxytryptophan attenuates postinfarct cardiac injury by controlling oxidative stress and immune activation. *J Mol Cell Cardiol.* 2021 Sep;158:101-114. doi: 10.1016/j.yjmcc.2021.05.014. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34087195.
6. Li X, Guo D, Hu Y, Zhou H, Chen Y. Potential Biomarkers and Therapeutic Targets: Inflammation and Oxidative Stress in Left Carotid Artery Stenosis with Coronary Artery Disease. *Curr Pharm Des.* 2023;29(12):966-979. doi: 10.2174/1381612829666230417100144. PMID: 37073146.
7. Chen Y, Peng L, Shi S, Guo G, Wen H. Boeravinone B alleviates gut dysbiosis during myocardial infarction-induced cardiotoxicity in rats. *J Cell Mol Med.* 2021 Jul;25(13):6403-6416. doi: 10.1111/jcmm.16620. Epub 2021 May 24. Erratum in: *J Cell Mol Med.* 2022 Jun;26(11):3307-3308. doi: 10.1111/jcmm.17357. PMID: 34028176; PMCID: PMC8256339.
8. Takimoto E, Kass DA. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertension.* 2007 Feb;49(2):241-8. doi: 10.1161/01.HYP.0000254415.31362.a7. Epub 2006 Dec 26. PMID: 17190878.
9. Cheng G, Zhang J, Jia S, Feng P, Chang F, Yan L, Gupta P, Wu H. Cardioprotective Effect of Gossypin Against Myocardial Ischemic/Reperfusion in Rats via Alteration of Oxidative Stress, Inflammation and Gut Microbiota. *J Inflamm Res.* 2022 Mar 5;15:1637-1651. doi: 10.2147/JIR.S348883. PMID: 35282267; PMCID: PMC8906873.
10. Iqbal A, Wasim M, Ashraf M, Najmi AK, Syed MA, Ali J, Haque SE. Natural Bioactive as a Potential Therapeutic Approach for the Management of Cyclophosphamide-induced Cardiotoxicity. *Curr Top Med Chem.* 2021;21(29):2647-2670. doi: 10.2174/1568026621666210813112935. PMID: 34392821.
11. Maeda H, Kami D, Maeda R, Murata Y, Jo JI, Kitani T, Tabata Y, Matoba S, Gojo S. TAT-dextran-mediated mitochondrial transfer enhances recovery from models of reperfusion injury in cultured cardiomyocytes. *J Cell Mol Med.* 2020 May;24(9):5007-5020. doi: 10.1111/jcmm.15120. Epub 2020 Mar 25. PMID: 32212298; PMCID: PMC7205789.
12. Duan D, Li H, Chai S, Zhang L, Fan T, Hu Z, Feng Y. The relationship between cardiac oxidative stress, inflammatory cytokine response, cardiac pump function, and prognosis post-myocardial infarction. *Sci Rep.* 2024 Apr 18;14(1):8985. doi: 10.1038/s41598-024-59344-5. PMID: 38637598; PMCID: PMC11026494.
13. Afroz R, Tanvir EM, Karim N, Hossain MS, Alam N, Gan SH, Khalil MI. Sundarban Honey Confers Protection against Isoproterenol-Induced Myocardial Infarction in Wistar Rats. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6437641. doi: 10.1155/2016/6437641. Epub 2016 May 17. PMID: 27294126; PMCID: PMC4886051..
14. Zhao L, Wu D, Sang M, Xu Y, Liu Z, Wu Q. Stachydrine ameliorates isoproterenol-induced cardiac hypertrophy and fibrosis by suppressing inflammation and oxidative stress through inhibiting NF- κ B and JAK/STAT signaling pathways in rats. *Int Immunopharmacol.* 2017 Jul;48:102-109. doi: 10.1016/j.intimp.2017.05.002.
15. Ljubunčić P, Stojiljković MP, Winterhalter-Jadrić M, Vidović Z, Mujić F. Efikasnost predtretmana blokatorima beta-adrenergickih receptora u suzbijanju kardiotsicnih efekata izoprenalina u pacova [Efficacy of pretreatment with adrenergic beta-receptor blockers in the prevention of cardiotoxic effects of isoprenaline in rats]. *Vojnosanit Pregl.* 1992 Jul-Aug;49(4):297-304. Serbian. PMID: 1481441.
16. Ljubunčić P, Mujić F, Stojiljković MP, Winterhalter-Jadrić M. Dejstvo prethodne primjene

- dimetilsulfokcida na razvoj eksperimentalne nekroze miokarda kod pacova tretiranih izoprenalinom [The effect of preliminary administration of dimethylsulfoxide on the development of experimental myocardial necrosis in rats treated with isoprenaline]. *Srp Arh Celok Lek.* 1991 Sep-Oct;119(9-10):238-42. Serbian. PMID: 1806990.
17. Gupta K, Bagang N, Singh G, Laddi L. Rat Model of Isoproterenol-Induced Myocardial Injury. *Methods Mol Biol.* 2024;2803:123-136. doi: 10.1007/978-1-0716-3846-0_9. PMID: 38676889.
 18. Bajic Z, Sobot T, Amidzic L, Vojinovic N, Jovicic S, Gajic Bojic M, Djuric DM, Stojiljkovic MP, Bolevich S, Skrbic R. Liraglutide Protects Cardiomyocytes against Isoprenaline-Induced Apoptosis in Experimental Takotsubo Syndrome. *Biomedicines.* 2024 May 29;12(6):1207. doi: 10.3390/biomedicines12061207.
 19. Kalkan F, Parlakpınar H, Disli OM, Tanrıverdi LH, Özhan O, Polat A, Cetin A, Vardi N, Otlı YO, Acet A. Protective and therapeutic effects of dexpanthenol on isoproterenol-induced cardiac damage in rats. *J Cell Biochem.* 2018 Sep;119(9):7479-7489. doi: 10.1002/jcb.27058.
 20. Bajic Z, Sobot T, Uletilovic S, Mandic-Kovacevic N, Cvjetkovic T, Malicevic U, Djukanovic D, Duran M, Vesic N, Avram S, Jovicic S, Katana M, Matavulj A, Ponorac N, Djuric DM, Stojiljkovic MP, Skrbic R. Cardioprotective effects of liraglutide pretreatment on isoprenaline-induced myocardial injury in rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2023 May 1;101(5):258-267. doi: 10.1139/cjpp-2022-0534.
 21. Marinković ST, Đukanović Đ, Duran M, Bajic Z, Sobot T, Uletilović S, Mandić-Kovacević N, Cvjetković T, Maksimović ŽM, Maličević U, Vesić N, Jovičić S, Katana M, Šavikin K, Djuric DM, Stojiljković MP, Škrbić R. Pomegranate Peel Extract Attenuates Isoprenaline-Induced Takotsubo-like Myocardial Injury in Rats. *Pharmaceutics.* 2023 Jun 9;15(6):1697. doi: 10.3390/pharmaceutics15061697. PMID: 37376144; PMCID: PMC10302705.
 22. Sobot T, Bajic Z, Skrbic R, Uletilovic S, Mandic-Kovacevic N, Cvjetkovic T, Malicevic U, Djukanovic D, Bojic MG, Jovicic S, Barudzija M, Stojiljkovic MP, Djuric DM. Effect of folic acid on isoprenaline-induced myocardial injury in rats. *Physiol Int.* 2024 Jan 22;111(1):80-96. doi: 10.1556/2060.2023.00291.
 23. Milivojac T, Grabež M, Krivokuća A, Maličević U, Gajić Bojić M, Đukanović Đ, Uletilović S, Mandić-Kovačević N, Cvjetković T, Barudzija M, Vojinović N, Šmitran A, Amidžić L, Stojiljković MP, Čolić M, Mikov M, Škrbić R. Ursodeoxycholic and chenodeoxycholic bile acids attenuate systemic and liver inflammation induced by lipopolysaccharide in rats. *Mol Cell Biochem.* 2024 Apr 5. doi: 10.1007/s11010-024-04994-2.
 24. Periasamy S, Mo FE, Chen SY, Chang CC, Liu MY. Sesamol attenuates isoproterenol-induced acute myocardial infarction via inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9 expression in rats. *Cell Physiol Biochem.* 2011;27(3-4):273-80. doi: 10.1159/000327953. Epub 2011 Apr 1. PMID: 21471716.
 25. Bajic Z, Sobot T, Uletilovic S, Mandic-Kovacevic N, Cvjetkovic T, Malicevic U, Djukanovic D, Duran M, Vesic N, Avram S, Jovicic S, Katana M, Matavulj A, Ponorac N, Djuric DM, Stojiljkovic MP, Skrbic R. Cardioprotective effects of liraglutide pretreatment on isoprenaline-induced myocardial injury in rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2023 May 1;101(5):258-267. doi: 10.1139/cjpp-2022-0534.
 26. Heather LC, Catchpole AF, Stuckey DJ, Cole MA, Carr CA, Clarke K. Isoproterenol induces in vivo functional and metabolic abnormalities: similar to those found in the infarcted rat heart. *J Physiol Pharmacol.* 2009 Sep;60(3):31-9. PMID: 19826179.
 27. Katsarou MS, Karathanasopoulou A, Andrianopoulou A, Desiniotis V, Tzinis E, Dimitrakis E, Lagiou M, Charmandari E, Aschner M, Tsatsakis AM, Chrousos GP, Drakoulis N. Beta 1, Beta 2 and Beta 3 Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms in a Southeastern European Population. *Front Genet.* 2018 Nov 28;9:560. doi: 10.3389/fgene.2018.00560. PMID: 30546380; PMCID: PMC6279855.
 28. Zhou, R., Ma, P., Xiong, A., Xu, Y., Wang, Y. & Xu, Q. 2017. Protective effects of low-dose

rosuvastatin on isoproterenol-induced chronic heart failure in rats by regulation of DDAH-ADMA-NO pathway. Cardiovascular Therapeutics 35(2): e12241.

29. Wu Y, Pan N, An Y, Xu M, Tan L, Zhang L. Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Myocardial Infarction. Front Cardiovasc Med. 2021 Feb 3;7:617277. doi: 10.3389/fcvm.2020.617277. PMID: 33614740; PMCID: PMC7886815.
30. Ponikowska B, Iwanek G, Zdanowicz A, Urban S, Zymliński R, Ponikowski P, Biegus J. Biomarkers of Myocardial Injury and Remodeling in Heart Failure. J Pers Med. 2022 May 16;12(5):799. doi: 10.3390/jpm12050799. PMID: 35629221; PMCID: PMC9144334.
31. Mathbout M, Asfour A, Leung S, Lolay G, Idris A, Abdel-Latif A, Ziada KM. NT-proBNP Level Predicts Extent of Myonecrosis and Clinical Adverse Outcomes in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction: A Pilot Study. Med Res Arch. 2020 Feb;8(2):10.18103/mra.v8i2.2039. doi: 10.18103/mra.v8i2.2039.
32. Ghani MA, Barril C, Bedgood DR Jr, Prenzler PD. Measurement of antioxidant activity with the thiobarbituric acid reactive substances assay. Food Chem. 2017 Sep 1;230:195-207. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.02.127. Epub 2017 Feb 28. PMID: 28407901.
33. Faitg J, D'Amico D, Rinsch C, Singh A. Mitophagy Activation by Urolithin A to Target Muscle Aging. Calcif Tissue Int. 2024 Jan;114(1):53-59. doi: 10.1007/s00223-023-01145-5. Epub 2023 Nov 5. PMID: 37925671; PMCID: PMC10791945.
34. Kujawska M, Jodynys-Liebert J. Potential of the ellagic acid-derived gut microbiota metabolite - Urolithin A in gastrointestinal protection. World J Gastroenterol. 2020 Jun 21;26(23):3170-3181. doi: 10.3748/wjg.v26.i23.3170. PMID: 32684733; PMCID: PMC7336321.
35. Wojciechowska O, Kujawska M. Urolithin A in Health and Diseases: Prospects for Parkinson's Disease Management. Antioxidants (Basel). 2023 Jul 24;12(7):1479. doi: 10.3390/antiox12071479. PMID: 37508017; PMCID: PMC10376282.
36. Jayatunga DPW, Hone E, Khaira H, Lunelli T, Singh H, Guillemin GJ, Fernando B, Garg ML, Verdile G, Martins RN. Therapeutic Potential of Mitophagy-Inducing Microflora Metabolite, Urolithin A for Alzheimer's Disease. Nutrients. 2021 Oct 23;13(11):3744. doi: 10.3390/nu13113744. PMID: 34836000; PMCID: PMC8617978.

Да ли су коришћена литература и референце релевантне у погледу обима, садржаја и савремености.

☒ ДА

☐ НЕ

6.5. Циљеви истраживања

1. Испитати ефекте изопреналина у експерименталном моделу оштећења срца на:
 - 1) Електрокардиографске (ЕКГ) параметре срца пацова
 - 2) Ехокардиографске (ЕХО) параметре срца пацова
 - 3) Индикаторе хипертрофије срца - однос масе срца и тјелесне масе пацова
 - 4) Серумске маркере оштећења срца пацова: hsTnI, NT-proBNP
 - 5) Маркере оксидативног стреса: TBARS, O₂⁻, H₂O₂, NO₂⁻, CAT, SOD, GSH
 - 6) Остале биохемијске параметре у серуму пацова: хомоцистеин, глукоза, протеини, аланин и аспартат аминотрансферазе (ALT и AST), креатинин, уреа, калцијум, натријум, калијум.
 - 7) Патохистолошке промјене у миокарду пацова (присуство инфламације, крварења, едема)
 - 8) Имунохистохемијске анализе: CC-3, HO-1, NRF-2
2. Испитати ефекте на наведене параметре предтретмана уролитином А на моделу оштећења срца пацова изазваног изопреналином.
3. Испитати ефекте на наведене параметре третмана уролитином А на моделу оштећења срца пацова изазваног изопреналином.

Да ли су циљеви истраживања јасно дефинисани и усклађени са предметом истраживања?	☒ ДА	☐ НЕ
6.6. Хипотеза истраживања: главна и помоћне хипотезе⁷		
Предтретман уролитином А може превенирати, а третман уролитином А ублажити функционалне, биохемијске и хистолошке промјене настале у оштећењу срца изазваног изопреналином		
Да ли је хипотеза истраживања јасно дефинисана?	☒ ДА	☐ НЕ
6.7. Очекивани резултати		
- У овом истраживању очекујемо да ће уролитин А због свог антиоксидативног, анитинфламаторног и антиапоптозног дјеловања ублажити функционалне и биохемијске промјене узроковане оксидативним стресом у моделу оштећења миокарда изазваног изопреналином - резултати овог истраживања могу да представљају основу за будуће експерименталне и клиничке студије у области лијечења и превенције кардиоваскуларних обољења		
Да ли је образложен научни/ умјетнички значај и/или потенцијална примјена очекиваних резултата?	☒ ДА	☐ НЕ
6.8. План рада и временска динамика		
Истраживање ће бити подијељено у два типа експеримената. Један у којем се уролитин А користи у предтретману оштећења миокарда изазваног изопреналином, и други у којем се уролитин А користи у третману срчаног оштећења и превенцији развоја срчаног попуштања. Модел оштећења миокарда код пацова постиже се примјеном изопреналина у дозама од 85 mg/kg тјелесне масе (ТМ), два пута у интервалу од 24 сата. Уролитин А ће се давати у дози од 5 mg/kg тјелесне масе интраперитонеално (i.p.) током 7 дана у предтретману, а 14 дана у третману. У предтретману уролитином А, пацови ће бити третирани овом супстанцом током 7 дана, а шестог и седмог дана примиће изопреналин супкутано (s.c.) у дозама од по 85 mg/kg. ЕКГ ће се радити прије давања изопреналина, потом 10 минута након давања, и на крају 8. дана, непосредно прије жртвовања пацова. Након тога је планирано узимање узорака крви за биохемијске анализе, те анализа узорака крви, хомогената и патохистолошких препарата у трајању од мјесец дана. У експерименту у којем се уролитин А користи за третман оштећења срца и превенцију срчаног попуштања, прва два дана експеримента даваће се изопреналин у поменутих дозама, а потом ће пацови примати уролитин А током наредних 14 дана. ЕКГ ће се радити прије давања изопреналина, 10 минута након тога, и 17. дана експеримента, односно, непосредно прије жртвовања. На дан жртвовања, пацовима ће се мјерити и ЕХО параметри са циљем процјене срчане функције и потврде развоја срчаног попуштања. Након тога је планирано узимање узорака крви за биохемијске анализе, те анализа узорака крви, хомогената и патохистолошких препарата у трајању од мјесец дана.		

⁷ Попуњава се само за научни докторат.

Да ли су предложени одговарајући план рада и временска динамика израде дисертације?

☒ ДА

☐ НЕ

6.9. Материјал и методологија рада

За експеримент ће бити коришћени мужјаци пацова *Wistar albino*, почетне тјелесне масе од 180-250 g на почетку студије. Пацови ће бити изложени константним амбијенталним условима (температура 21 ± 2 °C, влажност ваздуха 55 ± 5 %, светлосно-тамни циклус од 12/12 сати са почетком светлог периода у 07:00 h). Храна и вода ће им бити доступне *ad libitum*.

Истраживање ће бити спроведено на укупно 80 животиња, које ће бити подијељене у 8 група по 10 животиња. Предтретман у трајању од 7 дана обухватиће 40 пацова, подијељених у 4 групе, које ће током 7 дана примати уролитин А, а 6. и 7. дана ће добити и изопреналин за изазивање оштећења миокарда. Третман у трајању од 16 дана ће, такође, обухватити 40 пацова, подијељених у 4 групе, од којих ће 1. и 2. дана примити изопреналин, а од 3. до 16. дана ће добијати уролитин А. Током жртвовања, пацовима ће се узети узорци крви, те изоловати срце. Узорци крви ће се користити за одређивање биохемијских параметара, маркера оштећења миокарда, а органи за хомогенизацију и одређивање маркера оксидативног стреса, те за патохистолошку и имунохистохемијску анализу.

Маркери оштећења миокарда

Високоосјетљиви тропонини (hs-Tn) се, у савременој клиничкој пракси, користе као маркери оштећења/некрозе миокарда у хроничним и акутним условима срчаног попуштања. Повишени нивои hs-TnI у серуму имају снажан прогностички значај за нежељене клиничке исходе код акутног и хроничног срчаног оштећења, стога се препоручује њихова процјена у ту сврху.

N-терминални натриуретски пептид Б-типа (NT-proBNP) је биолошки инертни нус-продукт деградације pre-proBNP. NT-proBNP је неактивни фрагмент који се ослобађа у циркулацију приликом синтезе активног BNP хормона, као одговор на повећано хемодинамско оптерећење и повишен интракардијални притисак. Иако је примарно познат као маркер срчане слабости, бројна истраживања показују да је ниво NT-proBNP значајно повишен и код пацијената са акутним инфарктом миокарда, чак и у одсуству клинички манифестне срчане инсуфицијенције. Његове повишене вриједности корелирају са степеном оштећења миокарда, волуменским оптерећењем лијеве коморе и негативним хемодинамским промјенама, што га чини корисним у процјени ризика и прогнозе. Поред тога, NT-proBNP има високу прогностичку вриједност у предвиђању компликација након инфаркта, укључујући развој срчане слабости, поновне коронарне догађаје и смртност. Поред тога, NT-proBNP је важан прогностички маркер код пацијената са хроничном срчаном инсуфицијенцијом.

Маркери срчаног ремоделовања

Матриксне металопротеиназе (MMP) су група протеаза зависних од јона цинка које разграђују колаген и протеогликане и играју важну улогу у развоју атеросклерозе. Њихова основна функција је **разграђивање компоненти ванћелијског матрикса**, као што су колаген, еластин, ламинин и протеоглици. MMP играју кључну улогу у ремоделовању срца након инфаркта миокарда, као и у развоју нежељених исхода.

Маркери оксидативног стреса

Реактивне супстанце тиобарбитурне киселине (TBARS, енг. *Thiobarbituric Acid Reactive Substances*) представљају групу једињења која настају као резултат **пероксидације липида**, односно оксидације незасићених масних киселина. Најпознатији и најчешћи представник TBARS је **малондиалдехид (MDA)**, који се често користи као **биомаркер оксидативног стреса** и оштећења ћелијских мембрана.

Реактивне кисеоничне врсте (ROS) играју кључну улогу у патогенези срчане повреде изазване ISO. ISO стимулише β -адренергичке рецепторе и доводи до повећаног оптерећења срца и потрошње кисеоника. Повећана метаболичка потражња резултира прекомјерном производњом РОС, што доприноси оштећењу миокарда. Најчешће се одређују $O_2^{\cdot -}$ (супероксидни радикали), H_2O_2 (водоник пероксид), $NO_2^{\cdot -}$ (нитрити).

Каталаза (CAT) је кључни антиоксидативни ензим који игра виталну улогу у заштити ћелија од оксидативног оштећења катализујући разлагање водоник-пероксида (H_2O_2), реактивне врсте кисеоника, на воду и кисеоник. Ова реакција је неопходна за одржавање ћелијске редокс равнотеже и спречавања оштећења узрокованих оксидативним стресом.

Супероксид дисмутаза (SOD) је антиоксидативни ензим који штити ћелије од оксидативног оштећења катализујући дисмутацију супероксидних радикала ($O_2^{\cdot -}$) у кисеоник и водоник пероксид.

Глутатион (GSH) је хидросолубилни антиоксидативни трипептид који се састоји од глутамата, цистеина и глицина. Он игра кључну улогу у одржавању ћелијске редокс равнотеже, детоксикацији штетних супстанци и подржавању имунолошке функције. Смањени нивои глутатиона могу бити кључни фактор у развоју оштећења кардиомиоцита и ендотелних ћелија. Низак ниво GSH јеу су карактеристични за оштећење миокарда.

Маркери апоптозе

Експресија маркера апоптозе се може детектовати методама имунохистохемије, а најчешће коришћени маркери су цијепана каспаза 3 (*cleaved caspase 3*, 'CC3), хем-оксигеназа (*hem oxygenase-1*, HO-1), Б-ћелијски лимфом 2 (*B cell lymphoma 2*, BCL-2), BCL-2 везани протин икс (*BCL-2-associated X protein*, BAX), нуклеарни еритроидни фактор 2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*, NRF-2).

CC3 једна је од кључних каспаза у процесу апоптозе, која се цијепа (активира) током апоптозе да би се извршила програмирана ћелијска смрт. У апоптози постоји као **неактивни прохимозим** (procaspase-3). Активира се цијепањем (cleavage) од стране **иницијаторских каспаза** (нпр. каспаза-8 или -9). Једном активирана, отцијепљена каспаза-3 катализује цијепање различитих ћелијских супстрата, што доводи до морфолошких и биохемијских промјена повезаних са апоптозом.

НО-1 је ензим који има протективну улогу у одговору на ћелијски стрес, посебно у условима оксидативног стреса. Он катализује разлагање хема на три производа: угљен моноксид, биливердин (који се касније претвара у билирубин) и слободно гвожђе. Укључен је у регулисање апоптозе, а његова улога може бити донекле двострука. На примјер, под одређеним околностима, посебно када је стрес продужен или прекомјеран, производи активности НО-1, попут слободног гвожђа, могу да се накупљају. Слободно гвожђе може да катализује производњу РОС путем

Фентонове реакције, што може да допринесе смрти ћелија (апоптози).

NRF-2 је транскрипциони фактор који игра кључну улогу у ћелијским одбрамбеним механизмима, посебно регулацијом експресије гена укључених у антиоксидативне одговоре, детоксикацију и заштиту од оксидативног стреса. Иако није директно укључен у апоптозу (програмирана смрт ћелије), има значајан утицај на регулацију апоптозе као одговор на ћелијски стрес. У нормалним условима је неактиван усљед KEAP1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*) зависне разградње. При оксидативном стресу, ослобађа се од KEAP1, улази у једро и активира антиоксидативне и детоксикационе гене, чиме доприноси преживљавању и адаптацији ћелије.

Остали биохемијски параметри

Хомоцистеин (*homocysteine* - Hcy) се сматра фактором ризика за настанак кардиоваскуларних болести, нарочито можданог удара, инфаркта миокарда, срчаног попуштања и атеросклерозе. Хомоцистеин је сумпорна аминокиселина која настаје током метаболизма метионина, есенцијалне аминокиселине унете исхраном. У нормалним условима, метаболише се путем реметилације у метионин или транссулфурације у цистеин, уз помоћ витамина B6, B12 и фолне киселине као кофактора. Повишена концентрација Hcy у плазми (хиперхомоцистеинемија) повезује се са већим ризиком од кардиоваскуларних обољења. Доводи до оштећења ендотела, повећава оксидативну активност и глаткомишићну пролиферацију и промовише тромбозу чиме се повећава ризик од тромбоемболијских догађаја.

Варијабле које ће бити праћене у студији

Биохемијске анализе ће се вршити из узорак крви пацова на аутоматском анализатору Skyla-VB1 Dry Chemistry analyzer (протеини, ALT, глукоза, креатинин, уреа) и спектрофотометријском методом (маркери оксидативног стреса). Хомоцистеин (Hcy) и маркер акутног оштећења миокарда (hs Tnl) ће се одређивати у узорцима серума методом електрохемилуминисценције, док ће се маркери апоптозе (CC3, NRF2, HO-1) одређивати примјеном имунохистохемијских метода са различитим антителима.

За одређивање маркера оксидативног стреса користиће се узорци плазме пацова, а активност редукваног глутатиона ће бити мјерена у лизату еритроцита спектрофотометријском методом.

Из супернатанта хомогената ткива ће се одређивати параметри оксидативног и антиоксидативног стреса и ремоделовања у ткиву срца (TBARS, SOD, CAT, GSH, MMP) методом спектрофотометрије. Узорак ткива за хомогенизацију мора најприје да се замрзне па тек онда да се хомогенизује. Поступак се изводи тако да се 0,5 грама ткива хомогенизује са 3 милилитра PBS-а али тако да се PBS додаје из три пута по 1 милилитар и након сваког додавања хомогенизује се помоћу електричног хомогенизатора 10 до 15 секунди. Након завршеног хомогенизовања центрифугира се у хладној центрифуги 20 минута на 1200 Г и 4 степена Целзијуса. Потом се издвоји супернатант и пренесе у епендорф епрувету.

Патохистолошка и морфометријска анализа

За патохистолошку и морфометријску анализу користиће се ткиво срца. Срце ће бити фиксирано имерзионим методом у 4% неутрално пуферисаном формалдехиду током најмање 24 сата. Након фиксације биће просвјетљено у ксилолу и калупљено у парапласту помоћу апарата за калупљење,

а потом сјечено на резове дебљине 5 μm . Исјечци срца биће бојени хематоксилин-еозином. За имунохисотхемијску анализу користиће се различита антителија.

Етички одбор

Експерименти ће се спроводити у складу са дозволом Етичког одбора за заштиту и добробит експерименталних животиња у биомедицинским истраживањима Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци.

Статистичка обрада података

За статистичку обраду резултата користиће се методе дескриптивне статистике, као што су средња вриједност, стандардна грешка, а статистичка значајност ће бити приказана као $p < 0,05$. За тестирање разлика између група примијениће се параметријска или непараметријска анализа варијансе уз одговарајући posthoc тест (Bonferroni, Kruskal-Wallis, Tukey). За анализу података користиће се статистички програм SPSS 29.0

Да ли су предвиђени материјал и методологија рада одговарајући?

☒ ДА

☐ НЕ

6.10. Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад⁸

Експериментални дио докторске дисертације биће реализован у Центру за биомедицинска истраживања Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, Република Српска, БиХ. Овај центар располаже савременом лабораторијском опремом и инфраструктуром неопходном за спровођење свих планираних експерименталних процедура, укључујући држање и стручну бригу о експерименталним животињама у складу са важећим етичким стандардима, хуману еутаназу животиња, биохемијске и имунохемијске анализе, хистопатолошке и имунохистохемијске анализе, те електрокардиографију и ехокардиографију.

Стручни тим лабораторије пружа подршку у свим фазама експеримента, што омогућава висок степен научне поузданости и репродуктивности добијених података.

Да ли су предвиђени одговарајуће мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад?

☒ ДА

☐ НЕ

Да ли је планирана сарадња са другим институцијама у земљи и иностранству?

☐ ДА

☒ НЕ

Да ли је тема подобна?

☒ ДА

☐ НЕ

6. ЗАКЉУЧАК

Да ли студент испуњава прописане услове?

☒ ДА

☐ НЕ

Да ли је тема подобна?

☒ ДА

☐ НЕ

Да ли први ментор испуњава прописане услове?

☒ ДА

☐ НЕ

⁸ Попуњава се само за научни докторат.

Да ли други ментор испуњава прописане услове?

☒ ДА

☐ НЕ

Мјесто и датум: Бања Лука, 30.1. 2026.

Проф. др Дарко Голић, с.р.

Предсједник комисије

Проф. др Милорад Вујнић, с.р.

Члан

Проф. др Драган Ђурић, с.р.

Члан

Име и презиме, титула и звање

Члан

Име и презиме, титула и звање

Члан

ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије дужан је да у извјештај унесе образложење, то јест разлоге због којих не жели да потпише извјештај.

У прилогу извјештаја доставити:

1. Одлука Умјетничко-научно-наставног / научно-наставног вијећа чланице Универзитета о именовању комисије за оцјену подобности студента, теме и испуњеност услова за менторство;
2. Одлука Умјетничко-научно-наставног / научно-наставног вијећа чланице Универзитета о усвајању извјештаја комисије за оцјену подобности студента, теме и испуњеност услова за менторство;
3. Пријава приједлога теме докторске дисертације – Образац 1;
4. Извјештај комисије за оцјену подобности студента, теме и испуњеност услова за менторство – Образац 2.