

ОБРАЗАЦ 3

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

| | | | |
|---------------------|------|--------|----------|
| ПРИМЉЕНО 28.05.2024 | | | |
| Оргјед. | Број | Година | Вредност |
| | 5649 | | |

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 15.4.2024. године (број одлуке: IV-03-268/24) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Ефекти хроничне коадминистрације емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана у експерименталном моделу срчане инсуфицијенције”, и испуњености услова кандидата **Маје Мурић**, доктора медицине и предложеног ментора **Ивана Срејовића**, ванредног професора за ужу научну област **Физиологија** за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА
КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА
ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

| |
|--|
| 1. Подаци о теми докторске дисертације |
| 1.1. Наслов докторске дисертације: Ефекти хроничне коадминистрације емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана у експерименталном моделу срчане инсуфицијенције |
| 1.2. Научна област докторске дисертације: Медицина |
| 1.3. Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера): 1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања Планирано истраживање би обухватило поређење кардиопротективних ефеката хроничне коадминистрације емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана са монотерапијом поменутих агенсима у моделу срчане инсуфицијенције индуковане применом изопротеренола код пацова. Истраживање би обухватило 5 група животиња (6 пацова по групи) у зависности од примењеног хроничног третмана. Групе би биле следеће: контролна група здравих пацова (С), група пацова са срчаном инсуфицијенцијом без третмана (HF), група пацова са срчаном инсуфицијенцијом и хроничном применом емпаглифлозина (HF-EMPA), група пацова са срчаном инсуфицијенцијом и хроничном применом сакубитрил/валсартана (HF-S/V), група |

пацова са срчаном инсуфицијенцијом и хроничном применом емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана (HF-EMPA+S/V). У оквиру планираног истраживања обавило би се испитивање артеријског крвног притиска и срчане фреквенце, *in vivo* функција миокарда леве коморе и *ex vivo* параметара изолованог срца пацова, затим би се обавила анализа биохемијских параметара и испитивање параметара оксидационог стреса у системској циркулацији, коронарном венском ефлуенту, као и у ткиву миокарда. Поред тога, реакцијом ланчане полимеризације (PCR) одређиваће се релативна експресија одговарајућих гена, вредност кардиоспецифичних маркера детектоваће се ELISA методом, а ткиво миокарда ће се испитивати и хистоморфолошки.

1.3.2. Полазне хипотезе

1. Хронична коадминистрација емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана испољава веће кардиопротективно дејство у односу на монотерапију, у погледу *in vivo* функције миокарда и *ex vivo* параметара изолованог срца пацова у моделу срчане инсуфицијенције индуковане применом изопротеренола код пацова.
2. Хронична коадминистрација емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана испољава веће кардиопротективно дејство у односу на монотерапију регулацијом оксидационог статуса у моделу срчане инсуфицијенције индуковане применом изопротеренола код пацова.
3. Хронична коадминистрација емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана испољава веће антиинфламаторно, антифибротско и антиапоптозоно дејство у односу на монотерапију у моделу срчане инсуфицијенције индуковане применом изопротеренола код пацова.
4. Кардиопротективно дејство хроничне коадминистрације емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана у моделу срчане инсуфицијенције индуковане применом изопротеренола код пацова, посредовано је дејством на JAK2/STAT3 сигнални пут.

1.3.3. План рада

Планирана студија би била хронична, експериментална студија на материјалу анималног порекла *in vivo* и *ex vivo*. Све експерименталне процедуре ће се радити у складу са прописаним актима (EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes 86/609/EEC) и принципима етичности. Временски оквир за извођење овог истраживања био би око 12 месеци и све процедуре би се спроводиле у Центру за изучавање редокс равнотеже у кардиоваскуларним и метаболичким поремећајима Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Истраживање ће се спровести на 30 пацова Wistar Albino соја (мушког пола, старости 8-10 недеља, телесне масе 250 ± 20 g). Животиње ће боравити у контролисаним условима околине (температура $23 \pm 1^\circ\text{C}$, релативна влажност ваздуха 50%, циклус светло:мрак - 12:12 часова) уз неограничен приступ храни и води током трајања протокола. На почетку експерименталног протокола све животиње ће бити подељене у две групе: контролну групу здравих пацова (С, n=6) и експерименталну групу (Е, n=24).

1.3.4. Методе истраживања

Индукција срчане инсуфицијенције

Индукција срчане инсуфицијенције спровешће се код свих животиња из Е групе, и то субкутаном апликацијом изопротеренола раствореног у физиолошком раствору у дози од 5 mg/kg телесне масе дневно, током 7 узастопних дана. Пацовима из С групе биће

субкутано апликована иста количина физиолошког раствора ради обезбеђивања истих услова манипулације код свих животиња. Телесна тежина животиња биће свакодневно мерена ради одређивања дозе изопротеренола. Након 4 недеље од примене последње дозе изопротеренола обавиће се трансторакална ехокардиографија ради потврде модела срчане инсуфицијенције. Вредност $EF < 55\%$ означиће потврду модела срчане инсуфицијенције.

Хронични третмани

Након 4 недеље од последње дозе изопротеренола животиње из Е групе, ће случајним одабиром бити подељене у подгрупе у зависности од врсте примењеног хроничног третмана, и то: група пацова са срчаном инсуфицијенцијом без третмана (HF, n=6), група пацова са срчаном нсуфицијенцијом са хроничном применом емпглифлозина (10 mg/kg дневно) (HF-EMPA, n=6), група пацова са срчаном инсуфицијенцијом са хроничном применом сакубитрил/валсартана (68 mg/kg дневно) (HF-S/V, n=6), група пацова са срчаном инсуфицијенцијом са хроничном применом емпглифлозина (10 mg/kg дневно) и сакубитрил/валсартана (68 mg/kg дневно) (HF-EMPA+S/V, n=6). Примењивани лекови ће бити растворени ex tempore у дестилованој води. Третман ће се спроводити оралном гаважом свакога дана током 4 недеље, док је одабир дозе поменутих лекова одређен у складу са претходно објављеним радовима. Током трајања терапијског протокола, пацовима из С и HF групе биће апликована иста количина дестиловане воде оралном гаважом у циљу обезбеђивања истих услова манипулације код свих животиња. Телесна тежина ће бити мерена код свих животиња (сваког другог дана), ради прерачунавања дозе лекова у односу на актуелну телесну масу. Након завршетка терапијског протокола све животиње ће бити жртвоване декапитацијом на гилотини након интраперитонеалне апликације краткотрајне анестезије (комбинација кетамин:ксилазин - 100:10 mg/kg), а узорци крви и ткива биће узети за даљу анализу.

Одређивање телесне масе, маса срца и индекса хипертрофије срца

Телесна маса животиња биће мерена на почетку, пре започињања свих експеримената, током индукције срчане инсуфицијенције свакодневно у циљу прерачунавања дозе изопротеренола, током терапије емпглифлозином и сакубитрил/валсартаном сваког другог дана у циљу прерачунавања дозе лекова, као и непосредно пре жртвовања. Након жртвовања, изолована срца свих животиња ће бити измерена. Индекс хипертрофије срца (енгл.heart weight (HW)/body weight (BW) ratio) биће израчунат на основу формуле: маса срца/телесна маса*100.

Мерење артеријског крвног притиска и срчане фреквенце

Дан пре планираног жртвовања биће спроведено мерење артеријског крвног притиска и срчане фреквенце код свих животиња и то неинвазивном методом репне плетизмографије tail-cuff методом (Rat Tail Cuff Method Blood Pressure Systems (MRBP-R), ИТЦ Life Science Inc. USA).

Трансторакална ехокардиографија

Трансторакална ехокардиографија (Hewlett-Packard Sonos 5500, Andover, MA, USA) спровешће се код свих животиња након интраперитонеалне апликације анестезије (комбинација кетамин:ксилазин - 75:5 mg/kg), и то: пре започињања експерименталног протокола, дан након примене последње дозе изопротеренола, након 4 недеље од примене последње дозе изопротеренола (ради потврде модела срчане инсуфицијенције), као и на крају експерименталног протокола (дан пре планираног жртвовања). Вредност $EF < 55\%$ означиће потврду модела срчане инсуфицијенције. Анализу ће увек вршити исти истраживач. Процени функције леве коморе приступиће

се у дводимензионалном (2Д) и М-моду, ради добијања следећих параметара: IVSd – дебљина зида интервентрикуларног септума на крају дијастоле, LVIDd – унутрашња димензија леве коморе на крају дијастоле, LVPWd – дебљина задњег зида леве коморе на крају дијастоле, IVSs – дебљина зида интервентрикуларног септума на крају систоле, LVIDs – унутрашња димензија леве коморе на крају систоле, LVPWs – дебљина задњег зида леве коморе на крају систоле, FS – проценат фракционог скраћења леве коморе. На основу добијених вредности поменутих параметара, одредиће се ЕФ леве коморе по претходно описаној формули.

Испитивање функције срца *ex vivo*

Након завршеног експерименталног протокола обавиће се *ex vivo* испитивање срчане функције. Све животиње ће бити жртвоване декапитацијом на гилјотини након интраперитонелане апликације краткотрајне анестезије (комбинација кетамин:ксилазин - 100:10 mg/kg). Срца ће бити изолована и након тога перфундована модификованом методом ретроградне перфузије по *Langendorff*-у (*Langendorff apparatus*, *Experimetria Ltd*, 1062, *Budapest, Hungary*) при константном коронарном перфузионом притиску од 70 cmH₂O. Након успостављене стабилног срчаног рада, пресецањем леве преткоморе у пределу леве аурикуле приступиће се митралној валвули. Након прокидања митралне валвуле, у леву комору ће се пласирати сензор (*transducer BS4 73 0184*, *Experimetria Ltd*, *Budapest, Hungary*) ради директног и континуираног праћења функције леве коморе помоћу следећих кардиодинамских параметара: dP/dt max - максимална стопа промене притиска у левој комори, dP/dt min - минимална стопа промене притиска у левој комори, SLVP - систолни притисак леве коморе, DLVP - дијастолни притисак леве коморе и HR - срчана фреквенца. Испитивање функција миокарда и коронарна ауторегулација обављаће се се при промени перфузионог притиска од 40-120 cmH₂O (40, 60, 80, 100 и 120 cmH₂O). За сваку вредност перфузионог притиска регистроваће се параметри функције леве коморе и одређиваће се коронарни проток (CF). Вредност CF одређиваће се флоуметријски.

Биохемијски параметри

У тренутку жртвовања пацова узорци крви за биохемијске анализе ће бити скупљени у одговарајуће епрувете за скупљање плазме и серума. Узорци серума ће бити центрифугирани на 3000 обртаја, потом ће серум бити издвојен и складиштен у одговарајуће епендорфе. Узорци пуне крви ће бити центрифугирани на 3000 обртаја у циљу раздвајања еритроцита од плазме. Плазма се издваја у одговарајуће епендорфе, а еритроцити се потом испирају и центрифугирају и складиште у одговарајуће епрувете у виду лизата. Узорци серума, плазме и лизата еритроцита чуваће се на температури од -20°C до момента одређивања биохемијских параметара.

Из плазме и лизата еритроцита ће се одређивати вредности следећих прооксиданаса и антиоксиданаса: индекс липидне пероксидације мерен као TBARS, азот моноксид у форми нитрита (NO₂⁻), супероксид анјон радикал (O₂⁻), водоник пероксид (H₂O₂), каталаза (CAT), супероксид дисмутаза (SOD) и редуковани глутатион (GSH). У прикупљеним узорцима коронарног венског ефлуента одређиваће се вредности следећих параметара оксидативног стреса: TBARS, NO₂⁻, O₂⁻, H₂O₂. Из хомогената ткива срца биће одређивани нивои TBARS, CAT, SOD, GSH.

Одређивање Тропонина I, креатин киназе изоформа MB и натриуретских пептида Нивои срчаног Тропонина I (cTnI), креатин киназе изоформа MB (CKMB) натриуретских пептида (engl. atrial natriuretic peptide - ANP, brain natriuretic peptide - BNP и N-terminal pro-brain natriuretic peptide - NT-proBNP) биће одређивани ELISA

методом уз коришћење комерцијалних реагенаса.

Реакција ланчане полимеризације - PCR

Узорци ткива миокарда се складиште на температури од -80 °C до момента извођења PCR методе. Применом одговарајућих прајмера, у ткиву миокарда ће се одређивати релативна експресија гена: антиоксидационих (Cu/Zn SOD, Mn SOD, eNOS, iNOS), (анти)инфламацијских (NFκB, TNFα, IL-6, IL1beta, IL-17, IL-10, IL-13), (анти)апоптотских (Bax, Bcl-2, каспазе-3 и каспазе-9), као и релативна експресија гена JAK2 и STAT3 који потенцијално учествују у сигналној каскади у срчаној инсуфицијенцији.

Хистолошка анализа

Иzolовано ткиво срца ће бити коришћено за хистолошку анализу. Након завршетка експеримента, срца свих животиња ће бити измерена и фиксирана у 4 % пуферизованом формалину ради хистолошке анализе. Након фиксације ткиво ће се подвргнути дехидратацији коришћењем етанола у растућим концентрацијама, а затим ће се уграђивати у парафинске калупе. Узорци ткива ће се сећи на пресеке дебљине 5 μm и бојити техникама: Хематоксилин/еозин (H/E) у циљу верификације морфолошких промена и Picrosirius red техником ради детекције колагених влакана.

1.3.5. Циљ истраживања

Општи циљ: Испитати утицај хроничне коадминистрације емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана на морфолошке и функционалне параметре миокарда, као и утицај на оксидациони статус у моделу срчане инсуфицијенције индуковане применом изопротеренола код пацова.

Специфични задаци:

1. Испитати утицај хроничне коадминистрације емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана на *in vivo* функцију миокарда и *ex vivo* параметре изолованог срца пацова у моделу срчане инсуфицијенције индуковане применом изопротеренола код пацова.
2. Испитати антиоксидативни, антиинфламаторни, антифибротски и антиапоптотски потенцијал хроничне коадминистрације емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана у моделу срчане инсуфицијенције индуковане применом изопротеренола код пацова.
3. Испитати утицај хроничне коадминистрације емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана на JAK2/STAT3 сигнални пут у моделу срчане инсуфицијенције индуковане применом изопротеренола код пацова.

1.3.6. Резултати који се очекују

Очекује се да ће у односу на монотерапију коадминистрација емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана довести до значајног побољшања биохемијских, морфолошких и функционалних параметара у моделу срчане инсуфицијенције индуковане применом изопротеренола код пацова. Уз то, очекује се да ће се додатно расветлити механизми њихове кардиопротекције, посебно у условима њихове истовремене терапијске примене.

1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

Оквирни садржај докторске дисертације:

1. Увод

У овом поглављу докторске дисертације биће представљен преглед литературе о историјским аспектима који су претходили данашњим схватањима патофизиологије и терапијских смерница за лечење срчане инсуфицијенције. Поред тога, биће описана актуелна дефиниција и класификација срчане инсуфицијенције, етиолошки чиниоци и концептуални патофизиолошки модели срчане инсуфицијенције, као и актуелна фармакотерапија са посебним освртом на групе лекова које ће се користити у планираном истраживању. Такође, осврнућемо се и на анималне моделе срчане инсуфицијенције који се користе у претклиничким истраживањима.

2. Циљеви студије

У овом поглављу докторске дисертације биће представљен Општи циљ, као и специфични задаци планираног истраживања.

3. Материјал и методе

У овом поглављу докторске дисертације биће детаљно описана методологија планираног истраживања (врста студије, популација која се истражује, индукција срчане инсуфицијенције, хронични третмани, све методе које ће се примењивати у планираном истраживању, као и опис примењиваних статистичких метода за обраду добијених података).

4. Резултати

У овом поглављу докторске дисертације биће престављени резултати планираног истраживања, текстуално и кроз додатне материјале у виду слика, табела и графикана.

5. Дискусија

У овом поглављу докторске дисертације биће обрађени најважнији резултати планираног истраживања, као и њихово поређење са постојећим литературним истраживањима. Такође, представиће се и могући недостатци и лимитације планираног истраживања.

6. Закључци

У овом одељку докторске дисертације биће представљен сажетак основних поенти описаних у дискусији.

7. Референце

Предлог литературе која ће се користити:

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2014;371(11):993–1004.
2. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413–1424.
3. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021;42(6):671–680.

4. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8(10):811-818.
5. Ko SF, Sung PH, Yang CC, Chiang JY, Yip HK. Combined therapy with dapagliflozin and entresto offers an additional benefit on improving the heart function in rat after ischemia-reperfusion injury. *Biomed J.* 2023;46(3):100546.
6. Tao W, Yang X, Zhang Q, Bi S, Yao Z. Optimal treatment for post-MI heart failure in rats: dapagliflozin first, adding sacubitril-valsartan 2 weeks later. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1181473.
7. Dogan Z, Ergun DD, Durmus S, et al. Empagliflozin and sacubitril/valsartan reverse methotrexate cardiotoxicity by repressing oxidative stress and hypoxia in heart embryonic H9c2 cardiomyocytes - the role of morphology of mitochondria observed on electron microscopy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(9):3979-3992.
8. Zhang F, Cao X, Zhao C, Chen L, Chen X. Empagliflozin activates JAK2/STAT3 signaling and protects cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation injury under high glucose conditions. *J Thromb Thrombolysis.* 2023;55(1):116-125. doi:10.1007/s11239-022-02719-0
9. Zhou R, Ma P, Xiong A, Xu Y, Wang Y, Xu Q. Protective effects of low-dose rosuvastatin on isoproterenol-induced chronic heart failure in rats by regulation of DDAH-ADMA-NO pathway. *Cardiovasc Ther.* 2017;35(2):10.1111/1755-5922.12241.
10. Asensio Lopez MDC, Lax A, Hernandez Vicente A, et al. Empagliflozin improves post-infarction cardiac remodeling through GTP enzyme cyclohydrolase 1 and irrespective of diabetes status [published correction appears in *Sci Rep.* 2020 Oct 9;10(1):17266]. *Sci Rep.* 2020;10(1):13553.

1.4. Веза са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Срчана инсуфицијенција (СИ) представља један од водећих здравствених проблема савременог друштва, са учесталошћу око 1-2% у популацији одраслих до чак више од 10% у популацији старијој од 70 година. Овај сложени клинички синдром који настаје као последица поремећене структуре и/или функције срца доводи до пораста интракардијалних притисака и/или неодговарајућег минутног волумена срца у миру и/или током напора. Према актуелним препорукама Европског Удружења кардиолога, СИ је класификована у односу на вредност ејекционе фракције (ЕФ) леве коморе (ЛВ), и то у три подгрупе: СИ са сниженом ЕФ (engl. heart failure with reduced ejection fraction - HFrEF, EF \leq 40%), СИ са граничном ЕФ (engl. heart failure with mildly reduced ejection fraction - HFmEF, EF 41-49%) и СИ са очуваном ЕФ (engl. heart failure with preserved ejection fraction - HFpEF, EF \geq 50%). Сматра се да око 50% пацијената са СИ болује од HFrEF, чије лечење захтева мултимодални терапијски приступ и комбиновану примену неколико група лекова. Значајан напредак у лечењу пацијената са HFrEF остварен је након објављивања резултата PARADIGM-HF студије, који су указали на супериорност сакубитрил/валсартана (С/В), инхибитора ангиотензинских рецептора и неприлизина (engl. angiotensin receptor-neprilysin inhibitor - ARNI), у односу на еналаприл, у погледу смањењу кардиоваскуларног ризика и симптоматологије код пацијената са HFrEF. Са друге стране, нови хипогликемици, инхибитори натријум-глукозног котранспортера тип 2 (engl. sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors - SGLT2i), емпаглифлозин и дапаглифлозин, показали су ефикасност у лечењу пацијената са дијабетес мелитусом тип 2 (ДМТ2), у виду смањења кардиоваскуларног mortalитета и превенције хоспитализације услед СИ. Штавише, кардиопротективно дејство ових лекова независно је од присуства ДМТ2 и истовремене примене С/В. SGLT2i и С/В од пре неколико година добили су индикацију за лечење пацијената HFrEF.

Након иницијалних студија, бројне субанализе су указале да би заправо истовремена примена емпаглифлозина или дапаглифлозина са С/В довела до највећег бенефита код пацијената са

HFrEF. Међутим, до сада не постоје клиничке студије које су директно поредиле ефикасност ових лекова код пацијената са HFrEF. Такође, мали је број претклиничких студија који је директно поредио ефикасност ових лекова у моделу срчане дисфункције, примењених у виду монотерапије или комбиновано. У једној студији, краткотрајна коадминистрација дапаглифлозина и С/В показала је кардиопротективно дејство на моделу исхемијско/реперфузионе повреде код пацова. Код пацова са СИ након инфаркта миокарда, код којих су примењивани дапаглифлозин и С/В, као најефикаснији терапијски режим показао се третман дапаглифлозином током 2 недеље, а потом додавање С/В, док обрнут редослед увођења ових лекова (прво С/В, а потом дапаглифлозин) није остварио веће кардиопротективно дејство у поређењу са монотерапијом С/В. *In vitro*, примена емпаглифлозина и С/В остварује кардиопротективне ефекте регулацијом оксидационог статуса и нормализациом морфологије митохондрија, мада ови ефекти могу бити израженији применом С/В у монотерапији, у односу на комбинацију са емпаглифлозином. *In vitro*, емпаглифлозин доводи до повољних ефеката у условима исхемијско/реперфузионе повреде активирајући ЈАК2/STAT3 сигнални пут. Међутим ефекат С/В, примењеног као монотерапија или у комбинацији емпаглифлозином на ЈАК2/STAT3 сигналну каскаду, још увек није истражен. Ова студија би допринела бољем разумевању морфолошких, функционалних и биохемијских ефеката хроничне коадминистрације емпаглифлозина и С/В код пацова са СИ индукованом применом изопротеренола, као и ефеката на ЈАК2/STAT3 сигнални пут.

Референце:

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2021 Oct 14;:]. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726.
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*. 2014;371(11):993-1004.
3. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
4. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-1424.
5. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Influence of neprilysin inhibition on the efficacy and safety of empagliflozin in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2021;42(6):671-680.
6. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2020;8(10):811-818.
7. Ko SF, Sung PH, Yang CC, Chiang JY, Yip HK. Combined therapy with dapagliflozin and entresto offers an additional benefit on improving the heart function in rat after ischemia-reperfusion injury. *Biomed J*. 2023;46(3):100546.
8. Tao W, Yang X, Zhang Q, Bi S, Yao Z. Optimal treatment for post-MI heart failure in rats: dapagliflozin first, adding sacubitril-valsartan 2 weeks later. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1181473.
9. Dogan Z, Ergun DD, Durmus S, et al. Empagliflozin and sacubitril/valsartan reverse methotrexate cardiotoxicity by repressing oxidative stress and hypoxia in heart embryonic H9c2 cardiomyocytes - the role of morphology of mitochondria observed on electron microscopy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023;27(9):3979-3992.
10. Zhang F, Cao X, Zhao C, Chen L, Chen X. Empagliflozin activates JAK2/STAT3 signaling and protects cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation injury under high glucose conditions. *J Thromb Thrombolysis*. 2023;55(1):116-125. doi:10.1007/s11239-022-02719-0

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Срчана инсуфицијенција представља један од најзначајнијих проблема савремене кардиологије, како у погледу учесталости, тако и у погледу „скучености“ терапијског маневарског простора. Нови терапијски модалитети који делују превентивно или куративно представљају драгоцену могућност продужења живота и унапређења квалитета живота пацијената са срчаном слабошћу. Предложена тема докторске дисертације кандидата Маје Мурић бави се испитивањем ефеката коадминистрације емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана у експерименталном моделу срчане инсуфицијенције, на свеобухватан начин имајући за циљ да расветли механизме који посредују у заштитном ефекту наведених супстанци. Пратећи досадашње резултате сличних истраживања ова студија доноси нове инфомације од значаја за науку и струку. Постављени циљеви су јасни и усклађени са хипотезама. Методолошки приступ је адекватан и прилагођен постављеним циљевима.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Маја Мурић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Докторске академске студије, 2016

2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):

Др Маја Мурић (рођ. Николић) је асистент на Катедри за физиологију Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Студент је треће године Докторских академских студија, смер Примењена и експериментална физиологија са спортском медицином. Члан је истраживачког тима Центра за изучавање редокс равнотеже у кардиоваскуларним и метаболичким поремећајима Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Њено посебно интересовање и област експерименталног рада везано је за изучавање кардиоваскуларних поремећаја и оксидационог статуса у различитим патолошким стањима. Има 19 научних радова објављених у престижним часописима на SCI листи. Др Маја Мурић је специјализант спортске медицине и активно учествује у раду Центра за спортску медицину Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

2.4. Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):

Досадашњи научно-истраживачки рад кандидата Маје Мурић усмерен је на експериментална и примењена кардиоваскуларна истраживања. Бавила се испитивањем SGLT2 инхибитора на срчану функцију, а као студент докторских студија и сарадник за ужу научну област Физиологија савладала је велики број експерименталних техника.

2.5. Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

1. Nikolic M, Zivkovic V, Jovic JJ, Sretenovic J, Davidovic G, Simovic S, Djokovic D, Muric N, Bolevich S, Jakovljevic V. SGLT2 inhibitors: a focus on cardiac benefits and potential mechanisms. *Heart Fail Rev.* 27(3);2022;935-949. doi:10.1007/s10741-021-10079-92021. M21

2. Nikolic M, Simovic S, Novkovic L, Jokovic V, Djokovic D, Muric N, Bazic Sretenovic D, Jovanovic J, Pantic K, Cekerevac I. Obesity and sleep apnea as a significant comorbidities in COVID-19 - A case report. *Obes Res Clin Pract.* 15(3);2021;281-284. doi: 10.1016/j.orcp.2021.04.008. M23

2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Кандидат Маја Мурић је објавила два рада категорије M20 у којима је први аутор чиме испуњава услов за пријаву теме докторске дисертације у складу са Правилником о докторским студијама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, и Правилником о докторским студијама Универзитета у Крагујевцу.

3. Подаци о предложеном ментору

3.1. Име и презиме предложеног ментора:

Иван Срејовић

3.2. Звање и датум избора:

Ванредни професор, 19.01.2022.

3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:

Медицина/физиологија

3.4. НИО у којој је запослен:

Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

1. Ravić M, Sreјovic I, Novakovic J, Andjic M, Sretenovic J, Muric M, Nikolic M, Bolevich S, Alekseevich Kasabov K, Petrovich Fisenko V, Stojanovic A, Jakovljevic V. Effect of GLP-1 Receptor Agonist on Ischemia Reperfusion Injury in Rats with Metabolic Syndrome. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Apr 19;17(4):525. doi: 10.3390/ph17040525.
2. Ristic P, Savic M, Bolevich S, Bolevich S, Orlova A, Mikhaleva A, Kartashova A, Yavlieva K, Nikolic Turnic T, Pindovic B, Djordjevic K, Sreјovic I, Zivkovic V, Jakovljevic V. Examining the Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on the Cardiovascular System and Oxidative Stress in Insulin-Treated and Non-Treated Diabetic Rats. *Animals (Basel)*. 2023 Sep 7;13(18):2847. doi: 10.3390/ani13182847.
3. Savovic Z, Pindovic B, Nikolic M, Simic I, Davidovic G, Ignjatovic V, Vuckovic J, Zornic N, Nikolic Turnic T, Zivkovic V, Sreјovic I, Bolevich S, Jakovljevic V, Iric Cupic V. Prognostic Value of Redox Status Biomarkers in Patients Presenting with STEMI or Non-STEMI: A Prospective Case-Control Clinical Study. *J Pers Med*. 2023 Jun 26;13(7):1050. doi: 10.3390/jpm13071050.
4. Sretenovic J, Zivkovic V, Sreјovic I, Pantovic S, Jovic JJ, Nikolic M, Turnic TN, Savic M, Jevdjevic M, Milosavljevic Z, Bolevich S, Jakovljevic V. Nandrolone Decanoate and Swimming Affects Cardiodynamic and Morphometric Parameters in the Isolated Rat Heart. *Life (Basel)*. 2022 Aug 16;12(8):1242. doi: 10.3390/life12081242.
5. Jeremic J, Govoruskina N, Bradic J, Milosavljevic I, Sreјovic I, Zivkovic V, Jeremic N, Nikolic Turnic T, Tanaskovic I, Bolevich S, Jakovljevic V, Bolevich S, Zivanovic MN, Okwose N, Seklic D, Milivojevic N, Grujic J, Velicki L, MacGowan G, Jakovljevic DG, Filipovic N. Sacubitril/valsartan reverses cardiac structure and function in experimental model of hypertension-induced hypertrophic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem*. 2023 Dec;478(12):2645-2656. doi: 10.1007/s11010-023-04690-7.
6. Turnic TN, Popadic V, Klasnja S, Sekulic A, Nikolic N, Zivkovic V, Jeremic N, Andjic M, Draginic N, Sreјovic I, Jeremic J, Zdravkovic M, Jakovljevic V. Bradykinin and Galectin-3 in

Survived and Deceased Patients with COVID-19 Pneumonia: An Increasingly Promising Biochemical Target. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Oct 27;2022:7920915. doi: 10.1155/2022/7920915.

7. Gadzieva L, Bradic J, Milosavljevic I, Zivkovic V, Srejovic I, Jakovljevic V, Bolevich S, Bolevich S, Jeremic N, Alisultanovich-Omarov I, Jeremic J. Creatine phosphate administration in cardiac ischemia-reperfusion injury in rats: focus on differences between preconditioning, preconditioning, and postconditioning protocols. *Can J Physiol Pharmacol*. 2022 Aug 1;100(8):787-795. doi: 10.1139/cjpp-2022-0030.
8. Sobot NM, Sobot TS, Jeremic JN, Bolevich SB, Bolevich SS, Mitrovic SL, Fisenko VP, Inic SG, Samanovic ADM, Rankovic MR, Srejovic IM, Zivkovic VI, Jakovljevic VL. Minocycline as heart conditioning agent in experimental type 2 diabetes mellitus - an antibacterial drug in heart protection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2022 Apr;395(4):429-444. doi: 10.1007/s00210-021-02179-y.
9. Rankovic M, Draginic N, Jeremic J, Samanovic AM, Stojkov S, Mitrovic S, Jeremic N, Radonjic T, Srejovic I, Bolevich S, Svistunov A, Jakovljevic V, Turnic TN. Protective Role of Vitamin B1 in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats: Focus on Hemodynamic, Redox, and Apoptotic Markers in Heart. *Front Physiol*. 2021 Sep 22;12:690619. doi: 10.3389/fphys.2021.690619.
10. Joksimovic Jovic J, Sretenovic J, Jovic N, Rudic J, Zivkovic V, Srejovic I, Mihajlovic K, Draginic N, Andjic M, Milinkovic M, Milosavljevic Z, Jakovljevic V. Cardiovascular Properties of the Androgen-Induced PCOS Model in Rats: The Role of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Aug 31;2021:8862878. doi: 10.1155/2021/8862878.

3.6. Spisak referenci kojima se dokazuje kompetentnost mentora u vezi sa predloženom temom doktorске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

1. Ravic M, Srejovic I, Novakovic J, Andjic M, Sretenovic J, Muric M, Nikolic M, Bolevich S, Alekseevich Kasabov K, Petrovich Fisenko V, Stojanovic A, Jakovljevic V. Effect of GLP-1 Receptor Agonist on Ischemia Reperfusion Injury in Rats with Metabolic Syndrome. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Apr 19;17(4):525. doi: 10.3390/ph17040525.
2. Ristic P, Savic M, Bolevich S, Bolevich S, Orlova A, Mikhaleva A, Kartashova A, Yavlieva K, Nikolic Turnic T, Pindovic B, Djordjevic K, Srejovic I, Zivkovic V, Jakovljevic V. Examining the Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on the Cardiovascular System and Oxidative Stress in Insulin-Treated and Non-Treated Diabetic Rats. *Animals (Basel)*. 2023 Sep 7;13(18):2847. doi: 10.3390/ani13182847.
3. Savovic Z, Pindovic B, Nikolic M, Simic I, Davidovic G, Ignjatovic V, Vuckovic J, Zornic N, Nikolic Turnic T, Zivkovic V, Srejovic I, Bolevich S, Jakovljevic V, Iric Cupic V. Prognostic Value of Redox Status Biomarkers in Patients Presenting with STEMI or Non-STEMI: A Prospective Case-Control Clinical Study. *J Pers Med*. 2023 Jun 26;13(7):1050. doi: 10.3390/jpm13071050.
4. Sretenovic J, Zivkovic V, Srejovic I, Pantovic S, Jovic JJ, Nikolic M, Turnic TN, Savic M, Jevdjevic M, Milosavljevic Z, Bolevich S, Jakovljevic V. Nandrolone Decanoate and Swimming Affects Cardiodynamic and Morphometric Parameters in the Isolated Rat Heart. *Life (Basel)*. 2022 Aug 16;12(8):1242. doi: 10.3390/life12081242.
5. Jeremic J, Govoruskina N, Bradic J, Milosavljevic I, Srejovic I, Zivkovic V, Jeremic N, Nikolic Turnic T, Tanaskovic I, Bolevich S, Jakovljevic V, Bolevich S, Zivanovic MN, Okwose N, Seklic D, Milivojevic N, Grujic J, Velicki L, MacGowan G, Jakovljevic DG, Filipovic N. Sacubitril/valsartan reverses cardiac structure and function in experimental model of hypertension-induced hypertrophic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem*. 2023 Dec;478(12):2645-2656. doi: 10.1007/s11010-023-04690-7.
6. Turnic TN, Popadic V, Klasnja S, Sekulic A, Nikolic N, Zivkovic V, Jeremic N, Andjic M, Draginic

N, Srejovic I, Jeremic J, Zdravkovic M, Jakovljevic V. Bradykinin and Galectin-3 in Survived and Deceased Patients with COVID-19 Pneumonia: An Increasingly Promising Biochemical Target. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Oct 27;2022:7920915. doi: 10.1155/2022/7920915.

7. Gadzieva L, Bradic J, Milosavljevic I, Zivkovic V, Srejovic I, Jakovljevic V, Bolevich S, Bolevich S, Jeremic N, Alisultanovich-Omarov I, Jeremic J. Creatine phosphate administration in cardiac ischemia-reperfusion injury in rats: focus on differences between preconditioning, perconditioning, and postconditioning protocols. *Can J Physiol Pharmacol*. 2022 Aug 1;100(8):787-795. doi: 10.1139/cjpp-2022-0030.

8. Sobot NM, Sobot TS, Jeremic JN, Bolevich SB, Bolevich SS, Mitrovic SL, Fisenko VP, Inic SG, Samanovic ADM, Rankovic MR, Srejovic IM, Zivkovic VI, Jakovljevic VL. Minocycline as heart conditioning agent in experimental type 2 diabetes mellitus - an antibacterial drug in heart protection. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2022 Apr;395(4):429-444. doi: 10.1007/s00210-021-02179-y.

9. Rankovic M, Draginic N, Jeremic J, Samanovic AM, Stojkov S, Mitrovic S, Jeremic N, Radonjic T, Srejovic I, Bolevich S, Svistunov A, Jakovljevic V, Turnic TN. Protective Role of Vitamin B1 in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats: Focus on Hemodynamic, Redox, and Apoptotic Markers in Heart. *Front Physiol*. 2021 Sep 22;12:690619. doi: 10.3389/fphys.2021.690619.

10. Joksimovic Jovic J, Sretenovic J, Jovic N, Rudic J, Zivkovic V, Srejovic I, Mihajlovic K, Draginic N, Andjic M, Milinkovic M, Milosavljevic Z, Jakovljevic V. Cardiovascular Properties of the Androgen-Induced PCOS Model in Rats: The Role of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Aug 31;2021:8862878. doi: 10.1155/2021/8862878.

3.7. Да ли се предложени ментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?

ДА

3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Проф. др Иван Срејовић испуњава услов за ментора у складу са Правилником о докторским студијама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, и Правилником о докторским студијама Универзитета у Крагујевцу јер има више од 5 радова објављених у часописима са SCI листе у последњих 10 година и учешће у више научно-истраживачких пројеката, налази се на листи ментора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

4. Подаци о предложеном коментору

4.1. Име и презиме предложеног коментора:

[унос]

4.2. Звање и датум избора:

[унос]

4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:

[унос]

4.4. НИО у којој је запослен:

[унос]

4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број*,

| |
|---|
| категорија): |
| [унос] |
| 4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија): |
| [унос] |
| 4.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС? |
| [изаберите] |
| 4.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера): |
| [унос] |
| 5. ЗАКЉУЧАК |
| На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Маји Мурић одобри израда докторске дисертације под насловом „Ефекти хроничне коадминистрације емпаглифлозина и сакубитрил/валсартана у експерименталном моделу срчане инсуфицијенције” и да се за ментора/коментора именује Ивана Срејовића, ванредног професора за ужу научну област Физиологија / [име и презиме коментора], [звање]. |

*Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Чланови комисије:


Владимир Јаковљевић, редовни професор
 Факултет медицинских наука Универзитета у
 Крагујевцу

Медицина/Физиологија

Председник комисије


Владимир Живковић, редовни професор
 Факултет медицинских наука Универзитета у
 Крагујевцу

Медицина/Физиологија

Члан комисије



Ивана Јаковљевић Узелац, доцент
 Медицински факултет Универзитета у Београду

Медицина/Физиологија

Члан комисије