

nizma regulacije ponašanja, reprodukcije i energetskeg balansa će doprineti boljem razumevanju zdravstvenih problema i identifikaciji molekularnih meta za lečenje neplodnosti, poremećaja ishrane, dijabetesa i gojaznosti.

Ključne reči: neurosteroidi, reproduktivno ponašanje, reprodukcija, metabolizam, kognicija

*Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet  
Institut za patološku fiziologiju „Ljubodrag Buba Mihailović“*

## **EKSTRACELULARNE VEZIKULE IZ MASNOG TKIVA I NJIHOV UTICAJ NA JETRU I MOZAK: NOVA PARADIGMA U METABOLIČKOJ NEUROFIZIOLOGIJI**

*Dušan Mladenović*

DOI: 10.5937/53\_SNM25038M

Ekstracelularne vezikule (EV) predstavljaju membranom ograničene nanočestice koje prenose proteine (citokine, membranske proteine, enzime), lipide i nukleinske kiseline između ćelija i regulišu funkcije organa autokrinim, parakrinim i endokrinim dejstvom. Na osnovu veličine i mehanizma nastanka EV se dele na mikrovezikule (150-1000 nm), egzozome (50-150 nm) i apoptotska telašca (1-5  $\mu$ m). Mikrovezikule nastaju pupljenjem ćelijske membrane, dok egzozomi nastaju invaginacijom membrane endozoma. Skoro sve ćelije oslobađaju EV uključujući i ćelije masnog tkiva poput adipocita, makrofaga i endotelnih ćelija. EV poreklom iz adipocita regulišu inflamaciju, metabolizam i kogniciju direktno ili indirektno posredstvom stimulacije M1 polarizacije makrofaga u masnom tkivu. Retinol-vezujući protein 4, receptor sličan tolu 8 i citokini iz EV podstiču klasičnu aktivaciju makrofaga i stimulišu sintezu interleukina 1 (IL-1) i faktora tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), koji izazivaju insulinsku rezistenciju (IR). Klasičnu aktivaciju makrofaga dodatno stimuliše mikroRNK 155 (miR-155), dok miR-34a i miR-1224 inhibišu alternativnu aktivaciju makrofaga. MiR, citokini, adipokini i faktori rasta poreklom iz EV doprinose razvoju svih stadijuma steatotične bolesti jetre udružene sa metaboličkom disfunkcijom (engl. metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD). Proinflamatorni citokini, miR-210-3p, miR-29a i miR-222 izazivaju IR sa hiperinsulinemijom, čime stimulišu sintezu masnih kiselina u jetri. Dodatno miR-29a pogoršava steatozu inhibicijom oksidacije masnih kiselina. Hipertrofično masno tkivo takođe sekretuje EV koje inhibišu autofagiju i izazivaju stres endoplazmatskog retikuluma u jetri, što uslovljava progresiju steatoze u steatohepatitis. Transformišući faktor rasta  $\beta$  indukuje aktivaciju hepatičkih zvezdastih ćelija, koje imaju ključnu ulogu u fibrogenezi i razvoju ciroze jetre. MiR-9-3p u sastavu EV iz masnog tkiva gojaznih osoba izaziva kognitivne poremećaje nishodnom regulacijom moždanog neurotrofičkog faktora. Duge nekdirajuće RNK i miR iz masnog tkiva doprinose povećanju apetita u gojaznosti preko inhibicije proopiomelanokortinskih neurona u

hipotalamusu. EV iz masnog tkiva značajno doprinose razvoju metaboličkih poremećaja, inflamacije i IR u gojaznosti i time ostvaruju važnu ulogu u patogenezi MASLD i kognitivnih poremećaja.

Ključne reči: ekstracelularne vezikule, masno tkivo, steatotična bolest jetre udružena sa metaboličkom disfunkcijom, kognitivni poremećaji

*Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet  
Institut za patološku fiziologiju „Ljubodrag Buba Mihailović“*

## **JETRA I MOZAK U DIJALOGU: NEUROFIZIOLOŠKE POSLEDICE METABOLOPATIJA**

*Milena Vesковиć*

DOI: 10.5937/53\_SNM25038V

Nealkoholna masna bolest jetre obuhvata spektar oboljenja sa metaboličkom disfunkcijom kao glavnom odlikom, u koji spadaju masna jetra, steatohepatitis, ciroza i fibroza jetre, a predstavljani su jednim terminom - MASLD (eng. Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease). MASLD prevazilazi lokalne hepatične poremećaje, već ima i dalekosežne sistemske posledice na sve organske sisteme, uključujući i centralni nervni sistem. Osovina jetra-mozak funkcioniše kao dinamičan dvosmerni sistem komunikacije posredstvom humoralnih i imunoloških medijatora. U uslovima metaboličke disfunkcije jetre, dolazi do dislipidemije, insulinske rezistencije, oksidativnog stresa i hronične niskostepene inflamacije, što pokreće kaskadu događaja sa neurofiziološkim posledicama.

Iako su kardiometaboličke komplikacije najčešća posledica MASLD, novija istraživanja sve više daju značaj potencijalnim neurološkim posledicama koje uključuju poremećaje kognitivnih funkcija, raspoloženja, neurodegenerativne i cerebrovaskularne bolesti. Hepatična i sistemska inflamacija, poremećena sinteza i metabolizam aminokiselina i disregulacija insulinskog odgovora utiču na neurotransmitske sisteme i plastičnost sinapsi. Pored toga, mitohondrijalna disfunkcija i oksidativni stres u neuronima doprinose razvoju neuroinflamacije, dok promene u propustljivosti krvno-moždane barijere doprinose lakšem prolasku toksičnih metabolita u moždano tkivo. Kliničke manifestacije mogu varirati od suptilnih kognitivnih deficita i poremećaja pažnje i koncentracije, preko simptoma anksioznosti i depresije, pa sve do encefalopatija u uznapredovalim stadijumima.

Razumevanje neurofizioloških posledica MASLD je od ključnog značaja za rano prepoznavanje ovih poremećaja i blagovremenu intervenciju u cilju sprečavanja njihovog razvoja i pogoršanja. Od posebnog je značaja korigovanje životnih navika u kombinaciji sa farmakološkim terapijama usmerenim na dislipidemiju, insulinsku rezistenciju i oksidativni stres. Sagledavanje MASLD iz ugla neurofiziologije naglašava potrebu za multidisciplinarnim strategijama koje objedinjuju hepatologiju, endokrinologiju i neurologiju u cilju očuvanja mentalnog

zdravlja i prevencije kognitivnih poremećaja kod metaboličke disfunkcije jetre.

Ključne reči: nealkoholna masna bolest jetre, osovina jetra-mozak, kardiometaboličke komplikacije

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet  
Institut za medicinsku fiziologiju „Rihard Burijan“

## UTICAJ MASNE DIJETE NA PONAŠANJE I NEUROGENEZU?

Emilija Đurić, Aleksandra Rašić Marković

DOI: 10.5937/53\_SNM25039D

Uvod: Dugotrajna majčina ishrana bogata mastima (mHFD) i gojaznost, povezane su sa povećanim rizikom od neurorazvojnih i neuropsihijatrijskih poremećaja kod potomstva, verovatno usled promena u razvoju i citoarhitektonici centralnog nervnog sistema. Cilj ovog rada je ispitivanje uticaja mHFD na ponašanje i kognitivne funkcije kod potomstva oba pola.

Materijal i metode: Ženke Wistar albino pacova nasumično su raspoređene u grupe: 1. Na dijeti sa visokim sadržajem masti (HFD) i 2. na kontrolnoj dijeti (CD). Protokol ishrane je primenjivan tokom 11 nedelja, koja je počela četiri nedelje pre parenja i trajala sve do kraja laktacije. Nakon odvajanja od majke potomstvo je podeljeno u četiri grupe: potomci majki hranjenih HFD (FH i MH) i CD potomstvo (FC i MC). Procena ponašanja bila je usmerena na ispitivanje indikatora anksioznosti, depresivnog ponašanja i kognitivne funkcije. Imunohistohemijsko bojenje korišćeno je za procenu neurogeneze, uključujući markere Ki67+, DCX+ i PV+, dok su nivoi hormona u serumu određeni ELISA metodom.

Rezultati: Majčina ishrana bogata mastima izazvala je hiperaktivnost u testu otvorenog polja (OFT) i smanjeno prepoznavanje objekta u testu prepoznavanja novog objekta (NORT), kod potomaka oba pola ( $p < 0,05$ ). Kod ženskih mHFD potomaka registrovana je smanjena anksioznost u OFT testu, ali i povećanje parametara depresivnog ponašanja u testu preferencije saharoze i testu forsiranog plivanja ( $p < 0,05$ ). Ovi efekti su bili praćeni smanjenom neurogenezom kod ženki, što je potvrđeno smanjenjem broja Ki67+ i DCX+ ćelija ( $p < 0,05$ ), dok je kod mužjaka uočeno narušeno sazrevanje neurona. mHFD je takođe doveo do promena u hormonskom statusu potomstva, sa smanjenjem nivoa estradiola i povećanjem kortikosterona kod ženki, kao i smanjenjem testosterona kod mužjaka ( $p < 0,05$ ).

Zaključak: Dugoročna majčina ishrana bogata mastima ima polno specifične efekte na nivo aktivnosti, regulaciju raspoloženja i kognitivne funkcije, što se može dovesti u vezu sa narušenom neurogenezom u hipokampusu i hormonskom regulacijom.

Ključne reči: masna dijeta majki, anksioznost, depresija, kognicija, hipokampalna neurogeneza

Univerzitet u Beogradu, Elektrotehnički fakultet

## INTELIGENTNI SISTEMI ZA ANALIZU BIOLOŠKIH SIGNALA U NEUROFIZIOLOGIJI: OD NEURONSKIH MREŽA I VEŠTAČKE INTELIGENCIJE DO PRIMENE

Milica Janković

DOI: 10.5937/53\_SNM25039I

Razvoj tehnika snimanja i digitalizacije u neurofiziologiji rezultirao je generisanjem velikih, multimodalnih, visoko-dimenzionalnih skupova podataka čija interpretacija zahteva upotrebu naprednih metoda analize uključujući i primenu pristupa veštačke inteligencije. Neuralne mreže predstavljaju metod mašinskog učenja čiji princip funkcionisanja je zasnovan na konceptu „veštačkih neurona“ čija organizacija i interakcija podsećaju na arhitekturu i način obrade informacija u mozgu. U okviru predavanja će biti predstavljene osnove funkcionisanja neuralnih mreža uz osvrt i na njihov napredniji oblik tj. na tzv. duboke neuralne mreže koje omogućavaju modelovanje kompleksnih nelinearnih odnosa u biološkim podacima. Neuralne mreže funkcionišu tako što kroz slojeve međusobno povezanih „veštačkih neurona“ uče da prepoznaju obrasce u podacima. Pri primeni neuralnih mreža, celokupan skup podataka se obično deli na skup za obučavanje modela, skup za validaciju modela i skup za testiranje.

Metrike za evaluaciju modela podrazumevaju procenu tačnosti, senzitivnosti, specifičnosti, preciznosti, tačnosti negativnih predikcija i F1 skor. Praktična primena neuralnih mreža se suočava sa različitim izazovima počev od augmentiranja inicijalnog uzorka, raspoređivanja podataka (u skupove za obučavanje, validaciju i testiranje), primene transfera učenja, pa do definisanja načina testiranja i primene tehnika za zaštitu od preobučavanja. Realna rasprostranjenost grupacija koje treba prepoznavati/klasifikovati često kao posledicu ima nebalansiranost klasa što se u modelu uzima u obzir kroz primenu težinskih funkcija grubitaka.

Posebnu pažnju prilikom modelovanja treba obratiti na komorbiditete gde se svakom od oboljenja dodeljuju posebni težinski faktori. Uzimajući u obzir različite praktične izazove u primeni neuralnih mreža, u okviru predavanja će biti dat poseban osvrt na ilustraciju primera primene u neurofiziologiji. Integracija pristupa veštačke inteligencije u analizu neurofizioloških signala predstavlja značajan korak ka translaciji istraživanja u praktične kompjuterski podržane kliničke alate koji otvaraju mogućnosti razvoja i primena novih dijagnostičkih/terapijskih strategija radi poboljšanja kvaliteta zdravstvene zaštite.

Ključne reči: veštačka inteligencija, neuralne mreže, analiza neurofizioloških signala, veštački neuroni.