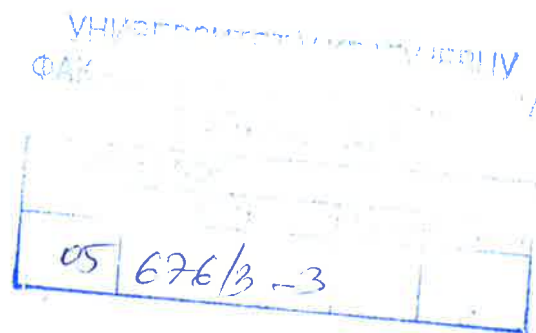


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-1005/25 од 11.12.2018. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Тамаре Рудић** под називом:

“Утицај исхране обogaћене омега-3 масним киселинама на инциденцу и развој транзиторно-исхемијског атака и смањење васкуларног ризика у секундарној превенцији“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, председник;
2. **Проф. др Гордана Тончев**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Неурологија*, члан;
3. **Проф. др Ранко Шкрбић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, члан;

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Тамара Рудић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Тамара Рудић је рођена 10.08.1987. Зваршила је Гимназију у Котору, Република Црна Гора (2001-2005), а потом Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци (2005-2011) смер Фармација. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу је уписала 2013. године, смер Клиничка и експериментална фармакологија. Ради у фармацеутској кући Inpharm Co. у Бања Луци.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: “Утицај исхране обогаћене омега-3 масним киселинама на инциденцу и развој транзиторно-исхемијског атака и смањење васкуларног ризика у секундарној превенцији “

Предмет: Испитивање утицаја исхране обогаћене омега-3 масним киселинама на инциденцу и развој транзиторно-исхемијског атака (ТИА) и смањење васкуларног ризика у секундарној превенцији

Хипотезе:

- Хронична примена омега-3 масних киселина остварује своје неуропротективно дејство у одређеној мери и смањује инциденцу транзиторно-исхемијског атака код пацијената са умереним кардиоваскуларним ризиком и у секундарној превенцији цереброваскуларних болести;
- Хронична примена омега-3 масних киселина значајно смањује укупни кардиоваскуларни ризик али и утиче на смањење појединих фактора ризика за настанак кардиоваскуларних болести као што су хиперхолестеролемија, хипертензија и гојазност;

- Хронична примена омега-3 масних киселина значајно утиче на редокс статус испитаника са претходном епизодом ТИА у поређењу са плацебом.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Тамара Рудић, је објавила рад у целини у часопису категорије M51, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.

Petrusic T, Jakovljevic M. Budget Impact of Publicly Reimbursed Prescription Medicines in the Republic of Srpska. Front Public Health. 2015;3:213. M51

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Транзиторни исхемијски атак (ТИА) је пролазна епизода неуролошке дисфункције узрокована фокалном исхемијом мозга, кичмене мождине или ретине, без акутне инфаркције у трајању до 60 минута. Основна чињеница која иде у прилог овој дефиницији јесте да не постоји дефинисано време које може са довољном сигурношћу да одвоји симптоматски инцидент са и без ткивног оштећења односно инфаркта мозга. Може да се манифестује истим симптомима као и прави мождани удар, с тим да је за транзиторни исхемијски атак карактеристично и нагло смањење видне оштрине. Симптоми трају од неколико минута па до неколико сати а затим нестају.

Процене о инциденцији и преваленцији ТИА су оквирне из два основна разлога: користе се различите дефиниције ТИА, а непрепознавање симптома ТИА је чињеница која важи како за лаике, односно становништво, тако и за здравствене раднике у целом свету. Процењује се да су 7–40% болесника који су имали мождани удар имали и претходну епизоду ТИА. При томе, болесници са атеротромбозним дефинитивним можданим ударом (МУ) су у чак 50% случајева имали претходну епизоду ТИА. ТИА и МУ не деле, међутим, исти ризик од МУ. Нова сазнања указују на рани висок ризик од МУ након ТИА. Ризик је највећи унутар 24–48 часа од инцидента и износи до 5%; унутар 7 дана до 10%, а унутар 30 дана до 14%. Болесници са ТИА имају ризик од 13,7% да унутар 90 дана доживе поновљени ТИА, као и значајан ризик од кардиоваскуларних инцидената од 2,6% унутар 90 дана. У периоду од пет година болесници са ТИА имају приближно исти ризик од инфаркта миокарда и нагле срчане смрти, као и од МУ.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања се огледа у потенцијалним новим сазнањима о утицају исхране обогаћене омега-3 масним киселинама на инциденцу и развој транзиторно-исхемијског напада (ТИА), као на евентуално смањење васкуларног ризика у секундарној превенцији.

Циљ ове студије би био да испита потенцијалну улогу хроничне примене омега-3 масних киселина на инциденцу транзиторно-исхемијског напада код испитаника са умереним кардиоваскуларним ризиком као и ефекте масних киселина на факторе ризика за кардиоваскуларне болести у поређењу са инхибиторима хидроксиметил-СоА редуктазе и плацебом. У складу са овим општим циљем постављени су и следећи специфични циљеви:

1. Испитати утицај исхране обогаћене омега-3 масним киселинама на инциденцу, апсолутни и релативни ризик за настанак нове епизоде ТИА и кардиоваскуларног догађаја (можданог удара, инфаркта миокарда); степен промене укупног кардиоваскуларног ризика, инциденца и карактеристике транзиторног исхемијског напада (трајање и тежине симптома);
2. Испитати утицај исхране обогаћене омега-3 масним киселинама на промену ABCD3I скорa испитаника и биохемијске маркере пре почетка, 30-ог дана и 60.-ог дана од почетка суплементације као што су вредности укупног холестерола, LDL и HDL холестерола, триглицерида, гликемије, гликозилираног хемоглобина (HbA1c), укупног билирубина, аспартат и аминокиселина трансфераза (AST, ALT), гама-GT, укупних протеина, урее, креатинина, седиментације еритроцита, C-реактивног протеина (CRP), фибриногена, NT-проBNP, фосфолипаза A2, липопротеинска фосфолипаза A2, укупног атерогеног индекса, хомоцистеина и коагулационог профила;
3. Испитати утицај исхране обогаћене омега-3 масним киселинама на настанак и степен паренхиматозног оштећења мозга, васкуларни статус каротидне и вертебробазиларне стенозе као и на присуство плака неуровизуелизационим методама (СТ/MR-DWI);
4. Испитати утицај исхране обогаћене омега-3 масним киселинама на маркере оксидационог стреса (супероксид анјон радикал (O_2^-), водоник пероксид (H_2O_2), нитрити (NO_2^-) и индекс липидне пероксидације (TBARS) као и на ензиме

антиоксидативне заштите (каталаза (CAT), супероксид дисмутаза (SOD) и редуковани глутатион (GSH) али и на маснокиселински статус испитаника.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

У литератури се наводе различита потенцијална протективна средства која би могла делују неуропротективно. Омега-3 масне киселине имају важну улогу у функционисању мозга и правилном расту и развоју, смањују упале и факторе ризика за развој срчаних обољења, карцинома и артритиса. Есенцијалне омега-3 масне киселине су најзначајније од свих полинезасићених масних киселина, при чему постоји неколико врста. Еикозапентаенска киселина (EPA) и докозахексаенска киселина (DHA), заступљене су највише у риби и рибљем уљу, због чега се називају и „морске омега-3” и алфа-линоленска киселина (ALA), заступљена је највише у биљним уљима (ланено и сојино уље), у орасима и семену лана, због чега се некада назива и „биљна омега-3”. ALA се у организму користи за добијање енергије, али се такође у мањој мери конвертује у EPA И DHA. Експерименталне и клиничке студије наводе на бенефитан утицај омега-3 масних киселина на концентрацију укупног холестерола, LDL-холестерола али и триглицерида.

Међутим у литератури још увек не постоје прецизни резултати о ефектима хроничне примене омега-3 масних киселина на инциденцу ТИА и промену конгитивних функција, као и смањење укупног али и појединачних фактора ризика за кардиоваскуларне болести код испитаника са претходном епизодом ТИА.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Студија је дизајнирана је као проспективна интервентна плацебо контролисана клиничка студија.

2.7.2. Популација која се истражује

Студија ће обухватити испитанике мушког пола старије од 65 година и женског пола старије од 55 година са историјом кардиоваскуларног обољења који ће се у трајању од 6 месеци подвргнути суплементацији дијететским суплементом на бази омега 3-масних

киселина (Save Oil Plus®), статинима или плацебом, а који су се јавили неурологу Специјалне болнице за лечење цереброваскуларних болести „Свети Сава“ у Београду због претходне епизоде транзиторно-исхемијског напада.

Студија је одобрена од стране Етичког одбора Специјалне болнице за лечење цереброваскуларних болести „Свети Сава“ у Београду и обављаће се у складу са свим релевантним етичким принципима.

2.7.3. Узорковање

Узорковање испитаника ће бити спроведено искључиво уз писани, информисани и добровољни пристанак испитаника.

Укључујући критеријуми: добровољан писани пристанак пацијента, старост изнад 65 година за мушкарце и 55 година за жене, присуство епизоде ТИА у историји болести.

Искључујући критеријуми: антикоагулантна терапија у медикаментозној анамнези, претходни мождани или срчани удар, присуство значајног неуролошког дефицита и поремећаја свести, деменција, присуство малигнух обољења, клиничка стања са лошом прогнозом, алергија на састојке дијететског препарата као и стања пацијента која би могла да утичу на пристајање и информисаност пацијента.

Поштујући искључујуће и укључујуће критеријуме у студији су планиране 3 групе испитаника:

1. Плацебо група испитаника,
2. Група испитаника која је на континуираној терапији статинима (минимум три месеца пре укључивања у студију),
3. Група испитаника која је на третману Save Oil Plus® дијететског препарата од момента укључивања у студију у трајању од 6 месеци.

Групе се међусобно разликују само по обележју које је наведено у називу групе, док по свим осталим обележјима и критеријумима су сличне.

Студија подразумева проспективно праћење испитаника током 6 месеци током које ће се примењивати дијететски производ на бази омега 3 масних киселина. Save Oil Plus® (произвођача *InPharma*, Србија) је дијететски суплемент и уљани екстракт рачића који на 500mg препарата садржи 110 mg омега-3 масних киселина (60 mg ЕРА, 22 mg ДНА, 30 mg остале омега-3 МК), 5 mg омега-6 масних киселина, 40 mg омега-9 масних киселина, 200

mg фосфолипида, 0.4 mg астаксантина са додатком поликозанола (20 mg) и коензима Q10 (51,5 mg). Примена наведеног суплемента подразумева примену једне капсуле дневно у трајању од шест месеци, односно једна група пацијената ће користити наведени производ.

2.7.4. Варијабле

Студија подразумева евалуацију пацијената у три коцепта: процену клиничког налаза, процену паренхиматозног оштећења и процену васкуларног статуса.

Анамнестичка и клиничка процена

Клиничка процена подразумева анамнестичке податке, клинички преглед, клинички скор и лабораторијске анализе:

- Процена присуства свих релевантних анамнестичких (присуство коморбидитета, медикаментозна и социо-епидемиолошка анамнеза) и клиничких параметара приликом клиничког прегледа интернисте и неуролога.
- Процена инциденце, апсолутног и релативног ризика за настанак кардиоваскуларног догађаја (можданог удара, инфаркта миокарда); степен промене укупног кардиоваскулрног ризика, инциденца и карактеристике транзиторног исхемијског атака (трајање и тежине симптома);
- Процена ABCD3I скорa (0-13 поена) у циљу процене ризика од можданог удара унутар седам дана од TIA и категорисање пацијената у подгрупе у односу на вредности овог скорa (мали ризик 0-4; умерени ризик 5-8; високи ризик 9-13). ABCD3I скор подразумева скоровање најкасније 48 сати након TIA према следећим критеријумима:
 1. A – године >60 год. - 1 поен
 2. B – крвни притисак систолни > 140 и/или дијастолни > 90 - 1 поен
 3. C – клиничке манифестације хемипареза/плегија-2 поена, сметње говора без парезе - 1 поен
 4. D – трајање симптома > 60 мин - 2 поена, 10-59 мин - 1 поен
 5. ABCD2 - D дијабетес
 6. ABCD3 - двоструки TIA, унутар 7 дана, присутна - 2 поена
 7. *Imaging* (US/DWI)- 50% и више каротидне стенозе - 2 поена
 8. DWI абнормалност - 2 поена.

Процена парехниматозног оштећења и васкуларног статуса

Процена парехниматозног оштећења подразумева искључивање постојања оштећења неуровизуелизационим методама (СТ, MR-DWI).

Процена васкуларног статуса подразумева процентуалну процену каротидне или вертебробазиларне стенозе доплер методом или СТ/MR методама пре почетка, 30-ог дана и 60.-ог дана од почетка суплементације као и присуство плака.

Процена когнитивне функције

Процена когнитивне функције испитаника ће се заснивати на анализи утицаја дијететског производа на когнитивну функцију проценом повезаности нутритивног статуса (маснокиселински профил у плазми испитаника) и Мини Ментал скале за брзу процену когнитивне функције (engl. *Mini-Mental State Examination, MMSE*) пре почетка и на крају истраживања (нулто мерење и након 6 месеци од почетка третмана препаратом).

Биохемијске анализе

Поред тога, биохемијским анализама крви пратиће се промена биохемијских маркера пре почетка, 30-ог дана и 60.-ог дана од почетка суплементације као што су вредности укупног холестерола, LDL и HDL холестерола, триглицерида, гликемије, HbA1c, укупног билирубина, AST, ALT, gamma-GT, укупних протеина, урее, креатинина, седиментације еритроцита, CRP, фибриногена, NT-proBNP, фосфолипаза A2, липопротеинска фосфолипаза A2, укупног атерогеног индекса, хомоцистеин и коагулациони профил.

Специфична истраживања подразумевају примену специфичних биохемијских анализа у крви испитаника којима ће се пратити параметри редокс статуса пре почетка, 30-ог дана и 60.-ог дана од почетка суплементације мерењем концентрације супероксид анјон радикала, водоник пероксида, индекса липидне пероксидације и азот монооксида, супероксид дисмутаза, редукованог глутатиона и каталазе. Из узорака плазме ће се одређивати параметри оксидационог стреса: супероксидни анјон радикал (O_2^-), водоник пероксид (H_2O_2), индекс липидне пероксидације (TBARS) и азот монооксид (NO) и параметри антиоксидативне заштите (каталаза - CAT, редуковани глутатион - GSH, супероксид дисмутаза - SOD). У узорцима плазме одређиваће се и маснокиселински

профил сваког испитаника такође пре почетка, 30-ог дана и 60.-ог дана од почетка суплементације.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун снаге студије је заснован на резултатима рандомизираних плацебо контролисаних студија *Poppitt et al*, на основу које је прорачунат минималан број испитаника на 78 по групи уз 0.8 $1-\beta$ снагу студије и стопу грешке од 5%. Прорачун је урађен у програму G*Power 3.1.

2.7.6. Статистичка обрада података

Сви резултати биће табеларно и графички представљени уз коришћење програма *GraphPad Prism 8*. За статистичку обраду резултата ће бити коришћен статистички програм *SPSS 22.0*. За опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, користиће се методе дескриптивне статистике (средња вредност, медијана, стандардна девијација, учесталост, апсолутни и релативни ризик). У случају да подаци не буду нормално распоређени, користиће се трансформација података (*log* функција) пре статистичке анализе. За поређење зависних варијабли у односу на групу и третман користиће се једнофакторска анализа варијансе за поновљена мерења (RM-ANOVA) уз одговарајући *post-hoc* тест. За тестирање повезаности између параметара, у зависности од њихове природе, користиће се Pearson-ов или Spearman-ов коефицијент корелације, једнофакторска и мултифакторска регресиона анализа.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Резултати ове проспективне клиничке студије би требало да пруже прецизна сазнања о хроничном ефекту примене омега-3 масних киселина на инциденцу исхемијских цереброваскуларних поремећаја, као и да пруже увид у ефекте примене ових дијететских суплеманата на укупно смањење кардиоваскуларног ризика и појединачне факторе ризика за кардиоваскуларне болести (дислипидемија, гојазност, хипертензија и др.), промену когнитивне функције и васкуларног статуса пацијената мушког и женског пола.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Планирано клиничко истраживање би дало и неке одговоре о потенцијалним механизмима деловања дијететских суплемената код пацијената са цереброваскуларним поремећајима анализом маркера редокс статуса и маснокиселинског профила испитаника.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже доц. др Тамара Николић Турнић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација.

Доц. др Тамара Николић Турнић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 Компетентност ментора

Радови доц. др Тамаре Николић Турнић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. **Nikolic T**, Zivkovic V, Srejovic I, Stojic I, Jeremic N, Jeremic J, Radonjic K, Stankovic S, Obrenovic R, Djuric D, Jakovljevic V. Effects of atorvastatin and simvastatin on oxidative stress in diet-induced hyperhomocysteinemia in Wistar albino rats: a comparative study. *Mol Cell Biochem.* 2017; doi: 10.1007/s11010-017-3099-5.
2. Ristic P, Srejovic I, **Nikolic T**, Stojic I, Ristic D, Zivkovic V, Jakovljevic VL. The effects of zofenopril on cardiac function and pro-oxidative parameters in the streptozotocin-induced diabetic rat heart. *Mol Cell Biochem.* 2017; 426(1-2): 183-193.
3. **Nikolic TR**, Zivkovic VI, Srejovic IM, Radovanovic DS, Jeremic NS, Jevdjevic MD, Djuric DM, Jakovljevic VL. Acute effects of nandrolone decanoate on cardiodynamic parameters in isolated rat heart. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016; 94(10): 1048-1057.
4. Jakovljevic B, **Nikolic Turnic T**, Jeremic N, Jeremic J, Bradic J, Ravic M, Jakovljevic VL, Jelic D, Radovanovic D, Pechanova O, Zivkovic V. The impact of aerobic and anaerobic training regimes on blood pressure in normotensive and hypertensive rats: focus on redox changes. *Mol Cell Biochem.* 2018; doi: 10.1007/s11010-018-3457-y.
5. **Nikolic Turnic TR**, Jakovljevic VL, Djuric DM, Jeremic NS, Jeremic JN, Milosavljevic IM, Srejovic IM, Selakovic DV, Zivkovic VI. Efficiency of atorvastatin and simvastatin in improving cardiac function during the different degrees of hyperhomocysteinemia. *Can J Physiol Pharmacol.* 2018;96(10):1040-1049.

6. Simonovic N, Jakovljevic V, Jeremic J, Finderle Z, Srejovic I, **Nikolic Turnic T**, Milosavljevic I, Zivkovic V. Comparative effects of calcium and potassium channel modulators on ischemia/reperfusion injury in the isolated rat heart. Mol Cell Biochem. 2018; doi: 10.1007/s11010-018-3384-y.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, председник;
2. **Проф. др Гордана Тончев**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Неурологија*, члан;
3. **Проф. др Ранко Шкрбић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, члан;

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Тамара Рудић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Тамаре Рудић, под називом “Утицај исхране обogaћене омега-3 масним киселинама на инциденцу и развој транзиторно-исхемијског атака и смањење васкуларног ризика у секундарној превенцији“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*,

председник

Драган Миловановић

Проф. др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Неурологија*, члан

Гордана Тончев

Проф. др Ранко Шкрбић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у
Бањој Луци за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, члан

Ранко Шкрбић

У Крагујевцу, 18.12.2018. године