

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 13. 07. 2016. године, одлуком бр. IV-03-720/19 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Евалуација ефеката различитих режима исхране на морфофункционалне карактеристике, маркере оксидативног стреса и инфламаторни одговор код пацијената са реуматоидним артритисом“ кандидата мр Драгана Васиљевића, у следећем саставу:

1. Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник;
2. Доц. др Јелена Пантић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан;
3. НС Весна Вучић, научни саветник Института за медицинска истраживања Центра изузетних вредности у области исхране и метаболизма Универзитета у Београду, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију мр Драгана Васиљевића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата мр Драгана Васиљевића под насловом „Евалуација ефеката различитих режима исхране на морфофункционалне карактеристике, маркере

оксидативног стреса и инфламаторни одговор код пацијената са реуматоидним артритисом“ се бави истраживањем могућности суплементације омега-3 масним киселинама и омега-6 масним киселинама на пацијенте са реуматоидним артритисом.

Реуматоидни артритис је обољење које захвата велики део популације, пре свега старијег животног доба, при чему знатно смањује квалитет живота оболелих. Реуматоидни артритис се дефинише као хронична аутоимунска болест везивних ткива, при чему је етиологија овог обољења недовољно позната. Предмет истраживања великог броја истраживања се односи на испитивање имунских механизма који потенцијално имају улогу у настајању ове болести и великог броја компликација везаних за реуматоидни артритис (секундарна амилоидоза, дијабетес, кардиоваскуларне болести и остеопороза), као и терапијских могућности и нежељених ефеката лекова који се користе у лечењу реуматоидног артритиса. Имајући у виду значај инфламаторних процеса у патофизиолошкој основи реуматоидног артритиса, као и однос уноса омега-3 масних киселина и омега-6 масних киселина у развоју инфламаторних процеса, јасан је допринос истраживања под називом „Евалуација ефеката различитих режима исхране на морфофункционалне карактеристике, маркере оксидативног стреса и инфламаторни одговор код пацијената са реуматоидним артритисом“, како у превенцији настајања болести, тако и у одржавању оболелих у стањима ремисије, уз смањење настајања компликација.

Велики број новијих истраживања указују на значај оксидационог стреса у развоју и настајању реуматоидног артритиса, као и ефекте супстанци које имају евентуални антиоксидациони потенцијал код оболелих од реуматоидног артритиса. Посебно је интересантна међусобна повезаност између процеса инфламације и продукције слободних радикала и настајања оксидационог оштећења. Услед тога је анализа промена параметара инфламације и параметара који рефлектују однос прооксидативних и антиоксидативних параметара током суплементације омега-3 масним киселинама и омега-6 масним киселинама, које се директно укључују у метаболизам током инфламације и оксидо-редукционих процеса, од великог значаја за разумевање етиологије реуматоидног артритиса и потенцијалне терапијске смернице.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline" и "Cochrane database of systematic reviews" помоћу следећих кључних речи: „fatty acids“, „rheumatoid arthritis“, „oxidative stress“, „inflammation“,

и њиховом комбинацијом, утврђено је да до сада објављено мало студија у којима је испитивана веза између суплементације омега-3 масним киселинама и омега-6 масним киселинама и вредности параметара инфламације и оксидационог стреса код оболелих од реуматоидног артритиса. Обзиром да ниједна од публикованих студија није по форми и садржини идентична студији спроведеној од стране мр Драгана Васиљевића, Комисија констатује да докторска дисертација под називом „Евалуација ефеката различитих режима исхране на морфофункционалне карактеристике, маркере оксидативног стреса и инфламаторни одговор код пацијената са реуматоидним артритисом“ представља резултат оригиналног научног рада на пољу истраживања у области хигијене и реуматологије.

2.3.Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Мр Драган Васиљевић, магистар специјалиста хигијене са медицинском екологијом и директор Института за заштиту здравља у Крагујевцу, аутор је или коаутор четири научна рада објављена у међународним часописима, од чега је један у директној вези са докторском дисертацијом под називом „Евалуација ефеката различитих режима исхране на морфофункционалне карактеристике, маркере оксидативног стреса и инфламаторни одговор код пацијената са реуматоидним артритисом“.

У студији под називом „Evaluation of the effects of different supplementation on oxidative status in patients with rheumatoid arthritis“, у којој је кандидат први аутор, представљени су резултати саме докторске дисертације. Испитиван је утицај суплементације омега-3 масним киселинама и омега-6 масним киселинама код пацијената са реуматоидним артритисом уз редовну терапију. Резултати овог истраживања су показали да суплементација риблим уљем и уљем жутог ноћурка, као изворима поменутих масних киселина, могу да буду корисни у погледу смањења активности болести, параметара оксидационог стреса и инфламације. Ова студија објављена је у часопису M23 категорије (Clin Rheumatol. 2016 Jan 13. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s10067-016-3168-2 PubMed PMID: 26758438.).

У студији под називом „Plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis“ аутори су поредили вредности хомоцистеина у плазми код оболелих од реуматоидног артритиса и здравих особа. Регистроване повећане вредности хомоцистеина код оболелих од реуматоидног артритиса. Ова студија је објављена у часопису категорије M52 (Ser Exp Clin Res 2015; 16 (3): 207/211).

У студији под називом „Possible uses of data from hospital discharge reports“ аутори су се бавили испитивањем погодности утицаја коришћења. Извештаја о хоспитализацији као документа за прикупљање података о пацијентима. Ова студија је објављена у часопису

категорије M52 (Ser Exp Clin Res 2016; 17 (2): 1-1 [Epub ahead of print] DOI 10.1515/SJECR-2016-0023).

У студији под називом „The prevalence of alcohol consumption by adolescents in Serbia and its correlations with sociodemographic factors – a national survey“ аутори су се бавили утврђивањем преваленце конзумирања алкохола код адолесцената у Србији и повезаност са социодемографских условима. Ова студија је објављена у часопису категорије M52 (Ser Exp Clin Res 2016; 17 (2): 1-1 [Epub ahead of print] DOI 10.1515/SJECR-2016-0022).

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

[1] Vasiljevic D, Veselinovic M, Jovanovic M, Jeremic N, Arsic A, Vucic V, Lucic-Tomic A, Zivanovic S, Djuric D, Jakovljevic V. Evaluation of the effects of different supplementation on oxidative status in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2016 Jan 13. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s10067-016-3168-2 PubMed PMID: 26758438. M23 – 3 бода

[2] Dragan Vasiljevic, Aleksandra Tomic-Lucic, Sandra Yivanovic, Mirjana Milosavljevic, Snezana Radovanovic, Nebojsa Andjelkovic, Dragan Djuric, Mirjana Veselinovic. Plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. Ser Exp Clin Res 2015; 16 (3): 207-211. M52 – 1.5 бод

[3] Sanja Kocic, Dragan Vasiljevic, Sneyana Radovanovic, Svetlana Radevic, Ivana Simic Vukomanovic, Natasa Mihailovic. Possible uses of data from hospital discharge reports. Ser Exp Clin Res 2016; 17 (2): 1-1 [Epub ahead of print] DOI 10.1515/SJECR-2016-0023 M52 – 1.5 бод

[4] Snezana Radovanovic, Dragan Vasiljevic, Sanja Kocic, Svetlana Radevic, Mirjana Milosavljevic, Natasa Mihailovic. The prevalence of alcohol consumption by adolescents in Serbia and its correlations with sociodemographic factors – a national survey. Ser Exp Clin Res 2016; 17 (2): 1-1 [Epub ahead of print] DOI 10.1515/SJECR-2016-0022 M52 – 1.5 бод

2.4.Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају.

Докторска дисертација мр Драгана Васиљевића, написана је на 162 странице и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеве истраживања, Методе рада, Резултате, Дискусију, Закључке и Литературу. Рад садржи 24 табеле, и 9 графикона, док је у поглављу "Литература" цитирано 347 библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

У уводном делу кандидат је, цитирајући релевантну литературу, детаљно изложио знања о улози одабраних медијатора инфламације у патогенези реуматоидног артритиса, од којих су најзначајнији еикосаноид E2 и леукотриен B4, који се стварају из p26

полинезасићених масних киселина (PUFA) арахидонске киселине (AA;20:4n26), што се доводи у везу са темом истраживања у докторској дисертацији. Такође су значајни цитокини, интерлеукин 1 бета и фактор некрозе тумора алфа, који имају кључну улогу у патогенези реуматоидног артритиса. Омега-3 масне киселине су есенцијалне тј. тело их не може произвести него их мора добити из хране. Имају кључну улогу у нормалном расту и развоју, могу смањити ризик од срчаних болести и важне су за когнитивни развој и понашање. Најважније су докозахексаенске киселине (DHA) и еικοзапентаенске киселине (EPA). EPA компетативно инхибира претварање арахидонске киселине у проинфламаторне еикосаноиде простагландин E2 и леукотриен B4. инфламаторних цитокина интерлеукина 1 и фактора некрозе тумора алфа, Код здравих добровољаца и код оболелих од реуматоидног артритиса показано је да се концентрација проинфламацијских цитокина смањује и до 90% након суплементације омега-3 масним киселинама. Антиинфламацијски ефекат омега-3 масних киселина повезан је са инхибицијом активности Т лимфоцита и инхибицијом катаболичких ензима. У бројним истраживањима показано је да омега-3 масне киселине утичу на активност и симптоме реуматоидног артритиса, укључујући болове и отоке зглобова и јутарњу укоченост. С друге стране, суплементација риблим уљем код болесника са реуматоидним артритисом показала је и значајно смањење обољевања од кардиоваскуларних болести. Након детаљног излагања знања везаних за све наведене патогенетске факторе у реуматоидном артритису, кандидат је предочио и резултате студија које су обрађивале проблем улоге оксидативног стреса и инфламације у овом патофизиолошком ентитету.

Након јасно дефинисаних циљева истраживања и хипотеза студије, који се поклапају са онима одобреним приликом пријаве тезе, кандидат је детаљно описао методологију извођења истраживања. Материјал и методе рада детаљно су и прецизно написани, и поклапају се са подацима изнетим у пријави тезе. У студији је учествовало 60 пацијентата женског пол са реуматоидним артритисом који испуњавају важеће дијагностичке критеријуме Америчке реуматолошке асоцијације из 1988. године. Пацијенти су одабирани у Одељењу Реуматологије и Реуматолошкој амбуланти у Клиничком Центру Крагујевац. Просечна старост пацијената је била 56 године (средња вредност 56,75 године, $SD \pm 7.39$, min 32 - max 69 године). Дужина трајања болести просечно је износила 7,31 година $\pm SD 3,09$ (min. 2 – max. 20 година). У време студије, сви пацијенти су употребљавали један или два болест модификујућа лека. Пацијенти који су примали високе дозе кортикостероида ($> 10 \text{ mg/дневно}$, укључујући парентералну администрацију) и они који су употребљавали биолошке лекове нису укључени у студију. Нестероидне антиинфламаторни лекове пацијенти су употребљавали повремено.

Реуматолошки преглед је укључивао процену активности болести преко скорa за активност болести 28 (*Disease Activity Score* - DAS 28). DAS 28 обухвата преглед и процену броја отечених и осетљивих зглобова од укупно 28 зглобова који укључују: проксималне интерфалангеалне зглобове, метакарпалне фалангеалне зглобове, ручје, лактове, рамена и колена; заједно са нивоом седиментације еритроцита (ESR) и визуелном аналогном скалом (VAS). VAS је скала која користи хоризонталну линију од 100 mm где пацијент означи место које означава његов степен бола на линији која лево означава “без бола” (леви крај, 0mm) и “најјачи бол” (десни крај 100mm). DAS 28 се израчунава аутоматски користећи аутоматски DAS 28 калкулатор (V1.1-beta *Alfons and Michel*), који је доступан на интернет адреси www.umcn.nl/DAS28.

Пацијенти су подељени у три групе. Прву групу чинило је 20 пацијената са реуматоидним артритисом који су узимали 5 гел капсула Омега 3Кардио која у саставу једне гел капсуле садржи 1000mg концентрованог рибљег уља са 300mg докозахексаенске киселине (DHA), 200mg еикозапентаенске киселине (EPA), 100mg осталих омега-3 масних киселина у току 3 месеца уз своју редовну реуматолошку терапију. Другу групу чинило је 20 пацијената са реуматоидним артритисом који су узимали по 3 гел капсул3 Омега 3Кардио и две гел капсуле уља ноћурка уз оброк (која садржи 1300mg уља ноћурка са 949mg линолне киселине и 117mg γ -линоленске киселине). У трећој, контролној групи је било 20 пацијената са реуматоидним артритисом који су били само на својој реуматолошкој терапији.

Фактори искључења за студију су били исти и за експерименталну групу и за контролну групу: кардиоваскуларно обољење, дијабетес, активни пушач (задњих 5 година), хиперлипидемија, хемофилија, поремећај коагулације, друге форме артритиса, изузев реумаоидног артритиса, преосетљивост на неки од састојка сумплемената или било какав ранији податак о алергијама.

Клинички преглед је обухватао и антрометријска мерења (телесну висину, телесну масу), мерење вредности крвног притиска. Индекс телесне масе (*Body mass index* - BMI) је израчунат преко формуле телесна маса/(телесна висина).

У крви свих испитаника спектрофотометријски су мерени параметри оксидативног стреса (супероксид анјон радикал (O_2^-), водоник пероксид (H_2O_2), азот моноксид (NO)), индекс липидне пероксидације (TBARS), супероксид дисмутаза (SOD), каталаза (CAT), редуковани глутатион (GSH)), нивои цитокина одређени уз помоћ ELISA китова специфичних за хумане цитокине, док је концентрација полинезасићених масних киселина одређивана методом гасне хроматографије.

Резултати студије приказани су табеларно (n=24) и графички (n=9), праћени адекватним текстуалним објашњењима. На основу добијених резултата закључено је да: код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе концентрованог рибљег уљем са омега-3 масним киселинама као додатак исхрани је дошло до смањења активности болести; код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе са концентрованим уљем ноћурка са омега-6 масним киселинама као додатак исхрани је дошло до смањења активности болести; код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе концентрованог рибљег уљем са омега-3 масним киселинама као додатак исхрани дошло је до повећања нивоа параметара антиоксидативне заштите и смањења нивоа прооксиданата; код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе са концентрованим уљем ноћурка са омега-6 масним киселинама као додатак исхрани дошло је до повећања нивоа параметара антиоксидативне заштите и смањења нивоа прооксиданата; код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе концентрованог рибљег уљем са омега-3 масним киселинама као додатак исхрани није дошло до смањења нивоа проинфламаторних цитокина; код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе са концентрованим уљем ноћурка са омега-6 масним киселинама као додатак исхрани није дошло до смањења нивоа проинфламаторних цитокина; код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе концентрованог рибљег уљем са омега-3 масним киселинама као додатак исхрани није дошло до побољшања ендотелне функције; код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе са концентрованим уљем ноћурка са омега-6 масним киселинама као додатак исхрани није дошло до побољшања ендотелне функције; код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе концентрованог рибљег уљем са омега-3 масним киселинама као додатак исхрани дошло је до смањења тежине и обима струка; код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе са концентрованим уљем ноћурка са омега-6 масним киселинама као додатак исхрани дошло је до смањења тежине и обима струка.

Након сумирања главних резултата и закључака студије, кандидат је прецизно навео све референце коришћене у припреми и реализацији дисертације.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата мр Драгана Васиљевића под насловом „Евалуација ефеката различитих режима исхране на морфофункционалне карактеристике, маркере оксидативног стреса и инфламаторни одговор код пацијената са реуматоидним артритисом“, по обиму и квалитету израде у одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

- 1) Код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе концентрованог рибљег уљем са омега-3 масним киселинама као додатак исхрани је дошло до смањења активности болести.
- 2) Код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе са концентрованим уљем ноћурка са омега-6 масним киселинама као додатак исхрани је дошло до смањења активности болести.
- 3) Код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе концентрованог рибљег уљем са омега-3 масним киселинама као додатак исхрани дошло је до повећања нивоа параметара антиоксидативне заштите и смањења нивоа прооксиданата.
- 4) Код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе са концентрованим уљем ноћурка са омега-6 масним киселинама као додатак исхрани дошло је до повећања нивоа параметара антиоксидативне заштите и смањења нивоа прооксиданата.
- 5) Код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе концентрованог рибљег уљем са омега-3 масним киселинама као додатак исхрани није дошло до смањења нивоа проинфламаторних цитокина.
- 6) Код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе са концентрованим уљем ноћурка са омега-6 масним киселинама као додатак исхрани није дошло до смањења нивоа проинфламаторних цитокина.
- 7) Код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе концентрованог рибљег уљем са омега-3 масним киселинама као додатак исхрани није дошло до побољшања ендотелне функције.
- 8) Код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе са концентрованим уљем ноћурка са омега-6 масним киселинама као додатак исхрани није дошло до побољшања ендотелне функције.
- 9) Код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе концентрованог рибљег уљем са омега-3 масним киселинама као додатак исхрани дошло је до смањења тежине и обима струка.
- 10) Код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе са концентрованим уљем ноћурка са омега-6 масним киселинама као додатак исхрани дошло је до смањења тежине и обима струка.

2.6.Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати студије су показали да је код пацијената који су као додатак исхрани узимали полинезасићене масне киселине дошло до: смањења активности болести, смањења односа струк/кук, као и до побољшања редокс равнотеже, у смислу снижавања нивоа реактивних кисеоничних врста и повећања капацитета ендogene антиоксидационе заштите. Остали испитивани параметри нису били значајно измењени. Овако добијени резултати могу бити од великог значаја за евентуалну модификацију режима исхране и суплементације код болесника са реуматоидним артритисом.

2.7.Начин презентирања резултата научној јавности

Један део резултата истраживања публикован је у часопису са СЦИ листе, један у часопису Факултета медицинских наука, као и на међународним конгресима.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата мр Драгана Васиљевића под насловом „Евалуација ефеката различитих режима исхране на морфофункционалне карактеристике, маркере оксидативног стреса и инфламаторни одговор код пацијената са реуматоидним артритисом“, на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно замишљеној методологији, и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос у решавању актуелне и недовољно проучаване и третиране проблематике.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата мр Драгана Васиљевића, урађена под менторством доц. др Мирјане Веселиновић, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја за разумевање едвентуалне модификације режима исхране и суплементације код болесника са реуматоидним артритисом.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Евалуација ефеката различитих режима исхране на морфофункционалне карактеристике, маркере оксидативног стреса и инфламаторни одговор код пацијената са реуматоидним артритисом“, кандидата мр Драгана Васиљевића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник

2. Доц. др Јелена Пантић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан;

3. НС Весна Вучић, научни саветник Института за медицинска истраживања
Центра изузетних вредности у области исхране и метаболизма Универзитета у Београду,
члан.

Крагујевац, 26. 07. 2016.