



**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 18.11.2025. године (број одлуке: IV-03-684/13) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Утицај суплементације омега-3 масним киселинама на редокс статус, серумску концентрацију интерлеукина-33 и дензитет неуросонографских налаза код превремено рођене деце”, кандидата Сузана Г. Живојиновић, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука, за коју је именован ментор др Драгана Савић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

**ИЗВЕШТАЈ**

**О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

<b>1. Подаци о докторској дисертацији</b>
1.1. Наслов докторске дисертације:
<b>Утицај суплементације омега-3 масним киселинама на редокс статус, серумску концентрацију интерлеукина-33 и дензитет неуросонографских налаза код превремено рођене деце</b>
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација обухвата 125 страна, 7 поглавља, 14 слика, 8 графикона и 35 табела. У Уводу је објашњен појам прематуритета, ембрионални развој мозга, улога оксидационог стреса и интерлеукина-33 (IL-33) у патофизиологији раног церебралног оштећења, као и значај омега-3 масних киселина у регулацији имунолошких и неурофизиолошких процеса. Циљеви и хипотезе су јасно дефинисани. Резултати су репрезентативни, адекватно приказани и поређени са резултатима других истраживања. Закључци су научно засновани. У поглављу Литература је наведено 199 релевантних и савремених референци.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Предмет овог истраживања је испитивање клиничке користи од рутинске суплементације омега-3 масним киселинама, у популацији претерминске новорођенчади. Истраживање је базирано на прецизној процени степена оксидационог стреса, проинфламације и

хипоксично-исхемијског оштећење централног нервног система (ЦНС), одређивањем вредности биомаркера оксидационог стреса, антиоксидационе заштите и IL-33, (пре и након тромесечне суплементације омега-3 масним киселинама), уз истовремену софтверску анализу дензитета неуросонографских налаза.

#### 1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:

Наведене хипотезе истраживања су:

1. Вредности маркера оксидационог стреса значајно су више пре започињања суплементације омега-3 масним киселинама у односу на вредности добијене након три месеца, од увођења суплементације. – Тромесечна суплементација омега-3 масним киселинама показала је пад вредности прооксидационих маркера (супероксид анјон радикала и водоник пероксида) у трећем месецу живота, у терапијској групи.

2. Вредности маркера антиоксидационе заштите значајно су ниже пре започињања суплементације омега-3 масним киселинама у односу на вредности добијене након три месеца од увођења суплементације. – Тромесечна суплементација омега-3 масним киселинама показала је пораст активности каталазе у трећем месецу живота у терапијској групи.

3. Степен дензитета исхемичних промена беле мождане масе показује смањење након три месеца од почетка суплементације омега-3 масним киселинама. – Након тромесечне суплементације омега-3 масним киселинама 95% пацијената имало уредан неуросонографски налаз, у обе посматране групе, тј. исход није зависио од примене суплементације.

4. Вредности нивоа IL-33 су више пре започињања примене омега-3 масних киселина у односу на вредности добијене након три месеца од увођења суплементације. – Након тромесечне суплементације омега-3 масним киселинама забележен је пораст серумске концентрације IL-33, у обе посматране групе. Проинфламаторна улога IL-33 регистрована у трећем месецу живота није повезана са суплементацијом омега-3 масним киселинама, (тј. нису регистровани нежељени ефекти суплементације).

5. Софтверска обрада снимака ЦНС новорођенчади са хипоксично-исхемичном лезијом омогућава прецизну процену терапијског ефекта примене омега-3 докозахексаенске киселине (DHA). – Нови методолошки приступ заснован на квантитативном поређењу дензитета („густине боје”) паренхима и хороидног плексуса мозга може помоћи да се избегне субјективност приликом ране процене степена оштећења мозга претерминске новорођенчади. Након тромесечне суплементације омега-3 масним киселинама уочена је постепена нормализација дензитета можданог паренхима, у обе испитиване групе.

#### 1.5. Анализа примењених метода истраживања:

Методолошки приступ истраживању је адекватан и у потпуности усаглашен са постављеним циљевима и хипотезама. Истраживање је спроведено као проспективна, клиничка студија типа „случај-контрола”. Циљну групу чинила су превремено рођена новорођенчад којима је суплементација омега-3 масним киселинама у дози од 100 mg/дневно започета 8-ог дана живота. Контролну групу чинила су претерминска новорођенчад код којих суплементација није започета, или је укључена касније, након отпуста. Биомаркери оксидационог стреса (индекс липидне пероксидације, нитрити, супероксид анјон радикал и водоник пероксид) одређивани су спектрофотометријском методом, из узорака плазме. За мерење активности ензима антиоксидационе заштите (супероксид дисмутазе, каталазе и редукованог глутатиона) коришћени су лизирани еритроцити, док је из издвојеног серума одређивана концентрација IL-33. Обрада трансфонтанеларних ултразвучних снимака ЦНС вршена је употребом софтверског окружења MATLAB, пре и после примене суплементације омега-3 масним киселинама.

#### 1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Главни циљ овог истраживања био је испитивање ефекта тромесечне суплементације омега-3 масним киселинама на редокс статус, серумску концентрацију IL-33 и дензитет

неуросонографских налаза код превремено рођене новорођенчади. У складу са главним циљем истраживања, дефинисани су појединачни задаци истраживања: 1) утврђивање значајности разлике у вредностима биомаркера оксидационог стреса и активности елемената антиоксидационе заштите код превремено рођене новорођенчади након тромесечне суплементације омега-3 масним киселинама; 2) утврђивање значајности разлике у серумској концентрацији IL-33 код превремено рођене новорођенчади након тромесечне суплементације омега-3 масним киселинама; 3) утврђивање значајности разлике у степену дензитета неуросонографских налаза код превремено рођене новорођенчади са хипоксично-исхемичном лезијом ЦНС након тромесечне суплементације омега-3 масним киселинама; 4) утврђивање значајности разлике појединачних вредности нивоа биомаркера оксидационог стреса, параметара антиоксидационе заштите и концентрације IL-33 са неуросонографским налазом анализом степена хиперехогености и појаве циста у паренхиму мозга; 5) утврђивање значајности разлике у степену дензитета неуросонографских налаза након тромесечне суплементације омега-3 масним киселинама коришћењем софтверске анализе снимака. Сви постављени циљеви истраживања су у потпуности испуњени.

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број<sup>1</sup>, категорија):

- Тромесечна суплементација омега-3 масним киселинама показала је повољан ефекат на редокс статус, односно пад вредности прооксидационих маркера супероксид анјон радикала и водоник пероксида, уз истовремени пораст активности каталазе у трећем месецу живота у терапијској групи.
- Независно од примене суплементације, у трећем месецу живота забележен је пораст серумске концентрације IL-33, у обе посматране групе. Пораст IL-33 након 3-ег месеца живота је репаративне, а не инфламаторне природе, јер IL-33 делује као алармин саму у тренутку акутне некрозе, док у субакутној или хроничној фази пораст IL-33 указује на фагоцитозу, ремоделовање синапси и изградњу нових неуронских мрежа.
- Независно од примене суплементације, у трећем месецу живота 95% пацијената имало је уредан трансфонтанеларни ултрасонографски налаз, у обе посматране групе. Ипак, у терапијској групи, код пацијената са цистичном перивентрикуларном леукомалацијом неуросонографски налаз је показао регресију, након тромесечне суплементације, што указује да би рутинска суплементација омега-3 масним киселинама потенцијално могла да смањи ризик од значајног церебралног оштећења, али је потребно дуже праћење и већи број испитаника, поготово у одређеним подгрупама, да би се извели сигурни закључци.
- Вредности прооксидационих маркера супероксид анјон радикала и индекса липидне пероксидације, као и активности антиоксидационог ензима каталазе, биле су више код пацијената са тежим облицима повреде беле моздане масе (цистична перивентрикуларна леукомалација). Такође, серумска концентрација IL-33 била је повишена код пацијената са патолошким неуросонографским налазом. То указује на значајну улогу оксидативног стреса и инфламације у развоју постасфиктичне лезије ЦНС-а у популацији претерминске новорођенчади у акутној фази, док хронично и у контексту примене омега-3 ДНА масних киселина одржавање повишених вредности IL-33 може бити део „pro-resolvin” и неуропротективног профила, у склопу активације микроглије.
- Развијен је нови методолошки приступ заснован на квантитативној анализи „густине боје”, поређењем дензитета паренхима и хороидног плексуса мозга, који обезбеђује објективну процену потенцијалног оштећења и смањује субјективност приликом ране процене хипоксично-исхемијске лезије ЦНС, у популацији претерминске новорођенчади. Коришћењем софтверске анализе ултрасонографских снимака ЦНС

<sup>1</sup> Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

уочена је постепена нормализација дензитета можданог парнехима, у обе испитиване групе. Ипак, неопходни су додатни континуирани истраживачки и клинички напори ради потврде, или искључења позитивних ефекта суплементације омега-3 масним киселинама, у превенцији тежих неуролошких исхода, уз продужено и детаљније праћење пацијената, примену додатних биохемијских маркера, као и савремених дијагностичких метода.

Научни радови:

**Zivojinovic S, Petrovic Savic S, Prodanovic T, Prodanovic N, Simovic A, Devedzic G, Savic D.** Neurosonographic Classification in Premature Infants Receiving Omega-3 Supplementation Using Convolutional Neural Networks. *Diagnostics*. 2024; 14(13):1342-1361.

[doi: 10.3390/diagnostics14131342](https://doi.org/10.3390/diagnostics14131342). M21 (IF 3,3/2024)

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Претрагом доступне литературе, спроведеном детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података Medline и CoBSON, уз коришћење одговарајућих кључних речи: preterm infants, omega-3 fatty acids, oxidative stress, interleukin-33, cranial ultrasonography и convolutional neural network, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно томе, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Сузана Живојиновић под насловом „Утицај суплементације омега-3 масним киселинама на редокс статус, серумску концентрацију интерлеукина-33 и дензитет неуросонографских налаза код превремено рођене деце” представља резултат оригиналног научног рада. На основу анализе доступних публикованих студија може се закључити да је израђена докторска дисертација оригинални научни допринос кандидата у области Педијатрије.

На основу Извештаја о провери оригиналности докторске дисертације и Оцене ментора о Извештају о провери оригиналности докторске дисертације, а поштујући Правилник о поступку провере на плагијаризам на Универзитету у Крагујевцу, Комисија констатује да је утврђено подударане текста искључиво последица претходно публикованих резултата који су проистекли из докторске дисертације, затим наведених библиографских података (уз напомену да су сви коришћени литературни подаци цитирани у складу са академским правилима), као и присуства општих термина и података.

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

Шири значај добијених резултата проистеклих из ове докторске дисертације, како са теоријског тако и са практичног аспекта, огледа се у бољем разумевању утицаја ране примене омега-3 масних киселина на редокс статус, серумску концентрацију IL-33 и неуросонографске налазе код превремено рођене новорођенчади. Ови резултати додатно указују на потенцијал омега-3 суплементације у модулацији ових параметара, што потенцијално води ка бољим неонаталним исходима. Поред тога, добијени резултати показују да развијени модел конволутивних неуронских мрежа (CNN модел) поуздано разликује три степена оштећења можданог ткива код новорођенчади и истичу његов значајан потенцијал за примену у клиничкој пракси, нарочито у области ране дијагностике, праћења неуролошког развоја и будућег усмеравања терапијских процедура.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Комисија сматра да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за одбрану докторске дисертације под називом „Утицај суплементације омега-3 масним киселинама на редокс статус, серумску концентрацију интерлеукина-33 и дензитет неуросонографских налаза код превремено рођене деце” кандидата Сузана Живојиновић у складу са Правилником о

докторским студијама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу.

## 2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Утицај суплементације омега-3 масним киселинама на редокс статус, серумску концентрацију интерлеукина-33 и дензитет неуронографских налаза код превремено рођене деце”, кандидата Сузана Живојиновић, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

### Чланови комисије:



др Александра Симовић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу

Педијатрија

**Председник комисије**



др Димитрије Николић, редовни професор

Медицински факултет Универзитета у Београду

Педијатрија

**Члан комисије**



др Јована Јоксимовић Јовић, ванредни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу

Физиологија

**Члан комисије**