

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ
НАУКА НАСТАВНО-НАУЧНОМ
ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

Процена утицаја		17. 12. 19	
Органа	Број	Пројекат	Вредност
Б	16242/2-2		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-910/29 од 13.11.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Ане Дивјак** под називом:

“Процена утицаја суплементације витамина D на инфламацију, оксидациони стрес и функционалност зглоба код болесника са примарним остеоартритисом колена “

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

1. **Проф. др Александра Томић Лучић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник;
2. **Доц. др Александар Матић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан;
3. **Проф. др Милан Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област *Интерна медицина*, члан.

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Ана Дивјак** 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

Доктор медицине Ана Дивјак рођена је 11.07.1984. године у Крагујевцу. Основну и Средњу медицинску школу завршила је у Крагујевцу као носилац дипломе „Вук Караџић“. Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је 2003/2004. године, а завршила је 2012. године, са просечном оценом 9,41 (девет и 41/100). Јула 2014. године изабрана је у звање Сарадника у настави за ужу научну област Физикална медицина и рехабилитација, на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Јануара 2015. године уписала је специјалистичке студије из гране медицине Физикална медицина и рехабилитација, на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Школске 2012/2013. године уписала је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална хирургија. Усмени докторски испит положила је 2016. године са оценом 9.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Процена утицаја суплементације витамина D на инфламацију, оксидациони стрес и функционалност зглоба код болесника са примарним остеоартритисом колена “

Предмет: Испитивање утицаја суплементације витамина D на инфламацију, оксидациони стрес и функционалност зглоба код болесника са примарним остеоартритисом колена .

Хипотезе:

- Очекује се да суплементација 4000 i.j. витамина D након три месеца мења инфламаторни одговор и оксидациони стрес деловањем на компоненте урођене имуности и на тај начин модификује ток и исход лечења примарног ОА колена.
- Очекује се да суплементација 4000 i.j. витамина D након три месеца смањује потребу за употребом нестероидних антиинфламаторних лекова и аналгетика код примарног остеоартритиса колена.
- Очекује се да постоји повезаност серумских вредности 25-хидрокси витамина D3 и активности инфламације, оксидационог стреса, клиничких манифестација, као и исхода лечења код болесника са примарним остеоартритисом колена.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

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

1. **Divjak A**, Aleksic D, Parezanovic Ilic K. Impact of rehabilitation on health related quality of life in patients with hip osteoarthritis. Ser J Exp Clin Res. 2017;18(2):139-144. **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Остеоартритис (ОА) колена је дегенеративно обољење зглоба које представља најчешћи узрок инвалидитета међу старијом популацијом. После менопаузе, преваленца ОА је већа код жена и приближно 18% жена и 9,6% мушкараца после 45.те године живота испољава знаке симптоматског ОА. ОА је дефинисан као веома сложена и мултифакторијална болест, коју карактерише пропадање зглобне хрскавице и синовијална инфламација, а који доводе до бола, отока, укочености зглоба и поремећаја функције.

Тачна етиологија ОА још увек није разјашњена, међутим, неколико студија је

показало да инфламација у раним стадијумима болести има потенцијалну улогу у патогенези. Бројна скорија истраживања указала су на присуство синовитиса код великог броја болесника са ОА и доказала директну везу између инфламације зглоба и прогресије ОА. Проинфламаторни цитокини, реактивне врсте кисеоника (ROS), азот моноксид (NO), ензими који разграђују матрикс и механички стрес, главни су фактори одговорни за катаболизам зглобне хрскавице и кости, као и прогресију ОА.

Хронична системска инфламација и локални синовитис су извор бола код ОА колена. У почетном стадијуму ОА, синовија продукује цитокине као што су интерлеукин - 1 (IL-1), фактор туморске некрозе - алфа (TNF- α) и интерлеукин - 6 (IL-6). Ови цитокини повећавају продукцију серумског Ц реактивног протеина (CRP-a). Код ОА колена серумске вредности CRP, IL-6 и интерлеукина - 10 (IL-10) су веће у односу на здраве контроле. Бол код ОА колена се погоршава са повећањем серумских концентрација CRP-a, TNF- α и IL-6. Ови маркери позитивно корелирају и са радиографским променама.

Добро је позната значајна улога витамина D у минерализацији кости, њеном ремоделовању и одржању, али улога витамина D у патогенези ОА још увек није прецизно дефинисана. Снижене вредности витамина D су повезане са повећаном преваленцом и прогресијом ОА. На основу имуномодулаторних ефеката витамина D3, изгледа да снижена вредност витамина D3 је важан фактор који може изазвати инфламацију код ОА болесника.

Циљеви лечења ОА су ублажавање симптома и на крају успоравање прогресије болести, што може смањити утицај ОА на мобилност и квалитет живота пацијента, као и довести до смањења потребе за употребом аналгетика и одлагања замене зглоба на дуже стазе. Доказано је да витамин D модулише имунски систем деловањем на проинфламаторне медијаторе попут цитокина и хемокина, посебно интерлеукина 1 бета (IL-1 β) и TNF- α , а укључујући нуклеарни фактор капа Б (NF- κ B), и интерлеукин - 2 (IL-2), IL-6 и CRP. Осим тога, модулише имунски систем и преко Т ћелијског одговора тако што инхибира продукцију IL-2, интерлеукина - 17 (IL-17) и интерлеукина - 21 (IL-21), а стимулише продукцију интерлеукина - 4 (IL-4) и IL-10.

2.5. Значај и циљ истраживања

У овој студији испитаће се утицај суплементације 4000 i.j. витамина D након три месеца на имунопатогенезу, оксидациони стрес, клинички скор и исход лечења код болесника са примарним ОА колена. Анализираће се клиничке карактеристике болести као и карактеристике системског имунског одговора

Циљеви истраживања подразумевају:

1. Испитати утицај суплементације витамина D на имунопатогенезу и параметре оксидационог стреса код примарног остеоартритиса колена.
2. Испитати утицај суплементације витамина D на клинички скор и исход лечења примарног остеоартритиса колена.
3. Испитати утицај суплементације витамина D на употребу нестероидних антиинфламаторних лекова и аналгетика код примарног остеоартритиса колена.
4. Испитати цитокински профил код болесника са примарним остеоартритисом колена пре и након суплементације витамина D и упоредити га са клиничким манифестацијама.
5. Испитати параметре оксидационог стреса код болесника са примарним остеоартритисом колена пре и након суплементације витамина D и упоредити их са клиничким манифестацијама.
6. Утврдити повезаност серумских вредности 25-хидрокси витамина D3 и активности инфламације, оксидационог стреса, клиничких манифестација и исхода лечења код болесника са примарним остеоартритисом колена.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Резултати недвно спроведене клиничке студије сугеришу да снижене вредности витамина D погоршавају бол, доводе до поремећеја функције и лошијег квалитет живота код болесника са ОА колена. Утицај суплементације витамина D на клинички скор и

исход лечења примарног ОА колена још увек је предмет истраживања са досадашњим резултатима који указују да суплементација може да има двоструко дејство, да смањује степен бола, побољшава функционалност и генерално успорава прогресију ОА колена у поређењу са плацебом, док други докази сугеришу супротно.

Недавно објављено плацебо контролисано испитивање показало је изузетну аналгетичку ефикасност након суплементације 4000 i.j. витамина D примењиване три месеца код болесника са мишићно скелетним болом што доводи до бржег пада VAS скорa и вредности цитокина повезаних са инфламацијом и болом. Такође, други аутори доказали су да узимање високих доза витамина D утиче на параметре системске инфламације: смањење нивоа високо осетљивог CRP-a (hs-CRP) и неутрофилно-лимфоцитног односа (NLR).

У научној литератури нема података какав је утицај суплементације витамина D на имунопатогенезу, оксидациони стрес, клинички скор, као и исход лечења код болесника са примарним ОА колена. Актуелна су истраживања улоге имунског система и цитокина у ОА, као и веза витамина D и инфламације код примарног ОА колена

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Експериментална, рандомизирана клиничка студија.

2.7.2. Популација која се истражује

У студију биће укључени болесници са примарним остеоартритисом колена који испуњавају све укључујуће критеријуме и немају ни један искључујући. Испитаници ће бити регрутовани из амбуланте Клинике за ортопедију и трауматологију, Клинички центар "Крагујевац", у периоду од септембра до децембра 2019. године. Од испитаника биће затражен писани информисани пристанак уз пуну обавештеност. Истраживање биће спроведено уз одобрење надлежног Етичког комитета.

2.7.3. Узорковање

Укључујући критеријуми за експерименталну групу:

1. Мушкарци и жене
2. Старост од 45 до 65 година
3. Жене у постменопаузи (од последње менструације је прошло најмање 2 године)
4. Примарни остеоартритис колена дијагностикован на основу клиничких критеријума American College of Rheumatology (ARA)
5. Kellgren and Lawrence (KL) радиографски остеоартритис степена 2 и 3 (благ до умерен радиографски остеоартритис)
6. Бол у зглобу колена током последњих месец дана и дуже
7. Потписан информисани пристанак за учешће у студији

Искључујући критеријуми за експерименталну групу:

1. Тежак остеоартритис колена према KL класификацији (степен 4)
2. Секундарни остеоартритис, септички остеоартритис, секундарна реуматоидна или системска болест која захвата зглоб колена
3. Активан остеоартритис са интраартикуларном ефузијом
4. Присуство ендопротезе колена
5. Повреда зглоба колена током последња 3 месеца
6. Интраартикуларна апликација кортикостероида или артроскопија зглоба колена током последњих 6 месеци
7. Преосетљивост на витамин D
8. Стања и болести које могу да ометају апсорпцији витамина D (синдром малапсорпције, гастритис, спру, колитис, гастректомија)
9. Болести које носе ризик од хиперкалцијемije као што су примарни хиперпаратиреоидизам, саркоидоза, лимфом, туберкулоза
10. Употреба суплемената који садрже витамин D > 2000 i.j., глюкозамин сулфат или хондроитин сулфат током последња 3 месеца
11. Употреба антикоагуланата, паратиреоидног хормона, кортикостероида, тиазидних диуретика, антиконвулзива
12. Употреба лекова који могу утицати на коштани метаболизам (бисфосфонати,

хормонска супституциона терапија, калцитонин, модулатори естрогенских рецептора) током последње 2 године

13. Примена физикалне терапије током последња 2 месеца
14. Клиренс креатинина мањи од 30 ml/min (тешка бубрежна инсуфицијенција)
15. Тешка срчана инсуфицијенција (NYHA класификација 4 степен)
16. Малигнитет

Укључујући критеријуми за контролну групу:

1. Мушкарци и жене
2. Старост од 45 до 65 година
3. Жене у постменопаузи (од последње менструације је прошло најмање 2 године)
4. Нормална вредност 25-хидрокси витамина D3 у серуму
5. Потписан информисани пристанак за учешће у студији

Искључујући критеријуми за контролну групу:

1. Остеоартритис (примарни или секундарни)
2. Повреда зглоба колена током последња 3 месеца
3. Преосетљивост на витамин D
4. Стања и болести које могу да ометају апсорпцији витамина D (синдром малапсорпције, гастритис, спру, колитис, гастректомија)
5. Болести које носе ризик од хиперкалцијемije примарни хиперпаратиреоидизам, саркоидоза, лимфом, туберкулоза
6. Употреба суплемената који садрже витамин D током последња 3 месеца
7. Употреба антикоагуланата, паратиреоидног хормона, кортикостероида, тиазидних диуретика, антиконвулзива
8. Употреба лекова који могу утицати на коштани метаболизам (бисфосфонати, хормонска супституциона терапија, калцитонин, модулатори естрогенских рецептора) током последње 2 године
9. Клиренс креатинина мањи од 30 ml/min
10. Тешка срчана инсуфицијенција (NYHA класификација 4 степен)

11. Малигнитет

Испитаници који испуњавају критеријуме за учешће у студији биће разврстани у четири групе:

1. Прву, експерименталну групу испитаника чиниће 30 болесника са примарним остеоартритисом колена којима је измерена серумска концентрација 25-хидрокси витамина D3 (25 (ОН) D3) мања од 20 ng/ml.
2. Другу, експерименталну групу испитаника чиниће 30 болесника са примарним остеоартритисом колена којима је измерена серумска концентрација 25 (ОН) D3 од 21 до 29 ng/ml.
3. Трећу, експерименталну групу испитаника чиниће 30 болесника са примарним остеоартритисом колена којима је измерена серумска концентрација 25 (ОН) D3 већа од 30 ng/ml.
4. Четврту, контролну групу чиниће 30 здравих испитаника, који су подвргнути мерењу серумске концентрације 25 (ОН) D3 због скрининга на хиповитаминозу D.

Испитаници биће укључени у студију непосредно након прегледа у амбуланти Клинике за ортопедију и трауматологију, Клиничког центра „Крагујевац“, уколико испуњавају укључујуће и немају ниједан искључујући критеријум. Од испитаника прво биће затражен писани информисани пристанак уз пуну обавештеност. Писани информисани пристанак обезбедиће лекар у амбуланти који ће бити истовремено и истраживач.

По обезбеђеном пристанку, прикупиће се анамнестички подаци (анамнеза садашње болести, лична анамнеза, породична и социо-епидемиолошка анамнеза) током индивидуалног разговора са болесником. Лекар у амбуланти обавиће клинички преглед који обухвата следећа мерења: мерење обима колена, мерење обима покрета колена и мерење снаге мишића квадрицепса на основу мануелног мишићног теста (ММТ). Спроведена биће и антропометријска мерења која подразумевају: мерење телесне тежине (kg), телесне висине (cm), обима струка (cm) и обима кукова (cm) за одређивање вредности индекса телесне масе ($BMI=kg/m^2$) као и израчунавања односа струк/кук ($WHR=Обим\ струка\ (cm)/обим\ кукова\ (cm)$). Потом, болесник биће упућен на радиографију оба колена (антеропостериорни правац) према важећем протоколу Службе за радиолошку

и ултразвучну дијагностику, Клиничког центра „Крагујевац“. За процену интензитета клиничких симптома болести и праћење клиничке ефикасности суплементације витамина D биће коришћени болест специфични, валидирани упитници и скале: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) и Визуелно аналогна скала (Visual analogue scale, VAS). Тестирање предвиђеним скалама биће обављено два пута, на почетку и на крају истраживања.

Испитаници користиће свакодневно, у кућним условима током наредна три месеца по осам капи оралног раствора Holecalfiferola, што одговара 4000 i.j. витамина D (Vigantol®, 20000 i.j./ml, оралне капи, раствор; INN: Holecalfiferol; Merck KGaA, Darmstadt, Germany). Пацијенти са примарним остеоартритисом колена саветоваће се да код појаве бола прво да растерете зглоб (најмање 2 сата). Уколико не дође до смањења бола (смањење би требало бити у границама подношљивости) сваки пацијент током трајања истраживања за купирање болова моћи ће да користи таблете Acetaminofen-a у дози од 500 mg са максималном дневном дозом од 3gr, или стандардну терапију нестероидним антиинфламаторним лековима (NSAIL) Ibuprofen у дози 400 mg, једна таблета три пута дневно или Diklofenak-natrijum од 75 mg, две капсуле дневно. Како би се пратила доследност у узимању витамина D сви болесници биће обучени да свакодневно воде дневник о евиденцији узимања витамина D. Такође, болесницима биће обезбеђен и дневник о евиденцији узимања аналгетика и NSAIL-a у који ће свакодневно уписивати податке који се односе на врсту лека, учесталост и дужину коришћења одговарајућег лека. Пацијенти биће обавештени да на контролни преглед, на крају истраживања донесу наведене дневнике. Испитаници који испуњавају критеријуме за контролну групу у овој студији неће користити витамин D, али биће потребно такође, да дођу на контролни преглед после три месеца.

На крају, испитанику биће узет узорак крви за одговарајуће биохемијске анализе. Студијске процедуре укључиваће узимање узорака крви и одређивање биохемијских параметара и параметара имунопатогенезе и оксидационог стреса код примарног остеоартритиса колена.

2.7.4. Варијабле

У студији ће бити праћени следећи параметри:

1. Полна и старосна структура пацијената
2. Обим колена
3. Обим покрета колена
4. Мишићна снага мишића квадрицепса према ММТ-у
5. Нумеричка вредност BMI-а
6. Нумеричка вредност WHR-а
7. WOMAC упитник
8. VAS скор
9. Параметри крвне слике (број леукоцита, број еритроцита, број тромбоцита, леукоцитарна формула)
10. Биохемијски параметри:
 - концентрација 25-хидрокси витамина D3 (25 (OH) D3)
 - Калцијум (Ca²⁺)
 - Седиментација еритроцита (SE)
 - С реактивни протеин (CRP)
1. Маркери оксидационог стреса
 - прооксиданси: индекс липидне пероксидације (TBARS), азот моноксид у облику нитрита (NO), супероксид анјон радикал (O₂⁻), водоник пероксид (H₂O₂)
 - антиоксиданси: супероксид димутаза (SOD), каталаза (CAT) и редуковани глутатион (GSH)

2. Маркери инфламације

- Проинфламаторни цитокини (IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-23)
- Антиинфламаторни цитокини (IL-4, IL-13)

Прооксидациони параметри (TBARS, NO, O⁻ и H O²) и параметри антиоксидационе заштите (SOD, CAT и GSH) биће одређивани спектрофотометријском методом из плазме и еритроцита. За узорковање крви биће коришћен вакутајнер са цитратним пуфером волумена 5 ml (3,2% натријум-цитрат; 109 mmol/L). Након узимања, крв се центрифугира на 3000 rpm 10 минута и изваја се плазма а затим се спроводи испирање еритроцита на следећи начин. У односу 1:3 додаје се хладан физиолошки раствор и центрифугира на 3000 обртаја 10 минута. Наведени поступак се понавља 3 пута. Након трећег пута, одстриани се супернатант, издвоји се 1ml еритроцита и дода 3ml хладне дестиловане воде. Тако одвојена плазма и еритроцити чувају се на температури од -20°C до почетка извођења експеримената. Сви поменути параметри оксидационог стреса биће одређивани на почетку истраживања и након три месеца, на Институту за кардиоваскуларну физиологију, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Параметри инфламације (IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-23, IL-4, IL-13) биће мерени ELISA методом према утврђеном протоколу произвођача (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) на почетку и по завршетку истраживања. Од болесника биће узимани узорци крви из периферне вене, у запремини од 10 mL, према важећим стандардима за биохемијске анализе. Након узорковања и обележавања узорака, крв ће се центрифугирати, а одвојени серум ће се или користити за непосредно одређивање биохемијских параметара или замрзнути на -20°C за накнадно одређивање студијских параметара. Наведена испитивања биће спроведена у лабораторијама Центра за молекулску медицину и истраживања матичних ћелија, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

Током извођења студије биће поштовани сви прописи добре клиничке праксе који су одређени одредбама Етичког одбора Клиничког центра „Крагујевац“, и усклађени са Европском директивом у овој области.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка је израчуната на основу средње вредности серумске концентрације hs-CRP-а публиковане у студији сличног дизајна (15). Студијски узорак је израчунат узимајући α као 0.05 и снагу студије од 0.8 за Student's t тест (упарених узорка), поредећи групе међусобом (у оба смера), према статистичком програму G*Power 3.1.9. За израчунавање величине узорка коришћена је средња вредност серумске концентрације hs-CRP након суплементације витамина D која је износила је $-1,9 \mu\text{g/ml}$ са стандардном девијацијом (SD) од $\pm 2,8 \mu\text{g/ml}$, док је средња вредности серумске концентрације hs-CRP у контролној групи износила $-0.003 \mu\text{g/ml}$ са стандардном девијацијом (SD) од $\pm 2,0 \mu\text{g/ml}$. Утврђени број испитаника износи 25 за сваку групу, али да би повећали статистичку значајност укључићемо 30 испитаника у свакој групи.

2.7.6. Статистичка обрада података

Подаци ће бити анализирани коришћењем статистичког програма SPSS верзија 20.0. Пре статистичке обраде података, прво ће се испитати правилност расподеле добијених вредности (величина узорка одређује који ћемо тест користити за ту проверу). За поређење средњих вредности променљиве двеју популација користиће се параметарски Student's t тест, уколико вредности буду имале правилну расподелу, док ће се неправилна расподела поредити коришћењем непараметарског Mann-Whitney U теста. За поређење средњих вредности променљиве више популација користиће се ANOVA (једносмерна анализа варијансе), уколико вредности буду имале правилну расподелу, док ће се неправилна расподела поредити коришћењем непараметарског Kruskal-Wallis теста. Испитивање зависности две променљиве чије вредности прате нормалну расподелу испитиваће се помоћу Pearson's коефицијента корелације, а у случају да вредности немају нормалну расподелу користиће се Spearman's коефицијент корелације. Утицај витамина D на клиничке параметре и лабораторијске варијабле примарног ОА колена испитиваће се помоћу мултиваријанте анализе варијансе (MANOVA). Резултати експеримента ће се изражавати као просечна вредност \pm стандардна грешка (SE). Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износи $p < 0.05$, док је статистички веома

значајна разлика када је $p < 0.01$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Изведени закључци истраживања би указали да ли и на који начин суплементација 4000 i.j. витамина D након три месеца утиче на имунопатогенезу, оксидациони стрес, клиничке карактеристике као и на исход лечења примарног OA колена. Очекује се да добијени резултати покажу да суплементација витамином D мења инфламаторни одговор и оксидациони стрес деловањем на компоненте урођене имуности и на тај начин модификује ток и исход лечења примарног OA колена.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

У овој студији испитаће се утицај суплементације 4000 i.j. витамина D након три месеца на имунопатогенезу, оксидациони стрес, клинички скор, исход лечења, као и на употребу нестероидних антиинфламаторних лекова и аналгетика код болесника са примарним остеоартритисом колена. Анализираће се клиничке карактеристике болести као и карактеристике системског имунског одговора. Ако би се утврдило да суплементација витамином D мења инфламаторни одговор и оксидациони стрес деловањем на компоненте урођене имуности у том случају могао би се отворити терапијски простор за примену витамина D код болесника са примарним остеоартритисом колена. На тај начин би се модификовао ток и исход лечења примарног остеоартритиса колена.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже доц. др Мирјана Веселиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина.

Доц. др Мирјана Веселиновић 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 Мирјане Веселиновић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. **Veselinovic M**, Vasiljevic D, Vucic V, Arsic A, Petrovic S, Tomic-Lucic A, Savic M, Zivanovic S, Stojic V, Jakovljevic V. Clinical Benefits of n-3 PUFA and α -Linolenic Acid in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nutrients*. 2017;9(4):pii: E325.
2. Tasić NM, Tasić D, Otašević P, **Veselinović M**, Jakovljević V, Djurić D, Radak Dj. Copper and zinc concentrations in atherosclerotic plaque and serum in relation to lipid metabolism in patients with carotid atherosclerosis. *Vojnosanit Pregl*. 2015;72(9):801-6.
3. Tomic Lucic A, **Veselinovic M**, Pantovic S, Petrovic D, Zivanovic S, Milovanovic J. Granulomatosis with polyangitis (Wegener's) and central nervous system involvement, case report. *Srp Arh Celok Lek*. 2015;143(1-2):83-6.
4. Simić, V. Irić-Ćupić, R. Vučić, M. Petrović, V. Mladenović, **M. Veselinović**, V. Ignjatović, J. Vučković. The subchronic effects of 3,4-methylenediamphetamine on oxidative stress in rat's brain. *Arch Biol Sci Belgrade*. 2014;66(3):1075-81.
5. **Veselinovic M**, Barudzic N, Vuletic M, Zivkovic V, Tomic-Lucic A, Djuric D, Jakovljevic V. Oxidative stress in rheumatoid arthritis patients: relationship to diseases activity. *Mol Cell Biochem*. 2014;391(1-2):225-32.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална хирургија

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Александра Томић Лучић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник;
2. **Доц. др Александар Матић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан;
3. **Проф. др Милан Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област *Интерна медицина*, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

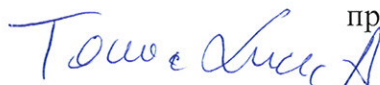
На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат Ана Дивјак испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Ане Дивјак, под називом **“Процена утицаја суплементације витамина D на инфламацију, оксидациони стрес и функционалност зглоба код болесника са примарним остеоартритисом колена”** и одобри њену израду.

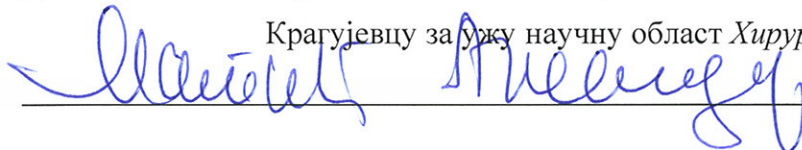
ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Александра Томић Лучић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*,

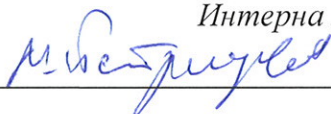
председник



Доц. др Александар Матић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан



Проф. др Милан Петронијевић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област *Интерна медицина*, члан



Крагујевцу, 30.11.2019. године