

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-5586/3-16, од 03. 06. 2015. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Мр мед. сци др Драгана Васиљевића, под називом:

„Испитивање ефеката различитих додатака исхрани на морфофункцијске карактеристике, маркере оксидативног стреса и инфламацијски одговор код пацијената са реуматоидним артритисом“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије,
2. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, члан, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
3. **Проф. др Драган Ђурић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија

2. Извештај комисије о подобности теме

2.1. Кратка биографија кандидата

Мр мед. сци др Драган Васиљевић је рођен 22.06.1962. године у Крагујевцу. Медицински факултет Универзитета у Београду је завршио уписао 1983. и завршио 1988. године. 1989. године обавио обавезан медицински стаж у КБЦ у Крагујевцу и положио државни испит. Од 1993-1996. био на специјализацији Хигијене са медицинском на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Специјалистички испит је положио 1996. године са одличном оценом. 2002. године завршио последипломске студије из области из области исхране на Медицинском факултету Универзитета у Београду и одбранио магистарску тезу под насловом “Повезаност дистрибуције масног ткива и метаболичког профила гојазних особа са Diabetes mellitus-om tip 2“ (ментор проф. др Јагода Јорга) и стекао академски назив магистра медицинских наука (mr sc. med). 2003. године завршио ужу специјализацију из области исхране на Универзитету „La Sapienza,“ у Риму. Исте године стекао звање овлашћеног менаџера за НАССАР, а 2009. године и овлашћеног консултанта за HALAL

До сада је као аутор и коаутор објавио: поглавље у 1 уџбенику, 1 рад међународног значаја у целости, 6 радова националног значаја, 1 рад у изводу скупова међународног. Први аутор у: 1 раду међународног значаја у целости, 1 раду националног значаја и 1 раду у изводима скупова међународног значаја.

Од 1999-2001. године учествовао је у пројекту "Здравствено стање, потребе и коришћење здравствене заштите становништва Србије" финансираног од стране WHO, UNICEF-a и ЕСО-а. Објављен финални извештај пројекта. 2003.-2008. учествовао у пројекту "Праћење раста и развоја деце у Србији" финансираног од стране UNICEF-а. 2014. учествовао у изради Пројекта – „Мастер план- Национални парк Рудник“ у извођењу Универзитета из Крагујевца.

Од 2001.- 2004. био је члан савезне Комисије за хигијену исхране Савезног министарства здравља и социјалне политике. Од 1990. је члан Српског Лекарског Друштва (СЛД). Био је од 1998. - 2004. члан Југословенско удружење за проучавање гојазности (JASO), које је 2005. прерасло у Српско удружење за проучавање гојазности (SASO). Од 2014. је члан радне група при Министарству здравља за израду декларације производа.

Од 1988.-1992. радио је у Заводу за превенцију, лечење и рехабилитацију органа за варење и шећерне болести „Врњачка Бања,,. Од 1992.-1996. радио је у Министарству здравља Београд, здравствена инспекција за шумадијски и поморавски округ, Крагујевац. Од 1996. године ради у Институту за заштиту здравља Крагујевац. Од 1998.-2002. је радио као асистент приправник на предмету Хигијена са медицинском екологијом, а од 2002. године као асистент на истом предмету на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу. Говори руски и италијански језик.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Испитивање ефеката различитих додатака исхрани на морфофункцијске карактеристике, маркере оксидативног стреса и инфламацијски одговор код пацијената са реуматоидним артритисом“

Предмет: Испитивање процене ефеката суплементација концентрованим риблим уљем које садржи омега-3 масне киселине у различитим дозама утиче на активност болести, антропометријске мере, параметре оксидативног стреса, нивое проинфламацијских цитокина и ендотелну функцију код пацијената са реуматоидним артритисом

Хипотеза: Континуирана примена (током три месеца) концентрованог риблиг уља са омега-3 масним киселинама у различитим дозама утиче на смањивање активности болести, параметре оксидативног стреса, нивое проинфламацијских цитокина и побољшање ендотелне функције код пацијената са реуматоидним артритисом.

2.3. Подобност кандидата

Кандидату је прихваћен један рад у целини за штампу у рецензираном часопису, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Dragan Vasiljevic, Aleksandra Tomic-Lucic, Sandra Zivanovic, Mirjana Milosavljevic, Snezana Radovanovic, Nebojsa Andjelkovic, Dragan Djuric and Mirjana Veselinovic. Plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. Ser J Exp Clin Res 2015 вол.16 2015(прихваћен за штампу – потврда у прилогу)

2.4.Преглед стања у подручју истраживања

Реуматоидни артритис је хронично обољење у коме инфламација доводи до бола, отока и деформација зглобова, најчешће шака и стопала. Процењује се да 1% светске популације болује од ове болести која значајно утиче на квалитет живота болесника. Међу кључним медијаторима инфламације су еикосаноид Е2 и леукотриен В4, који се стварају из n26 полинезасићених масних киселина (ПУФА) арахидонске киселине (AA;20:4n26). 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 (ДНА) и еикозапентаенске киселине (ЕРА). ЕРА компетативно инхибира претварање арахидонске киселине у проинфламаторне еикосаноиде простагландин Е2 и леукотриен В4. 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 супрементације 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. Поред тога, суплементација рибљим уљем код болесника са реуматоидним артритисом показала је и значајно смањење обољевања од кардиоваскуларних болести.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Реуматоидни артритис је хронично обољење у коме инфламација доводи до бола, отока и деформација зглобова, најчешће шака и стопала. Процењује се да 1% светске популације болује од ове болести која значајно утиче на квалитет живота болесника. Међу кључним медијаторима инфламације су еикосаноид Е2 и леукотриен В4, који се стварају из n26 полинезасићених масних киселина (ПУФА) арахидонске киселине (AA;20:4n26). 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 (ДНА) и еикозапентаенске киселине (ЕРА). ЕРА компетативно инхибира претварање арахидонске киселине у проинфламаторне еикосаноиде простагландин Е2 и леукотриен В4. 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 супрементације 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. Поред тога, суплементација рибљим уљем код болесника са реуматоидним артритисом показала је и значајно смањење обољевања од кардиоваскуларних болести. Међутим, процена ефеката суплементације концентрованим рибљим уљем које садржи омега-3 масне киселине у различитим дозама код пацијената са реуматоидним артритисом, као и њен утицај на активност болести, антропометријске мере, параметре оксидативног стреса, нивое проинфламацијских цитокина и ендотелну функцију до сада нису спроведена у било ком свеобухватном истраживању.

Циљ и хипотезе студије

Главни циљ истраживања је да се испита утицај омега-3 масних киселина на активност болести код пацијената са реуматоидним артритисом, њихов утицај на различите параметаре оксидативног стреса, на нивое проинфламацијских цитокина, на ендотелну функцију и антропометријске мере код пацијената са реуматоидним артритисом.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

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 еикозапентаенске киселине (EPA). EPA компетативно инхибира претварање арахидонске киселине у проинфламаторне еикосаноиде простагландин Е2 и леукотриен В4. 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 супрементације 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. Поред тога, суплементација рибљим уљем код болесника са реуматоидним артритисом показала је и значајно смањење обољевања од кардиоваскуларних болести. Међутим, процена ефеката суплементације концентрованим рибљим уљем које садржи омега-3 масне киселине у различитим дозама код пацијената са реуматоидним артритисом, као и њен утицај на активност болести, антропометријске мере, параметре оксидативног стреса, нивое проинфламацијских цитокина и ендотелну функцију до сада нису спроведена у било ком свеобухватном истраживању.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Реч је о интервентној, клиничкој, проспективној студији у трајању од 3 месеца.

Популација која се истражује

Планирано истраживање ће обухватити шездесет пацијената са реуматоидним артритисом. Сви пацијенти имају индетничну терапију за реуматоидни артритис: терапија гликокортикоидима (таблете Пронизон) до 10мг дневно у континуитету уназад минимално

3 месеца, узимају таблете Метотрексата у недељној дози од 15-20мг уз таблете Фолана 10мг једном недељно, уназад у континуитету минимално 3 месеца и нестероидне антиинфламаторне лекове (таблете Мовалис 15мг дневно). Сви пацијенти су женског пола, старости од 40. до 65. година, са територије града Крагујевац укључени у студију од фебруара до августа 2014. године у Дневној болници Одељења реуматологије Клиничког центра Крагујевац.

Главни истраживач клиничког дела студије ће бити лекар који ће бити одговоран за одабир испитаника и њихово праћење у складу са планом-протоколом испитивања и клиничком проценом. Остали истраживачи ће вршити прикупљање свих потребних података у тест листе, обраду и анализу добијених резултата. Сви истраживачи ће дати писани пристанак за учешће у студији који подразумева и поштовање плана/протокола испитивања и преузете обавезе, а посебно у делу етичких норми везаних за клиничка истраживања и одлуке Етичког комитета. Организациони аспект студије ће бити описан у посебним документима.

Испитаници ће бити регрутовани у студију у складу са укључујућим критеријумима: да су непушачи, да немају кардиоваскуларно обољење, шећерну болест, хиперлипидемију, хемофилију, поремећај коагулације, преосетљивост на неки од састојка сумплемената или било какав ранији податак о алергијама.

Материјал и методе

Свим испитаницима ће се узети анамнеза и обавити физикални преглед, који ће укључити и одређивање антропометријских мера у Дневној болници Одељења реуматологије Клиничког Центра Крагујевац.

Узорци крви за одређивање биохемијских параметара ће се узимати на почетку и на крају студије (након три месеца).

Прва група од двадесет пацијената би уз редовну реуматолошку терапију током 3 месеца свакодневно након оброка узимала по 5 гел капсула Омега 3-Кардио[®] (у саставу једне гел капсуле налази се 1000mg концентрованог рибљег уља са 300mg докозахексаенске киселине (DHA), 200mg еикозапентаенске киселине (EPA), 100mg осталих омега-3 масних киселина).

Друга група од двадесет пацијената би уз редовну реуматолошку терапију током 3 месеца свакодневно након оброка узимала по 2 гел капсуле Омега 3-Кардио[®] која у саставу једне гел капсуле садржи 1000mg концентрованог рибљег уља са 300mg докозахексаенске киселине (DHA), 200 mg еикозапентаенске киселине (EPA), 100 mg осталих омега-3 масних киселина и 2 гел капсуле уља ноћурка[®] које садрже по 1300 mg уља ноћурка са линолеилном киселином 949 mg и гама линолеилном киселином (gamma linolenic acid - GLA) 117 mg.

Трећа контролна група од 20 пацијената би узимала само своју редовну реуматолошку терапију.

Активност болести код пацијената укључених у студију одређиваће се преко ДАС 28 скорa, на почетку студије и после 3 месеца. За израчунавање ДАС 28 скорa користиће се следећи параметри - број осетљивих зглобова, број отечених зглобова, вредност седиментације еритроцита и пацијентова процена бола преко ВАС скале бола (16). Јачина бола се градира 0mm- без бола, а интензивнији бол се обележава са већим бројем на милиметарској скали, при чему се најјачи бол градира са 10mm -десна страна линије. Вредност ДАС 28 скорa се израчунава путем калкулатора према критеријумима који су дати на сајту www.umcn.nl.DAS28. Квалитет живота пацијента процењиваће се упитником

о квалитету живота код пацијенета са реуматоидним артритисом (HAQ -Health Assessment Questionnaire) на почетку студије и након 3 месеца.

Одређиваће се и антропометријске мере: телесна висина, телесна маса, индекс телесне масе, обим струка, проценат масног ткива (FAT %) и сагитални абдоминални дијаметар (SAD).

У Централној лабораторији Клиничког Центра Крагујевац ће се одређивати концентрација С реактивног протеина (нефелометријом), седиментација еритроцита (*Westergreen* методом), комплетна крвна слика, липидограм (ензимским есеј китом (Roche Pharmaceuticals), присуство реуматоидног фактора (техником *Latex* аглутинације), и концентрација антитела на циклични цитрулисани пептид (Diastat kit (Axis-Shield Diagnostics, Dundee, UK)).

У лабораторији Факултета медицинских наука одређиваће се следећи параметри: масне киселине фосфолипида - арахидонска и еикосапентаноична киселина и цитокини (TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-6, IL-17).

У прикупљеним узорцима коронарног венског ефлуента спектрофотометријским методама ће се одређивати следећи параметри оксидационог стреса: индекс липидне пероксидације – мерен као TBARS, азот моноксид у форми нитрита (NO_2^-), супероксид анјон радикал (O_2^-) и водоник пероксид (H_2O_2).

У Хематолошкој лабораторији КЦ Крагујевац ће се одређивати степен агрегације тромбоцита, концентрација хомоцистеина и фон Вилебрандовога фактора комерцијалним есеј китом (HemosIL 0020004700 and 0020002300) on ACL Elite Pro apparatus (Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, USA).

Истраживање је одобрено од стране Етичког комитета КЦ „Крагујевац“.

Студија ће се спроводити према принципима Добре клиничке праксе и Хелсиншке декларације (последње важеће верзије) и регулаторним прописима. При укључивању болесника у студију обезбедиће се одобрење надлежног Етичког комитета и добровољни пристанак испитаника уз пуну обавештеност.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће пацијенти са реуматоидним артритисом који су током 3 месеца у редовну реуматолошку терапију као додаток исхрани узимали препарат концентрованог рибљег уља са 3000mg омега-3 масним киселинама имати значајно смањење активности болести у односу на групу пацијената који су као додаток исхрани узимали препарат концентрованог рибљег уља са 1200mg омега-3 масним и препарат уља ноћурка и на групу пацијента који нису узимали суплементацију. У групама испитаника који су узимали додатке исхрани очекује се смањење нивоа параметара оксидативног стреса и проинфламацијских цитокина у односу на контролну групу испитаника. Такође, очекује се да ће у групама пацијената са суплементацијом доћи до побољшања антропометријских мера. Резултати студије би требало да укажу на значај исхране богате високим дозама омега-3 масних киселина код пацијената са реуматоидним артритисом, као додаток фармаколошком лечењу.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Реуматоидни артритис је хронично обољење у коме инфламација доводи до бола, отока и деформација зглобова, најчешће шака и стопала. Процењује се да 1% светске популације болује од ове болести која значајно утиче на квалитет живота болесника. Међу кључним

медијаторима инфламације су еикосаноид Е2 и леукотриен В4, који се стварају из n26 полинезасићених масних киселина (ПУФА) арахидонске киселине (AA;20:4n26). 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 еикозапентаенске киселине (EPA). EPA компетативно инхибира претварање арахидонске киселине у проинфламаторне еикосаноиде простагландин Е2 и леукотриен В4. 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. Поред тога, суплементација риблим уљем код болесника са реуматоидним артритисом показала је и значајно смањење обољевања од кардиоваскуларних болести.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Доц. др Мирјана Веселиновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Примењена физиологија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије,
2. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, члан, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
3. **Проф. др Драган Ђурић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Мр мед. сци др Драгана Васиљевића комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да процени ефекте суплементација концентрованим рибљим уљем које садржи омега-3 масне киселине у различитим дозама на активност болести, антропометријске мере, параметре оксидативног стреса, нивое проинфламацијских цитокина и ендотелну функцију код пацијената са реуматоидним артритисом.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза Мр мед. сци др Драгана Васиљевића бити од великог научног и практичног значаја у смислу проучавања примене нутритивних суплемената у лечењу пацијената са реуматоидним артритисом.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Мр мед. сци др Драгана Васиљевића под називом „**Испитивање ефеката различитих додатака исхрани на морфофункцијске карактеристике, маркере оксидативног стреса и инфламацијски одговор код пацијената са реуматоидним артритисом**“ и одобри њену израду.

Проф. др Небојша Арсенијевић, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и
Основи онкологије

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

Проф. др Драган Ђурић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија

У Крагујевцу, 15. 06. 2015.