

ПРИМАЉЕНО	09-06-18	
Оргјед:	Бр:	Својств:
05.6842-	1	

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 04.04.2018. године, одлуком бр. IV-03-247/27 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Промене у метаболизму масних киселина код пацијената са карциномом плућа“ кандидата Ане Стојановић, у следећем саставу:

1. **НС Диана Бугарски**, научни саветник Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду за ужу научну област *Експериментална хематологија и матичне ћелије*, председник;
2. **Проф. др Марина Петровић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
3. **Проф. др Драгана Јовановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
4. **Доц. др Милан Зарић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Биохемија*, члан;
5. **НС Марија Глибетвић**, научни саветник Центра изузетне вредности за истраживања исхране и метаболизма Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Ане Стојановић 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 Ане Стојановић под називом „Промене у метаболизму масних киселина код пацијената са карциномом плућа“, урађена под менторством НС Весне Вучић, научног саветника Центра изузетне вредности за истраживања исхране и метаболизма Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем промена у метаболизму масних киселина код пацијената оболелих од карцинома плућа.

Почетком двадесетог века карцином плућа био је ретка болест. Од осамдесетих година прошлог века, ово је карцином са највећом инциденцом у свету. Широко распрострањена навика пушења цигарета, као и неповољни фактори спољашње средине, допринели су пандемији ове болести. Рано откривање и започињање лечења кључан су фактор за дужину преживљавања оболелих. Карцином плућа водећи је светски здравствени проблем. Сваке године дијагностикује се 1 600 000 новооткривених случајева, а око 1 300 000 пацијената премине од последица ове болести. Код мушкараца је ово најчесталији карцином, а водећи је узрок смртности у оба пола.

Одавно је позната чињеница да је пушење цигарета главни фактор ризика за настанак карцинома плућа. Може се рећи да на нивоу светских размера, инциденца обољевања од карцинома плућа одражава заступљеност пушачке навике.

Једна од најзначајнијих карактеристика малигног ћелијског раста је метаболичко репрограмирање. Промена у метаболизму масти, угљених хидрата и протеина обезбеђује убрзану пролиферацију туморских ћелија која је, за разлику од здравог ткива, независна од нутритивног уноса. Недавно објављене студије показују да је активација фактора раста неопходних за раст тумора у условима ограничене оксигенације, зависна од полинезасићених масних киселина. Такође бројене студије показују да исхрана богата n-6 полинезасићеним масним киселинама (*polyunsaturated fatty acids* – PUFA) може бити повезана са повећаним ризиком обољевања од малигнома.

Анализом резултата овог истраживања закључује се да се дијетарни унос пацијената са карциномом плућа значајно разликује од уноса у здравој популацији.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „lung cancer“, „dietary intake“, „food frequency questionnaire“, и „fatty acids“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Ане Стојановић под називом „Промене у метаболизму масних киселина код пацијената са карциномом плућа“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Ана Стојановић је завршила основну школу и средње усмерено образовање - смер Биохемија и молекуларна биологија у Лесковцу у периоду од 1970. до 1982. године. Дипломирала је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 1989. године, а специјализацију из интерне медицине је завршила 1996. године. Ужу специјализацију из пулмологије је завршила 2010. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Усмени докторски испит на докторским академским студијама уписаним на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу је положила 2015. године. Ради као шеф одсека клиничке пулмологије КБЦ „Бежанијска Коса“ у Београду.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираном на *SCI* листи. Резултати рада наведеног под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

У истраживању под називом „Dietary intake in newly diagnosed lung cancer patients“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ овог истраживања је била анализа исхрана код болесника са новодијагностикованим карциномом плућа и упореди је са здравом популацијом истог пола и година старости. На основу резултата овог истраживања закључује се да болесници са карциномом плућа имају

значајно другачији начин исхране од здравих испитаника, што сугерише да промене у начину исхране могу да допринесу превенцији настанка канцера плућа. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Srp Arh Celok Lek. 2017; doi: 10.2298/SARH170301115S).

У студији под називом „Bronchial Colonization in Patients with Non–Small Cell Lung Cancer“, у коме је кандидат први аутор, циљ је било испитивање постојања и врсте колонизације бронхија код пацијената са неситноћелијским карциномима плућа, као и да се утврди да ли врста колонизације зависи од старости пацијената, конзумирања дувана, функције плућа и *body mass* индекса. Резултати ове студије су показали да колонизација бронхија не зависи од пола, старости, конзумирања дувана, *body mass* индекса и тежине опструктивне болести плућа. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M51** (Acta Facultatis Medicae Naissensis. 2015; 32(2): 147-154)

У истраживању под називом „Oleic acid - health benefits and status in plasma phospholipids in the Serbian population“ описани су позитивни ефекти олеинске киселине на здравље, а такође приказан је статус олеинске киселине код здравих особа, као и код пацијената са различитим хроничним обољењима у Србији. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M51** (Ser J Exp Clin Res 2017; doi: 10.1515/SJECR-2017-0077).

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

1. **Stojanovic A**, Zeković M, Rašić-Milutinović Z, Ristić-Medić D, Pokimica B, Debeljak-Martačić J, Vučić V. Dietary intake in newly diagnosed lung cancer patients. Srp Arh Celok Lek. 2017; doi: 10.2298/SARH170301115S. **M23**
2. **Stojanovic A**. Bronchial Colonization in Patients with Non–Small Cell Lung Cancer. Acta Facultatis Medicae Naissensis. 2015; 32(2): 147-154. **M51**
3. Arsic A, **Stojanovic A**, Mikic M. Oleic acid - health benefits and status in plasma phospholipids in the Serbian population. Ser J Exp Clin Res 2017; doi: 10.1515/SJECR-2017-0077. **M51**

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

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Ане Стојановић садржи следећа поглавља: Увод, Циљ истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 135 страна и има 21 табелу и 21 слику. Поглавље Литература садржи 218 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о карциномима плућа, инциденцији оболевања, смртности, факторима ризика, клиничкој слици, дијагностици и лечењу. Такође, објашњени су метаболички путеви фосфолипида и масних киселина, као и утицају карцинома плућа на метаболизам липида.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да испита дијетарни унос енергије, макронутријената, микронутријената и масних киселина методом валидираних дијетарних упитника, одреди профил масних киселина у фосфолипидима плазме пацијената са ситноћелијским и неситноћелијским карциномом плућа и условно здравих испитаника, одреди процењену активност десатураза и елонгазе у фосфолипидима плазме пацијената са ситноћелијским и неситноћелијским карциномом плућа и условно здравих испитаника, одреди профил масних киселина у малигном и здравом ткиву пацијената са неситноћелијским карциномом плућа и условно здравих испитаника, одреди процењену активност десатураза и елонгазе у фосфолипидима здравог ткива и малигног ткива пацијената са ситноћелијским и неситноћелијским карциномом плућа, утврди повезаност дијетарног уноса и статуса масних киселина у фосфолипидима плазме код пацијената са ситноћелијским и неситноћелијским карциномом плућа.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударaju се са одобреним приликом пријаве тезе. Студија је проспективна и изведена је у Клиничком болничком центру „Бежанијска Коса“ у Београду и у Центру изузетних вредности за истраживања исхране и метаболизма Института за медицинска истраживања у Београду, у периоду од јуна 2015. до септембра 2016. године. Истраживање је планирано као студија

пресека. У студију су ушли болесници оболели од карцинома плућа који су дијагностиковани и лечени у КБЦ „Бежанијска Коса“. Критеријуми за укључење у студију били су: Патохистолошки потврђен новооткривени ситноћелијски и неситноћелијски карцином плућа; Потписан информисани пристанак. Критеријуми за искључење из студије: Друге врсте карцинома плућа осим SCLC и NSCLC; Метастатски карциноми плућа; Присуство канцера других органа; Присуство других значајних метаболичких обољења; Инфаркт миокарда у последњих 6 месеци пре укључења у студију; Акутна обољења јетре или бубрега; Узимање статина и других лекова који могу значајно да утичу на метаболизам липида; Узимање суплемената рибљег уља, уља од жутог ноћурка и осталих суплемената који утичу на статус масних киселина; Лош перформанс статус (ECOG scor мањи од 1). Процењујући ове критеријуме у студију су ушла 72 пацијента. Контролну групу чинило је 70 условно здравих људи приближних демографских карактеристика. Болесници су по доласку у болницу најпре потписивали информисани пристанак за учешће у студији. Сваком болеснику узета је детаљна анамнеза, укључујући и социоепидемиолошке податке о пушачкој навици, кроз одређивање индекса пакло/година. Значајан је био податак из личне анамнезе о придруженим обољењима. Детаљним клиничким прегледом утврђивано је опште стање болесника (Eastern Cooperative Oncology Group-ECOG scor).

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 17) и сликама (укупно 6). Показано је да је у групи оболелих значајно већи унос угљених хидрата а мањи унос свих врста масти, осим n-6 PUFA. У групи оболелих значајно је нижи унос воћа, поврћа, млека и млечних производа, коштуњавог воћа и морских плодова, а виши унос брашна и пекарских производа. У групи оболелих значајно је нижи унос јода и витамина С, Е и К, док се натријум, хром и пантенол значајно више налазе у исхрани пацијената, него у испитаника контролне групе. У групи оболелих значајно су повишене вредности масних киселина 16:0, 18:1n-7, 20:4 n-6, SFA и односа n-6/n-3 PUFA. Смањене су релативне концентрације следећих масних киселина: 18:1 n-9; 18:2 n-6; 22:6 n-3; укупних PUFA, као и PUFA n-3 и n-6 серије. Активност $\Delta 6$ десатуразе у фосфолипидима плазме значајно је повећана код болесника са NSCLC, док се активност десатураза и елонгазе не разликује код болесника са SCLC од здраве популације. У малигном ткиву пацијената снижене су вредности SFA, као и 16:0, 18:2 n-6, 18:3 n-3 и 22:5

n-3 масних киселина, а више су вредности следећих масних киселина: 18:1 n-9, 18:1 n-7, 20:4 n-6, 22:4 n-6, MUFA и односа n-6/n-3 PUFA, а повећана активност $\Delta 6$ десатуразе у односу на здраво ткиво истог пацијента. Не постоји статистички значајна повезаност дијетарног уноса и статуса масних киселина фосфолипида плазме код пацијената са карциномом плућа.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно образложен укупни дијетарни унос код оболелих од карцинома плућа, затим дијетарни унос микронутријената, профил масних киселина у плазми пацијената оболелих од карцинома плућа, поређење профила масних киселина у здравом и малигном ткивоу оболелих неситноћелијских и ситноћелијских карцинома плућа, промене у активности система десатураза/елонгаза у малигном ткиву плућа и саставу масних киселина фосфолипида плазме, као и повезаност дијетарног уноса и профила масних киселина фосфолипида плазме.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Ане Стојановић под називом „Промене у метаболизму масних киселина код пацијената са карциномом плућа“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата истраживања показано је да у групи оболелих од ситноћелијских карцинома плућа статистички значајно је већа присутност следећих масних киселина: 18:1 n-9, 18:1 n-7, AA, 22:4n-6, MUFA и односа n-6/n-3 PUFA, а смањен удео 18:2 n-6, EPA, 22:5 n-3, 22:6 n-3 и n-3 PUFA. У ткиву ситноћелијских карцинома плућа значајно је повећана активност десатуразе $\Delta 5$, $\Delta 6$ и $\Delta 9$ у односу на здраво ткиво истог пацијента. У ткиву ситноћелијских карцинома плућа значајно је виши удео 18:0 и SFA, а мања је присутност 18:2 n-6, PUFA, n-3 PUFA и n-6 PUFA у поређењу са ткивом неситноћелијских карцинома плућа. У ткиву ситноћелијских карцинома плућа значајно је већа активност десатуразе $\Delta 6$ и елонгазе, док је активност $\Delta 9$ десатураза виша у ткиву неситноћелијских карцинома плућа. Промене у маснокиселинском саставу фосфолипида плазме нису у вези са променама у маснокиселинском саставу фосфолипида ткива код

пацијената са неситноћелијским карциномима плућа нити са ситноћелијским карциномима плућа.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и важан допринос разумевању утицаја дијетарног уноса и метаболизма липида на развој карцинома плућа, као и поређење поједних промена у метаболизму липида код ситноћелијских и неситноћелијских карцинома плућа. Резултати овог истраживања доприносе разумевању патофизиолошких процеса повезаних са канцерогенезом малигнух промена плућа, што има велики значај имајући у виду инциденцу оболевања, као и смртност од ове врсте малигнитета.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категирија M20).

1. **Stojanovic A, Zeković M, Rašić-Milutinović Z, Ristić-Medić D, Pokimica B, Debeljak-Martačić J, Vučić V.** Dietary intake in newly diagnosed lung cancer patients. *Srp Arh Celok Lek.* 2017; doi: 10.2298/SARH170301115S. **M23**

ЗАКЉУЧАК

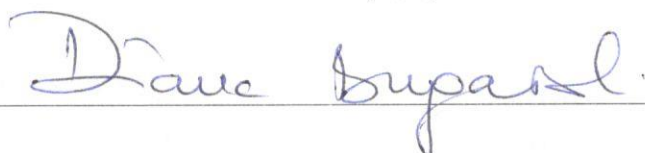
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Ане Стојановић под називом „Промене у метаболизму масних киселина код пацијената са карциномом плућа“ сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Ане Стојановић, под менторством НС Весне Вучић, представља оригинални научни допринос у испитивању дијетарног уноса енергије, макронутријената, микронутријената и масних киселина код пацијената са ситноћелијским и неситноћелијским карциномом плућа.

Комисија предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Промене у метаболизму масних киселина код пацијената са карциномом плућа“, кандидата Ане Стојановић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

НС Диана Бугарски, научни саветник Института за медицинска истраживања
Универзитета у Београду за ужу научну област *Експериментална хематологија и матичне
ћелије*, председник;



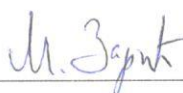
Проф. др Марина Петровић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;



Проф. др Драгана Јовановић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у
Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;



Доц. др Милан Зарић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
за ужу научну област *Биохемија*, члан;



НС Марија Глибетић, научни саветник Центра изузетне вредности за истраживања
исхране и метаболизма Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду,
члан;



У Крагујевцу, 07.05.2018. године