



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**Предраг Ж. Крстић**

**Утицај суплементације омега-3 и омега-6 масним  
киселинама на маснокиселински профил плазме,  
оксидативни стрес и инфламаторни одговор код  
пацијенткиња на адјувантној терапији карцинома  
дојке**

**Докторска дисертација**

**Крагујевац, 2022.**



**UNIVERZITET U KRAGUJEVCU  
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA**

**Predrag Ž. Krstić**

**Uticaj suplementacije omega-3 i omega-6 masnim  
kiselinama na masnokiselinski profil plazme,  
oksidativni stres i inflamatorni odgovor kod  
pacijentkinja na adjuvantnoj terapiji karcinoma dojke**

**Doktorska disertacija**

**Kragujevac, 2022.**



**UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FAKULTY OF MEDICAL SCIENCES**

**Predrag Z. Krstic**

**Effect of omega-3 and omega-6 fatty acid  
supplementation on plasma fatty acid profile,  
oxidative stress, and inflammatory response in breast  
cancer patients during adjuvant therapy**

**Doctoral dissertation**

**Kragujevac, 2022.**

## ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i><b>Аутор</b></i>
Име и презиме: Предраг Крстић
Датум и место рођења: 06.08.1971. године, Трстеник, Србија
Садашње запослење: Војномедицинска академија, Клиника за хематологију
<i><b>Докторска дисертација</b></i>
Наслов: Утицај суплементације омега-3 и омега-6 масним киселинама на маснокиселински профил плазме, оксидативни стрес и инфламаторни одговор код пацијенткиња на адјувантној терапији карцинома дојке
Број страница: 90
Број слика: 7 слика, 14 табела, 20 графика
Број библиографских података: 232
Установа и место где је рад израђен: Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац
Научна област (УДК): медицина
Ментор: ВНС Александра Арсић, Институт за медицинска истраживања Универзитета у Београду
<i><b>Оцена и одбрана</b></i>
Датум пријаве теме: 18.01.2019.
Број одлуке и датум прихватања теме докторске/уметничке дисертације: бр. IV-03-385/11 од 14.05.2019.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Проф. др Срђан Нинковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;</li><li>2. Проф. др Драгана Стаматовић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан;</li><li>3. НС Весна Вучић, научни саветник Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија и биохемија, члан,</li><li>4. Проф. др Небојша Анђелковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан,</li><li>5. Проф. др Нела Ђоновић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хигијена и екологија, члан.</li></ol>
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације: <ol style="list-style-type: none"><li>1.</li><li>2.</li><li>3.</li></ol>
Датум одбране дисертације:

## IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE

<i>Autor</i>
Ime i prezime: Predrag Krstić
Datum i mesto rođenja: 06.08.1971. godine, Trstenik, Srbija
Sadašnje zaposlenje: Vojnomedicinska akademija, Klinika za hematologiju
<i>Doktorska disertacija</i>
Naslov: Uticaj suplementacije omega-3 i omega-6 masnim kiselinama na masnokiselinski profil plazme, oksidativni stres i inflamatorni odgovor kod pacijentkinja na adjuvantnoj terapiji karcinoma dojke
Broj stranica: 90
Broj slika: 7 slika, 14 tabela, 20 grafika
Broj bibliografskih podataka: 232
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac
Naučna oblast (UDK): medicina
Mentor: VNS Aleksandra Arsić, Institut za medicinska istraživanja Univerziteta u Beogradu
<i>Ocena i odbrana</i>
Datum prijave teme: 18.01.2019.
Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske/umetničke disertacije: br. IV-03-385/11 od 14.05.2019.
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenosti uslova kandidata: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Prof. dr Srđan Ninković, vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Hirurgija, predsednik;</li><li>2. Prof. dr Dragana Stamatović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu za užu naučnu oblast Interna medicina, član;</li><li>3. NS Vesna Vučić, naučni savetnik Instituta za medicinska istraživanja Univerziteta u Beogradu za užu naučnu oblast Fiziologija i biohemija, član,</li><li>4. Prof. dr Nebojša Anđelković, vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Interna medicina, član,</li><li>5. Prof. dr Nela Đonović, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Higijena i ekologija, član.</li></ol>
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije: <ol style="list-style-type: none"><li>1.</li><li>2.</li><li>3.</li></ol>
Datum odbrane disertacije:

**DOCTORAL DISSERTATION IDENTIFICATION PAGE**

<i>Author</i>
Name and surname: Predrag Krstić
Date and place of birth: 06.08.1971., Trstenik, Srbija
Current employment: Military Medical Academy, Hematology Clinic
<i>Doctoral Dissertation</i>
Title: Effect of omega-3 and omega-6 fatty acid supplementation on plasma fatty acid profile, oxidative stress, and inflammatory response in breast cancer patients during adjuvant therapy
No. of pages: 90
No. of images: 7 images, 14 tables, 20 graphs
No. of bibliographic data: 232
Institution and place of work: Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac
Scientific area (UDK): medicine
Mentor: VNS Aleksandra Arsić, Institute for Medical Research, University of Belgrade
<i>Grade and Dissertation Defense</i>
Topic Application Date: 18.01.2019.
Decision number and date of acceptance of the doctoral/artistic dissertation topic: No. IV-03-385/11 from 14.05.2019.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Prof. Dr. Srdjan Ninkovic, Associate Professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrower scientific field of Surgery, President;</li><li>2. Prof. Dr. Dragana Stamatovic, full professor at the Medical Faculty of the Military Medical Academy of the University of Defense in Belgrade for the narrower scientific field of Internal Medicine, member;</li><li>3. NS Vesna Vučić, scientific advisor of the Institute for Medical Research of the University of Belgrade for the narrower scientific field of Physiology and Biochemistry, member,</li><li>4. Prof. Dr. Nebojsa Andjelkovic, Associate Professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrower scientific field of Internal Medicine, member,</li><li>5. Prof. Dr. Nela Djonovic, full professor at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac for the narrower scientific field of Hygiene and Ecology, member.</li></ol>
Commission for evaluation and defense of the doctoral dissertation: <ol style="list-style-type: none"><li>1.</li><li>2.</li><li>3.</li></ol>
Date of Dissertation Defense:

## ЗАХВАЛНИЦА

Неизмерну захвалност дугујем мом ментору др сци Александри Арсић, која је са мном прошла дуг пут, од идеје до реализације докторског рада, дајући ми велику стручну и пријатељску помоћ и подршку.

Искрену захвалност дугујем проф.др Драгани Стаматовић на стрпљењу, пруженој шанси, пријатељској помоћи и колегијалној подршци.

Искрену захвалност дугујем др сци Весни Вучић, која ми је пружила огромну стручну и пријатељску помоћ, и чији су ми савети били од непроцењиве користи у осмишљавању и изради докторског рада.

Велику захвалност дугујем проф. Др Светлани Ђукић на колегијалној и срдечној помоћи током израде докторског рада.

Искрену захвалност дугујем др Тамари Николић на неизмерној помоћи у изради докторског рада.

Велику захвалност дугујем др сци Милице Којадиновић и дипл.биохемичару Марији Пауновић на несебичној помоћи у експерименталном раду.

Велику захвалност дугујем Др Јасмини Недовић и Др Николи Недовићу, на несебичној и колегијалној помоћи.

Искрену захвалност дугујем Др Весни Суботи и особљу Института за биохемију ВМА на неизмерној помоћи.

Неизмерно хвала проф.др Владимиру Јаковљевићу, без чије стручне, моралне и пријатељске подршке израда овог доктората не би била могућа.

Неизмерно хвала мојим родитељима Добрунки и Живку, брату Ненаду, који су ми пружили велику љубав и увек били уз мене.

Огромну захвалност за разумевање и љубав дугујем мојој породици, супрузи Јелени и ћерки Јелисавети, који су ми били велика подршка и инспирација током израде докторског рада.

## САЖЕТАК

**Увод:** Карцином дојке (КД) је други водећи узрок смрти код жена. Осим тумора, хемотерапија и дуготрајна ендокрина терапија инхибиторима ароматазе (ИА) могу неповољно да утичу на метаболизам липида, инфламацију и нутритивни статус пацијената.

**Циљ:** Проценити ефикасност рибљег уља и уља жутог ноћурка, изворима полинезасићених масних киселина (PUFA), на нутритивни и липидни статус, ниво цитокина и оксидативни стрес код пацијенткиња са КД на хемотерапији и терапији ИА.

**Методe:** У студију је укључено 80 постменопаузних жена, старости 45-70 година, са естроген и/или прогестерон рецептор позитивним карциномом дојке, које су на хемотерапији или терапији ИА најмање 2 године. Студију је завршило 60 жена. Групе су биле подељене у две подгрупе, од којих је интервентна узимала две гел капсуле рибљег уља са укупно 1 g n-3PUFA, и две гел капсуле уља жутог ноћурка, са 234 mg гама-линоленске киселине током 12 недеља уз редовну терапију. Друга група је узимала плацебо капсуле.

**Резултати:** Резултати студије су показали значајно повећање свих n-3PUFA и смањен ниво n-6PUFA и однос n-6/n3PUFA у обе интервентне групе. Суплементација није утицала на липидни профил и нутритивни статус пацијенткиња. Ниво интерлеукина IL-6 у интервентној групи код жена на хемотерапији је смањен, као и ниво IL-10 код жена које су примале ИА. У обе интервентне групе повећан је степен липидне пероксидације. Суплементација PUFA значајно је смањила ниво H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и активност каталазе код жена на хемотерапији, док је код жена на терапији ИА повећала параметре оксидативног стреса.

**Закључак:** Суплементација рибљим уљем и уљем жутог ноћурка има благотворне ефекте на статус PUFA код пацијената са КД на хемотерапији и терапији ИА, али утицај ових суплемената на инфламацију и оксидативни стрес зависе од примарне терапије.

**Кључне речи:** карцином дојке, хемотерапија, инхибитори ароматазе, масне киселине, инфламаторни цитокини, оксидативни стрес.



## **ABSTRACT**

**Introduction:** Breast cancer (BC) is the second leading cause of cancer-related death in women. Besides the tumor itself, chemotherapy (CT) and prolonged endocrine therapy with aromatase inhibitors (AI), may influence lipid metabolism, nutritional status, and inflammation.

**Objective:** To evaluate the efficacy of fish oil (FO) and evening primrose oil (EPO), rich in polyunsaturated fatty acids (PUFA), on serum lipids, nutritional status, inflammation and oxidative stress in BC patients receiving CT or AI therapy.

**Methods:** In this study we included 80 postmenopausal women, aged 45- 70, with BC, receiving CT or AI therapy for at least 2 years. Sixty women completed the study. Both groups were divided into 2 subgroups: the intervention group, taking 2 gel capsules of FO containing a total of 1 g n-3 PUFA and two gel capsules of EPO, containing 234 mg of gamma-linolenic acid during 12 weeks with regular therapy, and the placebo group.

**Results:** Results of this study showed significantly increased levels of all n-3PUFA and decreased n-6PUFA in the intervention groups. No effects on lipids and nutritional status were found. There was a significant decrease in the level of Interleukin IL-6 in the intervention group in women on CT, while the level of IL-10 decreased in women receiving AI therapy. In both interventional groups level of lipid peroxidation increased. The supplementation decreased the level of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and catalase activity in women receiving CT, while in women with AI therapy markers of oxidative stress increased.

**Conclusion:** The supplementation with FO and EPO has beneficial effects on PUFA status in patients with BC on CT and AI therapy, but the impact of these supplements on inflammation and oxidative stress parameters largely depends on the type of primary therapy.

**Keywords:** breast cancer, chemotherapy, aromatase inhibitors, fatty acid, inflammatory cytokines, oxidative stress.

## САДРЖАЈ

<b>1. УВОД.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Карцином дојке.....</b>	<b>2</b>
1.1.1 Епидемиолошки подаци.....	2
1.1.2 Патогенеза и фактори ризика.....	2
1.1.3 Класификација карцинома дојке.....	3
1.1.4 Терапијски приступ карцинома дојке.....	6
1.1.5 Хемотерапија.....	7
1.1.6 Хормонска терапија.....	7
1.1.7 Циљана терапија.....	8
1.1.8 Имунотерапија.....	8
<b>1.2. Карциногенеза.....</b>	<b>9</b>
1.2.1 Улога инфламације у карциногенези.....	9
1.2.2 Улога оксидативног стреса у карциногенези.....	10
1.2.3 Извор слободних радикала током инфламације у канцерогенези.....	11
1.2.4 Директни ефекти слободних радикала на ДНК у карциногенези.....	14
1.2.5 Улога реактивних врста кисеоника и азота и азотних у карциногенези.....	14
<b>1.3. Масне киселине.....</b>	<b>16</b>
1.3.1 Основне карактеристике.....	16
1.3.2 Улога дијетарних полинезасићених масних киселина у инфламацији.....	17
1.3.3 Преглед PUFA статуса код различитих типова канцера.....	19
1.3.4 Рибље уље.....	19
1.3.5 Уље жутог ноћурка.....	20
1.3.6 Негативни ефекти хемотерапије и њихово ублажавање рибљим уљем и GLA 20	
1.3.7 Негативни ефекти терапије ИА и њихово ублажавање рибљим уљем и GLA	21
<b>1.4. Нутритивни статус код пацијената са канцером.....</b>	<b>22</b>
<b>2. ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ.....</b>	<b>24</b>
2.1 Општи циљ.....	24
2.2 Специфични циљеви.....	24
2.3 Хипотезе.....	25
<b>3. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА.....</b>	<b>27</b>
3.1 Дизајн истраживања.....	27
3.2 Протокол истраживања.....	28
3.3 Хистопатолошка анализа узорака.....	28
3.4 Процена нутритивног статуса.....	29
3.5 Биохемијске анализе.....	29
3.6 Одређивање биохемијских и хематолошких параметара.....	29
3.7 Одређивање профила масних киселина у укупним липидима.....	30
3.8 Анализа масних киселина гасно-течном хроматографијом.....	30
3.9 Одређивање нивоа липидне пероксидације у плазми.....	31
3.10 Одређивање концентрације водоник пероксида у плазми.....	31
3.11 Одређивање концентрације нитрита у плазми.....	32

3.12	Одређивање активности супероксид-дисмутазе .....	32
3.13	Одређивање активности каталазе .....	32
3.14	Одређивање концентрације редукованог глутатиона (GSH) .....	33
3.15	Одређивање концентрације цитокина (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8 и IL-10).....	33
3.16	Статистичка обрада података.....	33
<b>4.</b>	<b>РЕЗУЛТАТИ.....</b>	<b>35</b>
<b>4.1</b>	<b>Стадијум карцинома дојке учесница у студији .....</b>	<b>35</b>
<b>4.2</b>	<b>Антропометријски, хематолошки и биохемијски параметри учесница студије .....</b>	<b>36</b>
4.2.1	Антропометријске карактеристике испитаница.....	36
4.2.2	Крвна слика и седиментација учесница студије .....	39
4.2.3	Биохемијски параметри учесница студије.....	40
<b>4.3.</b>	<b>Маснокиселински профил липида плазме и процена активности елонгаза и десатураза у плазми учесница студије.....</b>	<b>41</b>
4.3.1	Анализа маснокиселинског профила учесница студије .....	41
4.3.2	Процена активности десатураза и елонгаза у плазми учесница студије .....	44
<b>4.4.</b>	<b>Фактори инфламације у серуму у испитиваним групама током студије....</b>	<b>45</b>
4.4.1	Ниво IL-10 код жена са карциномом дојке на адјувантној хемотерапији и хормонотерапији пре и након суплементације .....	45
4.4.2	Ниво IL-8 код жена са карциномом дојке на адјувантној хемотерапији и хормонотерапији пре и након суплементације .....	47
4.4.3	Ниво IL-6 код жена са карциномом дојке на адјувантној хемотерапији и хормонотерапији пре и након суплементације .....	48
4.4.4	Ниво TNF- $\alpha$ код жена са карциномом дојке на адјувантној хемотерапији и хормонотерапији пре и након суплементације .....	49
<b>4.5.</b>	<b>Параметри оксидативног стреса и активност ензима антиоксидативне заштите испитаница.....</b>	<b>50</b>
4.5.1	Степен липидне пероксидације учесница студије .....	51
4.5.2	Ниво нитрита код жена са карциномом дојке пре и након суплементације ...	52
4.5.3	Ниво водоник пероксида код учесница студије пре и после суплементације .	54
4.5.4	Вредности редукованог глутатиона GSH код учесница студије пре и после суплементације .....	55
4.5.5	Активност ензима антиоксидативне заштите жена на адјувантној хемотерапији и хормонотерапији .....	56
<b>5.</b>	<b>ДИСКУСИЈА.....</b>	<b>61</b>
<b>6.</b>	<b>ЗАКЉУЧАК.....</b>	<b>73</b>
	<b>ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>75</b>

# УВОД

## 1. УВОД

### 1.1. Карцином дојке

#### 1.1.1 Епидемиолошки подаци

Карцином дојке (КД) је полигенетска мултифакторијална болест са веома високим социо-епидемиолошким значајем (1, 2). Процена епидемиолошких студија је да је 2020. године у свету дијагностиковано чак 2,26 милиона случајева КД код жена, од чега је чак 685 хиљада пацијенткиња умрло (1-3). инциденца ове малигне болести је веома висока и током једног животног века у просеку оболи једна од осам жена. И у Србији, према подацима Института за јавно здравље Србије “Др Милан Јовановић Батут”, ситуација није охрабрујућа. На годишњем нивоу око 4500 жена оболи, а чак 1600 умре (4). Током скрининг програма 2016. године позитиван мамографски налаз је имало 4225 жена, од којих је код 185 доказан малигнитет (4). Поред тога, КД се јавља и код особа мушког пола, са учесталошћу од 1% на нивоу светске популације. Упоређујући типове КД, најзаступљенији је инвазивни дуктални карцином са позитивном генском експресијом, чија је инциденца оболевања висока и износи 111 нових случајева годишње на 100.000 жена у Србији (4).

#### 1.1.2 Патогенеза и фактори ризика

Карцином дојке је мултифакторијална болест за коју се везују многи фактори ризика (5). Као један од најзначајних фактора ризика наводи се животна доб која као поједначни фактор ризика значајно доприноси повећаном ризику за настанак карцинома дојке (6). Учесталост карцинома дојке расте многоструко са повећањем година живота, при чему највећи ризик за настанак карцинома дојке имају жене старости између 50 и 60 година живота, односно у периоду менопаузе. Поред тога, у значајне факторе ризика убрајају се и повећан индекс телесне масе, неправилна исхрана, прекомерно конзумирање алкохола, недовољна физичка активност, менарха пре 12.-е године живота или улазак у менопаузу након 55. године живота, трудноћа након 35.-е године и друго (6,7).

На другом месту по значајности фактора ризика су генетски фактори, односно мутације гена које учествују у регулацији хелијског циклуса при чему долази до експресије одређених онкогена, неконтролисана деобе и раста свих хелија па и малигних и последичног оштећења генома (7,8). Дакле, позитивна породична анамнеза је важан предуслов и фактор ризика за развој карцинома дојке, а због наследне предиспозиције ризик за настанак болести може бити многоструко већи код млађих жена.

У експресији генетске предиспозиције важну улогу има неколико гена који су у директној повезаности са наследним карциномом дојке, *BRCA1* и *BRCA2* (*engl.* Breast cancer gen 1 and 2) (9,10). Механизмом који још увек није сасвим расветљен у литератури ови гени, који иначе имају значајну улогу у репарацији оштећења ДНК, губе своју протективну улогу што за последицу има оштећење генома. Оболели са мутацијама *BRCA1* и *BRCA2* имају гору прогнозу и краће преживљавање, али и повећан степен ризика за развој малигних болести других органа и органских система (9,10).

Поред мутација *BRCA1* и *BRCA2* гена, у патогенези карцинома дојке описују се и друге генетске мутације, као што су мутације *p53* гена као и наследне мутације *CHEK* гена (*engl.* Cell-cycle checkpoint kinase), *ATM*, *BRIP*, *PALPB2*, *STK11* и *PTEN* гена (8,10).

Иако је несумњив значај генетских фактора и генетске предиспозиције у настанку карцинома дојке, последњих година је све више новооболелих без позитивне породичне анамнезе (8-10). Потенцијално објашњење за овакав тренд обољевања можда лежи у међусобном садејству спољашњих и унутрашњих фактора ризика.

У групу специфичних агенаса који могу бити карциногени, убрајају се дејство јонизујућег зрачења, дејство хемијских агенаса (органопестицида) и вируса (Епштајн Баров вирус), као и употреба оралних контрацептива у старијој животној доби (8-10).

### 1.1.3 Класификација карцинома дојке

Основна класификација карцинома дојке на основу класификације Америчког удружења за лечење карцинома дојке (*American Joint Committee on Cancer*) подразумева поделу на (11,12):

- Дуктални карцином *in situ* (*DCIS-engl. Ductal Carcinoma In Situ*) који је неинвазивни карцином дојке унутар дуктуса;
- Лобуларни карцином *in situ* (*LCIS-engl. Lobular Carcinoma In Situ*) који представља тумор који својим растом прераста остале ћелије лобула;
- Инвазивни дуктални карцином (*IDC-engl. Invasive Ductal Carcinoma*) који представља канцер који настаје у млечном дуктусу и захватио околно ткиво, и представља најчесталији карцином дојке (60% свих карцинома дојке);
- Инвазивни лобуларни карцином (*ILC- engl. Invasive Lobular Carcinoma*) који настаје унутар лобула али растом прогредира у здраво ткиво унутар грудног коша;
- Троструко негативни карцином дојке који је негативан на естрогенски, прогестеронски и Хумани епидермални фактор раста рецептор-2 (*HER-2-engl. Human epidermal growth factor receptor 2*) рецептор што отежава избор и успех терапије;
- Инфламаторни карцином дојке (*IBC-engl. Inflammatory Breast Cancer*) који је агресиван и брзо прогредирајући карцином дојке.

Према класификацији инвазивних карцинома дојке Светске здравствене организације (СЗО) разликујемо 21 хистолошких типова карцинома (12):

- Инвазивни дуктални карцином
- Инвазивни лобуларни карцином
- Тубуларни карцином
- Инвазивни крибриформни карцином
- Метапластични карцином
- Карцином богат липидима
- Секреторни карцином
- Онкоцитни карцином
- Сквамозни карцином
- Аденосквамозни карцином
- Медуларни карцином
- Муцинозни карцином
- Инвазивни папиларни карцином

- Инвазивни микропапиларни карцином
- Апокрини карцином
- Адено-цистични карцином
- Карцином ацинарних ћелија
- Карцином светлих ћелија
- Себацеални карцином
- Малигни миоепителиом
- Мукоепидермоидни карцином

Према класификацији и степену раширености карцинома дојке (*engl.* **TNM** system) из 2021. године разликују се степени прогресије болести на основу величине тумора (*engl.* Tumor size-**T**), захваћености лимфних чворова (*engl.* Lymph nodus status-**N**) и присуства и раширености метастаза (*engl.* Metastases-**M**) (Табела 1) (13):

Табела 1. Класификација карцинома дојке према ТНМ систему

<b>T:</b> Категорије величине тумора	
<b>Tx:</b> Величина тумора не може бити одређена	
<b>T0:</b> Нема тумора	
<b>Tis:</b> <i>Carcinoma in situ</i>	
	Подкатегорије Tis:
	Tis (DCIS): Дуктални карцином <i>in situ</i>
	Tis (Paget): Паџетова болест
<b>T1:</b> Тумор је 2cm и мање	
	Подкатегорије T1:
	T1mi: Веома мали тумор (0.1 cm или мањи)
	T1a: Тумор је већи 0.1 cm и мањи од 0.5 cm
	T1b: Тумор је већи од 0.5 cm и мањи од 1 cm
	T1c: Тумор је већи од 1 cm али мањи од 2 cm
<b>T2:</b> Тумор је већи од 2 cm али мањи од 5 cm	
<b>T3:</b> Тумор је већи од 5 cm	
<b>T4:</b> Тумор је било које величине и има прогресију ка ткиву дојке до зида или коже грудног коша	
	Субкатегорије T4:
	T4a: Тумор је прогредирао до зида грудног коша

	T4b: Тумор је прогредирао до коже али није инфламиран
	T4c: Тумор је прогредирао и до зида и коже грудног коша
	T4d: Инфламаторни карцином дојке
<b>N: Статус лимфних чворова</b>	
Nx	Аксиларни или други оближњи лимфни нодуси нису захваћени
No	Аксиларни или други оближњи лимфни нодуси имају изоловане канцерске ћелије
N1	Микрометастазе или 1-3 захваћена аксиларна лимфна нодуса
N2	4-9 захваћена аксиларна лимфна нодуса
N3	10 или више захваћена аксиларна лимфна нодуса или супраклавиларни нодуси или унутрашњи нодуси ткива дојке
<b>M: Метастазе</b>	
M0	Нема метастаза
M1	Метастазе

Од 2018. године, уз TNM класификацију карцинома дојке придодата је и класификација тумора на основу градуса тумора, естроген-рецептор статуса, прогестерон-рецептор статуса и HER2 статуса (Табела 2) (12, 13).

Табела 2. Друге класификације карцинома дојке

<b>Градус тумора</b>	
Градус 1	Тумор изгледа као нормално ткиво (добро-диференциран)
Градус 2	Тумор је изгледа између 1 и 2 градуса (слабо-диференциран)
Градус 3	Тумор је абнормалног изгледа (лоше-диференциран)
<b>Естрогенски и прогестеронски рецептор</b>	
<i>ER+</i> <i>PR-</i>	Естроген-рецептор позитиван и прогестерон негативан
<i>ER-</i> <i>PR-</i>	Естроген-рецептор негативан и прогестерон негативан
<b>Хумани епидермални фактор раста рецептор-2 (HER2) статус</b>	
<i>HER2+</i>	Прекомерна експресија HER2 протеина
<i>HER2-</i>	Недостатак или мала експресија HER2 протеина



#### 1.1.4 Терапијски приступ карцинома дојке

Третман карцинома дојке представља скуп терапијских процедура спроведен од стране мултидисциплинарног тима, који обухвата хирургију, радијациону и медицинску онкологију на првом месту, али подразумева учествовање и других здравствених стручњака- социјалних радника, фармацеута, нутрициониста и геријатријских онколога (14). Терапијски план подразумева примену терапијских мера на основу информација из медицинске историје и постављене дијагнозе, али превасходно индивидуалног приступа пацијенту на основу важећих смерница и протокола лечења. Терапијски план зависи од биологије и природе карцинома дојке, типа и стадијума болести, експресије хормон-зависних рецептора, HER-2 статуса, година живота пацијента, општег здравственог стања, менопаузалног статуса код жена као и присуства познатих мутација онкогена за карцином дојке (*BRCA1* и *BRCA2*) (15).

Без обзира на сва наведена ограничења и препоруке, постоји генерално усаглашен став за општеприхваћен третман и терапијске опције карцинома дојке које се примењују у датим ситуацијама (15,16). Тако на пример, у раним стадијумима инвазивног карцинома дојке, постоји став позитивне прогнозе, уз примену хируршких процедура и примене локалних третмана. Са друге стране, уз хируршко уклањање туморозног ткива примењују се и процедуре уклањања околног маргиналног ткива, односно деловање на видљиво канцерогено ткиво. За локално унапредовале форме карцинома дојке, опште је прихваћен став да је пре хируршке процедуре потребно применити системске третмане хемотерапеутицима, што се назива неoadјувантном терапијом и она је посебно индикована код жена код којих је непоходна мастектомија (15,16).

Циљ терапије након спроведене хируршке процедуре (лумпектомија или мастектомија) је минимизирање ризика за поновно развијање болести, а на основу стадијума и имунохистохемијских карактеристика тумора се доноси одлука о адјувантној терапији (17,18). У стањима када је немогуће хируршки уклонити тумор говоримо о иноперабилном (локално унапредовалом) карциному дојке, који ће се третирати хемотерапијским процедурама, циљаном терапијом, радијационом терапијом и/или хормонском терапијом (19).

Радијациона терапија подразумева примену високорадиоактивних X-зрака и других партикула које директно уништавају канцерске ћелије. Постоји неколико типова радијационе терапије: спољашња радијациона терапија која је најчешће примењивана радијациона терапија и подразумева примену радијације на широком пољу; интраоперативна радијациона терапија и брахитерапија, као врста радијационе терапије која пласира извор радиоактивних зрака директно унутар туморозног ткива (19,20). Последње две наведене радијационе процедуре још увек нису довољно заступљене и широко примењиване упркос њиховој клиничкој ефикасности, а терапије су првог избора код пацијената код којих је тумор локализован на ткиво дојке и није обухватио лимфне нодусе. Радијациона терапија се генерално може применити пре или после хируршке процедуре уклањања туморозног ткива, па тако разликујемо адјувантну радијациону терапију и неoadјувантну радијациону терапију. Ограничења радијационе терапије огледају се у тешким нежељеним дејствима као што су умор, малаксалост, хиперпигментације коже, бол и опекотине на кожи, али и пнеумонитис и друге промене респираторног система због директног дејства зрачења на плућно ткиво (21-24).

Фармаколошка терапија карцинома дојке подразумева системску примену лекова који уништавају канцерске ћелије различитим механизмима и постоји неколико типова, хемотерапија, хормонска терапија, циљана терапија и имунотерапија (25,26).

### 1.1.5 Хемотерапија

Хемотерапија карцинома дојке може бити примењена као неoadјувантна односно пре хируршке процедуре или адјувантна односно након спроведене хируршке процедуре, и она има за циљ да редукује ризик за поновно развијање болести (27). Хемотерапија подразумева углавном примену комбинације лекова по јасно утврђеној шеми, у циклусима за одређени временски период. Хемотерапеутици који се могу употребити у терапији карцинома дојке су доксорубицин, епирубицин, паклитаксел, доцетаксел, циклофосфамид, капецитабин, карбоплатин, цисплатин, пегиловани липозомални доксорубицин, ерибулин, флуороурацил, гемцитабин, иксабепилоне, метотрексат, протеин-везујући паклитаксел и винорелбин (28,29). Наведени хемотерапеутици се могу применити и као монотерапија, међутим резултати клиничких студија су предложили неке од врло ефикасних комбинација хемотерапеутика у третману карцинома дојке а које се заснивају на комбиновању различитих механизма дејстава и ефикаснијег антитуморског деловања (Табела 3) (30, 31).

Табела 3. Приказ клинички ефикасне комбиноване примене хемотерапеутика у терапији карцинома дојке

<b>Адјувантна терапија хемотерапеутицима код HER2- карцинома дојке</b>
<i>AC</i> (доксорубицин+циклофосфамид)
<i>EC</i> (епирубицин+циклофосфамид)
<i>AC/T</i> (доксорубицин+циклофосфамид), затим паклитаксел
<i>CAF</i> (циклофосфамид+доксорубицин+флуороурацил)
<i>CEF</i> (циклофосфамид+епирубицин+флуороурацил)
<i>CMF</i> (циклофосфамид+метотрексат+флуороурацил)
<i>TAC</i> (доцетаксел+доксорубицин+циклофосфамид)
<i>TC</i> (доцетаксел+циклофосфамид)
<b>Адјувантна терапија код HER2+ карцинома дојке</b>
<i>AC-TH</i> (доксорубицин+циклофосфамид+паклитаксел+трастузумаб)
<i>AC-THP</i> (доксорубицин+циклофосфамид+паклитаксел+трастузумаб+пертузумаб)
<i>TCHP</i> (доцетаксел+карбоплатин+трастузумаб+пертузумаб)
<i>TCH</i> (доцетаксел+карбоплатин+трастузумаб)
<i>DM1</i> (трастузумаб емтазин)

### 1.1.6 Хормонска терапија

Хормонска терапија или ендокрина терапија је ефикасна терапијска процедура за већину естроген или прогестерон позитивних тумора, односно за третман хормон зависних тумора (32,33). Блокадом раста тумора спречава се поновно развијање болести, при чему хормонска терапија примењена пре хируршке интервенције смањује обим тумора и олакшава хируршку интервенцију и назива се неoadјувантна терапија, док примењена након хируршке интервенције као адјувантна терапија смањује ризик за настанак поновне епизоде малигне болести. Хормонска терапија се стандардно примењује у првој терапијској линији за лечење метастатских хормон позитивних тумора.

Тамоксифен је селективни естроген рецептор модулатор који се снажно везује за канцерске ћелије дојке. Ефикасан је у смањењу ризика за поновни развој карцинома дојке и прогресију болести на друга ткива, а подједнако је ефикасан код оболелих жена у менопаузи и пременопаузи (34).

Инхибитори ароматазе (ИА) су ефикасна група лекова која блокадом ензима ароматаза смањују количину естрогена. У ову групу лекова спадају анастрозол, летрозол и ексеместан. Индикувани су за третман карцинома дојке код жена које су прошле менструални период и ефикаснији су од монотерапије тамоксифеном код пост-менопаузалних жена (31,35).

У терапији хормон позитивних метастатских карцинома дојке примењује се и фулвестрант, као директни естроген рецептор антагонист (34).

Поред ових инхибитора, у циљу оваријалне супресије користе се и други агенси који смањују продукцију естрогена и то помоћу две методе: применом гонадотропина или лутеинизирајућег рилизинг хормона (ЛХРХ агонисти) при чему настаје привремена менопауза или хируршком методом уклањања оваријума чиме се стопира естрогенска продукција којом настаје трајна менопауза (36).

### **1.1.7. Циљана терапија**

Циљана терапија подразумева терапијски приступ у коме се примењују агенси који циљано делују на канцерске специфичне гене, протеине или околна ткива. Циљана терапија је фокусирана терапија на канцерске ћелије и делује другачије од хемотерапије. HER2 циљана терапија подразумева примену трастузумаба, пертузумаба, трастузумаб-емтазина, лапатиниба или нератиниба као лекова који су одобрени за лечење HER2-позитивног карцинома дојке. За третман карцинома дојке који је прогредирао до коштаног ткива, примењују се лекови који имају модулаторно дејство на коштану ткиво као што су бисфосфонати и деносумаб. Од других лекова који циљано делују на карцином дојке примењују се лекови који циљано делују на CDK4/6 протеин у канцерском ткиву дојке (абемациклиб, палбоциклиб и рибоциклиб), затим ларотректиниб или талазопариб (36-38).

### **1.1.8. Имунотерапија**

Имунотерапија или биолошка терапија је скуп терапијских процедура које имају за циљ да снажно поправе природну отпорност организма у борби против канцера. Током 2019. године Агенција за лекове и храну је одобрила примену атезолизумаба у комбинацији са паклитакселом као хемотерапеутиком у третману карцинома дојке који не може бити хируршки отклоњен али и код метастатског троструко-негативног карцинома дојке (39-41). Поред тога, пембролизумаб као имунотерапијска метода је такође одобрен од стране Агенције за лекове и храну у третману метастатског карцинома или инооперабилног карцинома дојке. У погледу безбедности имунотерапије постоје различити нежељени ефекти у зависности од врсте имуноагенса који се примењује, као што су промене на кожи, фебрилна стања, стања слична грипу, дијареја и промене у телесној тежини. Нарочито су значајна нежељена дејства која се јављају код старијих пацијената услед примене имунотерапије, као што су новонастали или прогресивни поремећаји срчаног рада (42-45).

## 1.2. Карциногенеза

Процес настанка малигног тумора се назива карциногенеза и представља сложен процес који се састоји из неколико фаза а настаје углавном као последица спољашњих и унутрашњих чинилаца који за последицу имају промене на нивоу гена (46). Процес настанка канцерске ћелије је процес који на молекуларном нивоу почиње са акумулацијом генетских оштећења која су у великој мери најодговорнија за настанак малигне болести уопште. Најмање пет или више генетских мутација могу бити одговорне за настанак карцинома и такви гени се називају протоонкогени или онкогени. Поред онкогена којих има преко 100 описаних у литератури, за настанак и развијање карцинома одговорни су и тумор супресорни гени који инхибирају ћелијску пролиферацију (47).

Карциногенеза обухвата процес иницијације односно селекције мутиране ћелије, затим процес промоције односно селективне експанзије инициране ћелије и процес прогресије односно последице неравнотеже између ћелијске пролиферације и ћелијске смрти (48). У развоју канцерогенезе, од иницијације до прогресије, важну улогу имају генетски и епигенетски догађаји који посредују у метаморфози нормалне до канцерске ћелије. Најзначајније пронеопластичке мутације резултирају повећаном експресијом онкогена (на пример: *myc*, *ras*, *abl*, *bcl-2*) или смањеном активношћу тумор-супресорских гена (на пример: *p53*, *Rb*) (49). Фенотипске промене које се дешавају у пронеопластичним мутацијама укључују смањењу потребу за метаболитима и факторима раста, абнормалну сигналну трансдукцију, неадекватну експресију рецептора за доступне факторе раста (HER2) и резистенцију на апоптозу (50,51). У овој фази, било који агенс који узрокује повећану ћелијску пролиферацију повећава и ризик за неопластичну трансформацију. Оштећења ДНК подлежу репарацији и реакцији са ДНК полимеразом што онемогућава било какву мутацију. Ако ипак ДНК не прође процес репарације или оштећење резултира селективним растом и преживљавањем ћелије, настаје преканцерозна лезија ћелије. Нормална ћелија, са друге стране, има способност преживљавања штетних дејстава токсичних агенаса, али у стањима пролонгираног стреса као што је хронична инфламација од нормалне ћелије може настати пронеопластична ћелија. У овој фази битан је одбрамбени механизам организма и адаптивни механизми који подразумевају активацију антиоксидативних ензима, матрикс металопротеиназа, повећање анаеробне респирације и *de novo* синтезу ангиогених фактора (52,53). Експерименталне студије које изучавају моделе тумора наводе на инхибиција ангиогенезе може смањити раст тумора и метастаза и подстаћи регресију и некрозу туморозног ткива.

### 1.2.1 Улога инфламације у карциногенези

У литератури се кроз серију прегледних радова описује директна повезаност хроничне инфламације и канцера. Уопштено, широк спектар инфламаторних стања представљају предиспозицију за настанак неопластичне трансформације. Тачније, што инфламација дуже траје, ризик за настанак канцера је већи (54,55). Инфламација корак по корак узрокује канцерогенезу и то укључује оштећење, репарацију и резолуцију. Све инфламаторне ћелије, неутрофили, моноцити, макрофаги, еозинофили, дендритске ћелије, мастоцити и лимфоцити активирани су након оштећења или инфекције и могу контрибуирати у настанку и прогресији тумора (56,57). Кључни фактори на молекуларном нивоу који су веза између инфламације и генетских алтерација су простагландини, цитокини, нуклеарни фактор капа б (*engl. Nuclear factor kappa B (NFkB)*),

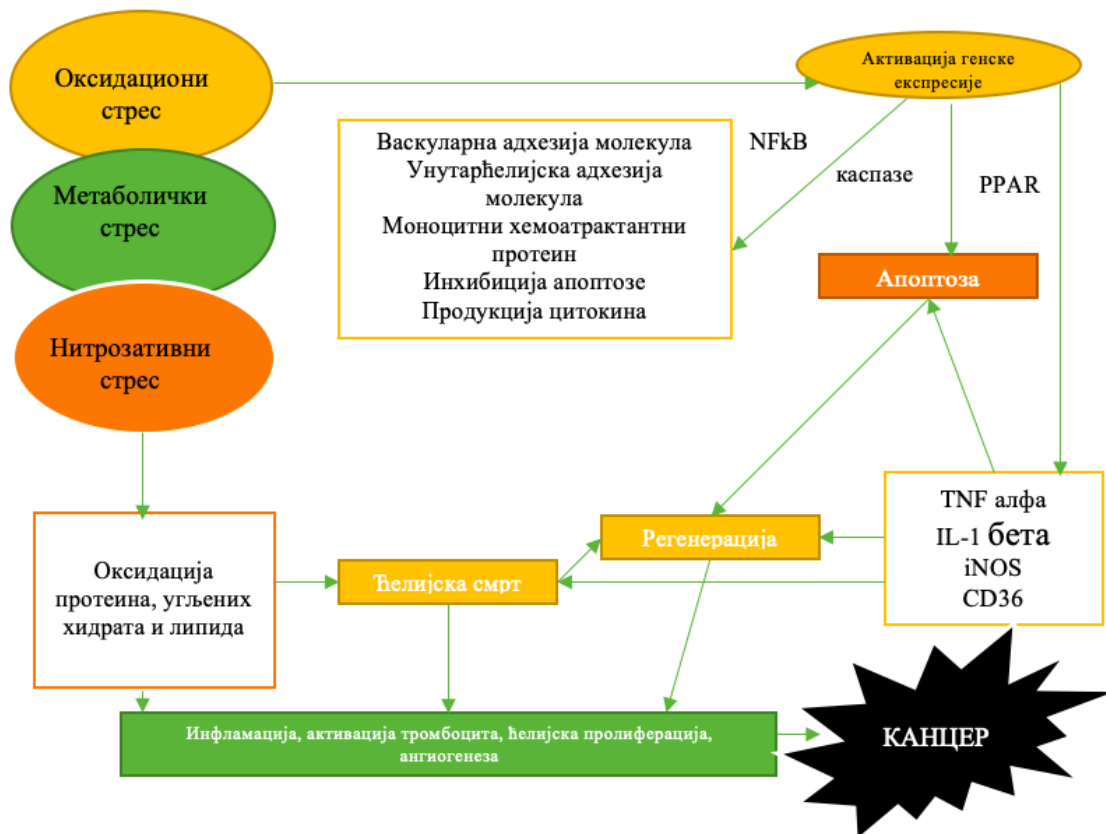
хемокини и ангиогени фактори. Главни хемијски ефектори на молекуларном нивоу су слободни радикали и реактивне врсте кисеоника и азота. Слободни радикали могу директно или индиректно направити оштећење путем биохемијских реакција на структуралне компоненте ћелије. Реактивне врсте кисеоника и азота могу регрутовати и друге инфламаторне ћелије са секундарном амплификацијом оштећења (58-60).

Инфламаторни процеси који су присутни у различитим фазама канцерогенезе доприносе генетској нестабилности, епигенетским модификацијама, индукују ћелијску пролиферацију, појачавају анти-апоптозни пут канцерогених ћелија и стимулишу ангиогенезу (61). Бројне студије су потврдиле да је хронична инфламација критично обележје карцинома, тј., да је најмање 25% карцинома повезано са инфламаторних процесима (62). У многим туморима, укључујући и карцином дојке доказано је присуство бројних инфламаторних ћелија као и повишена концентрација различитих цитокина које оне производе. Повишен ниво интерлеукина (*engl.* Interleukin-1-alpha (IL-1alpha)), IL-1beta, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, тумор некрозис фактора (*engl.* Tumor necrosis factor-  $\beta$  (TNF)- $\beta$ ) и интерферона гама (*engl.* Interferon-gamma (INF-gamma)), потврђен је у ткиву карцинома дојке, док је повећана концентрација TNF-alpha, IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8 пронађена и у плазми ових пацијената (63). Штавише, Paz и сарадници су показали да на ниво интерлеукина код пацијенткиња са карциномом дојке утиче и хемотерапија, односно да се већ повећан ниво IL-6 и даље повећава, а низак ниво IL-10 и даље смањују током хемотерапије код пацијенткиња са карциномом дојке (64).

### 1.2.2 Улога оксидативног стреса у карциногенези

Главни извор реактивних врста кисеоника (РОС) у ћелијама је митохондрија, цитохром P450 и пероксизом (65,66). У физиолошким условима, постоји константна продукција реактивних интермедијатора реактивних врста кисеоника и реактивних врста азота (РНС) који интерагују са сигналним молекулима и покрећу унутарћелијске трансдукционе путеве (67,68). Равнотежу између бенефита и/или штете регулишу интермедијери у живом организму, односно, у *in vivo* условима редокс хомеостаза је главни протективни систем који штити од ћелијске смрти. Контролу овог баланса између продукције и уклањања РОС и РНС врши ензимски и неензимски ендогени и екзогени молекули. Ензими супероксид дисмутаза, каталаза, глутатион пероксидаза и глутатион-с-трансфераза, представљају најважније ензиме антиоксидативне одбране, присутне у готово свим ћелијама у организму. Осим тога глутатион, цистеин, тиоредоксин, витамини и други молекули такође су укључени у борбу против повећане продукције РОС и РНС (69,70).

Оксидативни стрес настаје када генерисани слободни радикали и активни интермедијери превазилазе способност одбрамбеног система да неутралише и елиминира слободне радикале. Појам оксидативни стрес углавном се односи на повећане нивоа РОС као што су хидроксил и супероксид радикали, водоник пероксид и синглетни кисеоник, али и на РНС као што су азот моноксид (*engl.* Nitric oxide (NO)), пероксинитрит и С-нитрозотиоли (71,72). У вези са тим, појам оксидативни стрес подразумева и концепт нитрозативни стрес, али и због импликације да је повезан са ћелијским и ванћелијским метаболичким процесима, подразумева и метаболички стрес. У оваквим стањима стреса, реактивне врсте кисеоника и азота понашају се као токсичне врсте које интерагују са протеинима, угљеним хидратима и липидима, што за последицу има алтерације унутарћелијске и ванћелијске хомеостазе која потенцијално води до ћелијске смрти и регенерације (Слика 1) (73).



Слика 1. Улога оксидативног, метаболичког и нитрозативног стреса у канцерогенези  
 NFkB nuclear factor kappa B; PPAR- peroxisome proliferator-activated receptor; TNF-alpha-  
 Tumor necrosis factor -alpha; IL-beta-Interleukin -beta; iNOS- Inducible nitric oxide  
 synthase; CD36-CD36 molecule

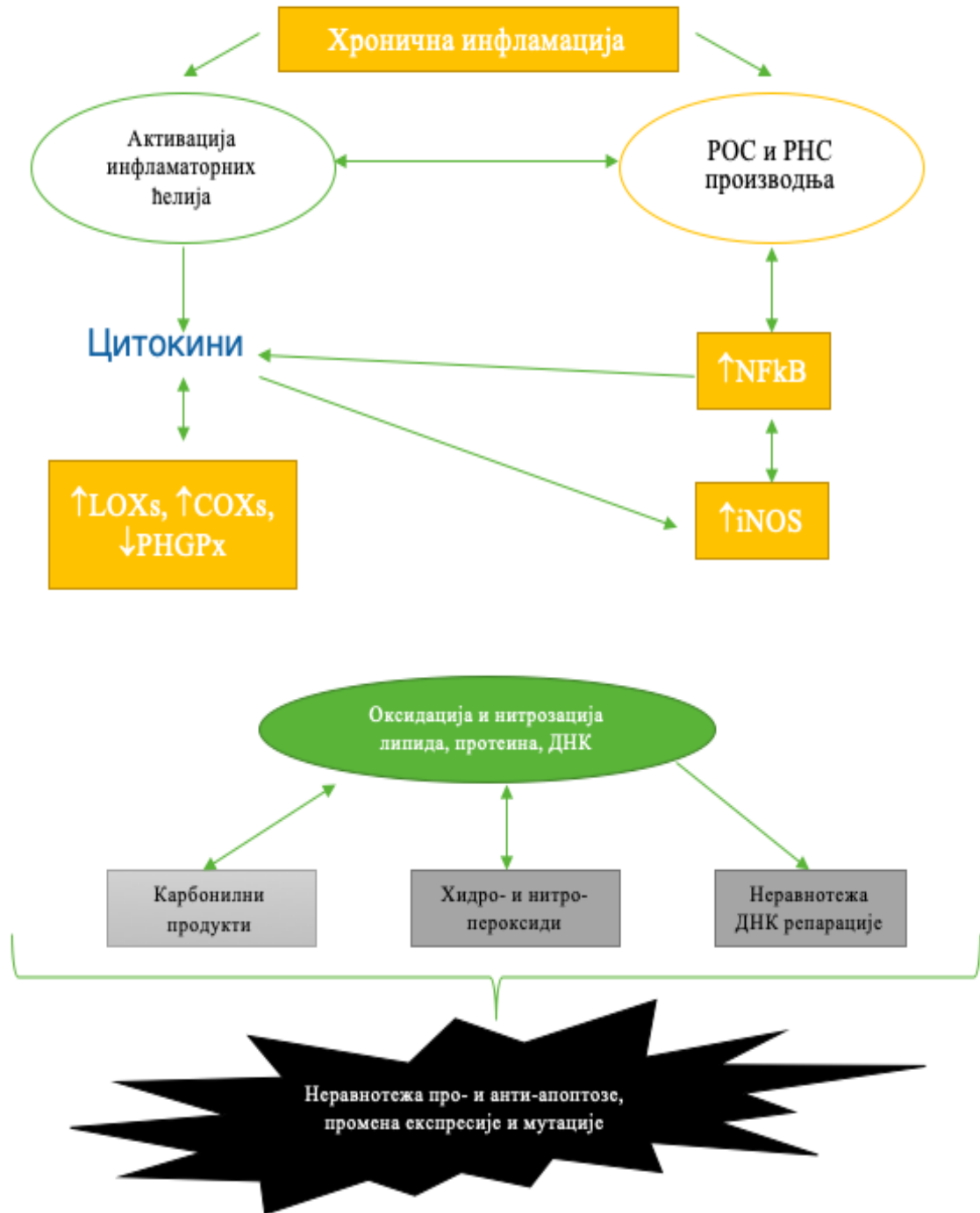
### 1.2.3 Извор слободних радикала током инфламације у канцерогенези

Инфламаторне ћелије секретују велики број цитокина и хемокина који промовишу раст неопластичних ћелија, уз продукцију аутокриних фактора раста од стране тумора. Реактивне врсте кисеоника и азота производе се под стимулацијом проинфламаторних цитокина у фагоцитним и нефагоцитним ћелијама кроз активацију протеин-киназа (73,74). На пример, тумор некрозис фактор алфа (TNF-alpha) промовише производњу РОС помоћу неутрофила и других ћелија док IL-1-beta, TNF-alpha и INF-gamma, стимулишу експресију индуцибилне азот моноксид синтетазе (*engl.* Inducible nitric oxide synthase (iNOS)) у инфламаторним и епителним ћелијама. У експерименталним студијама, пристан-индуковани плазма ћелијски тумор захтева IL-6 за свој раст, а инфламаторни агенси се продукују у макрофагима у хронично инфламираном ткиву. Даља продукција IL-6 у овом процесу стимулисана је простагландином-E2 (*engl.* Prostaglandin E2 (PGE2)) који је под утицајем циклооксигеназе-2 (*engl.* Cyclooxygenase-2 (COX-2)) чија је активност повећана у инфламаторним макрофагама (75-77).

Хронична инфламација је веома блиско повезана и са ангиогенезом. Макрофаги, тромбоцити, фибробласти и туморске ћелије су главни извори ангиогених фактора као

што су основни фибробластни фактор раста, васкуларни ентотелијални фактор раста, PGE1 и PGE2 и други инфламаторни цитокини, хемокини и NO (78). Управо између свих ових медијатора постоји снажна синергија и у инфламацији и у канцерогенези. Тако на пример, у литератури је описано да PG, настали као продукт оксидативног метаболизма арахидонске киселине у инфламаторним ћелијама, учествују у развоју карцинома (79,80). PG индукују експресију одређених инфламаторних цитокина који могу у исто време повећати и продукцију POC и PNC. COX-2 главни је ензим који одговара на инфламацију кроз синтезу PG у моноцитима и макрофагама. Ипак, COX-2 испољава своје дејство и на неинфламаторне ћелије као што су фибробласти, епителне и ендотелне ћелије. У *in vitro* условима, експресија COX-2 најчешће је индукована продукцијом бактеријске ћелије и инфламаторним цитокинима (81). У канцерогенези дакле, битна је улога COX-2 и описује се у многим типовима канцерске болести, па тако значајну улогу има у патогенези карцинома колона, дојке, плућа, панкреаса, једњака и врата.

Поред тога, PG могу бити активирани и пероксинитритом као најтоксичнијом реактивном врстом кисеоника насталом од NO. Слободни радикали даље ступају у интеракцију са фосфолипидима мембране при чему настају хидроксипероксиди, липопероксиди и токсични алдехиди као што је малонилалдехид који затим мења пропустљивост, пермеабилност и микроциркулацију мембране (82,83). Ови последњи догађаји у низу реакција и процеса, могу изазвати даљу адхезију гранулоцита на ендотел, при чему се активира ксантин-оксидаза, сигнални пут са повећаном продукцијом хидроксипероксида, чиме се затвара зачарани круг биохемијских реакција. Реактивне врсте кисеоника и азота главни су узрочници продукције и активације нуклеарних фактора као што су нуклеарни фактор капа Б (који затим даље активира продукцију и других PG, а самим тим и генерације слободних радикала (84). Тако настала неравнотежа и промењен редокс статус прогресивно интерагује са антиоксидативним системом одбране, а сада ћелија на инсулт продукције прооксидационих маркера реагује или антиоксидативним потенцијалом или активацијом каспазног система који омогућава програмирану ћелијску смрт (апоптозу) (Слика 2) (82).



Слика 2. Главни кораци у процесу настанка канцерогенезе путем инфламације и оксидационог стреса

РОС-реактивне врсте кисеоника; РНС-реактивне врсте азота; NFκB nuclear factor kappa B; iNOS- Inducible nitric oxide synthase; LOXs- lipoxygenases, COXs- cyclooxygenases, PHGPx- phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidases

Познато је да постоји неколико различитих онкогена који инхибирају апоптозу и тиме дају већу способност за преживљавање пронеопластичним и малигним ћелијама. Са друге стране, неколико хемотерапеутика испољава своју активност промоцијом ћелијске



смрти и повећањем производње РОС (85,86). Почетак карциногенезе је посредован производњим РОС и РНС и праћено инфламацијом која може бити директна или посредована слободним радикалима и протеинима, липидима и угљеним хидратима, који су способни да мењају ДНК. РОС такође могу и повећати експресију транскрипционих фактора као и неких онкогена који посредују у неопластичној трансформацији (86).

#### **1.2.4 Директни ефекти слободних радикала на ДНК у карциногенези**

До данас је познато преко 100 ДНК продуката оксидације који могу настати током тог процеса (87). РОС-посредовано ДНК оштећење укључује једноструко или двоструко пуцање ДНК ланца, промене пурина, пиримидина или деоксирибозе али и ДНК прекиде. Оштећење ДНК може резултирати или застојем или индукцијом транскрипције, грешкама у репликацији или геномској нестабилности а сви ови процеси су повезани са карциногенезом (88). Азот моноксид реагује са супероксид анјон радикалом при чему формира пероксинитрит, веома токсично и реактивно једињење које директно може оштетити ДНК. Тачније, пероксинитрит посредује формирању 8-оксо-7,8-дихидро-2'-деоксигуанозина како би се формирао 8-нитрогуанин, који је потенцијални биомаркер за инфламацијом-узроковану карциногенезу (89). Такође, водоник пероксид и друге реактивне врсте кисеоника активирају нуклеарне гене које регулишу биогенезу, транскрипцију и репликацију митохондријалног генома (90). Иако још увек није сасвим растветљен степен и важност туморске ћелије која може мутирати приликом оштећења митохондријалне ДНК, јасно је да канцер настаје у процесима оштећења ДНК и да је митохондрија укључена у процес карциногенезе. Фрагменти митохондријалне ДНК пронађени су имплементирани у једарну ДНК што сугерира потенцијални механизам онкогене активације. Митохондријална ДНК, која је везана за унутрашњу мембрану митохондрије, је практично веома осетљива на оксидативно оштећење због одсуства хистона и инкомплетног механизма репарације. Оштећење митохондријалне ДНК узрокује дисфункцију респираторног ланца што покреће повећану продукцију хидроксил радикала као главног извора оштећења ДНК. Поред тога, митохондријална ДНК активира и протеине који су укључени у процесе фосфорилације а њихово оштећење је повезано са низом каскадних реакција које повећавају оксидативни стрес. Мутације и промењена експресија у митохондријалогенези утиче на комплексе 1, 3, 4 и 5 и управо ови хиперваријабилни региони митохондријалне ДНК су главна места почетка многих канцера код човека (91).

#### **1.2.5 Улога реактивних врста кисеоника и азота и азотних у карциногенези**

Слободни радикали интерагују са свим компонентама ћелије са циљем да формирају стабилне продукте, али су протеини најосетљивије структуре које подлежу оксидацији слободним радикалима (92,93). Генерално, оксидација тиолне групе цистеина смањује активност различитих ензима као што је на пример синтеза редукованог глутатиона који је главни унутарћелијски „чистач“ слободних радикала. Оксидација липида индукује формирање алдехида и липидних пероксида, који се чак и у малим и нетоксичним концентрацијама понашају као сигнални трансдуктори и посредују у РОС метаболичким реакцијама. У високим концентрацијама, продукти

липидне пероксидације су веома значајни у погледу могућности оштећења и реакције са протеинима, ДНК, фосфолипидима генеришући различите интра и екстра молекуларне токсичне ковалентне продукте који воде амплификацији и пропагацији оксидационог стреса. Оваква појава се управо дешава у карценогенези (94,95).

Липидни хидропероксиди формирани *in vivo* кроз реакцију РОС и полинезасићених масних киселина остварују своје дејство и преко специфичних продуката липооксигеназе (*engl.* Lipoxygenase (LOX)) и СОХ. Циљна тачка липидне пероксидације је мембрана ћелије при чему може настати најтоксичнији продукт липидне пероксидације, 4-хидроксиноненал (*engl.* 4-Hydroxynonenal (4-HNE)). Овај липидни продукт у ниским концентрацијама промовише ћелијску пролиферацију, док у високим концентрацијама индукује оксидативну алтерацију ДНК и апоптозу. Дакле, 4-HNE је директно укључен у циклус ћелијске контроле и настанку карцинома а што је повезано и са мутацијом *p53* генске експресије. Липидна пероксидација приликом настанка производи и малонилдиалдехид (*engl.* Malonaldehyde (MDA)) који реагује са ДНК базама, гуанозиним, аденином и цимидином формирајући промене ових база (96). У процесу липидне пероксидације значајну улогу имају два ензима која контролишу липидну пероксидацију. То су LOX и фосфолипид хидроксипероксид гутатион-пероксидазе регулаторни ензими. Они имају круцијалну улогу у одржавању нормалног редокс статуса у ћелији, а неравнотежа између регулаторних ензима и цитотоксичних молекула је разлог за настанак карциногенезе. LOXs катализују специфичну диоксигенацију масних киселина формирајући реактивне хидропероксиде масних киселина (97,98). Дефинитивно у канцерском ткиву, највећи део липидних пероксида може бити покренут повећаним метаболизмом арахидонске киселине који настаје као резултат повећање активности СОХ-2. Са друге стране, MDA настаје и изомеризацијом простагландина E2.



Слика 3. Улога слободних радикала у карциногенези  
АОС-Антиоксидативни стрес

### 1.3. Масне киселине

#### 1.3.1 Основне карактеристике

Масне киселине (МК) се састоје из угљоводоничног ланца на чијем се једном крају налази метил, а на другом карбоксилна група. Садрже од 4 до 28 С атома (Табела 4). Класификују се према броју двоструких веза у угљоводоничном ланцу. Засићене масне киселине (*engl.* Saturated fatty acid (SFA)) не садрже двоструке везе, мононезасићене (*engl.* Monounsaturated fatty acid (MUFA)) садрже једну, док полинезасићене (*engl.* Polyunsaturated fatty acid (PUFA)) садрже две или више двоструких веза (99).

Табела 4. Најважније масне киселине заступљене у животињским мастима

Тривијални назив	Хемијски назив	Скраћена ознака
<b>Засићене МК</b>		
Бутерна	Бутанска	4:0
Капронска	Хексанска	6:0
Каприлна	Октанска	8:0
Капринска	Деканска	10:0
Лауринска	Додеканска	12:0
Миристинска	Тетрадеканска	14:0
Палмитинска	Хексадеканска	16:0
Стеаринска	Октадеканска	18:0
Арахинска	Еикозанска	20:0
Беженска	Докозанска	22:0
Лигноцеринска	Тетракозанска	24:0
<b>Мононезасићене МК</b>		
Палмитолеинска	cis-9-декаенска	16:1, n-7
Олеинска	cis -9-октадекаенска	18:1, n-9
Вакценска	cis -11-октадекаенска	18:1, n-7
Гадолеинска	cis -9-еикозаенска	20:1, n-7
Еручна	cis -13-докозаенска	22:1, n-9
Цетолеинска	cis -11-докозаенска	22:1, n-11
Нервонска	cis -15-тетракозаенска	24:1, n-9
<b>Полинезасићене МК</b>		
Лиолна	cis -9,12-октадекадиенска	18:2, n-6
γ-линоленска	cis -6,9,12-октадекатриенска	18:3, n-6
α-линоленска	cis -9,12,15-октадекатриенска	18:3, n-3
Дихомо-γ-линоленска	cis -8,11,14-еикозатриенска	20:3, n-6
Арахидонска	cis -5,8,11,14-еикозатетраенска	20:4, n-6
Еикозапентаенска	cis -5,8,11,14,17-еикозапентаенска	20:5, n-3
Докозапентаенска	cis -7,10,13,16,19-докозапентаенска	22:5, n-3
Докозахексаенска	cis -4,7,10,13,16,19-докозахексаенска	22:6, n-3

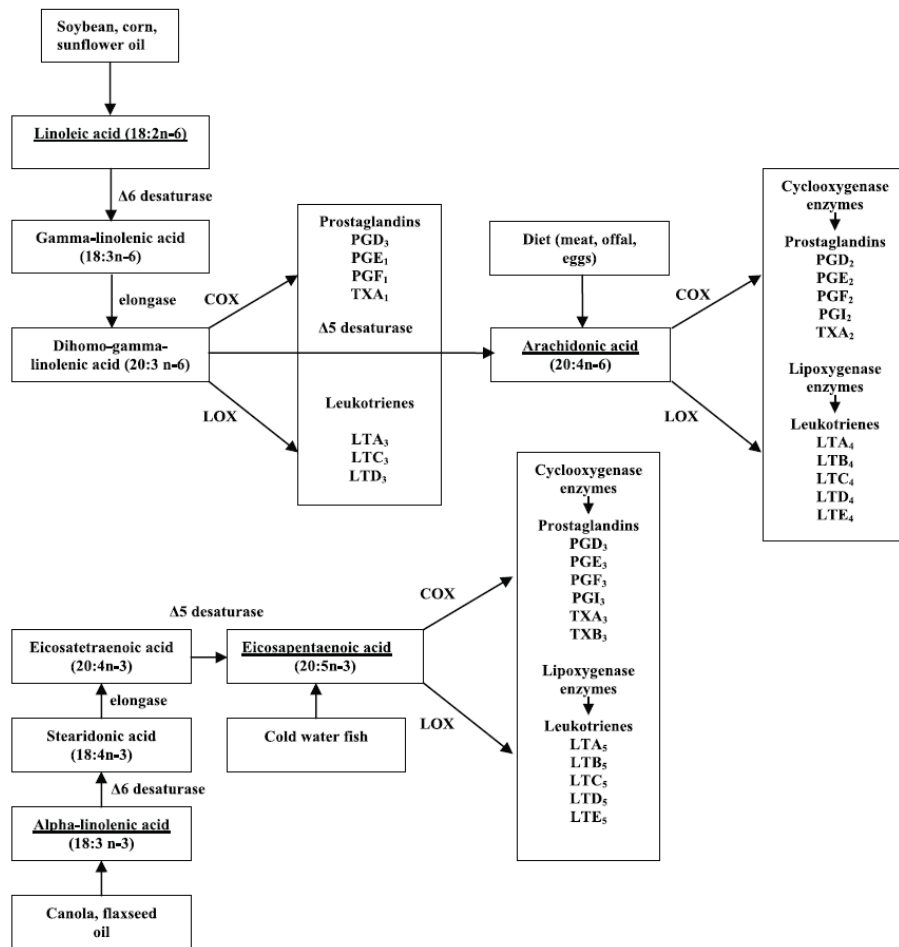
PUFA се могу даље категорисати на основу позиције прве двоструке везе почев од метил ( $\omega$ ) краја на омега-3 (n-3), омега-6 (n-6), омега-7 (n-7) и омега-9 (n-9) (100). Незасићене МК се синтетишу увођењем двоструке везе у одређену позицију на ацил ланцу дуголанчаних МК, у присуству ензима ацил-СоА десатурасе. Људи немају ензиме  $\Delta$ -12 и  $\Delta$ -15 десатуразу због чега не могу да синтетишу n-3 и n-6, већ их морају уносити исхраном (101). Из  $\alpha$ -линоленске (*engl.* Alpha linolenic acid (ALA, 18:3n-3)) могу се даљим дејством десатураза и елонгаза синтетисати дуголанчане PUFA, еикозапентаенска (*engl.* Eicosapentaenoic acid EPA, 20:5n-3) и докозахексаенска (*engl.* Docosahexaenoic acid DHA, 22:6n-3), док се линолна (*engl.* Linoleic acid LA, 18:2n-6) даље метаболише до арахидонске (*engl.* Arachidonic acid AA, 20:4n-6) киселине. Конверзија ALA и LA до дуголанчаних PUFA катализована је истим десатуразама ( $\Delta$ -5 и  $\Delta$ -6) и елонгазама с тим што су ове десатуразе показале већи афинитет ка n-3 дериватима (102).

Иако сисари поседују ензиме који ALA преводe у дуголанчане PUFA, ови ензими су лимитираног дејства. ALA се преводи до EPA у приносу до 8%, док је тај проценат за DHA знатно мањи <0.1%. Због тога се ове две масне киселине морају уносити исхраном (103). EPA, DHA и AA су знатно активније од својих прекурсора и њихов балансиран однос игра кључну улогу у одржању хомеостазе организма (102).

### 1.3.2 Улога дијетарних полинезасићених масних киселина у инфламацији

У основи већине хроничних незаразних болести лежи тиха инфламација. Главну улогу у инфламаторним процесима играју полинезасићене масне киселине из n-3 и n-6 фамилије. PUFA су прекурсори еикозаноида – сигналних молекула који су укључени у покретање, интензитет и трајање инфламаторног одговора. Еикозаноиди пореклом од n-6 PUFA делују про-инфламаторно, док они пореклом од n-3 PUFA имају анти-инфламаторно дејство. Због тога дијетарни унос n-6 и n-3 PUFA, као и њихов однос, може значајно утицати на патогенезу и манифестацију многих хроничних обољења која су повезана са „тихом“ инфламацијом (104).

Арахидонска киселина, припадник n-6 фамилије, ослобађа се из фосфолипидних мембране дејством фосфолипазе А2. Даљим дејством LOX и COX комплекса AA може бити преведена до својих метаболита који су укључени у покретању већине инфламаторних болести (105). EPA се такмичи са арахидонским киселином за ослобађање из мембранских фосфолипида и даље метаболисање такође дејством LOX и COX (106). Дејством ова два ензимска комплекса на AA и EPA долази до продукције класе једињења познатих као еикозаноиди, молекула у које спадају PG, тромбокساني (*engl.* Thromboxane (TX)), леукотријени (*engl.* Leukotriene (LT)) епоксиди и оксилипини (Слика 4.) (104).



Слика 4. Намирнице богате n-3 и n-6 PUFA и њихов даљи метаболизам до еикозаноида. ЦОХ – циклооксигеназа, ЛОХ – липоксигеназа (Извор: Vucic V. Pregledni članak po pozivu; Invited review, The role of dietary polyunsaturated fatty acids. 2013;14(3):93–9).

Леукотријени серије-4 и простангладини серије-2 су деривати АА. Сви метаболити арахидонске киселине имају про-инфламаторно дејство. Са друге стране ЕРА се метаболише до LT серије-5, PG серије-3 и TX који су анти-инфламаторни молекули. Из ЕРА и ДНА се још могу синтетисати и протектини и ресолвини који такође воде ка смањивању упалних процеса (104).

Десатуразе имају већи афинитет за n-3 масне киселине, па повећан унос АЛА инхибира синтезу АА из LA што смањује проиводњу про-инфламаторних метаболита n-6 метаболичког пута и повећава синтезу метаболита n-3 сигналног пута, што даље доводи до смањења инфламација и фактора ризика за развој кардиоваскуларних болести. Симптоми који најчешће прате инфламацију су бол, црвенило и отоци (104).

Студије су показале да повишене концентрације TNF-alpha, IL-1-beta и IL-6, као и раста концентрације протеина акутне фазе јетре, С-реактивног протеина (CRP)-а у плазми, могу предвидети ризик од инфаркта миокарда. Висок ниво TNF-alpha у циркулацији пронађен је код људи са дијабетесом типа 2, разним типовима инсулинске резистенције и метаболичким синдромом. Са друге стране IL-6 може имати и про- и анти-инфламаторно дејство, док се IL-1alpha, IL-2 и IL-10 доводе у везу са анти-инфламацијом. Синтеза TNF-alpha и других цитокина про- и анти-инфламаторних може бити регулисана појединим класама еикозаноида попут простангладина, леукотриена и

тромбоксана за које је већ напоменуто да су продукти даљег метаболизма PUFA. Стога је важно да овај однос буде померен у правцу n-3 метаболита (107).

### 1.3.3 Преглед PUFA статуса код различитих типова канцера

Полинезасићене масне киселине улазе у састав ћелијских мембрана и могу утицати на развој и даљу патогенезу болести. Смањено присуство PUFA у фосфолипидима мембрана, поготово оних из n-3 серије може довести до знатног повећања инфламације (108). Већи број истраживања показао је постојање разлике у саставу липида плазме ткива између здравих и особа оболелих од канцера. Код пацијената са канцером плућа анализа масних киселина у фосфолипидима плазме показала је значајно веће концентрације укупних SFA, вакценске и арахидонске киселине у односу на контролну, здраву групу, док је са друге стране концентрација олеинске, линолне, DHA, MUFA, као и PUFA n-3 и n-6 серије била значајно нижа (109).

Ниже концентрације n-3 PUFA у фосфолипидима плазме у односу на здраве индивидуе забележене су и код пацијената са нон-Хочкиновим лимфомом (110), а такође се доводе у везу и са ризиком од развоја канцера дојке. Код ових пацијенткиња забележен је и виши ниво SFA, што се највише приписује порасту концентрације палмитинске киселине, а такође је примећен и пораст n-6/n-3 односа (111). Код пацијената са канцером простате више студија забележило је разлику у саставу фосфолипидида плазме када упоредимо здраве и особе са малигнитеном (112,113).

### 1.3.4 Рибље уље

Рибље уље је изузетно богато масним киселинама из n-3 фамилије, првенствено ЕРА и DHA. Његово благотворно дејство на свеукупно здравствено стање нашироко је познато. Редовно конзумирање рибљег уља доводи до смањена ризика од развоја кардиоваскуларних болести, превенције губитка коштане масе током старења (114), а може имати позитивно дејство на третман маничне депресије и превенцију развоја Алцхајмерове болести, услед свог потенцијалног дејства на анти-инфламаторне и антиоксидативне процесе (115).

Као што је већ напоменуто, ЕРА и DHA су прекурсори анти-инфламаторних молекула, па њихова повишена концентрација у ткивима и плазми може значајно смањити упалне процесе. ЕРА утиче на бројне физиолошке процесе укључујући апоптозу, ћелијску пролиферацију и функцију имуних ћелија. Ови процеси су саставни део имуног система и утичу на патогенезу болести попут астме, артритиса и карцинома (116). Суплементација рибљим уљем пацијената са различитим типовима канцера попут рака једњака, желудца као и гинеколошких канцера показала је бољи одговор на терапију и ређа нежељена дејства на исту у поређењу са контролном групом која није добијала суплементацију (117). Стога досадашњи подаци дају обећавајуће прогнозе код примене рибљег уља као додатног суплемента и на друге типове канцера попут канцера дојке.

### 1.3.5 Уље жутог ноћурка

Уље жутог ноћурка садржи високе концентрације две масне киселине п-6 фамилије, линолне (60-80%) и гама-линолеинске киселине (8-14%). Његово конзумирање може утицати на правилно функционисање ткива, будући да су ове PUFA прекурсори анти-инфламаторних еикозаноида попут простангладина серије-1 (118). Показано је да суплементација GLA доводи до значајног пораста концентрације простангладина E1 чија су биолошка својства око 20 пута јача у поређењу са PGE2. Поред тога GLA доводи до сузбијања инфламаторних медијатора попут IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF-alpha (119). Са друге стране GLA се може даље конвертовати до AA и про-инфламаторних еикозаноида. Стога се предлаже усмеравање њеног метаболизма ка анти-упалним продуктима, што се може постићи применом селективних инхибитора  $\Delta$ -5 десатураза (120).

Уље жутог ноћурка показало је благотворне ефекте код третмана кожных обољења попут псоријазе и атопијског дерматитиса. Забележено је његово благотворно дејство и на болове у дојкама (121), гестационог дијабетеса, пременструалног синдрома (ПМС), као и умањење налета топлоте код менопаузе (119). Такође је забележено антиканцерогено дејство GLA и њеног метаболита DGLA на индуковање ћелијске апоптозе и инхибицију ћелијске пролиферације (122). Код пацијенткиња са инфламаторним карциномом дојке анализом липидног профила адипозног ткива дојке установљена је знатно нижа концентрација EPA и GLA у поређењу са ткивом жена код којих је дијагностикован не-инфламаторни тип канцера (123). То даље сугерише да би суплементација риблим уљем богатим EPA и уљем жутог ноћурка богатим GLA могло да доведе до повећања њихове концентрације у ткивима, а самим тим и до смањења инфламације и бољих прогноза код пацијенткиња са хормон позитивним HER2-типovima канцера.

### 1.3.6 Негативни ефекти хемотерапије и њихово ублажавање риблим уљем и GLA

Хемотерапија и хемохормонална терапија доводе до повећања степена оздрављења као и свеукупног преживљавања код жена са операбилним канцером дојке. Међутим обе ове терапије имају велики број нежељених дејстава, а њихово ублажавање могло би знатно да поправи квалитет живота, а уједно и да повећа шансе за опоравак (99). Кахексија је једно од најразорнијих стања узрокованих канцером, за које се процењује да директно утиче на 20% укупних смртних исхода код канцера и јавља се код преко половине оболелих. Употреба хемотерапије као примарног третмана за многе типове канцера, често је праћена развојом и напредовањем кахексије. Иако се њено лечење активно истражује већ више деценија, ни један лек још увек није показао високу ефикасност у превенцији развоја овог стања (124).

Кахексију карактерише системска инфламација и смањење телесне масе (минимум 5% од укупне тежине) проузрокованог губитком скелетних мишића и масног ткива. У везу са кахексијом доводе се и промене у метаболизму угљених хидрата, протеина и липида, инсулинска резистенција, анорексија и изразита деградација мишићних протеина (125). У највећем проценту кахексија се јавља код карцинома желуца и панкреаса, до 80%, док је њена појава код канцера дојке забележена у око 40% случајева (126).

Поједине клиничке студије подржале су суплементацију дуголанчаним n-3 PUFA, првенствено ЕРА и ДНА код пацијената са различитим типовима канцера, а у циљу побољшања одговора на хемотерапију и сузбијања примарних нуспојава кахексије, односно губитка мишићне масе и/или тежине (127,128). Код пацијената са канцером плућа употреба минимум 2 g риблиг уља дневно у током трајања хемотерапије довела је до значајног смањења губитка телесне тежине у поређењу са групом која није узимала суплементацију. У исто време је код пацијената који су имали највише концентрације ЕРА у плазми забележен и најмањи губитак мишићне масе (129).

Претпостављени механизам којим полинезасићене n-3 масне киселине могу утицати на ублажење одговора на хемотерапију је повећање цитотоксичног транспорта и покретање процеса оксидативног стреса (130). Долази до пораста концентрације инфламаторних цитокина од којих кључну улогу у покретању кахексије играју TNF-alpha, IL-1, IL-6 и IL-8. TNF-alpha омета диференцијацију масних и мишићних ћелија што резултира инсулинском резистенцијом. TNF-alpha подстиче глуконеогенезу, разградњу масти и протеина и на тај начин потискује синтезу липида, протеина и гликогена (124). Повећан IL-1 доводи до пораста концентрације триптофана изазивајући осећај ситости и губитка апетита (131), док пораст IL-6 као последицу има поспешивање раста тумора (132). Пораст IL-8 забележен је код пацијенткиња HER2 канцером и повезан је са лошом прогнозом даљег тока болести. IL-8 доприноси прогресији канцера поспешујући ћелијску инвазију, ангиогенезу и метастазе (133), док су поједине студије показале да употреба GLA може знатно смањити његову синтезу (134). Стога смањењем укупне системске инфламације можемо довести до смањења синтезе анти-инфламаторних интерлеукина и већих шанси да опоравак.

### 1.3.7 Негативни ефекти терапије ИА и њихово ублажавање риблим уљем и GLA

Употреба инхибитора ароматазе може довести до развоја нежељених ефеката попут крвних угрушака, можданог удара, рака ендометријума, али и срчаних сметњи, губитка коштане масе који доводи до остеопорозе и учесталијих прелома, барем током неколико првих година терапије (135). Код појединих пацијенткиња које су као терапију користиле тамоксифен јавила се и хиперхолестеролемија која је временом довела до развоја кардиоваскуларних болести (136). Осим тога вишегодишња употреба ИА код већине оболелих доводи до пораста тежине у просеку 1–6 kg. Пораст телесне тежине има значајан утицај на укупно здравље пацијенткиња са раком дојке. Повећање телесне тежине, које као последицу често има гојазност, може повећати ризик од развоја хроничних болести, док је у исто време повезано и са порастом ризика од смрти изазване кардиоваскуларним болестима (137).

Познато је да суплементација риблим уљем и GLA доводи до смањења концентрације холестерола у крви и обима струка, а самим тим и до смањења ризика од развоја кардиоваскуларних болести (138,139). Осим тога превентивно конзумирање риблиг уља показало се делотворним и код смањења губитка коштане масе током старења (114). Стога се очекује да ће суплементација овим уљима током терапије ИА довести до редукције нежељених ефеката карактеристичних за ову терапију и бољег тока опоравка.



#### 1.4. Нутритивни статус код пацијената са канцером

Проблеми са исхраном често се сусрећу код пацијената оболелих од рака, док се губитак телесне тежине у року од 6 месеци након његове дијагностике среће код 64% пацијената. ВМІ се често користи за мерење нутритивног статуса код оболелих. Низак ВМІ и нежељени губитак тежине су методе које се примењују за праћење потхрањености код пацијената и углавном су праћене лошим прогнозама (140). Студија која је пратила пацијенте са колоректалним канцером забележила је знатно нижи проценат преживљавања код потхрањених пацијената са ниским ВМІ у поређењу са пацијентима нормалне тежине и ВМІ-а (141). Бројне студије показале су да гојазност повећава ризик од развоја канцера, нарочито ВМІ већи од 30. Са друге стране гојазни пацијенти са канцером су боље реаговали на терапију и имају бољу прогнозу од пацијената нормалне телесне тежине и ВМІ од 20 до 25 (142). Овај тренд забележен је и у студији која је пратила пацијенткиње са метастатским канцером дојке. Смртност је била знатно нижа у групи гојазних жена (143). Побољшање нутритивног статуса пацијенткиња које су ушле у ову студију је од изузетне важности јер даје боље прогнозе даљег тока болести.

# ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ

## 2. ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ

### 2.1 Општи циљ

Испитати потенцијалну улогу примене анти-инфламаторних омега-3 и омега-6 полинезасићених масних киселина, у трајању од 12 недеља, на побољшање нутритивног статуса, биохемијских параметара, маснокиселинског профила, редокс статуса и инфламаторног одговора, код пацијенткиња са карциномом дојке у току адјувантне хемо- и хормонске терапије у односу на плацебо.

### 2.2 Специфични циљеви

1. Испитати утицај суплементације омега-3 и омега-6 масним киселинама на побољшање нутритивног статуса (тежина тела, маса масног ткива, проценат масти индекс телесне масе, укупан садржај воде маса мишићног ткива) код пацијенткиња са карциномом дојке, у току адјувантне хемо- или хормонотерапије инхибиторима ароматазе, у односу на плацебо;
2. Испитати утицај суплементације омега-3 и омега-6 масним киселинама на биохемијске параметре (укупног холестерола, LDL-холестерола, HDL-холестерола, триглицерида, гликемије, аспартат и аланин трансфераза (AST, ALT), урее, креатинина), код пацијенткиња са карциномом дојке, у току адјувантне хемо- или хормонотерапије инхибиторима ароматазе, у односу на плацебо;
3. Испитати утицај суплементације омега-3 и омега-6 масним киселинама на маснокиселински статус плазме, код пацијенткиња са карциномом дојке, у току адјувантне хемо- или хормонотерапије инхибиторима ароматазе, у односу на плацебо;
4. Испитати утицај суплементације омега-3 и омега-6 масним киселинама на маркере оксидативног стреса (водоник пероксид ( $H_2O_2$ ), нитрити ( $NO_2^-$ ) и индекс липидне пероксидације (TBARS), као и на активност ензима антиоксидативне заштите (каталаза (CAT), супероксид дисмутаза (SOD)) и на ниво редукованог глутатиона (GSH), у току адјувантне хемо- или хормоно терапије инхибиторима ароматазе, у односу на плацебо;
5. Испитати утицај суплементације омега-3 и омега-6 масним киселинама на ниво про- и анти-инфламаторних цитокина (IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- $\alpha$ ), код пацијенткиња са карциномом дојке, у току адјувантне хемо- или хормоно терапије инхибиторима ароматазе, у односу на плацебо.

### **2.3 Хипотезе**

1. Дуготрајна примена омега-3 и омега-6 масних киселина повољно утиче на промену нутритивног статуса код пацијенткиња са карциномом дојке, у току адјувантне хемо- или хормонотерапије инхибиторима ароматазе;
2. Дуготрајна примена омега-3 и омега-6 масних киселина повољно утиче на маснокиселински профил плазме код пацијенткиња са карциномом дојке, промовишући анти-инфламаторни профил МК, у току адјувантне хемо- или хормонотерапије инхибиторима ароматазе;
3. Дуготрајна примена омега-3 и омега-6 масних киселина повољно утиче на редокс равнотежу код пацијенткиња са карциномом дојке, у току адјувантне хемо- или хормонотерапије инхибиторима ароматазе;
4. Дуготрајна примена омега-3 и омега-6 масних киселина утиче на инфламаторни одговор код пацијенткиња са карциномом дојке смањујући инфламацију, у току адјувантне хемо- или хормонотерапије инхибиторима ароматазе.

# **МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА**

### 3. МЕТОДОЛОГИЈА ИСТРАЖИВАЊА

#### 3.1 Дизајн истраживања

Студија је дизајнирана је као проспективна, двоструко слепа, рандомизирана, плацебо контролисана клиничка студија. У истраживање је било укључено 80 жена са карциномом дојке које су биле у постменопаузи или су добијале гoserелин, аналог хормона који ослобађају гонадотропин, тзв. LHRH агонист, који реверзибилно супримира оваријуме, и биле су подељене у две групе. Прва група је обухватала 40 жена са новодијагностикованим карциномом дојке и доказаним постојањем I, II или III стадијума болести, у току адјувантне хемотерапије. Другу групу испитаница чинило је 40 жена са карциномом дојке у току хормонске терапије инхибиторима ароматазе, у претходном трајању од најмање 2 године. Карцином је верификован патохистолошким и имунохистохемијским налазима који су урађени на ВМА.

Све испитанице у групи хемотерапије су добијале адјувантну хемотерапију (3-4 недеље након оперативног лечења) по АС протоколу (доксорубицин 600 mg/m<sup>2</sup> и циклофосфамид 600 mg/m<sup>2</sup> интравенски) у тронедељним циклусима. Испитанице у групи хормонотерапије узимале су ИА најмање током две године од претходне операције и завршене адјувантне хемотерапије.

Обе групе испитаница, методом случајног одабира, биле су подељене у две подгрупе од којих је једна, њих 20, била подвргнута суплементацији дијететским суплементом омега-3 (2 гел капсуле рибљег уља која садрже по 500 mg EPA+DHA) и омега-6 (2 гел капсуле уља жутог ноћурка од по 117 mg GLA) масних киселина, у трајању од 12 недеља, уз стандарни дијетални режим исхране. Друга подгрупа, коју је чинило 20 пацијенткиња, узимала је плацебо кога су чиниле капсуле минералног уља. Интервенција суплементима у групи пацијенткиња са новодијагностикованим карциномом дојке почела је упоредо са почетком хемотерапије, док је код пацијенткиња које су биле на терапији ИА интервенција суплементима почела 2 године након почетка терапије са ИА и такође трајала 12 недеља.

Пацијенткиње су регрутоване у Војномедицинској академији у Кабинету за хематологију, уз писани, информисани и добровољни пристанак. Студија је изведена у ВМА, у Институту за медицинска истраживања у групи за Нутритивну биохемију и дијетологију у Београду, и на Медицинском факултету у Крагујевцу, у периоду од јануара 2019. до јула 2021. године.

Студија је одобрена од стране Етичког комитета Војномедицинске академије у Београду у складу са свим релевантним етичким принципима (Добра клиничка пракса и ICH смернице), и регистрована на сајту U.S. National Library of Medicine *ClinicalTrials.gov* као Клиничка интервентна студија под бројем NCT03516253.

### 3.2 Протокол истраживања

*Критеријуми за укључење у студију подразумевали су:* период постменопаузе, старост 45-70 година, примена адјувантне хемотерапије или адјувантне хормонотерапије инхибиторима ароматазе код SR (*engl. steroid hormone*) позитивних и HER-2 негативних пацијенткиња најмање 2 године по завршетку хемотерапије.

*Критеријуми за искључење подразумевали су:* метастатска или локално унапредовала болест, пацијенткиње са SR негативним или HER-2 позитивним карциномима, претходни мождани или срчани удар, присуство значајног неуролошког дефицита и поремећаја свести пацијенткиња, деменција, присуство других малигну обольења, клиничка стања са лошом прогнозом, дијабетес, хепатитис, болести штитне жлезде, конзумирање статина, рибљег уља или других суплемената који утичу на метаболизам липида и масних киселина током последња три месеца, алергија на састојке дијететског препарата као и стања пацијента која би могла да утичу на пристајање и информисаност пацијента.

У складу са дизајном студије, испитанице су биле подељене у 4 подгрупе:

1. Група испитаница која је конзумирала 1000 mg EPA + DHA и 234 mg GLA у току адјувантне хемотерапије карцинома дојке, свакодневно током три месеца,
2. Плацебо група испитаница у току адјувантне хемотерапије карцинома дојке
3. Група испитаница која је конзумирала 1000 mg EPA + DHA и 234 mg GLA у току адјувантне хормонотерапије инхибиторима ароматазе, свакодневно током три месеца.
4. Плацебо група испитаница у току адјувантне хормонотерапије инхибиторима ароматазе карцинома дојке

Студија је подразумевала проспективно праћење испитаница током 12 недеља примене дијететског суплемента или плацеба.

### 3.3 Хистопатолошка анализа узорака

У зависности од врсте добијеног оперативног материјала вршила се одговарајућа стандардна протоколарна обрада ткива са макроскопским описом и узорковањем ради одређивања стадијума болести (TNM stage 8th Edition) и процене адекватности хируршке интервенције. Узорци ткива су фиксирани у формалину и укалупљени у парафинске калупе (formalin fixed paraffin embedded – FFPE). Из репрезентативних исечака туморског ткива одређивани су прогностички и предиктивни биомаркери имунохистохемијском методом. Одређиван је статус хормонских рецептора (естрогена и прогестерона, (ER и PGR)), HER2 статус и Ki67 пролиферативни индекс, уз употребу RTU (ready to use) примарних антитела и FLEX система (Agilent, USA) за визуелизацију који користи DAB као хромоген. Статус стероидних хормонских рецептора је одређиван семиквантитативним Allred skor системом, а HER2 статус стандардним scoring системом.

### 3.4 Процена нутритивног статуса

Нутритивни статус тј. степен ухрањености пацијенткиња укључених у студију, процењивао се кроз индекс телесне масе (*engl.* Body mass index (BMI) који представља количник телесне масе изражене у килограмима и квадрата висине у метрима:  $BMI = \text{težina (kg)} / (\text{visina (m)})^2$ ). Антропометријски параметри: телесна маса, маса безмасног ткива (*engl.* Free fat mass), маса масног ткива (*engl.* Body fat mass (BFM)), маса мишићног ткива (*engl.* Skeleton muscle mass (SMM)), укупан садржај воде (*engl.* Total body water (TBW)), као и количина воде у екстрацелуларном (*engl.* Extracellular water (ECW)) и интрацелуларном простору (*engl.* Intracellular water (ICW)), изражени у килограмима, и површина висцералних масти изражена у  $\text{cm}^2$ , мерени су методом анализе биоелектричне импеданце на апарату InBody 720. Мерење висине тела, изражено у  $\text{cm}$ , одређивано је стадиометром (Perspective Enterprises, Kalamazoo, MI) са прецизношћу од 1 mm, а одређиван је и однос кук-струк који су мерени сантиметром (*engl.* waist-hip ratio (WHR)).

### 3.5 Биохемијске анализе

Крв је узоркована ујутру између 7 и 9 сати, након дванаесточасовног гладовања, пре почетка и након завршетка суплементационог периода. Серум је изолован спонтаном коагулацијом на собној температури и центрифугирањем 10 минута на 1860 x g обртаја у Еппендорф 5804 центрифуги. Биохемијске анализе у серуму урађене су одмах по одвајању истог. Маснокиселински профил у укупним липидима, као и концентрација маркера инфламације одређивани су у плазми, пре почетка и након суплементације, у свим испитиваним групама. Осим биохемијских маркера одређивани су и хематолошки параметри и седиментација еритроцита, код свих испитаница.

Плазма је одвојена центрифугирањем пуне крви са EDTA као антикоагулансом, 10 мин на 2880 x g и замрзнута у порцијама од 0.5 ml на  $-80^\circ\text{C}$ . Из узорака плазме одређивана је концентрација слободних радикала и степен липидне пероксидације.

Након одвајања плазме, еритроцити су три пута испрани физиолошким раствором (0.9 % NaCl), подељени у мање запремине и до анализе чувани на  $-80^\circ\text{C}$ . Активност ензима антиоксидативне заштите одређивани су у еритроцитима према претходно описаном протоколу.

### 3.6 Одређивање биохемијских и хематолошких параметара

Биохемијске анализе (триглицериди, укупни холестерол, HDL-холестерол (*engl.* High density lipoprotein), LDL-холестерол (*engl.* Low density lipoprotein), глукоза, уреа, креатинин, трансминазе) урађене су на биохемијском анализатору Advia 1800, Dimension Max, коришћењем лабораторијских комерцијалних китова (SIEMENS) према упутству произвођача. Комплетна крвна слика је одрађена аутоматски на хематолошком анализатору Advia120, Advia2120, Sapphire.

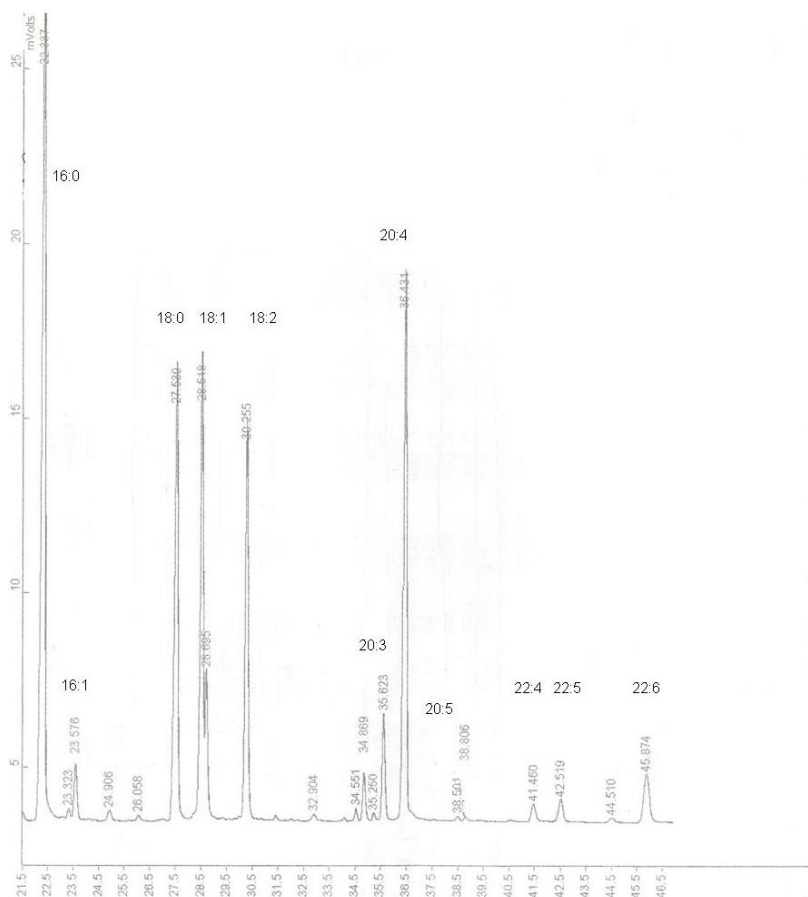


### 3.7 Одређивање профила масних киселина у укупним липидима

Анализа маснокиселинског профила укупних липида у серуму вршена је гасно-течном хроматографијом на апарату Shimadzu 2014, Кјото, Јапан и подразумевала је процес директне трансестерификације, по методи Glaser-а и сарадника (144) који је модификован у мањој мери. Укратко, 100 $\mu$ l плазме додато је у 1.5ml раствора за метилацију који садржи 3N HCl у метанолу и 50 mg butilhidroksitoluena (BHT) тј. 2, 6-bis (1, 1-dimetiletil)-4-metilfenola као антиоксиданс, и инкубирано на 85°C у трајању од 60 минута. Након тога, у реакциону смешу додато је 1.5ml хексана, и смеша је центрифугирана 10 минута на 3000 x g обртаја. Потом је, горњи хексански слој упарен до сува и чуван на -20°C до анализе.

### 3.8 Анализа масних киселина гасно-течном хроматографијом

Добијени метил естри масних киселина анализирани су гасно-течном хроматографијом (*engl.* Gas liquid chromatography-GLC) на апарату SHIMADZU 2014, Kyoto, Japan. Хроматограф је био опремљен капиларном колоном Rtx 2330, RESTEK, USA, чија је дужина 60 m, пречник 0.25 mm ID а дебљина филма стационарне фазе 0.20  $\mu$ m. Као носећи гас коришћен је хелијум протока 5 ml/min, док је проток ваздуха био 320 ml/min, а водоника 30 ml/min. Температура колоне на старту била је 140°C и подизана је до 190°C, брзином од 3°C/минуто, и на тој температури колона је одржавана у наредних 20 минута. Температура детектора била је 240°C, а ињектора 220°C. Узорци припремљених метил-естара растворени су у 10  $\mu$ l хексана, а од те запремине у колону је помоћу аутоињектора убачен 1  $\mu$ l. Метил естри масних киселина у добијеним хроматограмима упоређивани су са метил естрима комерцијалног стандарда масних киселина PUFA-2 standard (Supelco, Inc., Belleforte, Pa., USA), чиме је идентификовано 20 различитих МК присутних у хуманом серуму. Резултати МК изражени су у процентима од укупно раздвојених масних киселина. Пример GLC хроматограма масних киселина фосфолипида серума (Слика 5).



Слика 5. GLC хроматограм масних киселина у укупним липидима серума

### 3.9 Одређивање нивоа липидне пероксидације у плазми

Ниво липидне пероксидације у плазми одређиван је идиректно у реакцији липидних пероксида (малондиалдехида (MDA) и осталих TBARS (*engl.* Tiobarbituric acid reactive substances)) са тиобарбитурном киселином (ТВА) у киселој средини. Том приликом настаје комплекс ТВА-MDA, чија се апсорбанца мери на таласној дужини од 550nm. Прецизније, у 0.5ml плазме додат је 1ml 0.6%ТВА и смеша је инкубирана 15 минута на 100°C. Након тога, епрувете су нагло охлађене на леду, а затим центрифугиране 10 минута на 1000 x g. Концентрација TBARS је одређивана у супернатанту, а као слепа проба коришћена је ТСА-ТВА-НСl. Моларни апсорптивни коефицијент за MDA је  $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ , а ниво TBARS изражава се у nmol/l.

### 3.10 Одређивање концентрације водоник пероксида у плазми

Одређивање концентрације водоник пероксида ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) вршено је по методи Pick и Keisari (145) која подразумева оксидацију фенолсулфонфталеина водоник-пероксидом из плазме, у присуству пероксидазе. Наиме, у 0.2 ml плазме додато је 0.8 ml раствора фенол црвеног (*engl.* PhenolRedSolution – PRS) који садржи 140 mM NaCl, 10 mM фосфатног пуфера pH=7, 5.5 mM глукозе и 0.28 mM фенол-црвеног. Након додавања 10

μl пероксидазе узорци су инкубирани 10 минута на собној температури. Додатком 1N NaOH реакција је заустављена и апсорбанца оксидованог фенол црвеног мерена је на 610 nm. Концентрација H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> одређивана је на основу стандардне криве за H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и изражена у pmol/ml плазме.

### 3.11 Одређивање концентрације нитрита у плазми

Концентрација нитрита у плазми одређивана је Грисовим реагенсом (146). Укратко, у 0.2 ml плазме је додато 0.1ml 3N PCA (*engl.* Perchloride acid) и 0.4ml 20mM EDTA(*engl.* ethylenediaminetetraacetic acid). Реакциона смеша остављена је на леду 15 минута, а потом су узорци центрифугирани 15 минута на 3825 x g. Након тога супернатант је одливен, а талог је ресуспендован у 2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до постизања pH=7.4. Затим је у 100μl супернатанта додато 250 μl Грисовог реагенса (0.1% раствора нафтил-етилендиамин-дихидрохлорида у дестилованој води и 1 % раствор сулфаниламида у 5% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) и смеша инкубирана 10 минута на собној температури. Концентрација ослобођених нитрита одређивана је спектрофотометријски на таласној дужини од 550nm.

### 3.12 Одређивање активности супероксид-дисмутазе

Активност супероксид-дисмутазе одређивана је адреналинском методом по методи Beutler и сарадника (147). У 100μl лизата додато је 1 ml карбонатног пуфера (0.05 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> + 10<sup>-4</sup>M EDTA, pH=10.2) и 100 μl адреналина. Додати адреналин се аутооксидује у адренохром, а SOD из узорка има задатак да уклони O<sub>2</sub><sup>-</sup> и тако инхибира ову реакцију. Смеђење брзине аутооксидације адреналина мери се на спектрофотометру, на таласној дужини од 470nm. Јединица активности SOD представља ону количину ензима која доводи до 50% инхибиције аутооксидације адреналина у линеарном делу промене апсорбанце у минути, и изражава се у јединицама на грам хемоглобина (U/gHb).

### 3.13 Одређивање активности каталазе

Активност каталазе одређивана је по методи Aebi и сарадника (148). У 50 μl узорка, који је припремљен тако што је у 50 хемолизата додато 50 μl 95% етанола и 5 ml воде, додато је 50 μl 1M Tris пуфера pH =8 и 1 ml 10 mM раствора водоник-пероксида. Водоник-пероксид на таласној дужини од 230 nm има максимум апсорпције који се мења током разградње каталазом из узорка. Пад апсорбанце прати се сваких 30 секунди, током 3 минута, на спектрофотометру. Активност каталазе израчунава се помоћу формуле:

$$\text{CAT} = \frac{100 \times R \times \Delta A}{\text{Hb} \times V \times 0.071}$$

$$\text{Hb} \times V \times 0.071$$

и изражена као U/gHb

ΔA - средња вредност промене апсорбанце у минути

R - фактор разблажења (101);

Hb - количина хемоглобина (u g/100 ml lizata);

V - запремина узорка (u ml);

0.071 - милимоларни апсорптивни коефицијент водоник пероксида

### 3.14 Одређивање концентрације редукованог глутатиона (GSH)

Концентрација укупног GSH у испитиваним узорцима одређивана по методи Beutler-а и сарадника (149). Метода је заснована на окидацији редукованог глутатион GSH у присуству 5,5'-ditiobis (2-nitrobenzoevanakiselina) (DTNB) до GSSG уз настанак 2-nitro-5-tiobenzoeveкиселине (TNB). У 100  $\mu$ L узорака додато је 0.7 mL 0.3 mM NADPH, 0.1 mL 6 mM DTNB, H<sub>2</sub>O до 1 mL реакционе смеше и 5  $\mu$ L ензима глутатион редуктазе (GR). GR редукује GSSG у GSH уз окидацију NADPH. На таласној дужини од 412 nm прати се стопа формирања TNB тј. повећање апсорбанце на сваких 30 секунди у току 3 минута. Концентрација укупног GSH изражена је у јединицама по граму хемоглобина (U/gHb).

### 3.15 Одређивање концентрације цитокина (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8 и IL-10)

За одређивање концентрације про- и анти-инфламаторних цитокина коришћени су комерцијални ELISA (*engl.* Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) китови (R&D System, Minneapolis, MN) према упутствима произвођача. Укратко, у плоче које су прекривене примарним антителима, додато је 50  $\mu$ l серума и плоче инкубиране 2 сата на 37 °C, током којих се антигени из узорка вежу за примарно антитело које је на плочи. Након тога, додато је секундарно антитело које гради комплекс са антигеном из узорка везаним за примарно антитело. После испирања плоча, антигени везани за чврсту фазу детектовани су одређеним супстанцама а апсорбанце се мере спектрофотометријски на таласној дужини која је предвиђена од стране произвођача кита.

### 3.16 Статистичка обрада података

Сви резултати приказани су табеларно и графички уз коришћење програма *GraphPad Prism 8*. За статистичку обраду резултата коришћен је статистички програм *SPSS 22.0*. За проверу дистрибуције варијабли коришћен је Шапиро-Вилков тест. За опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, користиле су се методе дескриптивне статистике (средња вредност, медијана, стандардна девијација, учесталост, интерквartilни опсег). За поређење варијабли у односу на групу и третман коришћени су Студентов т-тест, Ман Витнијев У тест, Вилкоксонов тест и спарени Студентов т тест. Поређења вредности на крају студије у односу на базалне вредности рађене су двофакторском анализом варијансе за поновљена мерења (2way RM-ANOVA) уз одговарајући *post-hoc* тест, уз факторе време и третман и анализом ANCOVA где су коваријанса базалне вредности. Значајност је прихваћена за вредности  $p < 0,05$ .

# РЕЗУЛТАТИ

## 4. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1 Стадијум карцинома дојке учесница у студији

У студију је укључено 40 пацијенткиња са новодијагностикованим карциномом дојке које су методом случајног одабира биле подељене у 2 групе од којих је **интервентна група** била је подвргнута суплементацији дијететским суплементом омега-3 и омега-6 масних киселина (2 гел капсуле рибљег уља која садрже по 500 mg ЕРА+DHA и 2 гел капсуле уља жутог ноћурка које садрже по 117 mg GLA), у трајању од 12 недеља, уз стандарни дијетарни режим и лечење које је подразумевало операцију и адјувантну хемотерапију. Суплементација је почела упоредо са почетком хемотерапије. Друга, **плацебо група**, добијала је 5g инкапсулираног минералног уља које визуелно изгледају исто као капсуле које је добијала интервентна група. Стадијуми болести одређени су према ТНМ класификацији. Од укупног броја пацијенткиња са новодијагностикованим карциномом дојке које су завршиле студију, код 13 пацијенткиња дијагностикован је IIa стадијум болести, код 12 IIb и код пацијенткиња 5 стадијум IIIa (слика 6). Од 40 регрутованих пацијенткиња, 11 пацијенткиња је искључено из студије због неадекватног индекса телесне масе, година, новодијагностиковне болести штитне жлезде или прекида терапије.



Слика 6. Заступљеност различитих стадијума болести (IIa, IIb и IIIa) код пацијенткиња са новодијагностикованим карциномом дојке

Група пацијенткиња које су на терапији инхибиторима ароматаза такође је методом случајног одабира била подељена у 2 групе од којих је **интервентна група** била подвргнута суплементацији дијететским суплементом омега-3 и омега-6 масних киселина (2 гел капсуле рибљег уља која садрже по 500 mg ЕРА+DHA и 2 гел капсуле уља жутог ноћурка које садрже по 117 mg GLA), у трајању од 12 недеља, уз стандарни дијетарни режим и лечење. Суплементација је почела 2-2,5 године након почетка терапије ИА. Друга, **плацебо група**, добијала је 5g инкапсулираног минералног уља које визуелно изгледају исто као капсуле које је добијала интервентна група. У групи испитаница које су на терапији инхибиторима ароматаза које су завршиле студију, код 7 пацијенткиња дијагностикован је I стадијум болести, код 9 IIa, код 11 IIb и код 4 пацијенткиње стадијум IIIa (слика 7). Од укупног броја укључених пацијенткиња, 9

пацијенткиња није завршило студију због неадекватног индекса телесне масе, година, новодијагностиковне болести штитне жлезде или прекида терапије.



Слика 7. Заступљеност различитих стадијума болести (I, IIa, IIb и IIIa) код пацијенткиња на терапији инхибиторима ароматазе.

## 4.2 Антропометријски, хематолошки и биохемијски параметри учесница студије

### 4.2.1 Антропометријске карактеристике испитаница

Антропометријске карактеристике постменопаузалних жена са карциномом дојке на хемотерапији приказане су у Табели 5. Добијени резултати су показали да није дошло до промене у антропометријским параметрима у испитиваним групама, пре и после интервентног периода. Наиме, ни хемотерапија, ни суплементација рибљим уљем и уљем жутог ноћурка нису довеле до промене антропометријских параметара код жена са новооткривеним карциномом дојке у прва три месеца лечења.

Табела 5. Антропометријске карактеристике жена са карциномом дојке на адјувантној хемотерапији, пре и након суплементације

Антропометријски параметри	Интервентна група-почетак (N=14)	Интервентна група-крај (N=14)	Плацебо група-почетак (N=15)	Плацебо група-крај (N=15)	p
Животно доба (године)	54.43±11.94		60.70±12.99		
Телесна маса (kg)	69.47±8.66	69.94±8.69	74.39±11.29	74.05±10.90	
Телесна висина (cm)	161.86±6.31		163.45±7.40		
Индекс телесне масе (BMI (kg/m <sup>2</sup> ))	26.78±5.01	26.96±5.03	26.45±8.34	26.35±8.31	
Површина висцералних масти (cm <sup>2</sup> )	106.5±30.71	105.93±31.42	119.71±37.33	118.16±35.95	
FFM (kg)	44.2±4.19	45.52±2.50	47.32±5.92	48.38±6.69	
TBW (kg)	32.41±2.81	32.71±2.66	34.85±4.36	35.21±4.27	
ICW (kg)	19.98±1.91	20.50±1.17	21.32±2.70	21.53±2.66	
ECW (kg)	12.50±1.17	13.00±0.66	13.53±1.71	13.68±1.67	
WHR	0.93±0.09	0.95±0.08	0.99±0.08	0.99±0.08	
SMM (kg)	24.05±2.50	24.75±1.53	25.80±3.53	26.09±3.49	
BFM (kg)	26.37±10.00	23.23±8.79	28.82±10.97	28.19±10.94	
Минерали (kg)	3.05±0.32	3.15±0.22	3.14±0.22	3.26±0.46	

FFM (Free fat mass)-маса безмасног ткива, TBW (Total body water)-количина воде, ICW (intracellular water)-количина воде у интрацелуларном простору, ECW (extracellular water)-количина воде у интрацелуларном простору, WHR (waist-hip ratio)-однос кук-струк, SMM (Skeleton muscle mass)-мишићна маса, BFM (Body fat mass)-количина масти. Вредности су представљене као средња вредност ± стандардна девијација.

Антропометријске карактеристике постменопаузалних жена са карциномом дојке које су на терапији инхибиторима ароматаза приказане су у Табели 6. Суплементација омега-3 и омега-6 МК довела је до значајног ( $p<0.05$ ) повећања висцералних масти на крају студије код жена на терапији ИА. Са друге стране, значајно смањење висцералних масти и значајно повећање ( $p<0.05$ ) процента воде и масе минерала, показано је у плацебо групи на крају студије. Што се тиче разлика међу групама значајно ( $p<0.001$ ) веће висцералне масти имала је интервентна група у односу на плацебо групу, на крају студије.



Табела 6. Антропометријске карактеристике жена са карциномом дојке на терапији инхибиторима ароматаза, пре и након суплементације

Антропометријски параметри	Интервентна група-почетак (N=15)	Интервентна група-крај (N=15)	Плацебо група-почетак (N=16)	Плацебо група-крај (N=16)	p
Животно доба (године)	62.35±6.52		56.54±11.81		
Телесна маса (kg)	70.36±8.64	70.65±8.84	70.99±16.34	70.56±16.75	
Телесна висина (cm)	159.9±5.54		163.42±5.05		
Индекс телесне масе (BMI (kg/m <sup>2</sup> ))	28.9±2.85	27.77±2.92	27.51±6.43	26.89±6.35	
Површина висцералних масти (cm <sup>2</sup> )	115.70±24.69	120.4±24.40*	116.44±25.44	113.84±25.10*	0.001
FFM (kg)	42.27±3.72	42.82±3.17	45.80±6.13	47.22±7.42	
TBW (kg)	31.13±3.00	31.03±2.79	33.17±4.52	33.88±5.38*	
ICW (kg)	19.00±1.67	19.26±1.42	20.41±2.82	21.19±3.37	
ECW (kg)	12.15±1.05	12.32±0.88	13.07±1.83	13.59±2.34	
WHR	0.97±0.06	0.99±0.07	0.99±0.11	0.98±0.11	
SMM (kg)	22.77±2.18	23.12±1.87	24.62±3.68	25.63±4.39	
BFM (kg)	29.18±7.00	29.22±6.90	29.98±15.03	28.32±13.92	
Минерали kg	2.94±0.32	2.88±0.27	3.13±0.43	3.18±0.52*	

FFM (Free fat mass)-маса безмасног ткива, TBW (Total body water)-количина воде, ICW (intracellular water)-количина воде у интрацелуларном простору, ECW (extracellular water)-количина воде у интрацелуларном простору, WHR (waist-hip ratio)-однос кук-струк, SMM (Skeleton muscle mass)-мишићна маса, BFM (Body fat mass)-количина масти. \*представља статистички значајну разлику (\*p<0.05) у односу на почетак студије за исту групу.

#### 4.2.2 Крвна слика и седиментација учесница студије

Крвна слика и седиментација свих учесница студије, пре и након суплементације одређиване су одмах након вађења крви а резултати су представљени у табелама 7 и 8. Добијени резултати су показали да се број леукоцита (LE) и еритроцита (ER), као и ниво хемоглобина (Hb) значајно смањују током хемотерапије у обе испитиване групе, као и да суплементација МК не утиче на параметре крвне слике, односно није било разлика између интервентне и плацебо групе на крају студије, што указује да су све добијене промене последица хемотерапије.

Табела 7. Вредности крвне слике жена са карциномом дојке на адјувантној хемотерапији, пре и након суплементације

Крвна слика	Интервентна група-почетак (N=14)	Интервентна група-крај (N=14)	Плацебо група-почетак (N=15)	Плацебо група-крај (N=15)
Le ( $\times 10^9/L$ )	5.70 $\pm$ 2.03	3.31 $\pm$ 1.41***	6.11 $\pm$ 1.49	4.38 $\pm$ 1.53**
Er ( $\times 10^{12}/L$ )	4.34 $\pm$ 0.44	4.02 $\pm$ 0.55*	4.64 $\pm$ 0.33	4.26 $\pm$ 0.32**
Hb (g/L)	130.00 $\pm$ 12.28	119.92 $\pm$ 15.47**	138.06 $\pm$ 10.43	127.12 $\pm$ 8.49**
Plt ( $\times 10^9/L$ )	243.38 $\pm$ 71.71	310.15 $\pm$ 150.90	257.00 $\pm$ 54.61	272.38 $\pm$ 106.36

Вредности су представљене као средња вредност  $\pm$  стандардна девијација. \*представља статистички значајну разлику (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ ) у односу на почетак студије за исту групу.

Резултати приказани у табели 8 показују да код жена које су на терапији инхибиторима ароматаза није било значајних промена у крвној слици током студије. Ни у овој групи пацијенткиња омега-3 и омега-6 МК нису утицале на параметре крвне слике.

Табела 8. Вредности крвне слике жена са карциномом дојке на терапији инхибиторима ароматаза, пре и након суплементације

Крвна слика	Интервентна група-почетак (N=15)	Интервентна група-крај (N=15)	Плацебо група-почетак (N=16)	Плацебо група-крај (N=16)	p
Le ( $\times 10^9/L$ )	5.47 $\pm$ 1.60	5.57 $\pm$ 1.61	5.67 $\pm$ 1.48	5.40 $\pm$ 1.24	
Er ( $\times 10^{12}/L$ )	4.56 $\pm$ 0.28	4.65 $\pm$ 0.31	4.52 $\pm$ 0.41	4.53 $\pm$ 0.40	
Hb (g/L)	136.79 $\pm$ 8.31	138.07 $\pm$ 8.11	131.14 $\pm$ 8.58	132.56 $\pm$ 10.71	
Plt ( $\times 10^9/L$ )	217.14 $\pm$ 35.72	227.13 $\pm$ 49.00	245.93 $\pm$ 72.09	228.06 $\pm$ 53.81	

Вредности су представљене као средња вредност  $\pm$  стандардна девијација.

### 4.2.3 Биохемијски параметри учесница студије

Биохемијски параметри учесница студије одређивани су непосредно након вађења крви, пре и након суплементационог периода. Резултати приказани у табели 9 показују да је суплементација омега-3 и омега-6 МК одржала ниво глукозе константним у интервентној групи, будући да је у плацебо групи дошло до значајног повећања глукозе ( $p < 0.05$ ) код жена са карциномом дојке на хемотерапији. Остали биохемијски параметри нису се мењали током интервенције омега-3 и омега-6 МК. Осим тога, није било значајних разлика између интервентне и плацебо групе на крају интервентног периода.

Табела 9. Вредности биохемијских параметара жена са карциномом дојке на хемотерапији, пре и након суплементације

Биохемијски параметри	Интервентна група-почетак (N=14)	Интервентна група-крај (N=14)	Плацебо група-почетак (N=15)	Плацебо група-крај (N=15)	p
Глукоза (mmol/l)	5.07±0.75	5.44±0.82	5.62±0.51	5.96±0.57*	
Триглицериди (mmol/l)	1.39±0.65	1.28±0.49	1.45±0.55	1.71±1.10	
Холестерол (mmol/l)	5.47±0.91	6.25±2.78	5.65±1.20	5.80±1.36	
HDL-холестерол (mmol/l)	1.44±0.26	1.41±0.29	1.57±0.33	1.50±0.23	
LDL-холестерол (mmol/l)	3.53±0.90	4.28±2.62	3.42±1.09	3.58±1.33	
Уреа (mmol/l)	4.71±2.01	4.42±1.47	5.09±1.77	4.93±1.13	
Креатинин (mmol/l)	67.64±8.30	69.29±13.21	65.88±11.71	64.65±9.89	
ALT (U/l)	16.92±2.75	22.14±11.39	23.24±10.08	23.59±14.81	
AST (U/l)	18.52±4.49	24.14±10.35	22.18±7.63	21.76±7.20	

Вредности су представљене као средња вредност ± стандардна девијација. \*представља статистички значајну разлику ( $*p < 0.05$ ) у односу на почетак студије за исту групу.

У табели 10 приказани су вредности биохемијских параметара код жена на терапији инхибиторима ароматазе пре и након дванаестонедељне суплементације рибљим уљем и уљем жутог ноћурка. Резултати су показали да је суплементација довела до благог повећања глукозе ( $p < 0.05$ ) у интервентној групи, али су вредности и даље у оквиру референтних, док у плацебо групи није било значајних промена током студије. Слично групи пацијенткиња са на хемотерапији, ни у групи пацијенткиња које су на терапији ИА није било значајних разлика у биохемијским параметрима између група на крају интервентног периода.

Табела 10. Вредности биохемијских параметара жена са карциномом дојке на терапији инхибиторима ароматаза, на почетку и на крају студије

Биохемијски параметри	Интервентна група-почетак (N=15)	Интервентна група-крај (N=15)	Плацебо група-почетак (N=16)	Плацебо група-крај(N=16)	P
Глукоза (mmol/l)	5.72±0.43	5.92±0.46*	5.30±0.55	5.58±0.69	
Триглицериди (mmol/l)	1.66±0.99	1.62±0.86	1.21±0.65	1.19±0.70	
Холестерол (mmol/l)	6.00±0.78	6.12±0.80	5.23±0.45	5.23±1.14	
HDL-холестерол (mmol/l)	1.71±0.45	1.70±0.41	1.80±0.35	1.72±0.32	
LDL-холестерол (mmol/l)	3.42±0.81	3.54±0.79	2.94±0.32	2.97±0.90	
Уреа (mmol/l)	5.41±1.36	5.84±1.52	5.40±1.51	5.44±1.63	
Креатинин (mmol/l)	61.54±7.20	59.13±7.00	62.63±7.48	65.69±8.57	
ALT (U/l)	18.60±4.39	20.93±8.21	18.28±9.39	21.00±6.81	
AST (U/l)	23.40±7.16	22.27±3.65	22.81±5.02	21.00±4.94	

Вредности су представљене као средња вредност ± стандардна девијација. \*представља статистички значајну разлику (\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001) у односу на почетак студије за исту групу

### 4.3. Маснокиселински профил липида плазме и процена активности елонгаза и десатураза у плазми учесница студије

#### 4.3.1 Анализа маснокиселинског профила учесница студије

Маснокиселински профил укупних липида плазме жена на адјувантој хемотерапији, пре и након суплементације, приказан је у табели 11. Суплементација омега-3 и омега-6 МК довела је до значајног повећања (p< 0.05, p< 0.01, p< 0.001), нивоа DPA (22:5 n-3), DHA (22:6 n-3), укупних n-3 полинезасићених МК (PUFA), као и нивоа 18:1n-7 и 22:4n-6, док је однос n-6/n-3 PUFA био значајно нижи (p<0.01) у интервентној групи, након 12 недеља суплементације. Са друге стране у плацебо групи дошло је до значајног повећања 20:3n-6 (p<0.05), након 3 циклуса хемотерапије. Што се тиче разлика између група, наша студија је показала да је ниво 16:1n-7 и 18:1n-9 био значајно нижи у интервентној групи и односу на плацебо, на крају студије. Осим тога, било је разлика у нивоима n-3 и n-6 PUFA између група након третмана. Тако су нивои DPA, DHA, n-3 PUFA и укупних PUFA били су значајно виши, док је ниво 20:3n-6 и однос n-6/n-3PUFA био значајно нижи у интервентној групи у односу на плацебо групу, на крају студије.

Табела 11. Маснокиселински профил укупних липида плазме жена са карциномом дојке на адјувантној хемотерапији, пре и након интервентног периода

Масне киселине (%)	Интервентна група-почетак (N=14)	Интервентна група-крај (N=14)	Плацебо група-почетак (N=15)	Плацебо група-крај (N=15)	p
16:0	27.00±2.09	26.97±2.04	27.41±1.74	27.50±1.23	
18:0	12.50±0.81	12.66±0.92	12.89±1.45	12.72±1.10	
SFA	39.50±2.17	39.63±2.22	40.30±1.48	40.22±1.44	
16:1 n-7	1.09±0.42	0.97±0.32	1.34±0.36	1.53±0.57	0.017
18:1 n-9	12.21±1.36	11.85±1.47	13.36±2.40	13.44±2.21	0.019
18:1 n-7	1.42±0.37	1.84±0.35*	1.79±0.45	1.74±0.39	
MUFA	14.72±1.77	14.66±1.58	16.48±2.87	16.71±2.81	
18:3 n-3	0.28±0.25	0.21±0.11	0.28±0.14	0.23±0.11	
20:5 n-3	0.52±0.42	0.77±0.49	0.56±0.50	0.49±0.49	
22:5 n-3	0.48±0.19	0.66±0.22**	0.46±0.15	0.48±0.11	0.003
22:6 n-3	2.66±0.80	3.55±0.82***	2.82±0.93	2.67±0.79	0.002
n-3	3.68±1.08	5.10±1.32***	3.69±0.83	3.78±1.15	0.011
18:2 n-6	27.61±4.78	26.08±3.33	23.71±3.38	23.35±3.83	
18:3 n-6	0.54±0.16	0.54±0.16	0.57±0.16	0.58±0.20	
20:3 n-6	3.55±0.73	3.40±0.69	3.50±1.13	3.95±0.73*	0.008
20:4 n-6	9.74±1.92	9.66±2.95	10.72±3.24	10.73±2.61	
22:4 n-6	0.40±0.20	0.89±0.64**	0.62±0.50	0.58±0.19	
n-6	41.84±2.99	40.52±2.91	39.36±2.06	39.61±2.60	
PUFA	45.78±2.48	45.71±2.14	43.56±2.52	43.50±2.70	0.050
n-6/n-3	12.60±4.71	8.50±2.18**	10.81±3.47	10.96±3.21	0.020

Вредности су представљене као средња вредност ± стандардна девијација. \*представља статистички значајну разлику (\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001) у односу на почетак студије за исту групу. P вредности представљају статистички значајну разлику између интервентне и плацебо групе након третмана.

Слично групи пацијенткиња са карциномом дојке на хемотерапији, у групи пацијенткиња које су биле на терапији инхибиторима ароматазе, МК профил укупних липида плазме значајно се разликовао у нивоима 18:1n-7, ЕРА, ДРА, ДНА, укупних n-3PUFA и укупних PUFA, које су биле значајно више ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.05$ ), и нивоима 16:0, n-6PUFA ( $p < 0.05$ ) и односа n-6/n-3PUFA које је био значајно нижи ( $p < 0.001$ ) у интервентној групи, након суплементације (табела 12). Са друге стране у плацебо групи дошло је до пораста нивоа 18:0 и 20:3n-6 ( $p < 0.05$ ) и смањења нивоа 18:1n-9 ( $p < 0.01$ ), на крају студије. Разлике између група подразумевале су значајно нижи ниво 16:0, SFA и однос n-6/n-3 и значајно више нивое ЕРА, ДРА, ДНА, и укупних n-3PUFA у интервентној групи у односу на плацебо групу, на крају студије.

Табела 12. Маснокиселински профил укупних липида плазме жена са карциномом дојке на терапији инхибиторима ароматаза, пре и након интервентног периода

Масне киселине (%)	Интервентна група-почетак (N=15)	Интервентна група-крај (N=15)	Плацебо група-почетак (N=16)	Плацебо група-крај (N=16)	p
16:0	27.64±1.76	26.88±1.23*	27.40±1.29	27.86±1.27	0.010
18:0	13.02±1.63	12.91±1.04	12.09±0.98	12.84±1.20*	
SFA	40.66±1.84	39.79±1.19	39.49±1.32	40.70±1.61*	0.045
16:1 n-7	1.15±0.53	0.96±0.46	1.26±0.50	1.16±0.45	
18:1 n-9	12.42±1.32	11.96±1.34	13.31±2.63	12.11±2.34**	
18:1 n-7	1.50±0.30	1.88±0.37**	1.58±0.35	1.69±0.41	
MUFA	15.07±1.70	14.80±1.54	16.15±3.03	14.96±2.56	
18:3 n-3	0.20±0.11	0.21±0.09	0.29±0.20	0.21±0.09	
20:5 n-3	0.37±0.28	1.02±0.43***	0.56±0.22	0.49±0.46	0.001
22:5 n-3	0.40±0.12	0.69±0.14***	0.43±0.11	0.52±0.17	0.001
22:6 n-3	2.17±0.57	3.55±0.64***	2.59±0.75	2.93±0.76	0.000
n-3	3.14±0.91	5.47±0.99***	3.36±0.63	3.67±0.51	0.000
18:2 n-6	25.49±2.94	24.81±2.68	25.04±3.60	23.96±3.84	
18:3 n-6	0.52±0.30	0.52±0.23	0.58±0.19	0.64±0.22	
20:3 n-6	3.66±1.21	3.86±0.78	3.53±0.48	4.03±0.92*	
20:4 n-6	10.92±1.85	9.99±1.63	11.03±3.08	10.84±3.01	
22:4 n-6	0.53±0.44	0.76±0.47*	0.55±0.21	0.62±0.29	

n-6	41.13±2.60	39.94±2.50*	40.73±3.39	40.08±3.09	
PUFA	44.27±2.73	45.41±2.01*	44.35±3.16	44.34±2.47	
n-6/n-3	14.16±4.51	7.60±1.86***	12.83±3.48	11.24±1.85	0.000

Вредности су представљене као средња вредност ± стандардна девијација. \*представља статистички значајну разлику (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ ) у односу на почетак студије за исту групу. P вредности представљају статистички значајну разлику између интервентне и плацебо групе након третмана.

#### 4.3.2 Процена активности десатураза и елонгаза у плазми учесница студије

Процењена активност десатураза и елонгаза у плазми учесница студије, приказана је у табелама 13 и 14. Није било значајних разлика у процењеној активности десатураза и елонгазе унутар интервентне или плацебо групе током студије, код пацијенткиња на хемотерапији (табела 13). Међутим, било је разлике између група у процењеној активности SCD-16 десатуразе која је била значајно нижа у интервентној групи у односу на плацебо на крају студије.

Табела 13. Процењена активност десатураза и елонгаза у плазми жена са карциномом дојке на адјувантној хемотерапији, на почетку и на крају студије

Десатуразе и елонгаза	Интервентна група-почетак (N=14)	Интервентна група-крај (N=14)	Плацебо група-почетак (N=15)	Плацебо група-крај (N=15)	p
SCD-16 (16:1n-7/16:0)	0.04±0.02	0.04±0.01	0.05±0.01	0.06±0.02	0.016
SCD-18 (18:1n-9/18:0)	0.98±0.09	0.94±0.16	1.05±0.22	1.07±0.21	
Δ 6 десатураза (18:3n-6/18:2 n-6)	0.02±0.01	0.02±0.01	0.02±0.01	0.03±0.01	
Δ 5 десатураза (20:4n-6/20:3n-6)	2.82±0.63	2.95±1.03	3.56±1.87	2.88±1.12	
елонгаза (18:0/16:0)	0.47±0.05	0.47±0.05	0.47±0.07	0.46±0.05	

Вредности су представљене као средња вредност ± стандардна девијација. P вредности представљају статистички значајну разлику између интервентне и плацебо групе након третмана

Слично претходној групи испитаница, и код жена које су на терапији инхибиторима ароматазе, није било значајних разлика у процењеној активности десатураза и елонгазе унутар обе испитиване групе. Међутим, активност Δ 6 десатуразе била је значајно нижа у интервентној групи у односу на плацебо на крају студије (табела 14).

Табела 14. Процењена активност десатураза и елонгаза у плазми жена на терапији инхибиторима ароматаза, на почетку и на крају студије

Десатуразе и елонгаза	Интервен- тна група- почетак (N=15)	Интервентна група-крај (N=15)	Плацебо група- почетак (N=16)	Плацебо група-крај (N=16)	p
SCD-16 (16:1n-7/16:0)	0.04±0.02	0.04±0.02	0.05±0.02	0.04±0.02	
SCD-18 (18:1n-9/18:0)	0.97±0.16	0.93±0.14	1.12±0.28	0.96±0.25	
Δ 6 десатураза (18:3n-6/18:2n 6)	0.02±0.01	0.02±0.01	0.02±0.01	0.03±0.01	0.050
Δ 5 десатураза (20:4n-6/20:3n-6)	3.36±1.43	2.69±0.70	3.14±0.81	2.72±0.66	
елонгаза (18:0/16:0)	0.47±0.08	0.48±0.05	0.44±0.05	0.46±0.05	

Вредности су представљене као средња вредност ± стандардна девијација. Р вредности представљају статистички значајну разлику између интервентне и плацебо групе након третмана.

#### 4.4. Фактори инфламације у серуму у испитиваним групама током студије

Већ смо поменули да постоји уска веза између канцерогенезе и инфламације, односно да је ниво проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина промењен не само у туморском ткиву, већ и у циркулацији код пацијенткиња са карциномом дојке. Осим тога и адјувантне хемо- и хормонотерапије могу неповољно да утичу на нивое одређених цитокина и промовишу инфламацију. Због тога је један од циљева нашег истраживања био да се испита утицај суплементације омега-3 и омега-6 масним киселинама на инфламаторни одговор односно ниво про- и антиинфламаторних цитокина (IL-6, IL-8, IL-10 и TNF-α), код пацијенткиња са карциномом дојке, у току адјувантне хемо- или хормонотерапије инхибиторима ароматазе.

##### 4.4.1 Ниво IL-10 код жена са карциномом дојке на адјувантној хемотерапији и хормонотерапији пре и након суплементације

Добијени резултати су показали да није било промена у нивоу IL-10 током хемотерапије у обе испитиване групе, нити је суплементација утицала на ниво IL-10 код пацијенткиња на хемотерапији (график 1).



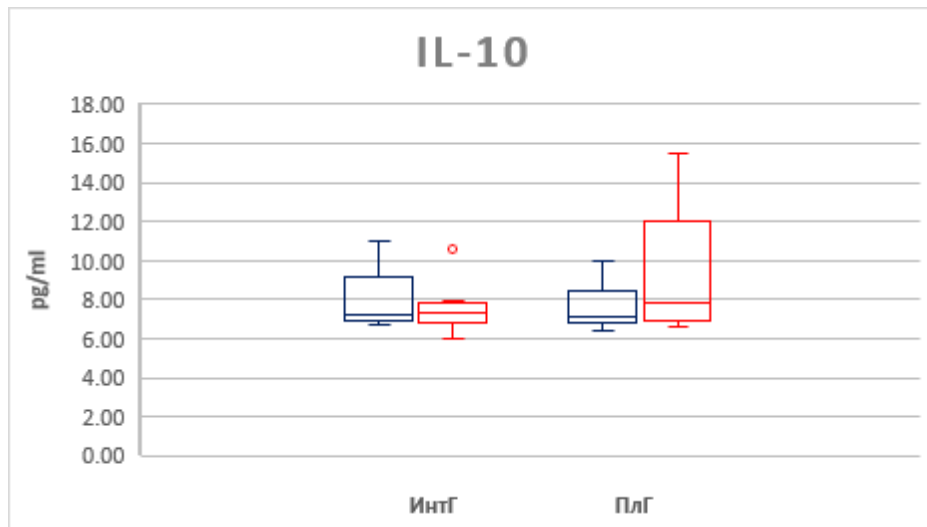


График 1. Ниво IL-10 код жена са карциномом дојке на адјувантној хемотерапији у испитиваним групама, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња кватила са минималним и максималним вредностима. р-вредности су за Wilcoxon-ов тест. Плави квадрати су базалне вредности, а црвени квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група.

За разлику од жена на хемотерапији, код жена које су биле на терапији ИА суплементација рибљим уљем и уљем жутог ноћурка довела је до значајног ( $p < 0.01$ ) снижења нивоа IL-10 у интервентној групи на крају студије у одосу на почетак, али те разлике нису довеле до разлика међу групама након третмана (график 2).

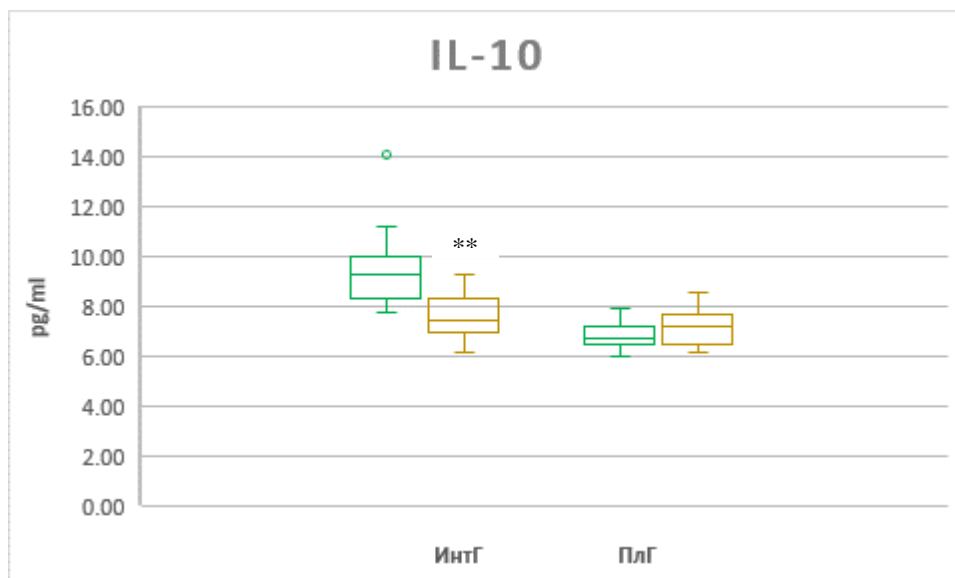


График 2. Ниво IL-10 код жена са карциномом дојке на терапији ИА у испитиваним групама, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња кватила са минималним и максималним вредностима. р-вредности су за Wilcoxon-ов тест. \*представља статистички значајну разлику (\*\* $p < 0.01$ ). Зелени квадрати су базалне вредности а смеђи квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група.

#### 4.4.2 Ниво IL-8 код жена са карциномом дојке на адјувантној хемотерапији и хормонотерапији пре и након суплементације

Слично IL-10 и ниво IL-8 остао је стабилан током хемотерапије у обе испитиване групе (график 3).

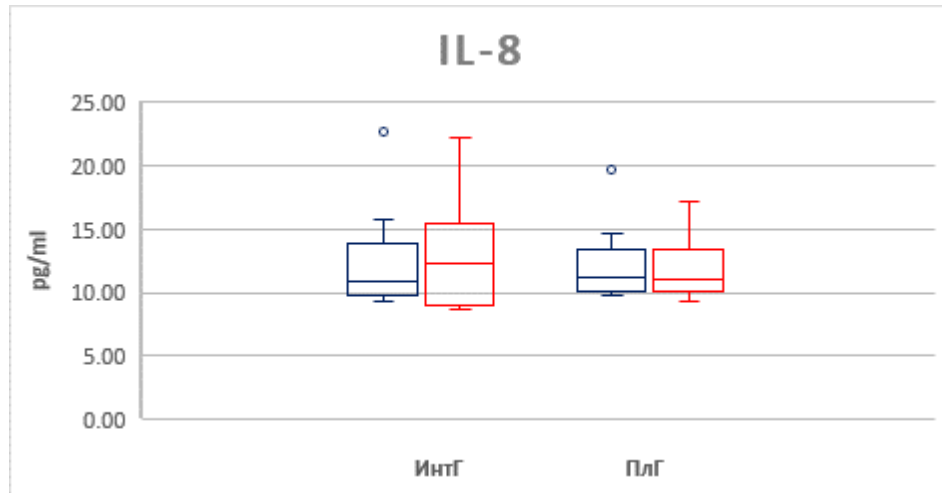


График 3. Ниво IL-8 код жена са карциномом дојке на адјувантној хемотерапији у испитиваним групама, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња квантила са минималним и максималним вредностима. р-вредности су за Wilcoxon-ов тест. Плави квадрати су базалне вредности, а црвени квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група.

Слично резултатима жена које су на хемотерапији, ни у групи жена које су на терапији ИА, није било значајних промена у нивоу IL-8 током студије (график 4).

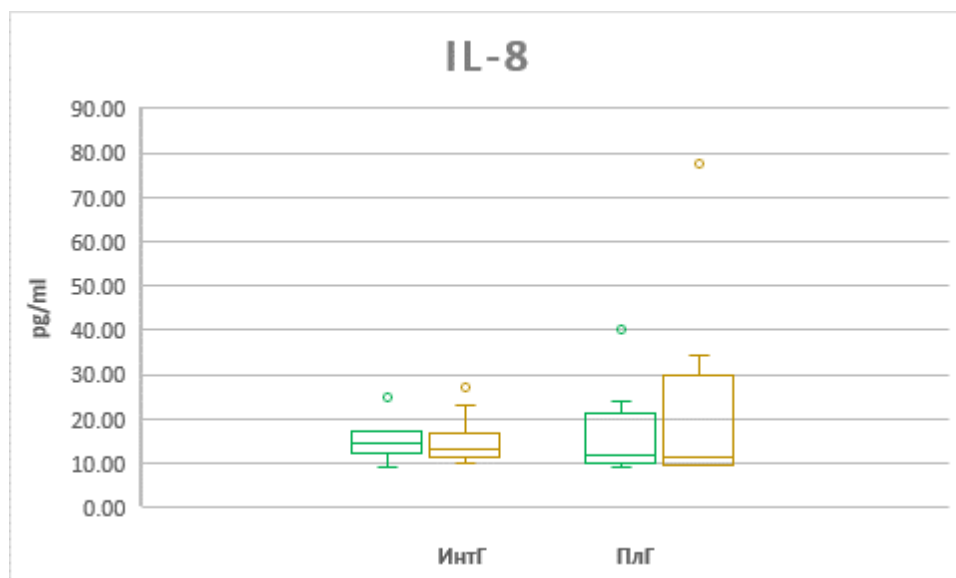


График 4. Ниво IL-8 код жена са карциномом дојке на терапији ИА у испитиваним групама, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња квантила са минималним и максималним вредностима. р-вредности су за Wilcoxon-ов тест. Зелени квадрати су базалне вредности а смеђи квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група.

#### 4.4.3 Ниво IL-6 код жена са карциномом дојке на адјувантној хемотерапији и хормонотерапији пре и након суплементације

Резултати наше студије су показали да током хемотерапије долази до значајног ( $p < 0.05$ ) смањења нивоа IL-6 у обе испитиване групе, као и да је ниво IL-6 у групи пацијенткиња које су током хемотерапије узимале омега-3 и омега-6 МК био значајно ( $p < 0.01$ ) нижи у односу на ниво IL-6 у плацебо групи, на крају студије (график 5).

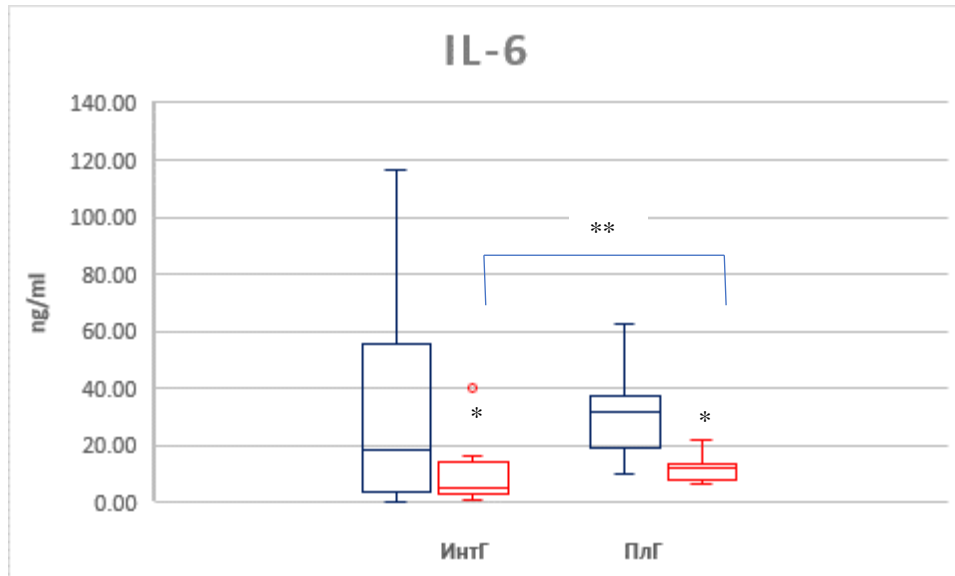


График 5. Ниво IL-6 у испитиваним групама код жена са карциномом дојке на хемотерапији, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња квантила са минималним и максималним вредностима.  $p$ -вредности су за Wilcoxon-ов тест. \*представља статистички значајну разлику ( $*p < 0.05$ ,  $**p < 0.01$ ). Плави квадрати су базалне вредности, а црвени квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група.

Добијени резултати су показали да је суплементација омега-3 и омега-6 МК довела до одржања нивоа IL-6 стабилним у интервентној групи, док је у плацебо групи ниво IL-6 био значајно ( $p < 0.05$ ) већи на крају односу на почетак студије, код жена на терапији ИА. Тај пораст утицао је и на значајну ( $p < 0.01$ ) разлику између група у нивоу IL-6 на крају студије (график 6).

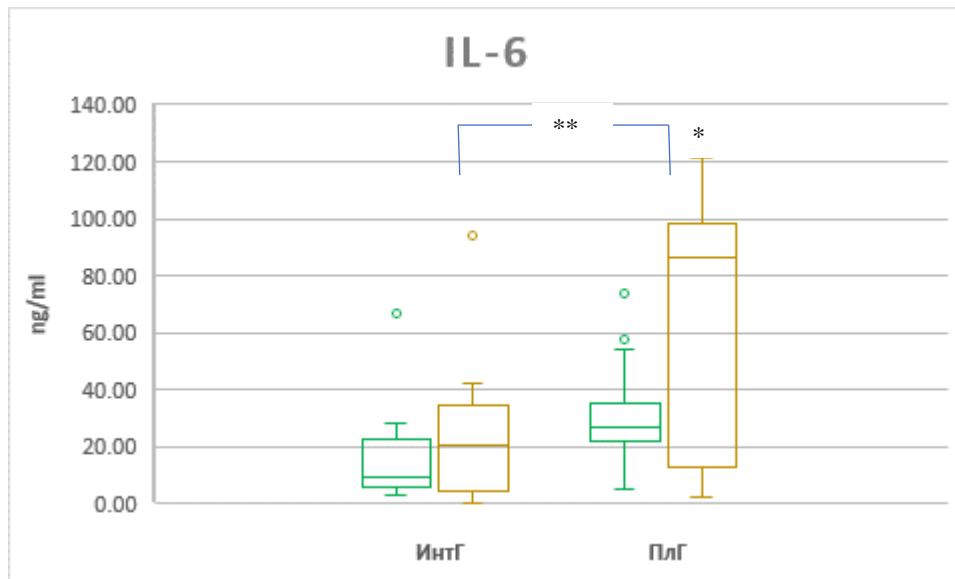


График 6. Ниво IL-6 код жена са карциномом дојке на терапији ИА у испитиваним групама, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња квантила са минималним и максималним вредностима. р-вредности су за Wilcoxon-ов тест. \*представља статистички значајну разлику (\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ ). Зелени квадрати су базалне вредности а смеђи квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група.

#### 4.4.4 Ниво TNF-alpha код жена са карциномом дојке на адјувантној хемотерапији и хормонотерапији пре и након суплементације

Ниво TNF-alpha није се значајно мењао током хемотерапије у обе испитиване групе, нити је суплементација омега-3 и омега-6 МК утицала на ниво TNF-alpha током студије (график 7).

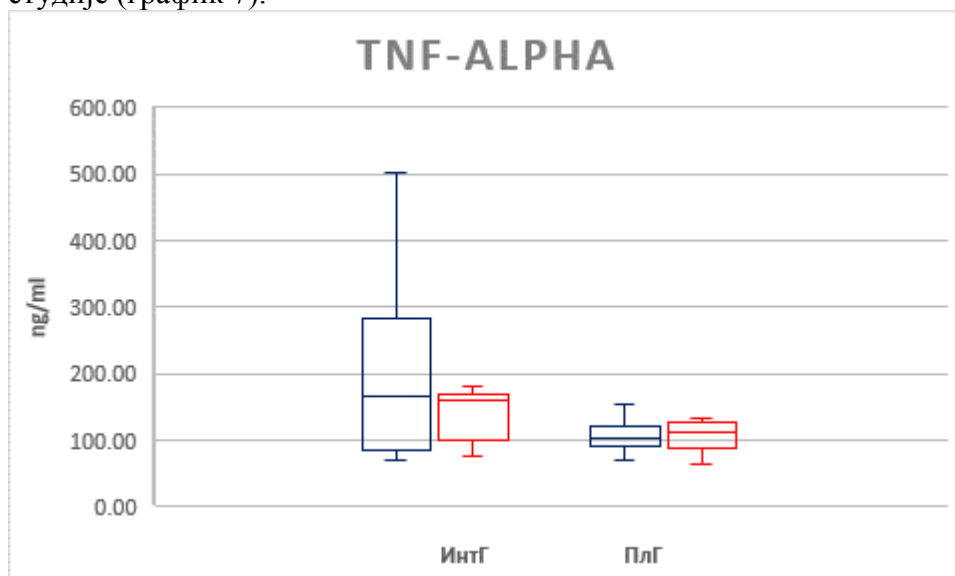


График 7. Ниво TNF-alpha у испитиваним групама код жена са карциномом дојке на хемотерапији, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња квантила са минималним и максималним вредностима. р-вредности су за Wilcoxon-ов тест. Плави квадрати су базалне вредности, а црвени квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група.

Међутим, код пацијенткиња на терапији ИА ниво TNF-alpha био је константан у интервентној групи, док се у плацебо групи значајно ( $p < 0.05$ ) повећао на крају студије у односу на почетак. Међутим те разлике нису условиле и значајну разлику између испитиваних група на крају студије (график 8).

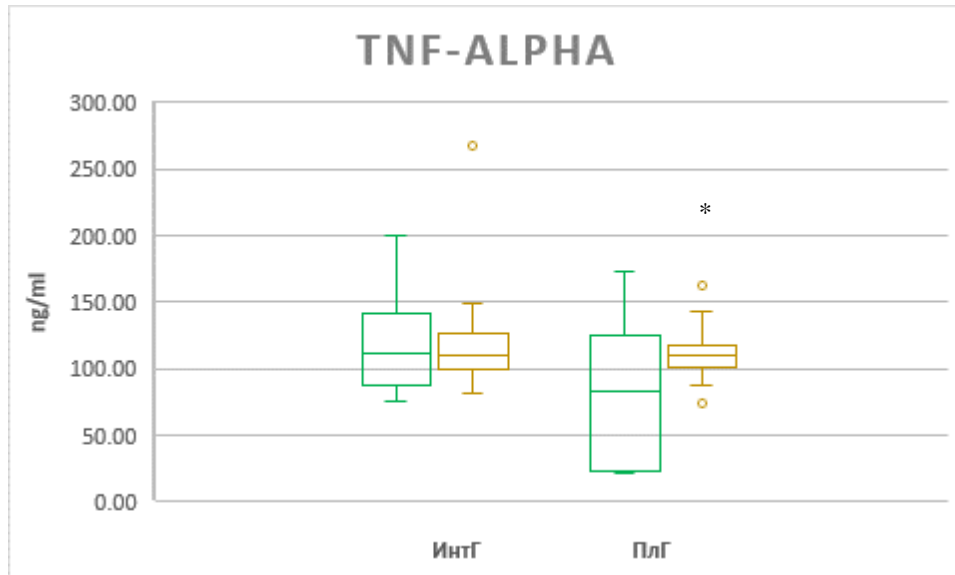


График 8. Ниво TNF-alpha код жена са карциномом дојке на терапији ИА у испитиваним групама, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња квантила са минималним и максималним вредностима.  $p$ -вредности су за Wilcoxon-ов тест. \*представља статистички значајну разлику ( $*p < 0.05$ ). Зелени квадрати су базалне вредности а смеђи квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група.

#### 4.5. Параметри оксидативног стреса и активност ензима антиоксидативне заштите испитаница

Бројни литературни подаци указују на јаку везу између канцерогенезе и поремећене редокс равнотеже а која је уочљива и током адјувантне терапије. Због тога је један од циљева ове студије био да се испита утицај суплементације омега-3 и омега-6 масним киселинама на маркере оксидативног стреса (водоник пероксид ( $H_2O_2$ ), нитрити ( $NO_2^-$ ) и индекс липидне пероксидације (TBARS), као и на активност ензима антиоксидативне заштите (каталаза (CAT), супероксид дисмутаза (SOD)) и на ниво редукованог глутатиона (GSH), у току адјувантне хемо- или хормоно терапије инхибиторима ароматаза.

#### 4.5.1 Степен липидне пероксидације учесница студије

Добијени резултати су показали да је суплементација риблим уљем и уљем жутог ноћурка довела до значајног ( $p < 0.001$ ) повећања нивоа липидне пероксидације у интервентној групи код жена на хемотерапији, док у плацебо групи није било значајних промена у нивоу TBARS. Осим тога, није било разлика у нивоу липидне пероксидације између испитиваних група на крају студије након корекције у односу на базалне вредности (график 9).

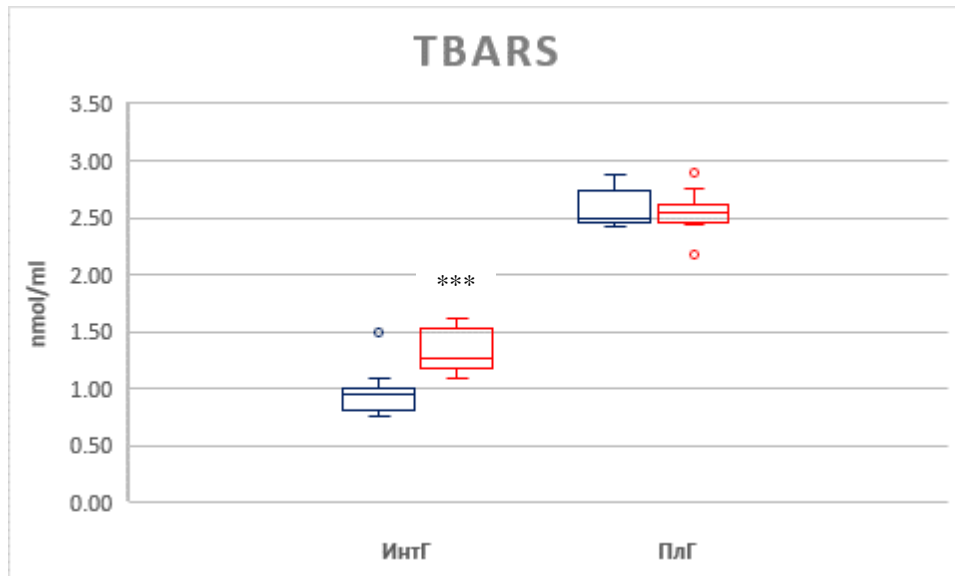


График 9. Степен липидне пероксидације TBARS (*engl.* Thiobarbituric acid reactive substances) у испитиваним групама код жена са карциномом дојке на хемотерапији, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња квантила са минималним и максималним вредностима.  $p$ -вредности су за Wilcoxon-ов тест. \*представља статистички значајну разлику (\*\* $p < 0.001$ ). Плави квадрати су базалне вредности, а црвени квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група.

Слично женама које су биле на хемотерапији и код жена на терапији ИА дошло је до је до значајног ( $p < 0.001$ ) повећања степена липидне пероксидације у интервентној групи након суплементације, док у плацебо групи није било значајних промена у нивоу TBARS. Није било разлика међу групама на крају студије након корекције у односу на базалне вредности (график 10).

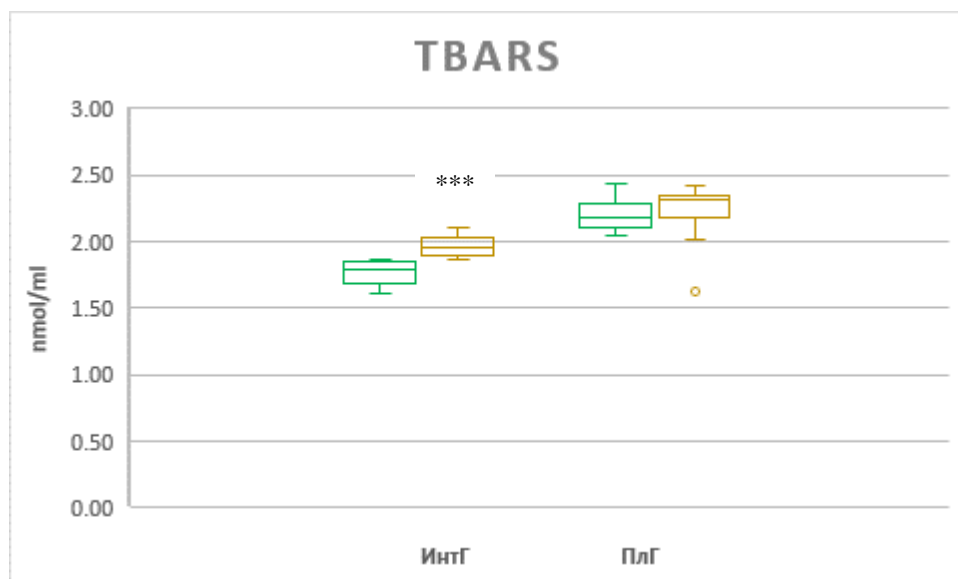


График 10. Степен липидне пероксидације TBARS (*engl.* Thiobarbituric acid reactive substances) код жена са карциномом дојке на терапији ИА у испитиваним групама, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња квантили са минималним и максималним вредностима.  $p$ -вредности су за Wilcoxon-ов тест. \*представља статистички значајну разлику (\*\* $p < 0.001$ ). Зелени квадрати су базалне вредности а смеђи квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група.

#### 4.5.2 Ниво нитрита код жена са карциномом дојке пре и након суплементације

Суплементација рибљим уљем и уљем жутог ноћурка довела је до значајног ( $p < 0.001$ ) смањења нивоа  $\text{NO}_2^-$  током хемотерапије у интервентној групи, док у плацебо групи није било промена у нивоу  $\text{NO}_2^-$  током студије. Такође, ниво  $\text{NO}_2^-$  у интервентној групи био је значајно ( $p < 0.001$ ) нижи на крају студије у односу на плацебо након корекције у односу на базалне вредности (график 11).

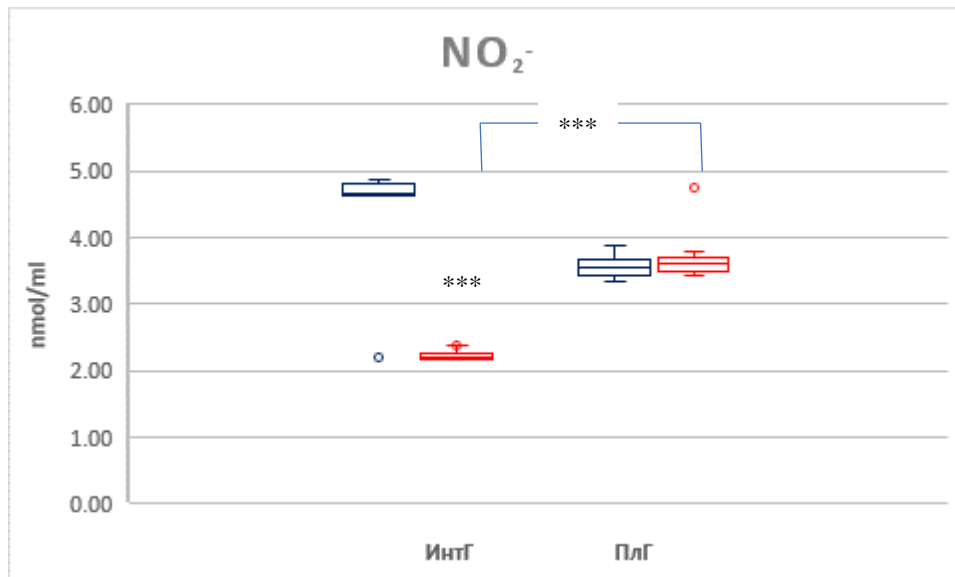


График 11. Ниво NO<sub>2</sub><sup>-</sup> у испитиваним групама код на адјувантној хемотерапији, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња квантила са минималним и максималним вредностима. р-вредности су за Wilcoxon-ов тест. \*представља статистички значајну разлику (\*\*\*) р<0.001). Плави квадрати су базалне вредности, а црвени квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група

Ниво NO<sub>2</sub><sup>-</sup> код жена са карциномом дојке на терапији ИА био је значајно (р<0.001) нижи у интервентној групи у односу на плацебо групу на крају студије (график 12).

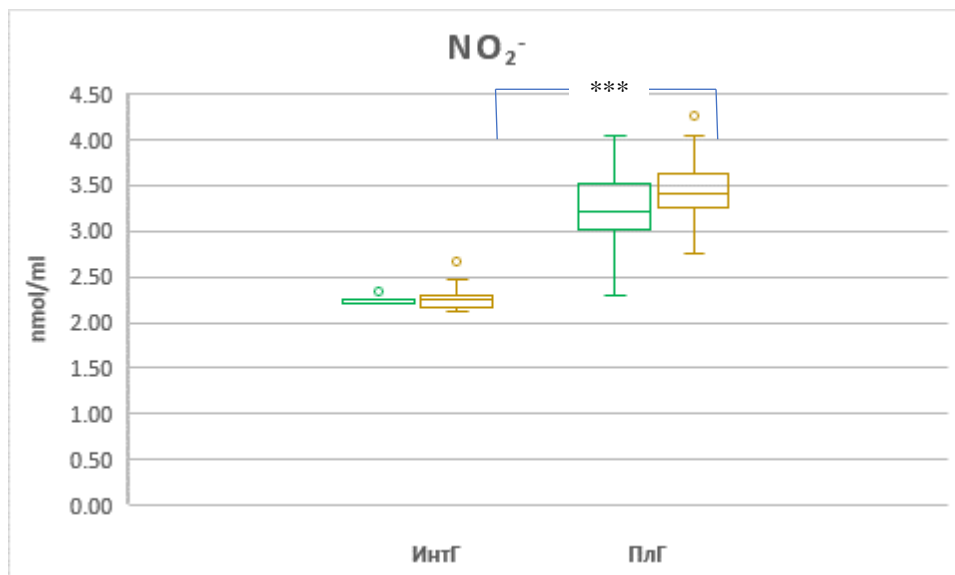


График 12. Ниво NO<sub>2</sub><sup>-</sup> код жена са карциномом дојке на терапији ИА у испитиваним групама, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња квантила са минималним и максималним вредностима. р-вредности су за Wilcoxon-ов тест. \*представља статистички значајну разлику (\*\*\*) р<0.001). Зелени квадрати су базалне вредности а смеђи квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група.



#### 4.5.3 Ниво водоник пероксида код учесница студије пре и после суплементације

Добијени резултати су показали да је дошло до значајног ( $p < 0.05$ ) смањења нивоа  $H_2O_2$  у интервентној групи након три месеца суплементације омега-3 и омега-6 МК, као и да је тај ниво био значајно нижи у односу на плацебо групу, на крају студије након корекције у односу на базалне вредности ( $p < 0.001$ ), код жена на хемотерапији (график 13).

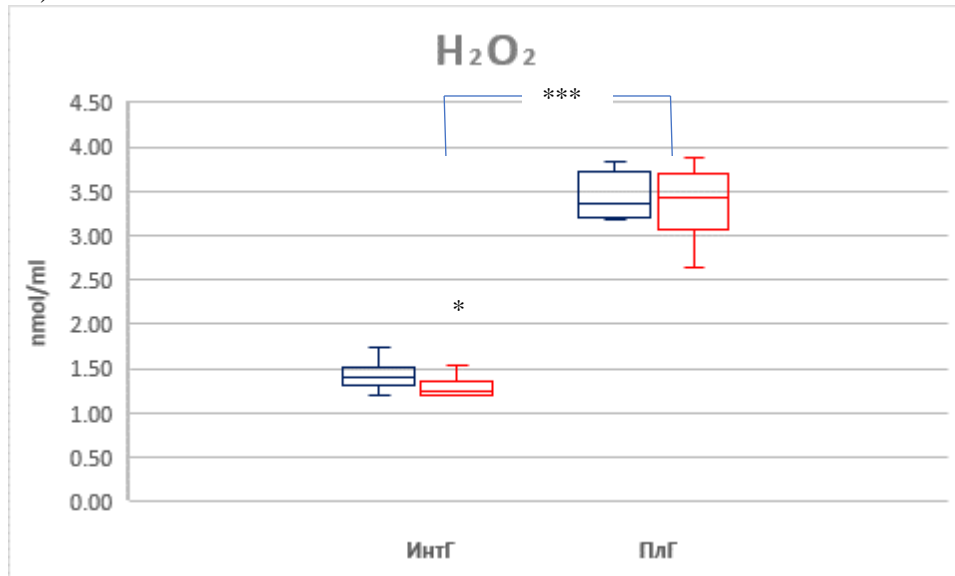


График 13. Ниво  $H_2O_2$  у испитиваним групама код жена са карциномом дојке на хемотерапији, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња квантила са минималним и максималним вредностима.  $p$ -вредности су за Wilcoxon-ов тест. \*представља статистички значајну разлику ( $***p < 0.001$ ). Плави квадрати су базалне вредности, а црвени квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група.

Суплементација омега-3 и омега-6 МК довела је до значајног ( $p < 0.001$ ) повећања нивоа  $H_2O_2$  у интервентној групи на крају у односу на почетак студије, код жена на терапији ИА. Није било значајних разлика у нивоу  $H_2O_2$  у плацебо групи, нити је било разлика међу групама на крају студије (график 14).

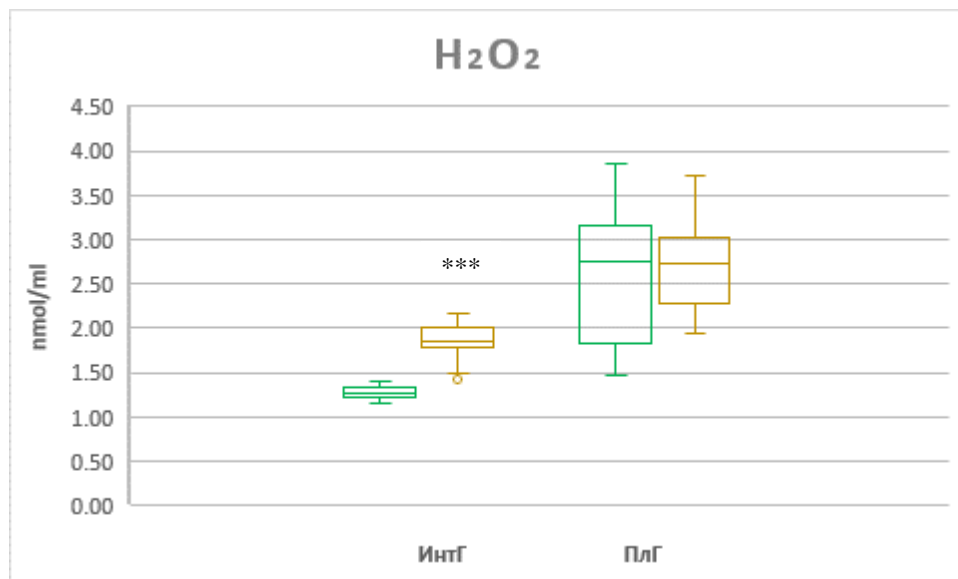


График 14. Ниво  $H_2O_2$  у испитиваним групама код жена са карциномом дојке на терапији ИА, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња квантили са минималним и максималним вредностима. р-вредности су за Wilcoxon-ов тест. \*представља статистички значајну разлику (\*\* $p < 0.001$ ). Зелени квадрати су базалне вредности а смеђи квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група.

#### 4.5.4 Вредности редукованог глутатиона GSH код учесница студије пре и после суплементације

Суплементација омега-3 и омега-6 МК одржала је ниво редукованог глутатиона константним док је у плацебо групи дошло до значајног ( $p < 0.01$ ) пораста GSH на крају студије у односу на почетак, код жена на хемотерапији. Са друге стране није било разлика у нивоу GSH између испитиваних група на крају студије (график 15).

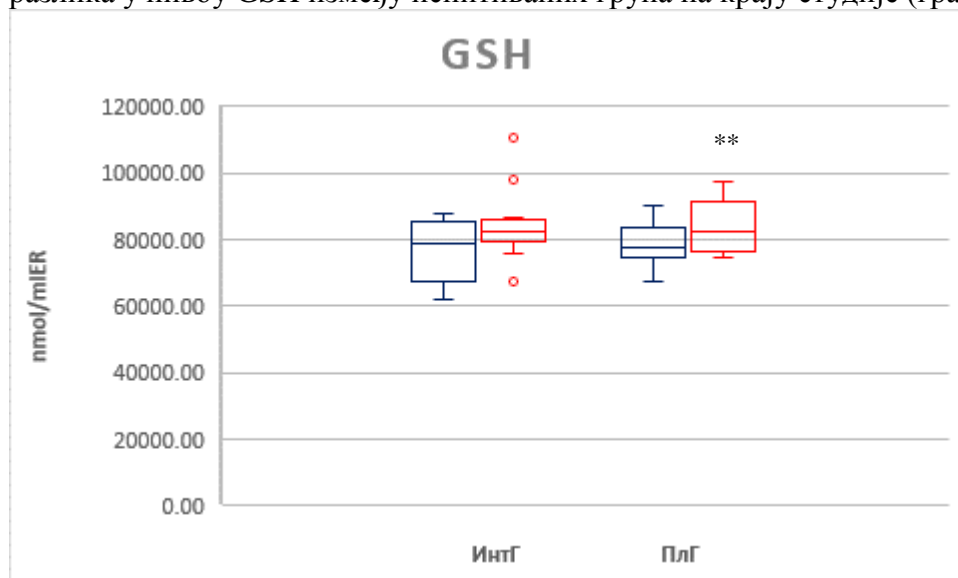


График 15. Ниво GSH код жена са карциномом дојке на хемотерапији у испитиваним групама, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња квантили са минималним и максималним вредностима. р-вредности су за Wilcoxon-ов тест. \*представља статистички значајну разлику (\*\* $p < 0.01$ ). Плави

квадрати су базалне вредности, а црвени квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група

Суплементација омега-3 и омега-6 МК довела је до значајног ( $p < 0.001$ ) повећања нивоа GSH код жена са карциномом дојке на терапији ИА, док није било промена у нивоу GSH у плацебо групи. Осим тога, интервентна група имала је значајно ( $p < 0.001$ ) виши ниво GSH у односу на плацебо групу на крају студије (график 16).

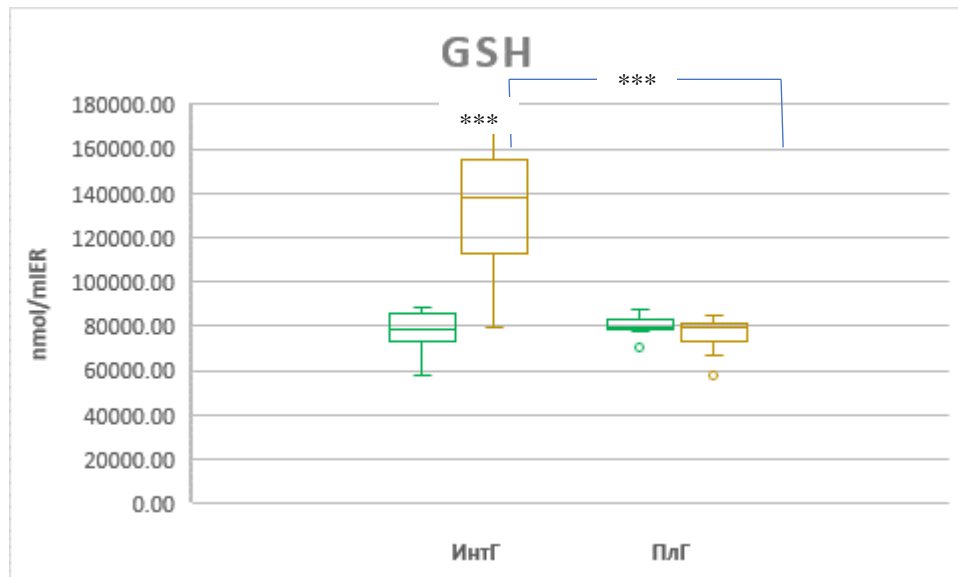


График 16. Ниво GSH код жена са карциномом дојке на терапији ИА у испитиваним групама, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња квантила са минималним и максималним вредностима.  $p$ -вредности су за Wilcoxon-ов тест. \*представља статистички значајну разлику ( $***p < 0.001$ ). Зелени квадрати су базалне вредности а смеђи квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група.

#### 4.5.5 Активност езима антиоксидативне заштите жена на адјувантној хемотерапији и хормонотерапији

##### 4.5.5.1. Активност SOD код жена са карциномом дојке на адјувантној хемотерапији и хормонотерапији пре и након суплементације

Добијени резултати су показали да је било значајних разлика у активност SOD између две групе на крају студије, код жена на хемотерапији. Наиме, интервентна група имала је значајно ( $p < 0.05$ ) већу активност SOD у односу на плацебо групу након 12 недеља суплементације након корекције у односу на базалне вредности (график 17).

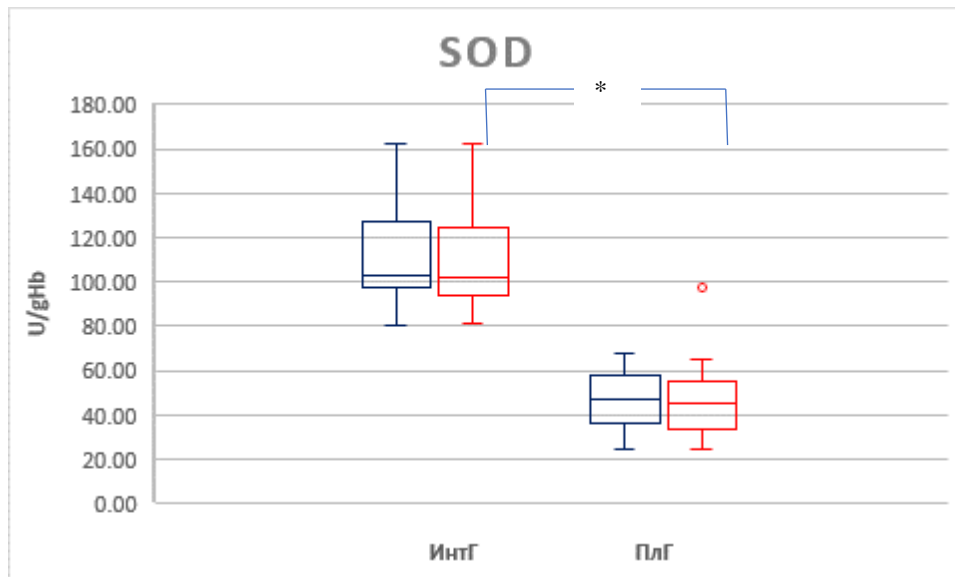


График 17. Активност SOD код жена са карциномом дојке на хемотерапији у испитиваним групама, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња квантила са минималним и максималним вредностима. р-вредности су за Wilcoxon-ов тест. \*представља статистички значајну разлику (\* $p < 0.05$ ) Плави квадрати су базалне вредности, а црвени квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група.

Промене у активности SOD код жена на терапији ИА примећене су у обе испитиване групе током 12 недеља суплементације. Наиме у интервентној групи активност SOD била је значајно ( $p < 0.05$ ) већа, док је у плацебо групи активност SOD била значајно ( $p < 0.05$ ) нижа на крају студије. Осим тога, било је разлике између група на крају студије, тј. активност SOD била је значајно ( $p < 0.05$ ) виша у интервентној групи у односу на плацебо групу након третмана (график 18).

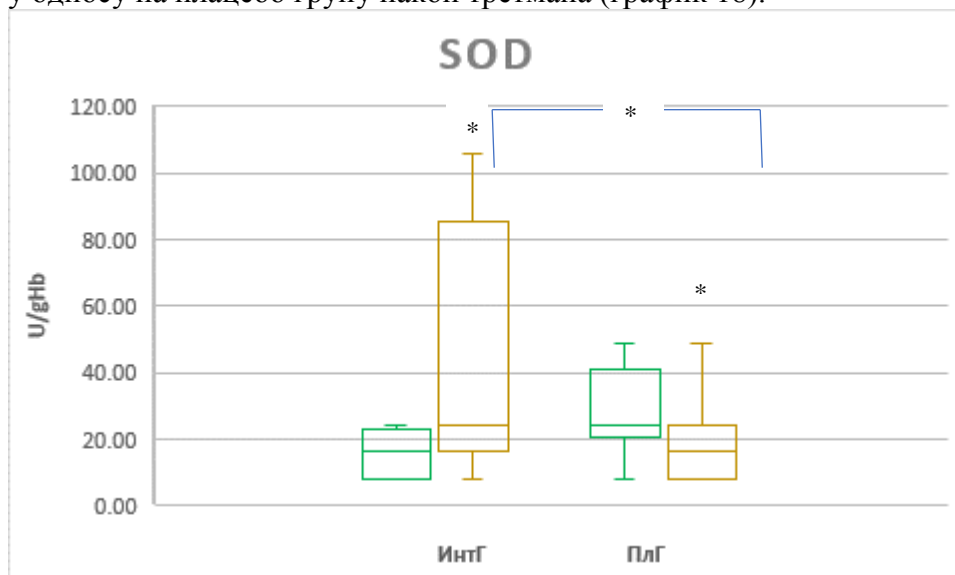


График 18. Активност SOD код жена са карциномом дојке на терапији ИА у испитиваним групама, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња квантила са минималним и максималним вредностима. р-вредности су за Wilcoxon-ов тест. \*представља статистички значајну разлику (\* $p < 0.05$ ). Зелени квадрати су базалне вредности а смеђи квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група.

#### 4.5.5.2. Активност каталазе код жена са карциномом дојке на адјувантној хемотерапији и хормонотерапији пре и након суплементације

Активност каталазе значајно ( $p < 0.001$ ) се смањила у интервентној групи током суплементације рибљим уљем и уљем жутог ноћурка. Такође, суплементација је довела до тога да је активност каталазе била је значајно ( $p < 0.001$ ) нижа у интервентној групи у односу на плацебо на крају студије након корекције у односу на базалне вредности (график 19).

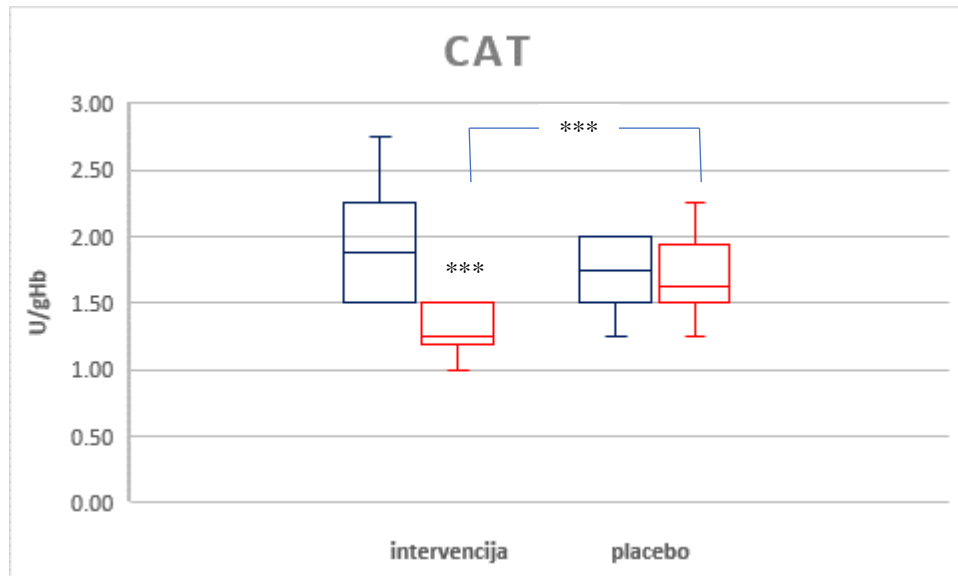


График 19. Активност САТ код жена са карциномом дојке на хемотерапији у испитиваним групама, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња квантила са минималним и максималним вредностима. р-вредности су за Wilcoxon-ов тест. \*представља статистички значајну разлику (\*\* $p < 0.001$ ). Плави квадрати су базалне вредности, а црвени квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група

Суплементација омега-3 и омега-6 МК довела је до значајног ( $p < 0.001$ ) повећања активности САТ код жена са карциномом дојке на терапији ИА, док у плацебо групи није било промена током студије, а нису показане ни разлике међу групама на крају студије (график 20).

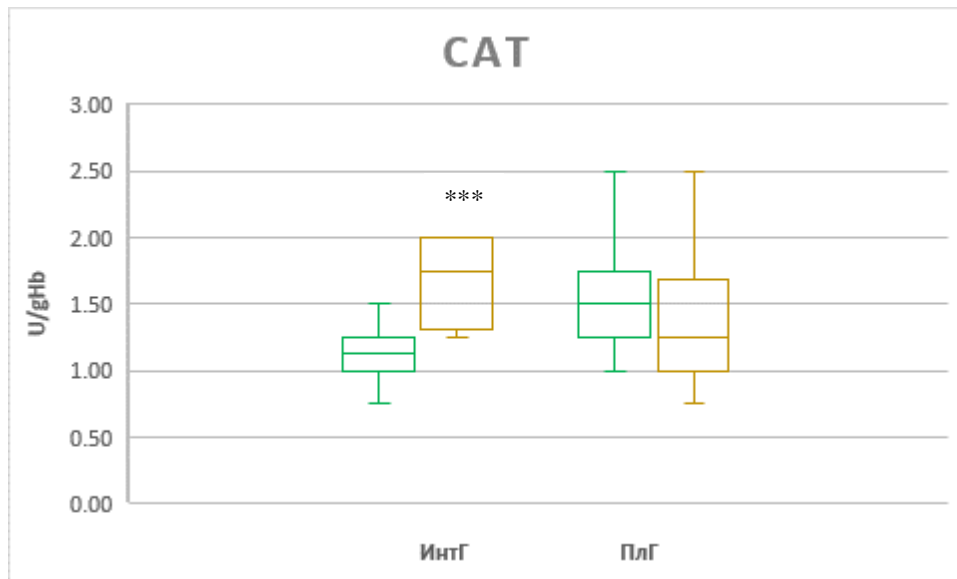


График 20. Активност САТ код жена са карциномом дојке на терапији ИА у испитиваним групама, на почетку и на крају студије. Резултати су представљени као медиана, доња и горња квантила са минималним и максималним вредностима. р-вредности су за Wilcoxon-ов тест. \*представља статистички значајну разлику (\*\* $p < 0.001$ ). Зелени квадрати су базалне вредности а смеђи квадрати су вредности након суплементационог периода. ИнтГ – интервентна група, ПлГ – плацебо група.

# ДИСКУСИЈА

## 5. ДИСКУСИЈА

Карцином дојке један је од најчешћих узрока смрти широм света и други водећи узрок смрти код жена (150). Бројни фактори, као што су генетска предиспозиција, функционисање имуног система, метаболизам, хормонски статус, недостатак или краткотрајно дојење, као и фактори животне средине, али и статус ухрањености, количина и врста масти у исхрани и гојазност, уско су повезани са етиологијом карцинома дојке (151, 152).

Скоро 70% свих КД је хормон-зависно и код њих хормони играју кључну улогу не само у формирању, већ и у напредовању карцинома. Поред хормонског статуса, статус хормонских рецептора блиско је повезан са канцерогенезом. Наиме, биолошки ефекти естрогена посредовани су углавном његовим везивањем за естроген рецептор (ЕР) ЕР $\alpha$  и ЕР $\beta$  и његовом активацијом. Међутим, активирани ЕР могу заједно са другим транскрипционим факторима да модификују експресију гена одговорних за раст ћелија, њихову диференцијацију, апоптозу и ангиогенезу, и тако учествују у канцерогенези дојке, јајника, ендометријума и дебелог црева (153). Поред тога, прекомерна експресија рецептор епидермалног фактора раста-2 (HER-2), која се јавља се у приближно 15-30% карцинома дојке, такође утиче на раст, преживљавање и диференцијацију ћелија, а служи и као прогностички и предиктивни биомаркер карцинома дојке (154).

Брзи раст и ширење туморског ткива често доводи до промена у метаболизму макромолекула, укључујући липиде и масне киселине (МК) (155), али и до промена у нивоима других молекула као што су проинфламаторни цитокини, доводи до поремећене редокс равнотеже и промењене активности ензима који учествују у антиоксидативној одбрани организма (156).

Лечење КД укључује операцију, хемотерапију, радиотерапију и адјувантне ендокрине терапије. Међутим, цитотоксична хемотерапија код пацијента са КД резултира повећаним оксидативним стресом и смањењем нивоа дуголанчаних полинезасићених масних киселина (PUFA) у укупним липидима и фосфолипидима плазме (157,158), а може да утиче и на ендегену синтезу ових МК (159). Осим тога, литературни подаци указују да хемотерапија може да води појави хроничне инфламације, већој продукцији РОС и повећању степена липидне пероксидације, као и смањеној активности антиоксидативних ензима (160).

Инхибитори ароматазе, који смањују ниво естрогена у плазми и туморском ткиву, користе се као стандардни ендокрини третман раног стадијума КД који је позитиван на хормонске рецепторе (161), а петогодишња терапија ИА препоручује се као превентивна мера за рецидив код жена у постменопаузи са ЕР+ и ПР+ туморима (162). Иако адјувантна хормонска терапија значајно побољшава дуготрајно преживљавање пацијената са карциномом дојке и смањује морталитет (163), повећана учесталост хипертензије, хиперлипидемије, дијабетес мелитуса, као и кардиоваскуларних догађаја потврђене су код жена на терапији ИА (164). Осим тога, ниво проинфламаторних цитокина, укључујући IL-1, TNF- $\alpha$  и IL-6 може бити повећан код жена на терапији ИА (165).

Антиинфламаторни ефекти n-3 полинезасићених масних киселина (PUFA): докозахексаенске киселине (22:6n-3, ДНА) и еикозапентаенске киселине (20:5n-3, ЕРА) потврђени су у бројним студијама (104). Суплементација ДНА током хемотерапије побољшава преживљавање код неких врста карцинома, повећава



телесну тежину, смањује нивое CRP и проинфламаторних цитокина и побољшава квалитет живота (166-169). Поред тога, гама-линоленска киселина (18:3n-6, GLA) смањује инфламаторне реакције кроз конверзију у еикозаноиде преко дихомо-GLA (DGLA) (170), а када се даје у комбинацији са тамоксифеном као нестероидним анти-естрогеном, побољшава ефикасност терапије и смањује нежељене ефекате (171). Имајући у виду горе наведено ова студија имала је за циљ да процени ефикасност суплементације рибљег уља (богатог EPA и DHA) и уља жутог ноћурка (богатог GLA) на нутритивни статус, биохемијске и параметре крвне слике, МК профиле укупних липида у плазми, ниво цитокина (IL-6, IL-8, ИЛ-10 и TNF-alpha), параметре оксидативног стреса ( $H_2O_2$ ,  $NO_2^-$ , TBARS), активност ензима антиоксидативне заштите (SOD, CAT) и ниво неензимског антиоксиданса, редукованог глутатиона (GSH), код пацијенткиња са карциномом дојке на адјувантној хемо- и хормоно терапији.

Нутритивни статус процењује се анкетним упитницима, антропометријским мерењима, биохемијским методама и клиничким прегледом. Лечење карцинома дојке доводи до промене телесне тежине, до нарушавања нутритивног статуса и квалитета живота. Подаци из литературе говоре да се током хемотерапије повећава телесна тежина, као и да то повећање зависи и од врсте хемотерапије која се примењује (172). Неке студије показују значајан губитак телесне масе услед повраћања, али у оба случаја, и губитка и повећања телесне масе, долази до неповољних промена у телесном саставу, посебно смањење мишићне масе и повећање масти. У нашој студији није било промене у антропометријским параметрима током прва 3 месеца хемотерапије, како у групи пацијенткиња које су на суплементацији омега-3 и антиинфламаторним омега-6 МК, тако и у плацебо групи. Осим тога, дуготрајно лечење карцинома дојке које укључује хормонску терапију такође доводи до пораста телесне тежине (173). Међутим, у нашој студији код пацијентиња које су биле на терапији ИА, није било промена у антропометријским параметрима, изузев што је површина висцералних масти била виша у интервентној групи а нижа у плацебо групи на крају студије. То је условило и разлику међу групама на крају студије. Пораст висцералних масти и масног ткива потврђен је код жена са карциномом дојке које су на хемотерапији (174). У току саме студије није дошло до промена у антропометријским параметрима, што је донекле очекивано, јер су у студију укључене пацијенткиње које су већ најмање 2 године на ИА, и код којих је у току те две године већ дошло до значајног пораста телесне масе и процента масти.

Пораст масног ткива примећен је у студији Раихао и сарадника 2017., код пацијентиња на хемотерапији које су биле на суплементацији омега-3 МК, док слично нашим резултатима остали антропометријски параметри нису били промењени (175). Будући да повећање количине висцералних масти може бити одговорно за различите метаболичке промене укључујући и интолеранцију на глукозу, хипертензију, дислипидемију и инсулинску резистенцију (176), наши резултати указују да је код пацијенткиња које су на терапији ИА нужно кориговати и начин исхране и увести и одређене дијететске препоруке које би заједно са суплементацијом МК утицале да побољшање квалитета живота.

Међу најчешће нежељене ефекте хемотерапије истиче се пад свих хематолошких параметара код пацијената. У складу са тим и ми смо показали да је хемотерапија утицала на смањење броја леукоцита и еритроцита и ниво хемоглобина. На жалост суплементација омега-3 МК и проинфламаторних омега-6 није могла да спречи ове промене. Са друге стране у групи пацијенткиња на терапији ИА није било промена у крвној слици током студије.

Резултати наше студије показали су да се липидни сататус, концентрација ензима ALT и AST, као и концентрација урее и креатинина нису значајно мењали током студије, ни у интервентној ни у плацебо групи, како код пацијенткиња на хемотерапији тако ни код пацијенткиња на терапији ИА. Липидни статус обично се побољшава током суплементације омега-3 МК, а пре свега опада ниво ТГ код хиперлипемичних пацијената (177). Међутим, наше пацијенткиње нису имале патолошке вредности ТГ. Ипак приметили смо снижење нивоа ТГ у интервентној групи пацијенткиња на хемотерапији, и повећање нивоа ТГ у плацебо групи, на крају студије, али те промене нису биле статистички значајне. Осим тога, у групи пацијентиња на терапији инхибиторима ароматаза готово да није било никаквих промена у нивоу ТГ, током студије. Супротно нашим резултатима, резултати других аутора показали су да жене у постменопаузи са историјом хормонски зависног карцинома дојке које су примале ИА и биле на суплементацији дозе од 3.3 g омега-3МК, имају значајно смањење нивоа ТГ после 12 недеља, у поређењу са онима које су примале плацебо (178). Како се ради о знатно већој дози суплемената, један од разлога што нисмо добили ефекат на ТГ у нашој студији, осим што нисмо имали повишене вредности ТГ, може бити у томе што смо користили дозе од 1 g ЕРА+ДНА дневно. За ову дозу определили смо се јер се добро подноси и не даје нусефекте. Осим тога, будући да суплементација GLA не утиче на ниво ТГ у серуму (179), ни уље жутог ноћурка није имало ефекат на ниво ТГ.

Ниво глукозе код пацијенткиња на хемотерапији порастао је током три месеца терапије у плацебо групи, док није било значајних промена у интервентној групи, што указује на позитиван ефекат суплементације омега-3 и омега-6 МК на ниво глукозе, односно да рибље уље и уље жутог ноћурка могу превенирати пораст глукозе условљен хемотерапијом код жена са карциномом дојке. Наиме, познато је да глюкокортикоиди и L-аспарагиназа изазивају акутну хипергликемију током хемотерапије која се јавља код 10% до 30% пацијената. Дуготрајна хипергликемија често се примећује код пацијената са хематолошким малигнитетима који су лечени режимима заснованим на L-аспарагинази и зрачењем целог тела (180). Међутим, код пацијенткиња које су на терапији ИА показано је повећање нивоа глукозе у у обе испитиване групе, али су те разлике биле значајне само у интервентној групи. Будући да су поремећен метаболизам глукозе и развој метаболичких поремећаја, показани код жена које су биле на комплетној адјувантној терапији карцинома дојке укључујући и хемо- и хормонотерапију (181), разлог повећања нивоа глукозе у нашој студији вероватно лежи у дуготрајној терапији карцинома, а не у евентуалном утицају суплемената на ниво глукозе. Дакле, наши резултати су показали да омега-3 и омега-6 МК нису ефикасно спречиле повећање глукозе која се јавља код пацијенткиња које су на трапији ИА након хемотерапије.

Метаболизам липида и МК промењен је код различитих врста тумора. Наиме, због убрзане деобе канцерогених ћелија постоје повећане потребе за енергијом и макронутријентима због чега ове ћелије подлежу великим метаболичким модификацијама (155,182). Ове промене подразумевају и разлику у МК профилима липида канцерогеног ткива у односу на здраво ткиво (109). Поред туморских ћелија, промењен профил МК показан је у плазми пацијената са карциномом панкреаса, плућа, желуца и једњака (183), карциномом мокраћне бешике (184), нон-Хочкиновим лимфомом (110), карциномом грлића материце (185). Ови резултати сугеришу да промене у метаболизму МК код пацијената са карциномом нису локално орјентисане само на туморско ткиво већ овде говоримо о системским променама (112). У складу са тим и наша недавно објављена студија показала је промењен МК профил у укупним липидима плазме код жена са новооткривеним карциномом дојке, али и код оних које су након комплетно завршене адјувантне хемотерапије већ 2 године биле на терапији

инхибиторима ароматаза. Посебно је био уочљив низак ниво ALA, DPA, и GLA код обе групе пацијенткиња у односу на здраву контролу (186). Ти резултати указали су на потребу суплементације омега-3 али и GLA код жена са карциномом дојке које су на адјувантној хемо- или хормонској терапији. Као потврду да су жене редовно узимале суплементе осим празних бочица суплемената и интервуја који смо обавили на крају студије, одређивали смо МК профил у укупним липидима плазме. Резултати су показали да је суплементација омега-3 и проинфламаторних омега-6 МК код пацијенткиња на хемотерапији довела је до значајног повећања нивоа DPA, DHA, укупнох n-3 полинезасићених МК и нивоа 22:4n-6, и до значајног снижења односа n-6/n-3PUFA у интервентној групи, што је било и очекивано и у складу са бројним литературним подацима (187-190). Бенефит високог нивоа n-3 PUFA, међу многобројним улогама у организму, огледа се и у томе што испољавају и антитуморска и антиинфламаторна дејства. Наиме, подаци из литературе показују да n-3 PUFA, посебно DHA могу позитивно да утичу на ефикасност хемо- и радиотерапије код пацијената са КД (191). Прецизније, DHA се из хране или суплемената, након цревне апсорпције, брзо се инкорпорира у фосфолипиде свих ћелијских мембрана, па и фосфолипиде туморских ткива, чинећи тако ткиво флексибилнијим и пропустљивијим за антитуморске агенсе, а самим тим и осетљивијим на хемотерапију и радиотерапију. Са друге стране неколико аутора је потврдило да ови суплементи не повећавају токсичност хемотерапеутика на здрава ткива (191,192). Дакле, пораст DHA који смо ми описали у плазми наших испитаница, вероватно се одразио и на пораст DHA у туморском ткиву и као такав може да повећа ефикасност хемотерапије код пацијенткиња са КД.

Осим тога, ми смо такође показали да употреба хемотерапеутика утиче на метаболизам МК и њихов ниво у плазми, будући да је у плацебо групи ниво 20:3n-6 (DGLA) био значајно виши на крају студије. Са друге стране, ниво 20:3n-6 у интервентној групи остао је константан, што указује да је суплементација превенирала пораст ове МК у интервентној групи. DGLA настаје елонгацијом GLA и она је прекурсор AA али и PGE<sub>1</sub> и тромбоксана A<sub>1</sub>, који имају антиинфламаторно и антитромботичко дејство. DGLA и PGE<sub>1</sub> инхибирају синтезу проинфламаторних молекула као што су леукотриени (LT) различитих серија LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, и LTD<sub>4</sub>. Међутим, висок ниво DGLA у плацебо групи може да укаже на смањену конверзију ове МК у AA или у поменуте проинфламаторне молекуле. Због тога што се процењена активност  $\Delta 5$  десатуразе, која катализује конверзију DGLA у AA, није значајно мењала током студије у обе испитиване групе, наши резултати указују да један од узрока повећаног нивоа DGLA може бити због смањене конверзије у антиинфламаторне молекуле, што неповољно утиче на пацијенте укључене у нашу студију и несумњиво води даљој инфламацији.

Када говоримо о суплементацији омега-3 МК, важну улогу у превенцији али и у третману канцера има однос n-6/n-3 унетих PUFA. Наиме, повећање дијетарног уноса n-3/n-6 PUFA за само 10% смањује ризик од настанка карцинома дојке за 6% (193). Осим тога, новије студије показују да смањење односа n-6/n-3 PUFA редукује инвазиони потенцијал код ћелијских линија канцера плућа и код мишева са карциномом простате, вероватно негативном регулацијом гена за молекуле укључене у ћелијску адхезију (194, 195). Код пацијената са метастатским карциномом дојке, суплементација са DHA током хемотерапије потенцијално побољшава преживљавање пацијената (191), а код пацијената, са различитим канцерима на хемотерапији и/или радиотерапији, суплементација EPA и DHA повећала је телесну тежину (167), смањила ниво серумског CRP (168), као и ниво проинфламаторних цитокина и PGE<sub>2</sub>

(167,168,191). У складу са тим смањење односа  $n-6/n-3$  PUFA које смо добили у нашој студији је вишеструко корисно за пацијенткиње са КД на хемотерапији. За разлику од других чланова  $n-6$  PUFA фамилије који углавном имају проинфламаторни потенцијал, GLA испољава антиинфламаторни, вазодилататорни и антиагрегациони ефекат. Осим тога, подаци из литературе говоре да GLA има цитотоксично дејство на туморске ћелије (196), поседује способност да инхибира ангиогенезу (197) и да стимулише апоптозу канцерогених ћелија (198) карцинома дојке, панкреаса, дебелог црева, мозга (199). Слично ДНА, *in vitro* студије су показале да и GLA побољшава ефикасност антитуморске терапије, али и да смањује нежељене ефекте терапије и време које је потребно организму да адекватно одговори на исту (171). Међутим, иако су резултати о позитивном ефекту GLA на туморске ћелије били обећавајући, мали број интервентних студија се бавио суплементацијом GLA код карцинома дојке. Према наши сазнањима ово је прва студија која је пратила ефекат истовремене суплементације риблим уљем и уљем жутог ноћурка код жена са карциномом дојке на ајдувантној хемо- и хормонотерапији. Наши резултати су показали да упркос суплементацији GLA нисмо добили промене у нивоу ове масне киселине у укупним липидима плазме, у интервентној групи пацијенткиња на хемотерапији. Разлози за овај резултат могу бити вишеструки. Наиме GLA је прекурсор DGLA, тако да постоји могућност да се GLA брзо конвертовала у DGLA а она даље у проинфламаторне медијаторе, тако да није забележен пораст ни једне од њих у плазми. Са друге стране, крајњи производ конверзије GLA у дуголанчане МК је DTA, а ниво ове МК значајно је повећан након суплементације уљем жутог ноћурка у интервентној групи, што указује на чињеницу да се GLA ипак конвертовала до свог крајњег производа DTA и да је то можда уочљив маркер суплементације уљем жутог ноћурка. Такође не може се искључити и важност количине употребљеног суплемената. Наиме, ми смо користили 234mg GLA што можда није било довољно за видљиве промене у нивоима GLA, DGLA или њених метаболита. У складу са свим што смо навели, потребна су даља истраживања која би пре свега пратила количине PGE<sub>1</sub> као метаболите DGLA и молекуле са снажним антиинфламаторним потенцијалом, али и нивое осталих МК  $n-6$  PUFA фамилије, након суплементације GLA, да бисмо могли да изведемо сувисле закључке. Употреба различите дозе суплемената у студијама са већим бројем испитаника које могу да трају дуже од 12 недеља, представљају даље изазове за побољшање ефекта терапије али и квалитета живота током лечења ове комплексне болести.

Осим промена и нивоима  $n-3$  МК, суплементација омега-3 и омега-6 МК довела је и до промена у MUFA, односно до тога да је ниво 16:1n-7 и 18:1n-9 био значајно нижи у интервентној групи и односу на плацебо, на крају студије, код пацијенткиња на хемотерапији. Осим тога, наша студија је показала да је процењена активност SCD-16 била значајно нижа у интервентној групи у односу на плацебо, на крају студије. Ови резултати указују на користан ефекат суплементације код пацијенткиња са КД, будући да је процес канцерогенезе уско повезан са повећаном активности ензима који учествују у биосинтези MUFA. Наиме, прекомерна експресија SCD која је одговорна за конверзију SFA у MUFA, потврђена је у HER2 позитивним карцинома дојке (200) и доводи до повећања концентрације MUFA, а пре свега олеинске киселине у ћелијским мембранама. Олеинска киселина стимулише канцерогенезу јер подстиче раст и миграцију ћелија посебно оних са високим метастатским потенцијалом, што је потврђено на ћелијским линијама карцинома желуца HGC-27 и карцинома дојке MDA-MB-231 (201). Дакле, позитиван ефекат суплементације риблим уљем и уљем жутог ноћурка код наших пацијенткиња можемо посматрати и кроз смањење нивоа олеинске киселине.

Иако су омега-3МК препознате као заштитни медијатор за многе болести које су повезане са инфламацијом, само неколико студија је истраживало ефекат омега-3МК на нежељена дејства терапије ИА а добијени резултати нису конзистентни (178,202). Осим тога суплементација GLA, EPA и DHA није испитивана код пацијената на терапији ИА. Слично резултатима које смо добили код жена на хемотерапији, повећане нивое EPA, DPA, DHA и n-3PUFA и смањене нивое n-6 PUFA и односа n-6/n-3 PUFA, показали смо и у интервентној групи након 12 недеља суплементације, код пацијенткиња на терапији ИА. Међу бројним позитивним ефектима омега-3МК истичу се и они које имају на кардиоваскуларни систем. Наиме омега-3 могу спречити инфаркт миокарда и аритмију, смањити систолни и дијастолни крвни притисак и побољшати васкуларну функцију (203), па чак и подстицати формирање нових крвних судова (204). Ово је важно за наше пацијенте узимајући у обзир да код жена на терапији ИА уочено повећање ризика за кардиоваскуларне догађаје. У складу са тим су и резултати које смо добили за ниво укупних и појединачних SFA. Наиме у плацебо групи је дошло до повећања нивоа стеаринске киселине (18:0) и укупних SFA, што се одразило и на разлике између две групе на крају студије. Са дуге стране у интервентној групи не само да није дошло до пораста ових МК, већ је примећено значајно смањење нивоа палмитинске киселине. Имајући у виду да је висок садржај палмитинске киселине уско повезан са нежељеним кардиоваскуларним догађајима, као и да њену инфламаторну активност карактерише и повећана производња проинфламаторних цитокина и оксиданата (205), користан ефекат суплементације рибљим уљем и уљем жутог ноћурка огледа се и у смањењу или одржању нивоа појединачних и укупних SFA, а самим тим и на развој кардиоваскуларних болести, код пацијенткиња на терапији ИА.

Један од бенефита суплементације омега-3МК је у томе што она смањује ресорпцију костију и ризик од прелома, код жена на терапији ИА (206), што такође може бити од великог значаја и за наше пацијенткиње. Будући да је суплементација омега-3 и омега-6 МК померила високе вредности проинфламаторних МК односно n-6PUFA, ка анти-инфламаторном профилу МК тј., повећала ниво n-3PUFA, наши резултати указују да би поменути суплементи могли дугорочно да смање хроничну системску упалу присутну код жена на терапији ИА.

Познато је да суплементи рибљег уља доводе до смањене производње TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6 од стране мононуклеарних ћелија (207,208) као и да се суплементација n-3 PUFA може користити као додатак терапији за различите инфламаторне болести (209). У нашој студији у групи пацијенткиња на хемотерапији ниво IL-6 био значајно нижи након 12 недеља хемотерапије како у интервентној тако и у плацебо групи, што указује да је хемотерапија довела до снижења нивоа проинфламаторног IL-6. Осим тога, показали смо и да је ниво IL-6 у интервентној групи био значајно нижи у односу на плацебо групу на крају студије. Ове разлике у нивоу IL-6 између две испитиване групе на крају студије указују да је суплементација омега-3 и проинфламаторних омега-6 МК довела до додатног смањења нивоа IL-6 у интервентној групи. Сличне резултате показало је и неколико других студија код пацијената са карциномом желуца и код оних са колоректалним карциномом на хемотерапији, код којих је суплементација омега-3 такође довела до снижења IL-6 (210,211). Дакле, суплементација омега-3 и проинфламаторних омега-6 МК може да модулира инфламаторни одговор на тумор, смањи концентрацију IL-6 у плазми и тако допринесе ефикаснијем лечењу пацијената. Што се тиче нивоа других цитокина у плазми, они су остали стабилни током хемотерапије и суплементација МК није утицала на њихов ниво. Ипак, не можемо искључити могућност да је било модификација ових цитокина на њиховим локалним нивоима, тј у туморском ткиву,

али да оне нису били довољне да модификују системске нивое. Наиме, код новооткривеног карцинома дојке цитокини се углавном продукују на локалном нивоу, док су те промене уочљиве касније и на системском нивоу. У складу са тим су и наши резултати које смо добили код жена на терапији ИА. Наиме, уочили смо значајан пораст нивоа IL-6 у плацебо групи током студије, који је био значајно већи у односу на интервентну групу на крају студије, а порасла је и концентрација TNF-alpha у плацебо групи. Међутим оно што је веома важно у нашој студији је да је суплементација рибљим уљем и уљем жутог ноћурка одржала нивое IL-6 и TNF-alpha стабилним у интервентној групи. Иако су неке анималне студије показале да се ниво проинфламаторних цитокина, а пре свега IL-6 и IL-17, смањује током терапије ИА (212), најновији подаци у литератури указују на пораст нивоа IL-6 током хормонотерапије, као и на то да је повећање експресије IL-6 и IL-6R у позитивној корелацији са резистентцијом на тамоксифен код жена са ER+ карциномом дојке а самим тим и са појавом рецидива и лошом прогнозом (213). Дакле, повећање нивоа проинфламаторног IL-6 и TNF-alpha у плацебо указује на потребу за суплементацијом антиинфламаторним МК код ових пацијенткиња. Позитивни ефекти суплементације омега-3 МК код жена на терапији ИА показани су и у студији Мартинеза и сарадника. Наиме они су показали да су инфламаторни биомаркери (IL-6, TNF-alpha, и IL-10) били стабилни код жена које су током терапије ИА примале и комбинацију суплемената (460 mg EPA + DHA, 12.5 mg хидрокситирозола и 47.5 mg куркуминоида), у трајању од 30 дана (214). Осим тога, у студији са 4 g EPA + DHA инфламаторни маркери су остали непромењени током 3 месеца код пацијенткиња на терапији ИА (206). Са друге стране, резултати наше студије показали су да се ниво IL-10 смањује током суплементације МК код пацијенткиња на терапији ИА, за разлику од других студија које показују да се ниво овог цитокина углавном не мења током суплементације омега-3 МК. Ефекат рибљег уља и уља жутог ноћурка на ниво IL-10 може бити посредован различитим сигналним молекулима и путевима, који учествују у синтези и регулацији синтезе IL-10. Због тога су потребне су даље студије које би разјасниле механизам којим рибље уље и уље жутог ноћурка у исхрани утиче на лучење IL-10 код жена на терапији ИА. Овај резултат није очекиван јер је IL-10 антиинфламаторни цитокин, па се очекује његово повећање током суплементације. Ипак, приметно је да је интервентна група на почетку студије имала значајно виши ниво IL-10, који јесте пао током студије, али је и даље виши од нивоа плацебо групе. Како код интерлеукина постоје значајне интра-индивидуалне разлике, и да више фактора утиче на њихов ниво, могуће је да је почетни ниво IL-10 био нереално висок у овој групи, из непознатих разлога, што је утицало на коначни резултат након суплементације. Све у свему, наши резултати су подржали хипотезу да суплементација n-3 PUFA и антиинфламаторних n-6 PUFA током 12 недеља позитивно утиче на ниво проинфламаторних цитокина код пацијенткиња са карциномом дојке који су на хемотерапији и терапији ИА, док контрадикторни резултати добијени у различитим студијама указују да ефекат суплементације на IL-10 код пацијената са КД треба и даље проучавати.

Континуирана производња РОС која доводи до поремећене редокс равнотеже и оксидативних оштећења липида, протеина и ДНК који даље доводе до грешака у репликацији, геномске нестабилности, мутацији и ћелијској смрти, примећена је код пацијенткиња са карциномом дојке (215). Осим тога, количина продукованих РОС директно је повезана са агресивношћу тумора (216). Полинезасићене масне киселине као интегрални делови ћелијских мембрана могу да реагују са РОС, при чему долази до стварања липидних пероксида чији је ниво повећан код пацијената са карциномом дојке (217). Осим егзогених и ендогених антиоксиданаса који директно реагују и

елиминишу прекомерне количине РОС, утицај других нутријената као што су омега-3 МК на оксидативни стрес код људи, испитивале су бројне студије (218,219). Међутим, мали број студија је испитивао ефекат омега-3 и проинфламаторних омега-6 PUFA на параметре оксидативног стреса код жена са карциномом дојке. Резултати нашег истраживања показали су да након суплементације овим МК долази до повећања нивоа TBARS, као индикатора оксидативног стреса, у интервентној групи код жена на хемотерапији али и на терапији ИА. Сличне резултате добили су Franke и сарадници код жена које су узимале омега-3 МК током трудноће и сугерисали да је антиоксидативни систем доведен до својих граница око 30 недеље трудноће када је уочено повећање, као и да ће се промене у нивоу TBARS, тј. његово смањење, јавити касније у трудноћи, или након порођаја. Они такође сугеришу да постоје и други фактори који одређују редокс статус и утичу на ниво TBARS (220). Осим тога, недавно објављена мета анализа која је обрадила ефекат омега-3 суплементације на параметре оксидативног стреса код пацијената са кардиоваскуларним болестима, показала је да ефекат омега-3 МК на нивое MDA, као крајњег продукта липидне пероксидације, зависи од дозе суплемената, дужине трајања суплементације, старосне доби испитаника и њиховог здравственог стања тј. присуства одређених болести (218). Треба нагласити да смо ми одређивали све TBARS а не само један продукт као што је MDA, као и да је наша суплементација укључивала и омега-6 МК. Осим тога, треба напоменути да су наша испитивања била ограничена малим бројем испитаника, као и да постоје ограничења у мерењу биомаркера оксидативног стреса. Конкретно, TBARS тестови су често неспецифични и резултати могу представљати и друге процесе осим пероксидације липида (221). Осим тога, изненађујући пораст TBARS који смо ми добили, може бити и због тога што су пацијенткиње биле на суплементацији дуголанчаним МК. Ова суплементација довела до значајног повећања PUFA у липидима плазме у обе интервентне групе, што може да утиче и на повећану оксидацију истих а самим тим и повећања нивоа TBARS. Сви ови фактори могли би да буду разлог добијене разлике у односу на постављену хипотезу да суплементација омега-3 и проинфламаторним омега-6 МК доводи до смањења липидне пероксидације. С тога је даље праћење ових пацијенткиња нужно да би се проценио дугорочни ефекат суплементације рибљим уљем и уљем жутог ноћурка на липидну пероксидацију код пацијенткиња са карциномом дојке.

Азот оксид (NO) је опште присутан гас који укључен у бројне физиолошке процесе у организму међу којима су и инфламаторни и имуни одговор. Међутим, улога NO у биологији тумора је различита. Показало се да NO има и антиканцерогене и канцерогене ефекте, који зависе од времена, локације и концентрације NO (222). Ова дуалност представља двоструки изазов да се одреди нето утицај NO на канцер и да се дефинише терапеутска улога и стратегија за борбу против карцинома усмерених на NO. Осим тога, NO регулише процесе повезане са канцерогенезом, укључујући ангиогенезу, апоптозу, прогресију ћелијског циклуса, инвазију и метастазе (223). Виши ниво NO може директно да оштетити ланце ДНК и доведе до мутација, док његови оксидативни и деаминирајући ефекти могу да инхибирају репарацију ДНК (224). NO је проучаван као потенцијални промотор карцинома дојке, а повећање концентрације NO откривено је у крви пацијената са карциномом дојке (225).

Један од циљева нашег истраживања био је да се испита утицај омега-3 и проинфламаторних омега-6 МК на нивое NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, као мере продукције NO, код жена са карциномом дојке на адјувантној хемо- и хормонотерапији. У нашој студији ниво NO значајно је смањен код жена које су биле на хемотерапији у интервентној групи, док није било разлика у нивоу NO код оних које су у биле у плацебо групи. То указује да суплементација омега-3 и омега-6 МК може да смањи ниво NO код новоотривеног КД

а самим тим и да утиче на агресивност и појаву метастаза и даље оштећење макромлекула и појаву нитрозативног стреса код ових пацијената. Неколико студија је показало да омега-3 МК води вазодилатацији и побољшава усклађеност артерија и ендотела (226,227), односно да смањује ниво молекула који су биомаркери ендотелне дисфункције, као што су интерћелијски адхезиони молекул-1, е-селектин и васкуларни ћелијски адхезиони молекул-1 (228). На основу тога чини се да је улога омега-3 МК на NO више модулативна, односно да делује на нивое идуцибилне и ендотелне азот оксид синтазе. Имајући у виду ово што смо навели наши резултати указују на позитивно деловање рибљег уља и уља житог ноћурка на ниво  $\text{NO}_2^-$  код пацијената са карциномом дојке на хемотерапији. Према нашим сазнањима, нема података у литератури који су проучавали утицај суплементације омега-3 и омега-6 МК на ниво нитрита код пацијенткиња са карциномом дојке на хемотерапији и/или на терапији ИА. У нашој студији суплементација поменутих МК није утицала на ниво  $\text{NO}_2^-$  код жена које су биле на терапији ИА, али смо показали значајну разлику између група на крају студије. Треба напоменути да су код свих параметара оксидационог стреса уочљиве значајне разлике између почетних вредности параметара интервентне и плацебо групе. Како би се смањило утицај почетних разлика на коначне резултате, примењена је статистичка метода ANCOVA где је за коваријансу узета почетна вредност датог параметра.

Осим повећане продукције POC и PNC, код пацијената са карциномом дојке промењена је и активност ензима антиоксидативне одбране. Наиме, показано је да је активност SOD и CAT као антиапоптотских ензима повећана у ткиву карцинома дојке, што сугерише да малигне ћелије избегавају апоптозу и повећавају своју инвазивност и метастатски потенцијал повећавајући свој антиоксидативни капацитет (229). Осим тога, повећање активности SOD и смањење активности CAT у ткиву карцинома дојке, повезано са агресивношћу тумора (230). Са друге стране, неколико аутора је показало да је ниво CAT, SOD и GSH у еритроцитима смањен код пацијената са карциномом дојке (156). Штавише, Касаповић и сарадници 2021., су показали да се ниво оксидативног стреса повећава током хемотерапије код жена са карциномом дојке у правцу даљег повећања липидне пероксидације и нивоа водоник-пероксида и смањеног капацитета за његову неутрализацију тј. активности CAT, и нивоа GSH, као и смањене активности SOD. Све то доводи до даљег повећања мутагеног и генотоксичног потенцијала у циркулацији пацијената са карциномом дојке (160). У таквим околностима суплементација омега-3МК као нутријента са антиоксидативним потенцијалом, потпуно је оправдана код ових пацијената. Ефекат суплементације омега-3 МК на редокс равнотежу праћен је у различитим патолошким стањима и хроничним болестима. Недавно објављен систематски преглед и мета анализа показала је да суплементација омега-3 МК повећава активност SOD код дијабетичара и пацијената са метаболичким поремећајима и указује да је суплементација омега-3 МК код особа са повећаним оксидативним стресом ефикаснија и кориснија у односу на здраве особе (218). Осим тога, Mansara и сарадници су показали да суплементација омега-3 МК води значајном повећању активности SOD, CAT and GRx у еритроцитима код пацијената који конзумирају 180mg EPA и 120mg током шест циклуса хемотерапије која је спровођена у интервалима од 21 дан (169). Ови аутори су показали да суплементација омега-3 МК поправља антиоксидативни статус код пацијенткиња са карциномом дојке током хемотерапије. Међутим, у нашој студији суплементација омега-3 и омега-6 PUFA није утицала на ниво SOD код жена на хемотерапији али је примењена значајно већа активност SOD у интервентној групи у односу на плацебо на крају студије. Будући да SOD преводи  $\text{O}_2^-$  у  $\text{H}_2\text{O}_2$ , наши резултати могу да укажу на то да је код ових жена ниво



$O_2^-$  био директно смањен као последица суплементације и није било потребе за даљим повећањем активности SOD. Са друге стране активност SOD порасла је код пацијенткиња које су на терапији ИА као последица суплементације, будући да се у плацебо групи активност овог ензима смањила. Ови резултати показују да одговор организма на суплементацију омега-3 и проинфламаторних омега-6 МК у великој мери зависи и од терапије коју пацијент прима.

Водоник пероксид као један од реактивних врста кисеоника настаје у реакцији  $O_2^-$  у присуству ензима SOD који га преводи у  $H_2O_2$ . Наша студије је показала да суплементације рибљим уљем и уљем жутог ноћурка доводи до значајног смањења нивоа  $H_2O_2$ , код жена на хемотерапији након 12 недеља, као и да је тај ниво био значајно нижи у односу на плацебо групу, на крају студије. Ови резултати у складу су са резултатима Sakai и сарадници 2017., који сугеришу да ниво интрацелуларног РОС може бити смањен третманом ЕРА или ДНА (231). Смањење нивоа  $H_2O_2$  директно је водило очекиваном смањењу активности САТ код пацијенткиња на хемотерапији, будући да је улога САТ да преводи  $H_2O_2$  у воду. Са друге стране, ниво глутатиона у нашој студији, незнатно је порастао у интервентној групи док је у плацебо групи то повећање било статистички значајно. Глутатион као неензимски антиоксиданс учествује у реакцији редукције  $H_2O_2$  у воду коју катализира глутатион редуктаза помоћу GSH при чему настаје његов оксидовани облик тј. GSSG. GSSG је потенцијално токсичан за ћелије, али ћелије у нормалним околностима садрже високу активност глутатион редуктазе која одржава глутатион у редукованом облику. Ови резултати показују да је суплементација смањујући ниво  $H_2O_2$  утицала и на нивое других параметара који су укључени у метаболизам  $H_2O_2$ , одржавајући их стабилним или смањујући активност ензима. У складу са тим, протективни ефекат рибљег уља и уља жутог ноћурка одражава се на и стабилност свих макромолекула јер се смањењем нивоа РОС који су иницијатори оштећења, смањује се и ниво оштећених липида, протеина и ДНК.

Са друге стране, суплементација омега-3 и омега-6 МК довела је до значајног повећања нивоа  $H_2O_2$  у интервентној групи код жена на терапији ИА на крају студије. Ови резултати су у складу са резултатима које смо добили за активност SOD, која преводи  $O_2^-$  у  $H_2O_2$ , у интервентној групи. Дакле, већи ниво  $H_2O_2$  директна је последица веће активности SOD у овој групи. Будући да није било значајних разлика у нивоу  $H_2O_2$  у плацебо групи, наши резултати указују да суплементација омега-3 и проинфламаторним омега-6 у комбинацији са ИА може повећати активност неких ензима антиоксидативне одбране а самим тим и ниво њихових продуката. Због тога је даље праћење ових пацијенткиња нужно за процену дугорочних ефеката суплементације на параметре оксидативног стреса, код пацијената са карциномом дојке на адјувантној хормонотерапији.

Осим тога, пораст нивоа  $H_2O_2$  даље је водио порасту активности каталазе и нивоа GSH, што указује на чињеницу суплементација омега-3 и омега-6 различито делује на различите групе пацијенткиња као и да је деловање на ниво  $H_2O_2$  од великог значаја и за нивое свих ензимских и неензимских антиоксиданата укључених у његов метаболизам. Наши резултати у складу су са резултатима других аутора који такође показују да суплементација омега-3 МК може повећати нивое GSH у анималним студијама (232), док има и оних које показују да суплементација омега-3 МК изазвала безначајно повећање нивоа глутатиона код дијабетичара и особа са метаболичким поремећајима (218). Слична студија која је пратила ефекат суплементације истих МК код пацијената који болују од реуматоидног артритиса показала је повећање SOD и GSH али не и САТ код ових пацијената. Резултати ове и наше студије указују да ефекат суплементације зависи од бројних фактора укључујући дијагнозу, терапију, дужину суплементације, количину суплемената. Будући да постоји веома мали број студија

које су истраживале ефекат суплементације омега-3 и омега-6 МК на инфламатрони одговор и редокс равнотежу код пацијенткиња са карциномом дојке подвргнутим адјувантној хемо- и хормонотерапији, ово истраживање је веома важно јер указује на сличности и разлике у одговору на терапију унутар одређених група пацијенткиња. Такође је указало на неке нежељене ефекте терапије ИА и њихово евентуално превазилажење кроз суплементацију рибљим уљем и уљем жутог ноћурка.

# **ЗАКЉУЧАК**

## 6. ЗАКЉУЧАК

Из наведених резултата произилазе следећи закључци:

Суплементација рибљим уљем и уљем жутог ноћурка није утицала на:

- нутритивни статус пацијенткиња на хемотерапији.
- хематолошке параметре код пацијенткиња на хормонотерапији, нити је могла да спречи пад LE, ER и вредности хемоглобина код пацијенткиња на хемотерапији.
- биохемијске параметре код пацијенткиња на хемотерапији.

Суплементација рибљим уљем и уљем жутог ноћурка довела је до значајног:

- повећања висцералних масти код пацијенткиња на хормонотерапији.
- повећања нивоа глукозе код пацијенткиња на хормонотерапији.
- повећања нивоа DPA, DHA, укупних n-3PUFA и 18:1 n-7 и смањења односа n-6/n-3 PUFA, и превенирала повећање нивоа DGLA, код пацијенткиња на хемотерапији.
- повећања нивоа EPA, DPA, DHA и укупнох n-3PUFA, 22:4n-6 и укупних PUFA и снижења нивоа палмитинске киселине, n-6PUFA и односа n-6/n-3 PUFA и превенирала повећање 18:0, укупних SFA, олеинске киселине и DGLA, код пацијенткиња на хормонотерапији.
- снижења нивоа IL-6 код пацијенткиња на хемотерапији.
- снижења нивоа IL-10 и спречила повећање нивоа IL-6 и TNF-alpha код пацијенткиња на хормонотерапији.
- повећања степена липидне пероксидације код пацијенткиња на хемотерапији и код оних на хормонотерапији.
- снижења нивоа нитрита у плазми код пацијенткиња на хемотерапији и превенирала повећање нивоа нитрита код пацијенткиња на хормонотерапији.
- снижења нивоа H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и активности CAT код пацијенткиња на хемотерапији.
- повећања нивоа H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и GSH и активности ензима SOD и CAT код пацијенткиња на хормонотерапији.

# ЛИТЕРАТУРА

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lewis CM, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Med.* 2020;12(1):44. Published 2020 May 18. doi:10.1186/s13073-020-00742-5
2. Zakhari S, Hoek JB. Epidemiology of Moderate Alcohol Consumption and Breast Cancer: Association or Causation? *Cancers (Basel).* 2018 Sep 22;10(10):349. doi: 10.3390/cancers10100349. PMID: 30249004; PMCID: PMC6210419.
3. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
4. <https://batut.org.rs/index.php?content=185>
5. Okamoto Y, Shibutani S. Development of novel and safer anti-breast cancer agents, SS1020 and SS5020, based on a fundamental carcinogenic research. *Genes Environ.* 2019;41:9.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
7. Forbes C, Fayter D, de Kock S, Quek RG. A systematic review of international guidelines and recommendations for the genetic screening, diagnosis, genetic counseling, and treatment of BRCA-mutated breast cancer. *Cancer Manag Res.* 2019;11:2321-2337.
8. Greenup R, Buchanan A, Lorizio W, et al. Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(10):3254–3258.
9. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO clinical practice guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol.* 2016;27(Suppl 5):v103–v110.
10. Cragun D, Weidner A, Lewis C, et al. Racial disparities in BRCA testing and cancer risk management across a population-based sample of young breast cancer survivors. *Cancer.* 2017;123(13):2497–2505
11. Eliyatkin N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *J Breast Health.* 2015;11(2):59–66. doi:10.5152/tjbh.2015.1669
12. Sinn HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel).* 2013;8(2):149–154. doi:10.1159/000350774
13. Rosen RD, Sapra A. TNM Classification. 2021 Feb 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 31985980. Nounou MI, ElAmrawy F, Ahmed N, Abdelraouf K, Goda S, Syed-Sha-Qhattal H. Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies. *Breast Cancer (Auckl).* 2015;9(Suppl 2):17–34. doi:10.4137/BCBCR.S29420
14. Nagini S. Breast Cancer: Current Molecular Therapeutic Targets and New Players. *Anticancer Agents Med Chem.* 2017;17(2):152-163.
15. Merino Bonilla JA, Torres Tabanera M, Ros Mendoza LH. Breast cancer in the 21st century: from early detection to new therapies. *Radiologia.* 2017;59(5):368-379. doi: 10.1016/j.rx.2017.06.003.

16. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, Ollila DW, Sartor CI, Graham ML, Perou CM. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res.* 2007;13(8):2329–2334. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1109.
17. Boyle P. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl 6):vi7–v12. doi: 10.1093/annonc/mds187.
18. Dolle JM, Daling JR, White E, Brinton LA, Doody DR, Porter PL, Malone KE. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2009;18(4):1157–1166. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1005
19. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology.* 2008;52(1):108–118. doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02889.x.
20. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164–172. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422.
21. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, Blohmer JU, Jackisch C, Paepke S, Gerber B, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):747–756. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70160-3.
22. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, Kuzma CS, Pluard TJ, Somlo G, Port ER, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance) *J Clin Oncol.* 2015;33(1):13–21. doi: 10.1200/JCO.2014.57.0572.
23. Collignon J, Lousberg L, Schroeder H, Jerusalem G. Triple-negative breast cancer: treatment challenges and solutions. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2016;8:93–107.
24. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, Domchek SM, Eccles D, Nevanlinna H, Ramus SJ, Spurdle A, Robson M, Sherman M, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2012;21(1):134–147. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0775.
25. Sharma P, Klemp JR, Kimler BF, Mahnken JD, Geier LJ, Khan QJ, Elia M, Connor CS, McGinness MK, Mammen JM, et al. Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer registry: implications for hereditary breast and/or ovarian cancer syndrome testing. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;145(3):707–714. doi: 10.1007/s10549-014-2980-0.
26. Greenup R, Buchanan A, Lorizio W, Rhoads K, Chan S, Leedom T, King R, McLennan J, Crawford B, Kelly Marcom P, et al. Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(10):3254–3258. doi: 10.1245/s10434-013-3205-1.
27. Stoppa-Lyonnet D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? *Eur J Hum Genet.* 2016;24(Suppl 1):S3–S9. doi: 10.1038/ejhg.2016.93.

28. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, Loibl S, Krober S, Schneeweiss A, Denkert C, Fasching PA, Blohmer JU, Jackisch C, et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1378–1385. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1007.
29. Bartsch R, Bergen E. ASCO 2017: highlights in breast cancer. *Memo.* 2017;10(4):228–232. doi: 10.1007/s12254-017-0368-7.
30. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F, Committee EG. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):v8–30. doi: 10.1093/annonc/mdv298.
31. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso MJ, Dent RA, Gelmon K, Gentilini O, Harbeck N, Margulies A, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3) *Breast.* 2017;35:203–217. doi: 10.1016/j.breast.2017.07.017.
32. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, Gnant M, Dubsy P, Loibl S, Colleoni M, Regan MM, Piccart-Gebhart M, Senn HJ, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen international expert consensus conference on the primary therapy of early breast cancer 2017. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1700–1712. doi: 10.1093/annonc/mdx308.
33. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA, Group P-P Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4:1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1.
34. Kolacinska A, Chalubinska J, Blasinska-Morawiec M, Dowgier-Witczak I, Fendler W, Kordek R, Morawiec Z. Pathological complete response in younger and older breast cancer patients. *Arch Med Sci.* 2012;8(2):310–315. doi: 10.5114/aoms.2012.28559.
35. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, Huober J, Golshan M, von Minckwitz G, Maag D, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):497–509. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30111-6.
36. Clifton K, Gutierrez-Barrera A, Ma J, Bassett R, Jr, Litton J, Kuerer H, Moulder S, Albarracin C, Hortobagyi G, Arun B. Adjuvant versus neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer patients with BRCA mutations. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;170:101. doi: 10.1007/s10549-018-4727-9.
37. Guan X, Ma F, Fan Y, Zhu W, Hong R, Xu B. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Anti-Cancer Drugs.* 2015;26(8):894–901. doi: 10.1097/CAD.0000000000000260.
38. Gluz O, Nitz U, Liedtke C, Christgen M, Grischke EM, Forstbauer H, Braun M, Warm M, Hackmann J, Uleer C, et al. Comparison of neoadjuvant nab-paclitaxel+carboplatin vs nab-paclitaxel+gemcitabine in triple-negative breast cancer: randomized WSG-ADAPT-TN trial results. *J Natl Cancer Inst.* 2017;110:628. doi: 10.1093/jnci/djx258.
39. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Ponde NF, La Valle G, Del Mastro L, de Azambuja E, Lambertini M. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2018;29:1497.



40. Pohl E, Schneeweiss A, Hauke J, Rhiem K, Weber-Lassalle N, Schmutzler RK, Untch M, Luebbe K, Jackisch C, Moebus V, et al. Germline mutation status and therapy response in patients with triple-negative breast cancer (TNBC): Results of the GeparOcto study. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl\_8):243P. doi: 10.1093/annonc/mdy270.238.
41. Frolova M, Ignatova E, Stenina MB, Petrovsky A, Tjulandin S. Role of different germline BRCA mutations in response to platinum-based chemotherapy in patients (pts) with triple-negative breast cancer (TNBC) *J Clin Oncol.* 2016;34(15\_suppl):e13008. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.e13008.
42. Telli ML, Jensen KC, Vinayak S, Kurian AW, Lipson JA, Flaherty PJ, Timms K, Abkevich V, Schackmann EA, Wapnir IL, et al. Phase II study of gemcitabine, carboplatin, and iniparib as neoadjuvant therapy for triple-negative and BRCA1/2 mutation-associated breast cancer with assessment of a tumor-based measure of genomic instability: PrECOG 0105. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1895–1901. doi: 10.1200/JCO.2014.57.0085.
43. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, Owen J, Abraham J, Barrett S, Barrett-Lee P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT trial. *Nat Med.* 2018;24(5):628–637. doi: 10.1038/s41591-018-0009-7.
44. Sharma P, Lopez-Tarruella S, Garcia-Saenz JA, Ward C, Connor CS, Gomez HL, Prat A, Moreno F, Jerez-. Gilarranz Y, Barnadas A, Picornell AC, Del Monte-Millan M, Gonzalez-Rivera M, Massarrah T, Pelaez.Lorenzo B, Palomero MI, Gonzalez Del Val R, Cortes J, Fuentes Rivera H, Bretel Morales D, Marquez-Rodas I, Perou CM, Wagner JL, Mammen JM, McGuinness MK, Klemp JR, Amin AL, Fabian CJ, Heldstab J, Godwin AK, Jensen RA, Kimler BF, Jhan QJ, Martin M (2017) Efficacy of Neoadjuvant. Carboplatin plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer: Combined Analysis of Two Cohort. *Clin. Cancer Res* 23:649–657. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0162.
45. Parida S, Sharma D. The power of small changes: Comprehensive analyses of microbial dysbiosis in breast cancer. *BiochimBiophys Acta Rev Cancer.* 2019 Apr 11. pii: S0304-419X(19)30042-3. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.04.001.
46. Murthy P, Muggia F. Women's cancers: how the discovery of BRC1 genes is driving current concepts of cancer biology and therapeutics. *E cancer medical science.* 2019;13:904. doi: 10.3332/ecancer.2019.904.
47. Smith MT, Guyton KZ, Gibbons CF, Fritz JM, Portier CJ, Rusyn I, et al. Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis. *Environ Health Perspect.* 2016;124(6):713–21. doi: 10.1289/ehp.1509912. doi: 10.1289/ehp.1509912.
48. Snouwaert JN, Gowen LC, Latour AM, et al. BRCA1 deficient embryonic stem cells display a decreased homologous recombination frequency and an increased frequency of non-homologous recombination that is corrected by expression of a brca1 transgene. *Oncogene.* 1999;18(55):7900. doi: 10.1038/sj.onc.1203334.
49. Fong PC, Yap TA, Boss DS, et al. Poly (ADP)-ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2512–2519. doi: 10.1200/JCO.2009.26.9589.
50. Antoniou A, Cunningham A, Peto J, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *Br J Cancer.* 2008;98(8):1457. doi: 10.1038/sj.bjc.6604305.

51. Roos WP, Thomas AD, Kaina B. DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2016;16(1):20–33. doi: 10.1038/nrc.2015.2.
52. Alsop K, Fereday S, Meldrum C. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation–positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(21):2654. doi: 10.1200/JCO.2011.39.8545.
53. Malone KE, Daling JR, Doody DR, et al. Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res*. 2006;66(16):8297–8308. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0503.
54. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018; 25-32.
55. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Jama*. 2017;317(23):2402–2416. doi: 10.1001/jama.2017.7112.
56. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(3):433. doi: 10.1200/JCO.2008.18.5546.
57. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of inflammation. *Methods Mol Biol*. 2018;1803:57–79. doi: 10.1007/978-1-4939-8549-4\_5.
58. Bhargava R, Onyango DO, Stark JM. Regulation of single-strand annealing and its role in genome maintenance. *Trends Gen*. 2016;32(9):566–575. doi: 10.1016/j.tig.2016.06.007.
59. Mills RC. Breast Cancer Survivors, Common Markers of Inflammation, and Exercise: A Narrative Review. *Breast Cancer Basic Clin Res*. 2017;11. doi: 10.1177/1178223417743976.
60. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev*. 2018 Oct;32(19–20):1267–84.
61. Hussain SP, Amstad P, Raja K, Ambs S, Nagashima M, Bennett WP, et al. Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: a cancer-prone chronic inflammatory disease. *Cancer Res*. 2000 Jul;60(13):3333–7.
62. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier A-M, Simon T, Allez M, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013;145(1):166-175.e8.
63. Goldberg JE, Schwertfeger KL. Proinflammatory cytokines in breast cancer: mechanisms of action and potential targets for therapeutics. *Curr Drug Targets*. 2010;11(9):1133–46.
64. Paz MFCJ, Gomes ALJ, Islam MT, Tabrez S, Jabir NR, Alam MZ, et al. Assessment of chemotherapy on various biochemical markers in breast cancer patients. *J Cell Biochem*. 2018;119(3):2923–8.
65. Saha SK, Lee SB, Won J, Choi HY, Kim K, Yang GM, Dayem AA, Cho SG. Correlation between Oxidative Stress, Nutrition, and Cancer Initiation. *Int J Mol Sci*. 2017 Jul 17;18(7). pii: E1544. doi: 10.3390/ijms18071544.
66. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources,

- methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
67. Mosby T.T., Cosgrove M., Sarkardei S., Platt K.L., Kaina B. Nutrition in Adult and Childhood Cancer: Role of Carcinogens and Anti-carcinogens. *Anticancer Res*. 2012;32:4171–4192.
68. Diamanti-Kandarakis E., Papalou O., Kandaraki E.A., Kassi G. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY Nutrition as a mediator of oxidative stress in metabolic and reproductive disorders in women. *Eur. J. Endocrinol*. 2017;176:R79–R99. doi: 10.1530/EJE-16-0616.
69. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30(1):11–26. doi: 10.1007/s12291-014-0446-0
70. Egbuna C. Oxidative Stress and Nutrition. *Trop J Appl Nat Sci*. 2017;2(1):110–6. doi: 10.25240/tjans.2017.2.1.19
71. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*. 2015;97:55–74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040
72. Sies H, Stahl W, Sevanian A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *J Nutr*. 2005;135:969–972.
73. Forcados G.E., Chinyere C.N., Shu M.L. Acalyphawilkesiana: Therapeutic and toxic potential. *J. Med. Surg. Pathol*. 2016;1:122.
74. Alpay M, Backman LRF, Cheng XD, Dukel M, Kim WJ, Ai LB, Brown K.D. Oxidative stress shapes breast cancer phenotype through chronic activation of ATM-dependent signaling. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;151:75–87. doi: 10.1007/s10549-015-3368-5.
75. Lee JD, Cai Q, Shu XO, Nechuta SJ. The role of biomarkers of oxidative stress in breast cancer risk and prognosis: A systematic review of the epidemiologic literature. *J. Women's Health*. 2017;26:467–482. doi: 10.1089/jwh.2016.5973.
76. Zhang L, Li L, Gao G, Wei G, Zheng Y, Wang C, Gao N, Zhao Y, Deng J, Chen H. Elevation of GPRC5A expression in colorectal cancer promotes tumor progression through VNN-1 induced oxidative stress. *Int J Cancer*. 2017;140:2734–2747. doi: 10.1002/ijc.30698.
77. Saijo H, Hirohashi Y, Torigoe T, Horibe R, Takaya A, Murai A, Kubo T, Kajiwara T., Tanaka T., Shionoya Y., et al. Plasticity of lung cancer stem-like cells is regulated by the transcription factor HOXA5 that is induced by oxidative stress. *Oncotarget*. 2016;7:50043–50056. doi: 10.18632/oncotarget.10571.
78. Wang ZP, Li ZN, Ye YS, Xie LJ, Li W. Oxidative stress and liver cancer: Etiology and therapeutic targets. *Oxidative Med Cell Longev*. 2016;2016:7891574. doi: 10.1155/2016/7891574.
79. Oh B, Figtree G, Costa D, Eade T, Hraby G, Lim S, Elfiky A, Martine N, Rosenthal D, Clarke S, et al. Oxidative stress in prostate cancer patients: A systematic review of case control studies. *Prostate Int*. 2016;4:71–87. doi: 10.1016/j.pnil.2016.05.002.
80. Saed GM, Diamond MP, Fletcher NM. Updates of the role of oxidative stress in the pathogenesis of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;145:595–602. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.033.
81. Forcados GE, James DB, Sallau AB, Muhammad A, Mabeta P. Oxidative stress and carcinogenesis: Potential of phytochemicals in breast cancer therapy. *Nutr Cancer*. 2017;69:365–374. doi: 10.1080/01635581.2017.1267777.

82. Sova H, Jukkola-Vuorinen A, Puistola U, Kauppila S, Karihtala P. 8-Hydroxydeoxyguanosine: A new potential independent prognostic factor in breast cancer. *Br J Cancer*. 2010;102:1018–1023. doi: 10.1038/sj.bjc.6605565.
83. Trivedi R, Maurya R, Mishra DP. Medicarpin, a legume phytoalexin sensitizes myeloid leukemia cells to TRAIL-induced apoptosis through the induction of DR5 and activation of the ROS-JNK-CHOP pathway. *Cell Death Dis*. 2014;5(10):e1465. doi: 10.1038/cddis.2014.429
84. Alimbetov D, Askarova S, Umbayev B, Davis T, Kipling D. Pharmacological Targeting of Cell Cycle, Apoptotic and Cell Adhesion Signaling Pathways Implicated in Chemoresistance of Cancer Cells. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1690. doi:10.3390/ijms19061690
85. Chatterjee R, Chatterjee J. ROS and oncogenesis with special reference to EMT and stemness. *Eur J Cell Biol*. 2020 Apr;99(2-3):151073. doi: 10.1016/j.ejcb.2020.151073.
86. Cadet J, Davies KJA. Oxidative DNA damage & repair: An introduction. *Free Radic Biol Med*. 2017;107:2-12. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.03.030
87. Cressey D. DNA repair sleuths win chemistry Nobel. *Nature*. 2015;526:307–308.
88. Kawanishi S, Hiraku Y, Pinlaor S, Ma N. Oxidative and nitrative DNA damage in animals and patients with inflammatory diseases in relation to inflammation-related carcinogenesis. *Biol Chem*. 2006;387(4):365-72. doi: 10.1515/BC.2006.049. PMID: 16606333.
89. Bouchez C, Devin A. Mitochondrial Biogenesis and Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS): A Complex Relationship Regulated by the cAMP/PKA Signaling Pathway. *Cells*. 2019;8(4):287. doi:10.3390/cells8040287
90. Errichiello E, Venesio T. Mitochondrial DNA variants in colorectal carcinogenesis: Drivers or passengers? *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(10):1905-1914. doi: 10.1007/s00432-017-2418-2.
91. Thompson LP, Al-Hasan Y. Impact of oxidative stress in fetal programming. *J. Pregnancy*. 2012;2012:582748. doi: 10.1155/2012/582748.
92. Aiken CE, Tarry-Adkins JL, Penfold NC, Dearden L, Ozanne SE. Decreased ovarian reserve, dysregulation of mitochondrial biogenesis, and increased lipid peroxidation in female mouse offspring exposed to an obesogenic maternal diet. *FASEB J*. 2016;30:1548–1556. doi: 10.1096/fj.15-280800.
93. Saad MI, Abdelkhalek TM, Haiba MM, Saleh MM, Hanafi MY, Tawfik SH, Kamel M.A. Maternal obesity and malnourishment exacerbate perinatal oxidative stress resulting in diabetogenic programming in F1 offspring. *J. Endocrinol. Investig*. 2016;39:643–655. doi: 10.1007/s40618-015-0413-5.
94. Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Aljada A, Garg R, Dandona P. Both lipid and protein intakes stimulate increased generation of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:767–772.
95. Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Abdo T, Tripathy D, Chaudhuri A, Dandona P. Increase in intranuclear nuclear factor kappaB and decrease in inhibitor kappaB in mononuclear cells after a mixed meal: Evidence for a proinflammatory effect. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:682–690.
96. Wallace JP, Johnson B, Padilla J, Mather K. Postprandial lipaemia, oxidative stress and endothelial function: A review. *Int. J. Clin. Pract*. 2010;64:389–403. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02146.x.
97. Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, Aljada A, Browne R, Hamouda W, Prabhala A, Afzal A, Garg R. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in

- the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:355–362. doi: 10.1210/jcem.86.1.7150.
98. Rizza W, Veronese N, Fontana L. What are the roles of calorie restriction and diet quality in promoting healthy longevity? *Ageing Res Rev.* 2014;13:38–45. doi: 10.1016/j.arr.2013.11.002.
99. Biochemistry C, Instructor P, Ajayi O, Sciences M, Block EO, Victor IE, et al. Department of Biochemistry: Projects. :1–19. Available from: [http://www.biochem.biozentrum.uni-wuerzburg.de/scienceresearch\\_groups/fischer\\_group/dr\\_michael\\_grimm\\_regulation\\_of\\_translation/projects/](http://www.biochem.biozentrum.uni-wuerzburg.de/scienceresearch_groups/fischer_group/dr_michael_grimm_regulation_of_translation/projects/)
100. Tvrzicka E, Kremmyda LS, Stankova B, Zak A. Fatty acids as biocompounds: Their role in human metabolism, health and disease - a review. part 1: Classification, dietary sources and biological functions. *Biomed Pap.* 2011;155(2):117–30.
101. Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance — A review. *Life Sci.* 2018;203:255–67.
102. Husted KS, Bouzinova E V. The importance of n-6/n-3 fatty acids ratio in the major depressive disorder. *Med.* 2016;52(3):139–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medic.2016.05.003>
103. Poudyal H, Panchal SK, Diwan V, Brown L. Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: Effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res.* 2011;50(4):372–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2011.06.003>
104. Vucic V. The role of dietary polyunsaturated fatty acids in inflammation. *Serbian J Exp Clin Res.* 2013;14(3):93–9.
105. Marion-Letellier R, Savoye G, Ghosh S. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *IUBMB Life.* 2015;67(9):659–67.
106. Ghazala RA, El Medney A, Meleis A, Mohie El dien P, Samir H. Role of anti-inflammatory interventions in high-fat-diet-induced obesity. *Biomed Chromatogr.* 2020;34(3).
107. Pedersen BK, Fischer CP. Beneficial health effects of exercise - the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci.* 2007;28(4):152–6.
108. Riediger ND, Othman RA, Suh M, Moghadasian MH. A Systemic Review of the Roles of n-3 Fatty Acids in Health and Disease. *J Am Diet Assoc.* 2009;109(4):668–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2008.12.022>
109. Stojanović, A. Promena u metabolizmu masnih kiselina kod pacijenata sa karcinomom pluća. (Doktorska disertacija). Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac. 2018; 84.
110. Cvetković Z, Vučić V, Cvetković B, Petrović M, Ristić-Medić D, Tepšić J, et al. Abnormal fatty acid distribution of the serum phospholipids of patients with non-Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol.* 2010;89(8):775–82.
111. Bassett JK, Hodge AM, English DR, MacInnis RJ, Giles GG. Plasma phospholipids fatty acids, dietary fatty acids, and breast cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2016;27(6):759–73.
112. Cvetković B, Vučić V, Cvetković Z, Popović T, Glibetić M. Systemic alterations in concentrations and distribution of plasma phospholipids in prostate cancer patients. *Med Oncol.* 2012;29(2):809–14.
113. Cvetkovic Z, Cvetkovic B, Petrovic M, Ranic M, Debeljak-Martarcic J, Vucic V, et al. Lipid profile as a prognostic factor in cancer patients. *J BUON.* 2009;14(3):501–6.

114. Abou-Saleh H, Ouhtit A, Halade G V., Rahman MM. Bone benefits of fish oil supplementation depend on its EPA and DHA content. *Nutrients*. 2019;11(11):1–16.
115. Song C, Shieh CH, Wu YS, Kalueff A, Gaikwad S, Su KP. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in the treatment of major depression and Alzheimer’s disease: Acting separately or synergistically? *Prog Lipid Res*. 2016;62:41–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2015.12.003>
116. Ellulu MS, Khaza’ai H, Abed Y, Rahmat A, Ismail P, Ranneh Y. Role of fish oil in human health and possible mechanism to reduce the inflammation. *Inflammopharmacology*. 2015;23(2–3):79–89.
117. Patursson P, Møller G, Muhic A, Andersen JR. N-3 fatty acid EPA supplementation in cancer patients receiving abdominal radiotherapy - A randomised controlled trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;43:130–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.03.001>
118. Mahboubi M. Evening Primrose (*Oenothera biennis*) Oil in Management of Female Ailments. *J Menopausal Med*. 2019;25(2):74.
119. Timoszuk M, Bielawska K, Skrzydlewska E. Evening primrose (*Oenothera biennis*) biological activity dependent on chemical composition. *Antioxidants*. 2018;7(8):1–11.
120. Wang X, Lin H, Gu Y. Multiple roles of dihomo- $\gamma$ -linolenic acid against proliferation diseases. *Lipids Health Dis*. 2012;11(1):25. Available from: <http://www.lipidworld.com/content/11/1/25>
121. Ahluwalia AS, Bhatia P, Chhabra AS. A comparative study of centchroman versus evening primrose oil in treatment of mastalgia. *Int Surg J*. 2020;8(1):331.
122. Xu Y, Qian S. Anti-cancer activities of  $\omega$ -6 polyunsaturated fatty acids. *Biomed J*. 2014;37(3):112–9.
123. Chas M, Goupille C, Arbion F, Bougnoux P, Pinault M, Jourdan ML, et al. Low eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid levels in breast adipose tissue are associated with inflammatory breast cancer. *Breast*. 2019;45:113–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.04.001>
124. Pin F, Barreto R, Couch ME, Bonetto A, O’Connell TM. Cachexia induced by cancer and chemotherapy yield distinct perturbations to energy metabolism. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(1):140–54.
125. Baba MR, Buch SA. Revisiting Cancer Cachexia: Pathogenesis, Diagnosis, and Current Treatment Approaches. *Asia-Pacific J Oncol Nurs*. 2021;8(5):508–18.
126. Sadeghi M, Keshavarz-Fathi M, Baracos V, Arends J, Mahmoudi M, Rezaei N. Cancer cachexia: Diagnosis, assessment, and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;127(May):91–104.
127. Murphy RA, Yeung E, Mazurak VC, Mourtzakis M. Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. *Br J Cancer*. 2011;105(10):1469–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2011.391>
128. Murphy RA, Clandinin MT, Chu QS, Arends J, Mazurak VC. A fishy conclusion regarding n-3 fatty acid supplementation in cancer patients. *Clin Nutr*. 2013;32(3):466–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2012.05.013>
129. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QSC, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy. *Cancer*. 2011;117(8):1775–82.

130. Arshad A, Al-Leswas D, Stephenson J, Metcalfe M, Dennison A. Potential applications of fish oils rich in n-3 fatty acids in the palliative treatment of advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr.* 2011;106(6):795–800.
131. Laird BJ, McMillan D, Skipworth RJE, Fallon MT, Paval DR, McNeish I, et al. The Emerging Role of Interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) in Cancer Cachexia. *Inflammation.* 2021;44(4):1223–8.
132. Chavdarov Chonov D, Magdalena Krasimirova Ignatova M, Rumenov Ananiev J, Vladova Gulubova M. IL-6 Activities in the Tumour Microenvironment. Part 1 the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0). *Maced J Med Sci.* 2019;7(14):2391. Available from: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.589>
133. Singh JK, Simões BM, Howell SJ, Farnie G, Clarke RB. Recent advances reveal IL-8 signaling as a potential key to targeting breast cancer stem cells. *Breast Cancer Res.* 2013;15(4):1–9.
134. Marion-Letellier R, Butler M, Déchelotte P, Playford RJ, Ghosh S. Comparison of cytokine modulation by natural peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  ligands with synthetic ligands in intestinal-like Caco-2 cells and human dendritic cells - Potential for dietary modulation of peroxisome proliferator-activated rece. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):939–48.
135. Effects S. Aromatase Inhibitors How to Ease Aromatase Inhibitor-Related Pain. 2019;1–2.
136. Perez EA. The balance between risks and benefits: Long-term use of aromatase inhibitors. *Eur J Cancer, Suppl.* 2006;4(9):16–25.
137. Koo HY, Seo YG, Cho MH, Kim MJ, Choi HC. Weight change and associated factors in long-term breast cancer survivors. *PLoS One.* 2016;11(7):1–13.
138. Mufeed Supuh A, Hapra N, Khalil Alhilal M. Borage Oil Rich in Gamma Linolenic Acid (Gla) Reduces Cardiovascular Disease (Cvd) Risk Factors in Hamsters Fed in Diet Rich in Saturated Fatty Acids (Sfas) and Cholesterol. *Basrah J Vet Res.* 2014;13(2):54–65.
139. Du S, Jin J, Fang W, Su Q. Does fish oil have an anti-obesity effect in overweight/obese adults? A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2015;10(11):1–20.
140. Kim DH. Nutritional issues in patients with cancer. *Intest Res.* 2019;17(4):455–62.
141. Shahjehan F, Merchea A, Cochuyt JJ, Li Z, Colibaseanu DT, Kasi PM. Body mass index and long-term outcomes in patients with colorectal cancer. *Front Oncol.* 2018;8(DEC):1–10.
142. Petrelli F, Cortellini A, Indini A, Tomasello G, Ghidini M, Nigro O, et al. Association of Obesity with Survival Outcomes in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):1–30.
143. Alarfi H, Salamoon M, Kadri M, Alammar M, Haykal MA, Alseoudi A, et al. The impact of baseline body mass index on clinical outcomes in metastatic breast cancer: A prospective study. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):1–7.
144. Glaser C, Demmelmair H, Koletzko B. High-throughput analysis of total plasma fatty acid composition with direct in situ transesterification. *PLoS One.* 2010;5(8):e12045.
145. Pick E, Keisari Y. A simple colorimetric method for the measurement of hydrogen peroxide produced by cells in culture. *J. Immunol. Meth.* 1980;38:161–170.
146. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum S. R. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological samples. *Anal. Biochem.* 1982; 126: 131–138.

147. Beutler E. Superoxide dismutase. In: Beutler E (Editor), Red Cell Metabolism. A Manual of Biochemical Methods. Grune & Stratton, Philadelphia, PA, 1984;83-85.
148. Aebi H. Catalase in vitro. In: Methods in Enzymology, Academic Press, New York, 1984; 479-500.
149. Beutler e, Yeh MK. Erythrocyte glutathione reductase. Blood. 1963;21:573-85.
150. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394-424.
151. Cao Y, Hou L, Wang W. Dietary total fat and fatty acids intake, serum fatty acids and risk of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. Int J cancer. 2016 Apr;138(8):1894-904.
152. Simone V, D'Avenia M, Argentiero A, Felici C, Rizzo FM, De Pergola G, et al. Obesity and Breast Cancer: Molecular Interconnections and Potential Clinical Applications. Oncologist. 2016 Apr;21(4):404-17.
153. Hua H, Zhang H, Kong Q, Jiang Y. Mechanisms for estrogen receptor expression in human cancer. Exp Hematol Oncol. 2018;7:24.
154. Iqbal N, Iqbal N. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. Mol Biol Int. 2014;2014:852748.
155. Munir R, Liseć J, Swinnen J V, Zaidi N. Lipid metabolism in cancer cells under metabolic stress. Br J Cancer. 2019 Jun;120(12):1090-8.
156. Kasapović J, Pejić S, Todorović A, Stojiljković V, Pajović SB. Antioxidant status and lipid peroxidation in the blood of breast cancer patients of different ages. Cell Biochem Funct. 2008 Aug;26(6):723-30.
157. MacDonald N, Easson AM, Mazurak VC, Dunn GP, Baracos VE. Understanding and managing cancer cachexia. J Am Coll Surg. 2003 Jul;197(1):143-61.
158. Adzic M, Niciforovic A, Vucic V, Neskovic-Konstantinovic Z, Spasic SD, Jones DR, et al. Systemic NF-kappaB activation in blood cells of breast cancer patients. Redox Rep. 2006;11(1):39-44.
159. Marra CA, de Alaniz MJ, Brenner RR. Modulation of delta 6 and delta 5 rat liver microsomal desaturase activities by dexamethasone-induced factor. Biochim Biophys Acta. 1986 Dec;879(3):388-93.
160. Kasapović J, Pejić S, Stojiljković V, Todorović A, Radošević-Jelić L, Saičić ZS, et al. Antioxidant status and lipid peroxidation in the blood of breast cancer patients of different ages after chemotherapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide. Clin Biochem. 2010 Nov;43(16-17):1287-93.
161. Dieckmeyer M, Ruschke S, Rohrmeier A, Syvari J, Einspieler I, Seifert-Klauss V, et al. Vertebral bone marrow fat fraction changes in postmenopausal women with breast cancer receiving combined aromatase inhibitor and bisphosphonate therapy. BMC Musculoskelet Disord. 2019 Nov;20(1):515.
162. Burstein HJ, Griggs JJ, Prestrud AA, Temin S. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. J Oncol Pract. 2010 Sep;6(5):243-6.
163. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010 Jan;28(3):509-18.
164. Buch K, Gunmalm V, Andersson M, Schwarz P, Brøns C. Effect of chemotherapy and aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of breast cancer on glucose and insulin metabolism-A systematic review. Cancer Med. 2019 Jan;8(1):238-45.



165. Henry NL, Giles JT, Stearns V. Aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms: etiology and strategies for management. *Oncology (Williston Park)*. 2008 Nov;22(12):1401–8.
166. Faber J, Berkhout M, Fiedler U, Avlar M, Witteman BJ, Vos AP, et al. Rapid EPA and DHA incorporation and reduced PGE2 levels after one week intervention with a medical food in cancer patients receiving radiotherapy, a randomized trial. *Clin Nutr*. 2013 Jun;32(3):338–45.
167. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, Lusso MR, Serpe R, et al. A phase II study with antioxidants, both in the diet and supplemented, pharmacological support, progestagen, and anti-cyclooxygenase-2 showing efficacy and safety in patients with cancer-related anorexia/cachexia and oxidative stress. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol*. 2006 May;15(5):1030–4.
168. Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez-Hernández E, Nuñez-Valencia C, Villanueva G, Guevara P, et al. Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: randomised trial. *Clin Nutr*. 2014 Dec;33(6):1017–23.
169. Mansara P, Ketkar M, Deshpande R, Chaudhary A, Shinde K, Kaul-Ghanekar R. Improved antioxidant status by omega-3 fatty acid supplementation in breast cancer patients undergoing chemotherapy: a case series. *J Med Case Rep*. 2015 Jun;9:148.
170. Jiang ZM, Wilmore DW, Wang XR, Wei JM, Zhang ZT, Gu ZY, et al. Randomized clinical trial of intravenous soybean oil alone versus soybean oil plus fish oil emulsion after gastrointestinal cancer surgery. *Br J Surg*. 2010 Jun;97(6):804–9.
171. Kenny FS, Pinder SE, Ellis IO, Gee JM, Nicholson RI, Bryce RP, et al. Gamma linolenic acid with tamoxifen as primary therapy in breast cancer. *Int J cancer*. 2000 Mar;85(5):643–8.
172. van den Berg MMGA, Winkels RM, de Kruif JTCM, van Laarhoven HWM, Visser M, de Vries JHM, et al. Weight change during chemotherapy in breast cancer patients: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2017 Apr;17(1):259.
173. Koo H-Y, Seo Y-G, Cho M-H, Kim M-J, Choi H-C. Weight Change and Associated Factors in Long-Term Breast Cancer Survivors. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159098.
174. Grupańska J, Budzyń M, Maćkowiak K, Brzeziński JJ, Kycler W, Leporowska E, et al. Beneficial Effects of Oral Nutritional Supplements on Body Composition and Biochemical Parameters in Women with Breast Cancer Undergoing Postoperative Chemotherapy: A Propensity Score Matching Analysis. *Nutrients*. 2021 Oct;13(10).
175. Paixão EM da S, Oliveira AC de M, Pizato N, Muniz-Junqueira MI, Magalhães KG, Nakano EY, et al. The effects of EPA and DHA enriched fish oil on nutritional and immunological markers of treatment naïve breast cancer patients: a randomized double-blind controlled trial. *Nutr J*. 2017 Oct;16(1):71.
176. McKeown NM, Troy LM, Jacques PF, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Fox CS. Whole- and refined-grain intakes are differentially associated with abdominal visceral and subcutaneous adiposity in healthy adults: the Framingham Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 2010 Nov;92(5):1165–71.
177. Alexander DD, Miller PE, Van Elswyk ME, Kuratko CN, Bylsma LC. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Prospective Cohort Studies of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Long-Chain Omega-3 Fatty Acids and Coronary Heart Disease Risk. *Mayo Clin Proc*. 2017 Jan;92(1):15–29.

178. Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Awad D, Dakhil SR, Gralow J, et al. Randomized Multicenter Placebo-Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids for the Control of Aromatase Inhibitor-Induced Musculoskeletal Pain: SWOG S0927. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Jun;33(17):1910–7.
179. Guivernau M, Meza N, Barja P, Roman O. Clinical and experimental study on the long-term effect of dietary gamma-linolenic acid on plasma lipids, platelet aggregation, thromboxane formation, and prostacyclin production. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1994 Nov;51(5):311–6.
180. Hwangbo Y, Lee EK. Acute Hyperglycemia Associated with Anti-Cancer Medication. *Endocrinol Metab (Seoul, Korea)*. 2017 Mar;32(1):23–9.
181. Guinan EM, Connolly EM, Healy LA, Carroll PA, Kennedy MJ, Hussey J. The development of the metabolic syndrome and insulin resistance after adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Nurs*. 2014;37(5):355–62.
182. Zaidi N, Lupien L, Kuemmerle NB, Kinlaw WB, Swinnen J V, Smans K. Lipogenesis and lipolysis: the pathways exploited by the cancer cells to acquire fatty acids. *Prog Lipid Res*. 2013 Oct;52(4):585–9.
183. Zuijdgheest-van Leeuwen SD, van der Heijden MS, Rietveld T, van den Berg JWO, Tilanus HW, Burgers JA, et al. Fatty acid composition of plasma lipids in patients with pancreatic, lung and oesophageal cancer in comparison with healthy subjects. *Clin Nutr*. 2002 Jun;21(3):225–30.
184. McClinton S, Moffat LE, Horrobin DF, Manku MS. Abnormalities of essential fatty acid distribution in the plasma phospholipids of patients with bladder cancer. *Br J Cancer*. 1991 Feb;63(2):314–6.
185. Lisboa AQ, Rezende M, Muniz-Junqueira MI, Ito MK. Altered plasma phospholipid fatty acids and nutritional status in patients with uterine cervical cancer. *Clin Nutr*. 2008 Jun;27(3):371–7.
186. Krstić P, Vučić V, Paunović M, Petrović S, Nedović N, Kostić S, et al. Similar fatty acid status of plasma lipids in postmenopausal women newly diagnosed with breast cancer and those receiving aromatase inhibitor therapy. *Vojnosanitetski Pregl*. 2021;0:32–32.
187. Popović T, Borožan S, Arsić A, Debeljak-Martačić J, Vučić V, De Luka S, et al. Effects of n-3 supplementation on plasma and liver phospholipid fatty acids profile in aged wistar rats. *Croat Chem Acta*. 2011;84(1).
188. Ristic-Medic D, Perunicic-Pekovic G, Rasic-Milutinovic Z, Takic M, Popovic T, Arsic A, et al. Effects of dietary milled seed mixture on fatty acid status and inflammatory markers in patients on hemodialysis. *Sci World J*. 2014;2014.
189. Popovic T, Borožan S, Arsic A, Martacic JD, Vucic V, Trbovic A, et al. Fish oil supplementation improved liver phospholipids fatty acid composition and parameters of oxidative stress in male Wistar rats. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2012 Dec;96(6):1020–9.
190. Veselinovic M, Vasiljevic D, Vucic V, Arsic A, Petrovic S, Tomic-Lucic A, et al. Clinical benefits of n-3 PUFA and  $\gamma$ -linolenic acid in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrients*. 2017;9(4).
191. Bougnoux P, Hajjaji N, Maheo K, Couet C, Chevalier S. Fatty acids and breast cancer: sensitization to treatments and prevention of metastatic re-growth. *Prog Lipid Res*. 2010 Jan;49(1):76–86.
192. Molfino A, Amabile MI, Mazzucco S, Biolo G, Farcomeni A, Ramaccini C, et al. Effect of Oral Docosahexaenoic Acid (DHA) Supplementation on DHA Levels and Omega-3 Index in Red Blood Cell Membranes of Breast Cancer Patients. *Front Physiol*. 2017;8:549.

193. Yang B, Ren X-L, Fu Y-Q, Gao J-L, Li D. Ratio of n-3/n-6 PUFAs and risk of breast cancer: a meta-analysis of 274135 adult females from 11 independent prospective studies. *BMC Cancer*. 2014 Feb;14:105.
194. Xia S-H, Wang J, Kang JX. Decreased n-6/n-3 fatty acid ratio reduces the invasive potential of human lung cancer cells by downregulation of cell adhesion/invasion-related genes. *Carcinogenesis*. 2005 Apr;26(4):779–84.
195. Kobayashi N, Barnard RJ, Henning SM, Elashoff D, Reddy ST, Cohen P, et al. Effect of altering dietary omega-6/omega-3 fatty acid ratios on prostate cancer membrane composition, cyclooxygenase-2, and prostaglandin E2. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2006 Aug;12(15):4662–70.
196. Das UN. Tumorcidal and anti-angiogenic actions of gamma-linolenic acid and its derivatives. *Curr Pharm Biotechnol*. 2006 Dec;7(6):457–66.
197. Miyake JA, Benadiba M, Colquhoun A. Gamma-linolenic acid inhibits both tumour cell cycle progression and angiogenesis in the orthotopic C6 glioma model through changes in VEGF, Flt1, ERK1/2, MMP2, cyclin D1, pRb, p53 and p27 protein expression. *Lipids Health Dis*. 2009 Mar;8:8.
198. Menendez JA, Vellon L, Colomer R, Lupu R. Effect of gamma-linolenic acid on the transcriptional activity of the Her-2/neu (erbB-2) oncogene. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Nov;97(21):1611–5.
199. Kapoor R, Huang Y-S. Gamma linolenic acid: an antiinflammatory omega-6 fatty acid. *Curr Pharm Biotechnol*. 2006 Dec;7(6):531–4.
200. Vatten LJ, Bjerve KS, Andersen A, Jellum E. Polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and risk of breast cancer: a case-control study from the Janus serum bank in Norway. *Eur J Cancer*. 1993;29A(4):532–8.
201. Li S, Zhou T, Li C, Dai Z, Che D, Yao Y, et al. High Metastatic gastric and Breast Cancer Cells Consume Oleic Acid in an AMPK Dependent Manner. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(5):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097330>
202. Lustberg MB, Orchard TS, Reinbolt R, Andridge R, Pan X, Belury M, et al. Randomized placebo-controlled pilot trial of omega 3 fatty acids for prevention of aromatase inhibitor-induced musculoskeletal pain. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Feb;167(3):709–18.
203. Colussi G, Catena C, Novello M, Bertin N, Sechi LA. Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on vascular function and blood pressure: Relevance for cardiovascular outcomes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017 Mar;27(3):191–200.
204. Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol*. 2000 Oct;425(4):479–94.
205. Shramko VS, Polonskaya Y V, Kashtanova E V, Stakhneva EM, Ragino YI. The Short Overview on the Relevance of Fatty Acids for Human Cardiovascular Disorders. *Biomolecules*. 2020 Jul;10(8).
206. Hutchins-Wiese HL, Picho K, Watkins BA, Li Y, Tannenbaum S, Claffey K, et al. High-dose eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation reduces bone resorption in postmenopausal breast cancer survivors on aromatase inhibitors: a pilot study. *Nutr Cancer*. 2014;66(1):68–76.
207. Baumann KH, Hessel F, Larass I, Müller T, Angerer P, Kiefl R, et al. Dietary omega-3, omega-6, and omega-9 unsaturated fatty acids and growth factor and cytokine gene expression in unstimulated and stimulated monocytes. A randomized volunteer study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Jan;19(1):59–66.
208. Trebble T, Arden NK, Stroud MA, Wootton SA, Burdge GC, Miles EA, et al. Inhibition of tumour necrosis factor-alpha and interleukin 6 production by

- mononuclear cells following dietary fish-oil supplementation in healthy men and response to antioxidant co-supplementation. *Br J Nutr.* 2003 Aug;90(2):405–12.
209. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients.* 2010 Mar;2(3):355–74.
210. Feijó PM, Rodrigues VD, Viana MS, Dos Santos MP, Abdelhay E, Viola JP, et al. Effects of  $\omega$ -3 supplementation on the nutritional status, immune, and inflammatory profiles of gastric cancer patients: A randomized controlled trial. *Nutrition.* 2019 May;61:125–31.
211. Mocellin MC, Camargo CQ, Nunes EA, Fiates GMR, Trindade EBSM. A systematic review and meta-analysis of the n-3 polyunsaturated fatty acids effects on inflammatory markers in colorectal cancer. *Clin Nutr.* 2016 Apr;35(2):359–69.
212. Stabile LP, Farooqui M, Kanterewicz B, Abberbock S, Kurland BF, Diergaard B, et al. Preclinical Evidence for Combined Use of Aromatase Inhibitors and NSAIDs as Preventive Agents of Tobacco-Induced Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2018 Mar;13(3):399–412.
213. Tsoi H, Man EPS, Chau KM, Khoo U-S. Targeting the IL-6/STAT3 Signalling Cascade to Reverse Tamoxifen Resistance in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2021 Mar;13(7).
214. Martínez N, Herrera M, Frías L, Provencio M, Pérez-Carrión R, Díaz V, et al. A combination of hydroxytyrosol, omega-3 fatty acids and curcumin improves pain and inflammation among early stage breast cancer patients receiving adjuvant hormonal therapy: results of a pilot study. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Spanish Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2019 Apr;21(4):489–98.
215. Lira LG, Justa RMDE, Carioca AAF, Verde SMML, Sampaio GR, Torres EAF da S, et al. Plasma and erythrocyte  $\omega$ -3 and  $\omega$ -6 fatty acids are associated with multiple inflammatory and oxidative stress biomarkers in breast cancer. *Nutrition.* 2019 Feb;58:194–200.
216. Sáez-Freire MDM, Blanco-Gómez A, Castillo-Lluva S, Gómez-Vecino A, Galvis-Jiménez JM, Martín-Seisdedos C, et al. The biological age linked to oxidative stress modifies breast cancer aggressiveness. *Free Radic Biol Med.* 2018 May;120:133–46.
217. Jablonska E, Gromadzinska J, Peplonska B, Fendler W, Reszka E, Krol MB, et al. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase activity relationship in breast cancer depends on functional polymorphism of GPX1. *BMC Cancer.* 2015 Oct;15:657.
218. Heshmati J, Morvaridzadeh M, Maroufizadeh S, Akbari A, Yavari M, Amirinejad A, et al. Omega-3 fatty acids supplementation and oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2019 Nov;149:104462.
219. Vasiljevic D, Veselinovic M, Jovanovic M, Jeremic N, Arsic A, Vucic V, et al. Evaluation of the effects of different supplementation on oxidative status in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(8).
220. Franke C, Demmelmair H, Decsi T, Campoy C, Cruz M, Molina-Font JA, et al. Influence of fish oil or folate supplementation on the time course of plasma redox markers during pregnancy. *Br J Nutr.* 2010 Jun;103(11):1648–56.
221. Ho E, Karimi Galougahi K, Liu C-C, Bhindi R, Figtree GA. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biol.* 2013 Oct;1(1):483–91.
222. Hu Y, Xiang J, Su L, Tang X. The regulation of nitric oxide in tumor progression and therapy. *J Int Med Res.* 2020 Feb;48(2):300060520905985.

223. Salimian Rizi B, Achreja A, Nagrath D. Nitric Oxide: The Forgotten Child of Tumor Metabolism. *Trends in cancer*. 2017 Sep;3(9):659–72.
224. Ferrer P, Asensi M, Priego S, Benlloch M, Mena S, Ortega A, et al. Nitric oxide mediates natural polyphenol-induced Bcl-2 down-regulation and activation of cell death in metastatic B16 melanoma. *J Biol Chem*. 2007 Feb;282(5):2880–90.
225. Basudhar D, Somasundaram V, de Oliveira GA, Kesarwala A, Heinecke JL, Cheng RY, et al. Nitric Oxide Synthase-2-Derived Nitric Oxide Drives Multiple Pathways of Breast Cancer Progression. *Antioxid Redox Signal*. 2017 Jun;26(18):1044–58.
226. Dangardt F, Osika W, Chen Y, Nilsson U, Gan L-M, Gronowitz E, et al. Omega-3 fatty acid supplementation improves vascular function and reduces inflammation in obese adolescents. *Atherosclerosis*. 2010 Oct;212(2):580–5.
227. Rizza S, Tesauro M, Cardillo C, Galli A, Iantorno M, Gigli F, et al. Fish oil supplementation improves endothelial function in normoglycemic offspring of patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2009 Oct;206(2):569–74.
228. de Roos B, Mavrommatis Y, Brouwer IA. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: new insights into mechanisms relating to inflammation and coronary heart disease. *Br J Pharmacol*. 2009 Sep;158(2):413–28.
229. Radenkovic S, Milosevic Z, Konjevic G, Karadzic K, Rovcanin B, Buta M, et al. Lactate dehydrogenase, catalase, and superoxide dismutase in tumor tissue of breast cancer patients in respect to mammographic findings. *Cell Biochem Biophys*. 2013 Jun;66(2):287–95.
230. Kattan Z, Minig V, Leroy P, Dauça M, Becuwe P. Role of manganese superoxide dismutase on growth and invasive properties of human estrogen-independent breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Mar;108(2):203–15.
231. Sakai C, Ishida M, Ohba H, Yamashita H, Uchida H, Yoshizumi M, et al. Fish oil omega-3 polyunsaturated fatty acids attenuate oxidative stress-induced DNA damage in vascular endothelial cells. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187934.
232. Pizzimenti S, Ciamporcero E, Daga M, Pettazoni P, Arcaro A, Cetrangolo G, et al. Interaction of aldehydes derived from lipid peroxidation and membrane proteins. *Front Physiol*. 2013 Sep;4:242.

## **БИОГРАФИЈА**

Предраг Крстић рођен је 06.08.1971. у Трстенику. Основно и средње образовање завршио је у Краљеву.

Медицински факултет Универзитета у Београду завршио је 1997. Специјалистичке студије из Интерне медицине завршио је на Војномедицинској Академији 2005. са одличном оценом, а уже специјалистичке студије из области хематологије 2011. године.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао је 2014., а усмени докторски испит је положио 2016. године.

Тренутно ангажован на месту Начелника 2.Одељења Клинике за хематологију ВМА. Аутор и коаутор већег броја стручних радова из хематологије и онкологије дојке.

Члан је Српског лекарског друштва, Удружења хематолога Србије, Европског удружења хематолога, Лекарске коморе Србије.

---

**БИБЛИОГРАФИЈА****M 20 Радови у часописима међународног значаја****M23 Рад у међународном часопису (3 поена)**

1. **Krstić P**, Vučić V, Paunović M, Petrović S, Nedović N, Kostić S, Arsić A. Similar fatty acid status of plasma lipids in postmenopausal women newly diagnosed with breast cancer and those receiving aromatase inhibitor therapy. *Vojnosanitetski pregled*. 2021, 78(11): 1140-1145. Military-medical and pharmaceutical review. doi.org/10.2298/VSP200124032K (IF5 0.378, Medicine, General and Internal 163/169, 2020)

**M51 Рад у водећем часопису националног значаја (2 поена)**

1. Goloktionov NA, Kashnikov VN, Tkalich OV, Ponomarenko AA, Khryukin RY Kostarev IV, **Krstić P**, Slozhenikin SV, Zagryadskiy EV, Medvedev VY, Fomenko OY, Nekhrikova SV, Arslanbekova KI, Misikov VK, Akulov MA, Orlova AS and Zharkov EE. Comparison of different doses botulinum toxin type a efficacy in chronic anal fissure treatment. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. 2022, 23(1): 13-28 DOI: 10.2478/sjecr-2222-0006
2. **Krstić P**, Elez M, Živanović-Todorić B, Ostojić G, Balint B, Malešević M, Stamatović D. Development of Therapy Approach in Patient with Chronic Granulocytosis: Case Report. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. DOI: <https://doi.org/10.2478/sjecr-2018-0074>

**M30 Зборници међународних научних скупова****M34 Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (0.5 поена)**

1. Arsić A, **Krstić P**, Jeremic J, Jakovljević V, Stamatović D, Vucic V. Fish oil and evening primrose oil improves oxidative stress markers in breast cancer patients receiving aromatase inhibitors. 7th Meeting of European Section and 8th Meeting of the North American Section of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS), Banja Luka, Republic of Serpska, Bosnia and Herzegovina, September 20-23, 2021. Abstract book pp S77.
2. Vucic V, **Krstić P**, Kojadinovic M, Paunovic M, Petrovic S, Ristic Medic D, Arsić A. Increased cardiovascular risk in breast cancer patients on aromatase inhibitors. 7th Meeting of European Section and 8th Meeting of the North American Section of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS), Banja Luka, Republic of Serpska, Bosnia and Herzegovina, September 20-23, 2021. Abstract book pp S48.

**М60 Зборници скупова националног значаја**

**М64 Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (0.2 поена)**

1. Kojadinovic M, Vucic V, **Krstic P**, Paunovic M, Ristic-Medic D, Petrovic S, Arsic A. The supplementation with fish and evening primrose oils improves fatty acid status in breast cancer patients receiving aromatase inhibitors. Serbian Biochemical Society 10<sup>th</sup> Conference, Kragujevac, Serbia, September 24, 2021, Abstract book pp 73.
-



**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Предраг Крстић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

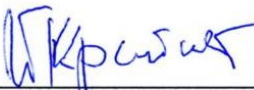
Утицај суплементације омега-3 и омега-6 масним киселинама на маснокиселински профил плазме, оксидативни стрес и инфламаторни одговор код пацијенткиња на адјувантној терапији карцинома дојке

која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Београду, 17.4.2022. године,

  
\_\_\_\_\_  
потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Предраг Крстић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

Утицај суплементације омега-3 и омега-6 масним киселинама на маснокиселински профил плазме, оксидативни стрес и инфламаторни одговор код пацијенткиња на адјувантној терапији карцинома дојке

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Београду \_\_\_\_\_, 17.4.2022. године,

  
\_\_\_\_\_

потпис аутора

---

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>