

ПРИМЉЕНО: 15. 07. 2022			
Орг. јед.	Број	П. бр.	Вредност
05	8220		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 12.4.2022. године донета је одлука број IV-03-273/24 о формирању Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Утицај суплементације омега-3 и омега-6 масним киселинама на маснокиселинаки профил плазме, оксидативни стрес и инфламаторни одговор код пацијенткиња на адјувантној терапији карцинома дојке” кандидата Предрага Ж. Крстића у следећем саставу:

1. Др Драгана Стаматовић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. Др Весна Вучић, научни саветник Института за медицинска истраживања, Универзитета у Београду, за ужу научну област Физиологија и биохемија, члан;
3. Др Светлана Ђукић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Предрага Ж. Крстића и подноси Наставно-научном већу следећи

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Опис докторске дисертације

У уводу кандидат је на јасан и свеобухватан начин истакао епидемиолошке податке о инциденци обољевања од карцинома дојке код нас и у свету, описао патогенезу и факторе ризика обољевања, класификацију карцинома дојке, терапијске приступе лечења ове болести, процес карциногенезе и улогу инфламације и оксидативној стреса у њој, улогу дијетарних масних киселина у инфламацији, статус ПУФА у различитим типовима канцера, негативне ефекте хемотерапије и терапије инхибиторима ароматаза и њихово ублажавање рибљим уљем и уљем жутог ноћурка. Све тврдње у уводном делу подржане су одговарајућим референцама.

Циљеви студије и хипотезе јасно су формулисани и усклађени са наводима из пријаве докторске дисертације. Кандидат је у дисертацији имао за циљ да испита потенцијалну улогу примене анти-инфламаторних омега-3 и омега-6 масних киселина, у трајању од 12 недеља, на побољшање нутритивног статуса, биохемијских параметара, маснолибелинског профила, редокс статуса и инфламаторног одговора, код пацијенткиња са карциномом дојке у току адјувантне хемо- и хормонске терапије у односу на плацебо.

У Методологији истраживања детаљно су описани сви елементи дизајна студије. Истраживање је било постављено као проспективна, двоструко слепа, рандомизирана, плацебо контролисана клиничка студија, и спроведено на Војномедицинској Академији (ВМА) у Београду, Институту за Медицинска истраживања Универзитета у Београду и на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу у периоду од јануара 2019. године до јула 2021. године. Студија је одобрена од стране етичког комитета ВМА у складу са свим релевантним етичким принципима (Добра Клиничка Пракса) и регистрована на сајту U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov под бројем NCT03516253. Детаљно је описан дизајн и протокол истраживања, критеријуми за укључење и искључење из студије, хистопатолошке и биохемијске методе анализе узорака крви, као и методе за одређивање масникиселинског профила, параметара оксидативног стреса и нивоа цитокина у циркулацији. Јасно су дефинисане све врсте студијских варијабли и израчуната неопходна величина студијског узорка у складу са минимално прихватљивом статистичком снагом студије. Статистичка обрада спроведена је сходно карактеру и квалитету прикупљених података.

У поглављу Резултати обрађени су подаци свих учесника које су завршиле студију. Статистичка обрада података показала је значајно повећање нивоа свих n-3PUFA и смањан ниво n-6PUFA и однос n-6/n-3PUFA у обе интервентне групе, након суплементације. Суплементација није утицала на липидни профил у обе испитиване групе. Примећено је значајно смањење нивоа IL-6 у интервентној групи код жена које су примале хемотерапију, док је ниво IL-10 смањен код жена које су примале терапију ИА. У обе интервентне групе повећан је степен липидне пероксидације, док је ниво NO_2^- значајно смањен само код жена које су примале хемотерапију. Суплементација риблим уљем и уљем жутог ноћурка значајно је смањила ниво H_2O_2 и активност каталазе код жена на хемотерапији, док су код жена на терапији АИ сви параметри оксидативног стреса били повећани на крају студије. Графици, слике и табеле коришћене у тези јасно су обележени и усклађени са стандардима таквих приказа у научној литератури.

У Дискусији кандидат је добијене резултате упоредио са резултатима студија других аутора и анализирао могуће узроке разлика и сличности међу њима. За сваки од фактора који је показао значајан утицај аутор је пружио предлог адекватних објашњења и указао на даље кораке у проучавању задатих проблема и њиховом евентуалном елиминисању. Закључци студије су јасни и засновани на критичкој анализи добијених резултата.

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

Карцином дојке је полигенетска мултифакторијална болест са веома високим социо-епидемиолошким значајем. Процена епидемиолошких студија је да је 2020. године у свету дијагностиковано чак 2,26 милиона случајева карцинома дојке код жена, од чега је чак 685 хиљада пацијенткиња умрло. У Србији, на годишњем нивоу око 4500 жена оболи, а чак 1600 умре од ове болести. Лечење КД укључује операцију, хемотерапију, радиотерапију и адјувантне ендокрине терапије. Хемотерапија је један од најчешће коришћених третмана против карцинома дојке али је често праћена нежељеним ефектима, што може довести до непотпуног лечења, смањеног квалитета живота, рецидива или повећаног ризика од других хроничних болести повезаних са оксидативним стресом и хроничном инфламацијом.

Хормонотерапија, која подразумева употребу инхибитора ароматаза (ИА) и представља основ лечења хормон позитивног карцинома дојке након операције и хемотерапије, такође садржи бројне нежељене ефекте (болести у мишићима и зглобовима, остеопорозу и инфламаторне болести). Начин исхране и коришћење суплемената могу у већој или мањој мери да помогну у превазилажењу ових проблема. Ова дисертација имала је за циљ да пружи клиничку корист пацијентима са карциномом дојке које су на адјувантној хемо- и хормоно терапији током 3 месеца узимања антиинфламаторних омега-3 и омега-6 масних киселина (МК), кроз процену ефикасности два суплемената (рибљег уља и уља жутог ноћурка) на нутритивни статус, биохемијске и хематолошке параметре, метаболизам липида и масних киселина, инфламаторни одговор и редокс равнотежу. Дисертација је показала промењен МК профил у плазми жена са карциномом дојке на хемо- и на хормонотерапији и низак ниво омега-3 МК и проинфламаторне омега-6 гамалиноленске киселине и оправдала избор суплемената. Дисертација је показала да хормонотерапија негативно утиче на нутритивни статус, док употреба суплемената елиминише тај утицај и указала да је код пацијенткиња које су на хормонотерапији нужно кориговати начин исхране и увести дијететске суплементе и препоруке. Корисни ефекти суплементације огледали су се у порасту омега-3 МК што може водити повећању нивоа ових МК и у туморском ткиву и повећати ефикасност хемотерапеутика код ових пацијенткиња. Са друге стране позитиван ефекат суплементације огледао се и кроз смањење нивоа олеинске киселине, будући да висок ниво ове МК стимулише канцеогенезу. Такође теза је показала да суплементација омега-3 МК и проинфламаторним омега-6 МК модулира инфламаторни одговор на тумор, смањује концентрацију проинфламаторних цитокина какав је IL-6 у плазми и тако допринеси ефикаснијем лечењу пацијенткиња.

Будући да нема података у литератури који су проучавали утицај суплементације омега-3 и омега-6 МК на ниво нитрита и оксидативни стрес код пацијенткиња са карциномом дојке на хемотерапији и/или на терапији ИА, допринос ове тезе огледа се и у томе што је показала позитивно деловање рибљег уља и уља жутог ноћурка на ниво нитрита код пацијенткиња са карциномом дојке на хемотерапији штитећи тако кардиоваскуларни систем ових пацијенткиња. Такође значајан допринос ове дисертације огледа се и у чињеници да је показала да суплементација омега-3 МК и проинфламаторних омега-6 МК различито утиче на редокс равнотежу код пацијенткиња са карциномом дојке на хемо- и хормонотерапији те да одговор организма на дате суплементе у великој мери зависи и од терапије коју пацијент прима.

Узев укупно, ова дисертација је допринела откривању нових и потврђивању познатих сазнања о утицају суплементације рибљим уљем и уљем жутог ноћурка на нутритивни статус, метаболизам липида, инфламаторни одговор и редокс статус код пацијенткиња са карциномом дојке, што даје основ за унапређење лечења ове болести, смањење нежељених ефеката лечења, побољшање квалитета живота, и смањење појаве рецидива.

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

Систематичном претрагом доступне медицинске литературе у базама података „MEDLINE” и „SCOPUS” помоћу кључних речи „breast cancer“, „chemotherapy“, „aromatase inhibitors“, „fatty acid“, „inflammatory cytokines“, „oxidative stress“, нису пронађене објављене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тих резултата претраживања комисија сматра даје теза Утицај суплементације омега-3 и

омега-6 масним киселинама на маснокиселинаки профил плазме, оксидативни стрес и инфламаторни одговор код пацијенткиња на адјувантној терапији карцинома дојке” кандидата Предрага Ж. Крстића резултат оригиналног научног рада у области медицине.

2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А) Лични подаци

Предраг (Живко) Крстић рођен је 06.08.1971. године у Трстенику. Основно и средње образовање завршио је у Краљеву. Медицински факултет Универзитета у Београду завршио је 1997. године, са просечном оценом 7,86. Специјалистичке студије из интерне медицине завршио је на Војномедицинској Академији 2005.године, са одличним успехом а уже специјалистичке студије из области хематологије 2011.године. Прво запослење било је у Краљеву 1999. као лекар опште праксе. Од 2002. године запослен је на ВМА а тренутно обавља посао Начелника другог одељења Клинике за хематологију ВМА. Аутор је и коаутор неколико стручних радова из области хематологије и онкологије дојке. Живи и ради у Београду.

Б) Списак објављених радова

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. *Vojnosanit Pregl.* 2021;78(11):1140-1145. **M23**
2. Goloktionov NA, Kashnikov VN, Tkalich OV, Ponomarenko AA, Khryukin RY, Kostarev IV, **Krstic 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. *Ser J Exp Clin Res.* 2022;23(1):13-28. **M51**
3. **Krstić P**, Elez M, Živanović-Todorić B, Ostojić G, Balint B, Malešević M, Stamatović D. Development of Therapy Approach in Patient with Chronic Granulocyt Leukemia: Case Report. *Ser J Exp Clin Res.* 2018; doi: 10.2478/sjecr-2018-0074. **M51**

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

Истраживање спроведено и описано у овој тези усклађено је са одобреном пријавом докторске дисертације. Докторска дисертација кандидата Предрага Крстића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви студије, Методологија истраживања, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Дисертација је написана на 90 страна са 232 цитиране референце, сарджи 7 слика, 14 табела и 20 графика.

На основу свега наведеног, Комисија сматра да докторска дисертација „Утицај суплементације омега-3 и омега-6 масним киселинама на маснокиселинаки профил плазме, оксидативни стрес и инфламаторни одговор код пацијенткиња на адјувантној терапији карцинома дојке” кандидата Предрага Ж. Крстића у потпуности задовољава обим и квалитет у односу на пријављену тему.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

У докторској дисертацији „ Утицај суплементације омега-3 и омега-6 масним киселинама на маснокиселинаки профил плазме, оксидативни стрес и инфламаторни одговор код пацијенткиња на адјувантној терапији карцинома дојке” кандидата Предрага Ж. Крстића дошло се до следећих резултата, из којих су произашли 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 хемиотерапији.
- биохемијске параметре код пацијенткиња на хемиотерапији.

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 хемиотерапији.
- повећања нивоа EPA, DPA, DHA и укупних 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 хемиотерапији.
- снижења нивоа IL-10 и спречила повећање нивоа IL-6 и TNF-alpha код пацијенткиња на хормонотерапији.
- повећања степена липидне пероксидације код пацијенткиња на хемиотерапији и код оних на хормонотерапији.
- снижења нивоа нитрита у плазми код пацијенткиња на хемиотерапији и превенирала повећање нивоа нитрита код пацијенткиња на хормонотерапији.
- снижења нивоа H₂O₂ и активности CAT код пацијенткиња на хемиотерапији.
- повећања нивоа H₂O₂ и GSH и активности ензима SOD и CAT код пацијенткиња на хормонотерапији.

2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати ове резе директно се могу применити у онколошкој пракси, а представљају и значајан допринос теоретским сазнањима из онкологије дојке. Сазнање да жене са карциномом дојке које су на хемо- или хормонској терапији имају промењен маснокиселински профил и низак ниво проинфламаторних масних киселина указује на неопходност суплементације рибљим уљем и уљем жутог ноћурка код ове групе пацијенткиња. Спроведена суплементација допринела је повећању нивоа антиинфламаторних масних киселина, смањењу нивоа проинфламаторних масних киселина и проинфламаторних цитокина и показала различит утицај на редокс равнотежу у зависности од терапије која се примењује. Аутор је предложио неопходност дијетотерапије

уз коришћење испитиваних суплемената како код пацијентиња које су на хемотерапији тако и код оних на хормонској терапији карцинома дојке, које могу резултирати смањењем нежељених ефеката лечења, побољшањем квалитета живота и смањењем појаве рецидива.

2.8. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинални научни рад у научном часопису категорије M23:

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. *Vojnosanit Pregl.* 2021, 78(11):1140-1145. **M23**

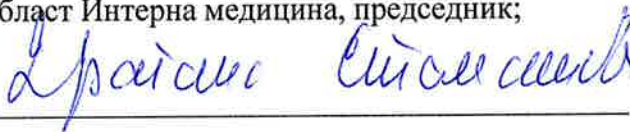
ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Утицај суплементације омега-3 и омега-6 масним киселинама на маснокиселинаки профил плазме, оксидативни стрес и инфламаторни одговор код пацијенткиња на адјувантној терапији карцинома дојке” кандидата Предрага Ж. Крстића сматра да је наведена докторска дисертација адекватно методолошки постављена, правилно спроведена, и заснована на актуелним сазнањима. Комисија такође сматра да докторска дисертација Предрага Ж. Крстића представља оригинални научни допринос у домену испитивања утицаја суплементације рибљим уљем и уљем жутог ноћурка на нутритивни статус, метаболизам липида, инфламаторни одговор и редокс равнотежу код код пацијенткиња на адјувантној терапији карцинома дојке.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторску дисертацију под називом „Утицај суплементације омега-3 и омега-6 масним киселинама на маснокиселинаки профил плазме, оксидативни стрес и инфламаторни одговор код пацијенткиња на адјувантној терапији карцинома дојке” кандидата Предрага Ж. Крстића позитивно оцени и одобри јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ


Др Драгана Стаматовић, редовни професор медицинског факултета
Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну
област Интерна медицина, председник;



Др Весна Вучић, научни саветник Института за медицинска истраживања,
Универзитета у Београду, за ужу научну област Физиологија и биохемија, члан;



Др Светлана Ђукић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан;



Крагујевац, 06.07.2022.