

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО:		15.10.2019
Орг.јед.	Број	Број и датум
05	12 129-1	

ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 16.09.2019. године, одлуком бр. IV-03-716/41 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Утицај генских варијанти ензима метаболизма масних киселина код пацијената оболелих од реуматоидног артритиса” кандидата Маријане Томић Смиљанић, у следећем саставу:

1. **Доц. др Мирјана Веселиновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник;
2. **Др Соња Павловић**, научни саветник Института за молекуларну генетику и генетско инжењерство Универзитета у Београду, члан;
3. **Проф. др Милан Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Маријане Томић Смиљанић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата Маријане Томић Смиљанић, доктора медицине, под називом „Утицај генских варијанти ензима метаболизма масних киселина код пацијената оболелих од реуматоидног артритиса”, урађена под менторством проф. др Александре Томић Лучић, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем ефеката генских варијанти у генима који кодирају ензиме у метаболичком путу омега-3 и омега-6 масних киселина код пацијената са реуматоидним артритисом.

Реуматоидни артритис је болест непознате етиологије. Неколико различитих генетских обележја предиспонирају настанак реуматоидног артритиса, али ни једно није присутно код свих болесника. Нема сигурне епидемиолошке повезаности реуматоидног артритиса са неким одређеним патогеним микроорганизмом. Највероватније је да је реуматоидни артритис резултат истовременог утицаја генетских фактора ризика, спољашњег чиниоца и случајних, соматских промена у мускуло-скелетном и имунском систему. Кардиоваскуларне болести најчешћи су узрок смрти и јављају се код око 40% пацијената оболелих од реуматоидног артритиса. Оболели од реуматоидног артритиса имају двоструко већи ризик да умру од инфаркта миокарда или цереброваскуларног инсульта од опште популације, при чему се ризик повећава уколико болест траје преко 10 година. Поред разарања зглобне хрскавице, у одмаклом стадијуму реуматоидног артритиса долази и до карактеристичних тешких оштећења зглобних костију и нарочито тетива, које стабилизују зглоб.

Биолошки, омега-3 полинезасићене масне киселине рибег уља су показале да ублажавају инфламаторне процесе код људи и у различитим животињским моделима. Ови ефекти су приписани заштитним променама у обрасцима плазма липопротеина, затим формирање ћелијских еикосаноида смањује агрегацију тромбоцита, долази до смањења леукоцит-ендотел интеракције, измене производње проинфламаторних и анти-инфламаторних медијатора и бољег опсега функција ћелија имуног система.

Десатураза масних киселина 1(FADS1) је ензим код људи који је кодиран FADS1 геном. Протеин кодиран од стране FADS1 гена је члан фамилије десатураза масних

киселина (FADS) и десатурише омега-3 и омега-6 полинезасићене масне киселине у делта-5 положају, катализују завршни корак у формирању еикозапентаенске киселине (ЕПА) и арахидонске киселине.

Истраживање је спроведено као интервентна, клиничка, проспективна студија на Одељењу Реуматологије Клиничког центра „Крагујевац“ и на Катедри за физиологију, Факултета медицинских наука у Крагујевцу. Студија је одобрена од стране Етичког одбора Клиничког центра „Крагујевац“. Све особе су добровољно пристале да учествују у студију и сви испитаници информисани су о природи, сврси, трајању, очекиваним ефектима и ризицима истраживања, и од њих је добијена писана сагласност за учешће у студији. Студија је спроведена у складу са принципима Хелсиншке декларације и добре клиничке праксе.

Резултати истраживања указују да код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе концентрованог рибљег уљем са омега-3 масним киселинама као додатак исхраније дошло до смањења активности болести.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*fatty acids*“, „*rheumatoid arthritis*“, „*polyunsaturated fatty acids*“, „*supplementation*“, „*enzyme*“, „*metabolism*“ и „*gene variants*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Маријане Томић Смиљанић, доктора медицине, под називом „Утицај генских варијанти ензима метаболизма масних киселина код пацијената оболелих од реуматоидног артритиса“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Маријана Томић Смиљанић је завршила Медицински факултет Универзитета у Београду у периоду од 1993. до 2000. године са просечном оценом 8,86. 2011. године је уписала специјалистичке студије на Медицинском факултету Универзитета у Београду,

смер - општа медицина, које је завршила 2015. године са одличном оценом. Од 2000. године ради у Дому здравља „Раковица“, где је 2015. године именована на функцију начелника опште медицине. Члан је Српског лекарског друштва и Лекарске коморе Србије. Удата је и мајка једног детета.

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

У истраживању под називом „ Influence of different supplementation on platelet aggregation in patients with rheumatoid arthritis “ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ ове студије је био да се испитају ефекти суплементације различитим омега-3 полинезасићеним масним киселинама на агрегацију тромбоцита код пацијената са реуматоидним артритисом. Резултати истраживања су показали да суплементација рибљим уљем смањује агрегацију тромбоцита код оболелих од реуматоидног артритиса. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Clin Rheumatol. 2019;38(9):2443-2450)

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

1. **Tomic-Smiljanic M**, Vasiljevic D, Lucic-Tomic A, Andjelkovic N, Jakovljevic V, Bolovich S, Veselinovic M. Influence of different supplementation on platelet aggregation in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2019;38(9):2443-2450. **M23**
2. Vukadinović D, Samardžić N, Janković S, **Tomić Smiljanić M**, Pavlović R, Stefanović S. Factors associated with early treatment failure in adult hospitalized patients with community-acquired pneumonia. Vojnosanit Pregl. 2017;74(9):803-813. **M23**
3. **Tomic Smiljanic M**, Radonjic V, Djuric D. Evaluation of antibiotic consumption at Rakovica community health center from 2011 to 2015. Ser J Exp Clin Res. 2017;18(3):245-250. **M51**

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

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација Маријана Томић Смиљанић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 174 страна и има 30 табела, 3 слике и 16 графикана. Поглавље Литература садржи 378 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о дијагностици, клиничкој слици, прогнози и лечењу реуматоидног артритиса, као и метаболизму полинезасићених масних киселина и њиховој улози у запаљенским реакцијама и имунском систему. Описани су и основни појмови везани за фармакогенетику и нутригенетику.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да испита улоге генетичких варијанти у генима који кодирају ензиме у метаболичком путу омега-3 и омега-6 масних киселина у модификацији клиничког ефекта суплементација са омега-3 и омега-6 масним киселинама код пацијената са реуматоидним артритисом.

Материјал и методологија рада су прецизно формулисани и подударaju се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као интервентна, клиничка, проспективна студија спроведена на Одељењу Реуматологије Клиничког центра „Крагујевац“ и на Катедри за физиологију, Факултета медицинских наука у Крагујевцу. У студији је учествовало 60 пацијентата женског пол са реуматоидним артритисом који испуњавају важеће дијагностичке критеријуме Америчке реуматолошке асоцијације из 2010. године. У време студије, сви пацијенти су употребљавали Метотрексат у дози од 15 mg недељно уз фолну киселину 5mg недељно. Пацијенти који су примали високе дозе кортикостероида (> 10 mg/дневно) и они који су употребљавали биолошке лекове нису укључени у студију. Пацијенти су подељени у три групе. Прву групу чини 20 пацијената са реуматоидним артритисом који су узимали 5 гел капсула Омега 3Кардио која у саставу једне гел капсуле садржи 1000 mg концентрованог рибљег уља са 300mg докозахексаенске киселине (DHA), 200 mg еикозапентаенске киселине (EPA), 100 mg

осталих омега-3 масних киселина у току 3 месеца уз своју редовну реуматолошку терапију. Другу групу чини 20 пацијената са реуматоидним артритисом који су узимали по 3 гел капсуле Омега 3Кардио и две гел капсуле уља ноћурка уз оброк (која садржи 1300 mg уља ноћурка са 949 mg линолне киселине и 117 mg γ -линоленске киселине). У трећој, контролној групи је било 20 пацијената са реуматоидним артритисом који су били само на својој реуматолошкој терапији. За анализу генетичких варијанти у генима који кодирају ензиме метаболизма пута омега-3 и омега-6 масних киселина коришћена је методологија заснована на PCR-у (PCR-RFLP и алел-специфични PCR) као и сквенцирање по Sangeru.

Резултати истраживања су систематично приказани табелама (укупно 26) и графиконима (укупно 16). Код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе концентрованог рибљег уљем са омега-3 масним киселинама и узимали суплементе са концентрованим уљем ноћурка са омега-6 масним киселинама као додатак исхраније дошло до смањења активности болести. Код испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе концентрованог рибљег уљем са омега-3 масним киселинама као додатак исхрани дошло је до је смањена агрегација тромбоцита.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно образложен утицај различитих суплементација омега-3 и омега-3/омега-6 масних киселина на телесне, клиничке и лабораторијске карактеристике, параметаре оксидативног стреса и концентрацију масних киселина пацијената са реуматоидним артритисом.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Маријане Томић Смиљанић, доктора медицина, под називом „Утицај генских варијанти ензима метаболизма масних киселина код пацијената оболелих од реуматоидног артритиса“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата истраживања изводе се закључци да примена суплемената са концентрованим рибљим уљем са омега-3 масним киселинама, као и суплемената са концентрованим уљем ноћурка са омега-6 масним киселинама, изазива смањење

активности болести. Примена суплемената са концентрованим рибљим уљем са омега-3 масним киселинама узрокује смањење агрегације тромбоцита. Код носиоца минор алела rs174556 FADS испитаника са реуматоидним артритисом који су узимали суплементе концентрованог рибљег уљем са омега-3 масним киселинама као додатак исхрани долази до повећања концентрације арахидонске киселине у плазми. Код испитаника са реуматоидним артритисом који су носиоци минор алела rs174561 FADS и који су узимали суплементе концентрованог рибљег уљем са омега-3 масним киселинама као додатак исхрани долази до повећања концентрације арахидонске киселине и смањења концентрације докозахексаеноинска киселина у плазми. Код испитаника са реуматоидним артритисом који су носиоци минор алела rs3834458 и који су узимали суплементе концентрованим уљем ноћурка са омега-6 масним киселинама као додатак исхрани долази до повећања концентрације арахидонске киселине и докозахексаеноинске киселине у плазми.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и важан допринос разумевању улоге полинезасићених масних киселина у метаболичким процесима код оболелих од реуматоидног артритиса, као и ефектима суплементације различитим полинезасићеним масним киселинама код ових болесника.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категирија M23).

1. **Tomic-Smiljanic M, Vasiljevic D, Lucic-Tomic A, Andjelkovic N, Jakovljevic V, Bolovich S, Veselinovic M.** Influence of different supplementation on platelet aggregation in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2019;38(9):2443-2450.

M23

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Маријане Томић Смиљанић под називом **„Утицај генских варијанти ензима метаболизма масних киселина код пацијената оболелих од реуматоидног артритиса”** сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Маријане Томић Смиљанић, доктора медицине, под менторством проф. др Александре Томић Лучић, представља оригинални научни и практични допринос у испитивању утицаја генских варијанти ензима метаболизма масних киселина код пацијената оболелих од реуматоидног артритиса.

Комисија са задовољством ~~предлаже~~ **предлаже** Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„Утицај генских варијанти ензима метаболизма масних киселина код пацијената оболелих од реуматоидног артритиса“**, кандидата Маријане Томић Смиљанић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

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

Mirjana Veselinovic

Др Соња Павловић, научни саветник Института за молекуларну генетику и генетско инжењерство Универзитета у Београду, члан

Sonja Pavlovic

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

Интерна медицина, члан

Milica Petrovic

У Крагујевцу, 20.09.2019. године