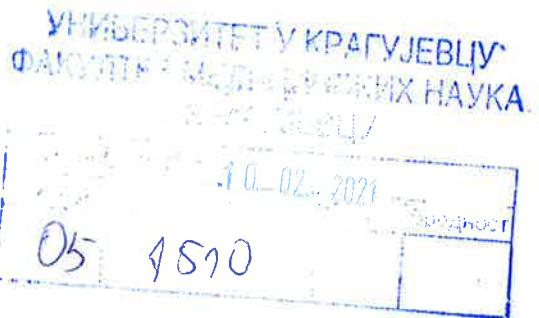


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО - НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-918/35 од 10.12.2020. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата Милене Сташевић и предложених ментора за израду докторске дисертације под називом:

„Дужина теломера и активност теломеразе у леукоцитима периферне крви оболелих од схизофреније“.

На основу одлуке Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, формирана је комисија у саставу:

1. Проф. др Драгана Игњатовић Ристић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник;
2. Доц. др Милан Зарић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија, члан;
3. Проф. др Милан Латас, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно- научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Милена Сташевић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2. 1. Кратка биографија кандидата

Милена Сташевић је рођена 22.08.1978. године у Новом Пазару. Медицински факултет Универзитета у Београду је завршила 2003. године. Специјализирала је психијатрију на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2011. године. На истом факултету је 2017. године субспецијализирала клиничку фармакологију и фармакотерапију, чиме је стекла звање субспецијалисте клиничке фармакологије и фармакотерапије. Студент је треће године Докторских академских студија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Неуронауке. Од 2004. године је запослена у Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“. Аутор је и коаутор више научних радова из области психијатрије.

2. 2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов: „Дужина теломера и активност теломеразе у леукоцитима периферне крви оболелих од схизофреније“.

Предмет: Испитивање разлике у дужини теломера и активности теломеразе у леукоцитима периферне крви оболелих од схизофреније у акутној фази болести у односу на здраве испитанике, промена у активности теломеразе код оболелих у ремисији и акутној фази болести и повезаности параметара система теломере-теломераза са социодемографским, клиничким и психосоцијалним карактеристикама испитаника.

Хипотезе:

1. Дужина теломера и активност теломеразе у леукоцитима периферне крви пацијената оболелих од схизофреније се разликују у односу на здраве испитанике.
2. Активност теломеразе у леукоцитима периферне крви пацијената који болују од схизофреније се разликују у акутној фази болести у односу на фазу ремисије.
3. Социодемографске, клиничке, психосоцијалне карактеристике и примењена психофармакотерапија су повезани са дужином теломера и активношћу теломеразе у леукоцитима периферне крви испитаника.

2.3 Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидаткиња је као први аутор објавила рад у целини у часопису категорије М23, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. Stašević M, Karličić Stašević I, Divac N, Grgurević A, Grbić I. Factors associated with adherence to guidelines of good clinical practice during hospital treatment of patients with the first episode of schizophrenia spectrum disorders. *Vojnosanit Pregl.* 2019;76(10):998-1006. M23

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Схизофренија је повезана са наглашено повећаним соматским коморбидитетом и морталитетом. Код оболелих од схизофреније се физиолошке промене које прате нормално старење јављају у ранијем добу, а оболели су склонији болестима повезаним са старењем (дијабетес, кардиоваскуларне болести, деменција). Просечан животни век оболелих од схизофреније је за око 15 година краћи, а стопа морталитета три пута већа у односу на општу популацију. Ова сазнања су довела до претпоставке да схизофренија није само оболење мозга, већ болест целог тела и постављена је хипотеза о схизофренији као синдрому убрзаног, прераног старења или сегменталном прогероидном синдрому. Дужина леукоцитних теломера (ДЛТ) и активност теломеразе (АТ) - ензима одговорног за њихово одржавање, се сматрају биомаркерима старења ћелије. Критично скраћивање теломера доводи до смањења капацитета ћелија за пролиферацију и представља предиктор повећаног морбидитета и морталитета.

2.5. Значај и циљ истраживања

Одређивање дужине теломера у леукоцитима оболелих од схизофреније и здравих контрола, као и активности теломеразе у леукоцитима оболелих у акутној и фази ремисије, значајно је за сагледавање улоге система теломере-теломераза у настанку и развоју оболења, њиховог потенцијала као биомаркера ризика од оболевања, прогресије болести, терапијског одговора, као и могуће мете за терапијско деловање. Специфични циљеви истраживања су следећи:

1. Испитати разлике у дужини теломера и активности теломеразе у леукоцитима периферне крви оболелих од схизофреније у акутној фази болести у односу на здраве испитанике.
2. Испитати промене у активности теломеразе у леукоцитима периферне крви оболелих од схизофреније у ремисији болести у односу на акутну фазу болести.
3. Испитати повезаност дужине теломера и активности теломеразе у леукоцитима периферне крви са социодемографским, клиничким и психосоцијалним карактеристикама испитаника, као и примењеним фармакотерапијским протоколима.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Резултати досадашњих студија о повезаности ДЛТ и схизофреније су неконзистентни, што се објашњава хетерогеношћу узорака и превиђањем придржених фактора, док новије мета-анализе показују значајно скраћене теломере у леукоцитима оболелих у поређењу са здравим контролама . Такође, скраћене теломере су опсервиране код особа под високим ризиком за психозу и необолелих близанаца пацијената са схизофренијом.

Претпостављено је да је налаз краћих теломера у леукоцитима пацијената са СЦХ последица смањене активности теломеразе. Међутим, активност теломеразе у леукоцитима оболелих од схизофреније је проучавана у малом броју студија које нису показале значајне промене активности. С друге стране, показано је да је теломераза кључни медијатор ћелијског преживљавања индукованог *BDNF*-ом (*brain-derived neurotrophic factor*) и да би повећање АТ индуковано лековима могао лежати у основи корисних клиничких ефеката психофармака.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Истраживање представља клиничку опсервациону студију случај-контрола.

2.7.2. Популација која се истражује

Истраживање ће се обавити у Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ и Институту за медицинску и клиничку биохемију Медицинског факултета у Београду. Истраживање ће обухватити испитанике подељене у две групе: студијску групу оболелих од схизофреније и контролну групу.

Студијска група

Испитаници ће бити издвојени методом пригодног узорка из популације пацијената оболелих од схизофреније консекутивно хоспитално лечених у Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ у Београду, у складу са укључујућим и искључујућим критеријумима. Испитаници ове групе ће бити посматрани од пријема у болницу до постизања ремисије.

Укључујући критеријуми за студијску групу:

- а) Старост ≥ 18 година
- б) Потписана изјава о добровољном учествовању у испитивању
- ц) Пацијенти хоспитализовани због акутног погоршања болести

Критеријуми за ремисију:

- а) Клиничка процена ординирајућег лекара
- б) Скор укупног побољшања на Скали за општи клинички утисак од 1 или 2

Искључујући критеријуми за студијску групу:

- а) Коморбидитет са неуролошким, инфективним/запаљенским, малигним и другим тешким соматским болестима које су у акутној, нестабилној фази или захтевају хоспитализацију
- б) Зависност од психоактивних супстанци
- б) Постојање менталне ретардације
- г) Постојање органске основе болести (потврђено на основу претходне комплементарне дијагностике) или сумње на органску основу болести (на основу метода клиничке процене)
- д) Трудноћа или лактација

Контролна група - здраве контроле

Контролну групу ће чинити здрави добровољци, који ће испуњавати укључујуће/искључујуће критеријуме предвиђене протоколом. Испитаници који ће припадати контролној групи ће се регрутовати методом пригодног узорка из популације запослених у болници и њихових породица и тестирали једнократно. Испитаници из контролне и групе случајева ће бити мечовани по старости и полу.

Укључујући критеријуми за контролну групу:

- а) Потписана изјава о добровољном учествовању у испитивању
- б) Старост ≥ 18 година

Искључујући критеријуми за контролну групу:

- а) Постојање душевног обољења према критеријумима МКБ-10
- б) Постојање неуролошких, инфективних/запаљенских, малигних и других тешких соматских болести које су у акутној, нестабилној фази или захтевају хоспитализацију
- ц) Трудноћа или лактација

2.7.3. Узорковање

Крв испитаника из студијске групе ће се узимати у акутној фази (пријем у болницу) и у фази ремисије, док ће се крв испитаника из контролне групе узети само једном (након потписивања информисаног пристанка). Испитаницима из студијске групе ће се у акутној фази болести, по потписивању информисаног пристанка, венепункцијом из кубиталне вене (*v. cephalica*) узети пуна крв у две епрувете (6 и 10 ml) обложене антикоагулансом (EDTA). Након узорковања крв ће се одмах транспортувати на Институт за медицинску и клиничку биохемију. Пуна крв из епрувете од 6 ml ће се користити за одређивање дужине теломера и чуваће се на -80°C до анализе. Епрувeta од 10 ml ће се користити за одређивање активности теломеразе и у овој епрувети ће се одмах приступити поступку изолације мононуклеарних ћелија периферне крви (*peripheral blood mononuclear cells, PBMC*) према протоколу и сви узорци ће бити ускладиштени на -80°C до експеримента (11). На исти начин ће се у фази ремисије на дан отпуста са болничког лечења узети пуна крв у епрувetu од 10 ml обложену са EDTA и изоловати PBMC за одређивање активности теломеразе. Испитаницима из групе контрола ће се по потписивању информисаног пристанка венепункцијом из кубиталне вене (*v. cephalica*) узети пуна крв у две епрувете

(6 и 10 ml) обложене антикоагулансом (EDTA) и ове епрувете ће бити процесоване на претходно описан начин.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Зависна варијабла:

-Дијагноза схизофреније постављена у складу са дијагностичким критеријума МКБ-10.

Независне варијабле:

-Дужина теломера у леукоцитима ће бити мерена помоћу хемилуминисцентног есеја, према упутству произвођача кита (TeloTAGGGTelomere Length Assay, Roche, Cat.No. 12 209 136 001).

-Активност теломеразе: Активност теломеразе у издвојеним РВМС ће се, након амплификације теломерних поновака (*Polymerase chain reaction - PCR*), мерити помоћу фотометријског ензимског имуноесеја, према упутству производњача кита (TeloTAGGGTelomerase PCR ELISA, Roche, Cat.No. 11 854 666 910).

Збуњујуће варијабле ће бити подељење у 4 групе:

1. Социодемографске варијабле:

-пол, старост, ниво образовања, запосленост, брачно стање, живљење/с ким живи, старост оца при рођењу, старост мајке при рођењу.

2. Клиничке варијабле:

-дужина трајања болести, старост на почетку болести, присуство психотичних поремећаја у породичној анамнези, коморбидне соматске болести, дужина хоспитализације, број хоспитализација;

-тежина болести: мериће се Скалом за процену позитивног и негативног синдрома у схизофренији (*Positive and Negative Syndrome Scale - PANSS*) и Скалом за општи клинички утисак (*Clinical Global Impression - CGI*).

-депресивност: за процену депресивних, независно од позитивних, негативних и екстрапирамидалних симптома, користиће се Калгари скала депресије за схизофренију (*Calgary Depression Scale for Schizophrenia - CDSS*).

-артеријски крвни притисак

-тешка тежина (ТТ)

-тешка висина (ТВ)

-обим струка

- индекс телесне масе (*Body mass index - BMI*)

-лабораторијски параметри: комплетна крвна слика, леукоцитарна формула, Ц-реактивни протеин, гликемија, укупни протеини, албумини, укупни билирубин, директни билирубин, холестерол, триглицериди, уреа, креатинин, натријум, калијум, гвожђе.

Вредности лабораторијских параметара ће се добити лабораторијском анализом крви узете наташте ујутру по пријему у болницу. Вредности биохемијских параметара ће бити одређене стандардним спектрофотометријским методама на апарату Mindray BS-600 (Mindray), а хематолошки обрадом крви у аутоматском хематолошком анализатору Mythic 22 (5 part diff) (Orphée);

-метаболички синдром: присуство метаболичког синдрома ће се процењивати у складу са консензусом и оперативним критеријумима Међународне федерације за дијабетес (*International Diabetes Federation - IDF*).

-примењена психофармакотерапија: подаци о антипсихотичној терапији ће обухватити класу (антипсихотик прве генерације - АПГ; антипсихотик друге генерације - АДГ), врсту и дозу лека. Дозе антипсихотика ће бити изражене у милиграмима, а у сврху међусобног поређења и процене укупне дозе прописаних антипсихотика биће конвертоване у однос прописане и дефинисане дневне дозе лека. Подаци о адјувантној терапији ће обухватити врсту примењеног лека, и то појединачне стабилизаторе расположења, а антидепресиве, бензодиазепине, небензодиазепинске хипнотике и антихолинергике као групе лекова.

3. Психосоцијалне варијабле:

-навике (пушење, употреба алкохола, употреба других психоактивних супстанци)

-функционалност: мериће се на дан пријема и дан отпушта из болнице, применом Скале за процену личног и друштвеног функционисања (*Personal and Social Performance Scale-PSP*).

4. Когнитивне варијабле: мериће се применом поједињих субскала Векслеровог т��ста интелигенције (ВИТИ), који је валидиран на српској популацији.

Социодемографски подаци, подаци о садашњој болести и претходном лечењу, коморбидним болестима, пушењу, конзумацији алкохола и других психоактивних супстанци, породичној анамнези и примењеној терапији ће се добити интервјуом испитаника и (где год је то могуће) њихових сродника, као и увидом у доступну медицинску документацију. Код испитаника из групе случајева сва мерења ће се вршити у два наврата, у акутној и фази ремисије, са изузетком дужине теломера у леукоцитима која ће бити мерена у акутној фази и процене когнитивних варијабли - ВИТИ ће бити апликован у фази ремисије. Код испитаника контролне групе сва мерења ће се вршити једном, на дан потписивања информисаног пристанка. PANSS, CGI, CDSS и PSP се неће примењивати.

2.7.5. Снага студије и величина узорка:

Према подацима из мета-анализа студија о дужини теломера, психијатријски поремећаји су повезани са значајно краћим теломерама у ПБЦ пацијената, са величином ефекта (ES) од 0,5. При вредности алфа грешке (α) од 0,05 потребан је узорак од 128 испитаника (64 по групи) за снагу студије (p) од 0,8 (коришћен је програм G Power 3.1).

За израчунавање снаге студије коришћени су подаци из студије: Darrow SM, Verhoeven JE, Revesz D, Lindqvist D, Penninx BW, Delucchi KL, et al. The association between

psychiatric disorders and telomere length: A Meta-analysis involving 14,827 persons. Psychosom Med. 2016; 7(8): 776-787.

2.7.6. Статистичка анализа

За анализу примарних података користиће се дескриптивне статистичке методе, методе за тестирање статистичких хипотеза и методе за испитивање зависности. Од дескриптивних статистичких метода користиће се мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана, мод), мере варијабилитета (стандардна девијација) и релативни бројеви (показатељи структуре). Од метода за тестирање статистичких хипотеза користиће се т-тест, хи-квадрат тест и анализа варијансе. Од метода за анализу зависности користиће се коефицијент корелације и регресиона анализа. Статистичке хипотезе ће бити тестиране на нивоу статистичке значајности (алфа ниво) од 0,05. Статистичка анализа ће бити спроведена коришћењем статистичког програма SPSS (SPSS for Windows, release 24.0, SPSS, Chicago, IL).

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да студија покаже да пациенти оболели од схизофреније имају краће теломере и мању активност теломеразе у леукоцитима од здравих испитаника. Поред тога, очекује се да пациенти оболели од схизофреније у фази ремисије имају значајно већу активност теломеразе у леукоцитима и да је она повезана са примењеном фармакотерапијом. Такође, очекује се да дужина теломера и активност теломеразе у леукоцитима оболелих буде повезана са фазом болести, степеном психопатологије, клиничким карактеристкама тока болести и примењеним фармакотерапијским протоколима.

2.9. Оквирни садржај дисертације

На основу резултата ове студије размотриће се могућа улога система теломере-теломераза у етиопатогенези схизофреније и потенцијал за коришћење дужине теломера и активности теломеразе у леукоцитима као клинички корисних биомаркера у персонализованој медицини за процену ризика од оболевања, степена прогресије болести и избор третмана. Када механистичка веза између схизофреније, биолошког старења и коморбидних соматских болести постане јаснија, можда ће се психијатријске болести пре разумети као системске болести са специфичним менталним манифестијама него чисто мождане болести, чиме би се проширио оснег могућих мета за терапијске интервенције и смањила стигма повезана са овом болешћу. Потврда хипотезе о убрзаном биолошком старењу код схизофреније и идентификација релевантних биомаркера би помогла да се идентификују пациенти под високим ризиком и допринела развоју интервенција које би потенцијално продужиле и побољшале квалитет живота особа погођених овим тешким менталним оболењем.

3. Предлог ментора

Комисија предлаже за менторе ове докторске дисертације проф. др Владимира Јањића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу (предмет Психијатрија) и доц. др Татјану Николић, доцента Медицинског факултета Универзитета у Београду (предмет Медицинска биохемија).

И проф. др Вларимир Јањић и доц. др Татјана Николић испуњавају услове за менторе докторских дисертација у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама. Истовремено поседујући одговарајуће стручне и научне компетенције које су у вези са предложеном темом.

3.1 . Компетентност ментора

Радови проф. др Владимира Јањића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Ristic S, Zivanovic S, Milovanovic DR, Janjic V, Djokovic D, Jovicevic A, Pirkovic MS, Kocic S. Vitamin D Deficiency and Associated Factors in Patients with Mental Disorders Treated in Routine Practice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2017; 63(2): 85-95. M23
2. Irac Cupic V, Davidovic G, Petrovic M, Ivosevic A, Janjic V, Simic I, Vucic R, Zdravkovic V, Milanov S, Matovic M, Ignjatovic DV, Ignjatovic SV. The effects of neuroleptics on regional and global parameters of left ventricular function assessed by 3D-echocardiography and radionucleide ventriculography. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research* 2017;74(6) :1921-28. M23
3. Riznić N, Milovanović DR, Djukić Dejanović S, Janković SM, Ravanić D, Ignjatović Ristić D, Petrović D, Jovanović M, Mladenović V, Ružić Zečević D, Janjić V. Effects Of Antidepressants On Serum Concentrations Of Bone Metabolism Markers And Major Electrolytes In Patients From Routine Psychiatric Practice. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74(7): 615–624. M23
4. Numanovic A, Mladenovic Z, Janjic V, Radmanovic B. Psychological and sociodemographic characteristics and development of physical exercise dependence. *Rev Bras Med Esporte*. 2018; 24(1): 50-53. M23
5. Zornić N, Milovanović D, Stojadinović M, Radovanović D, Davidović G, Simović S, Bukumirić Z, Janjić V, Marić N, Jevdić J, Rosić V, Nešić J. Quality of life of the mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia. *Vojnosanit Pregl*. 2018; 75(9): 864-874. M23

Радови доц. др Татјане Николић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Stefanović MP, Petronijević N, Dunjić-Kostić B, Velimirović M, Nikolić T, Jurišić V, Lačković M, Damjanović A, Totić-Poznanović S, Jovanović AA, Ivković M. Role of sICAM-1 and sVCAM-1 as biomarkers in early and late stages of schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2016; 73: 45-52. M21
2. Jevtić G, Nikolić T, Mirčić A, Stojković T, Velimirović M, Trajković V, Marković I, Trbovich AM, Radonjić NV, Petronijević ND. Mitochondrial impairment, apoptosis and

- autophagy in a rat brain as immediate and long-term effects of perinatal phencyclidine treatment - influence of restraint stress. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016; 66: 87-96. M21
3. Nikolić T, Petronijević M, Sopta J, Velimirović M, Stojković T, Jevtić Dožudić G, Aksić M, Radonjić NV, Petronijević N. Haloperidol affects bones while clozapine alters metabolic parameters - sex specific effects in rats perinatally treated with phencyclidine. BMC Pharmacol Toxicol. 2017; 18(1): 65. M22
 4. Vučetić-Arsić S, Radonjić NV, Jovanović M, Selaković V, Nikolić T, Velimirović M, Stojković T, Milovanović A, Milovanović J, Petronijević ND. Oxidative stress precedes mitochondrial dysfunction in gerbil brain after aluminum ingestion. Environ Toxicol Pharmacol. 2013; 36(3): 1242-52. M22
 5. Stanojlović O, Nikolić T, Hrnčić D, Radonjić N, Rašić-Marković A, Mladenović D, Petronijević N. Ontogenetic influence on rat susceptibility to lindane seizure after pretreatment with phencyclidine. Environ Toxicol Pharmacology. 2013; 35: 161-170. M22
 6. Velimirović M, Jevtić Dožudić G, Selaković V, Stojković T, Puškaš N, Zaletel I, Živković M, Dragutinović V, Nikolić T, Jelenković A, Djorović Dj, Mirčić A, Petronijević N. Effects of vitamin D3 on the NADPH oxidase and matrix metalloproteinase 9 in animal model of global cerebral ischemia. Oxid Med Cell Longev. 2018; 2018: 3273654. M21

4. Научна област дисертације

Неуруонуке.

5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Драгана Игњатовић Ристић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија.
2. Доц. др Милан Зарић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија
3. Проф. др Милан Латас, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат Милена Сташевић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата **Милене Сташевић** под називом: „**Дужина теломера и активност теломеразе у леукоцитима периферне крви оболелих од схизофреније**“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

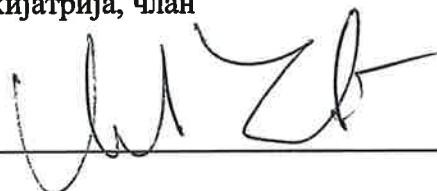
Проф. др Драгана Игњатовић Ристић,
редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник



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



Проф. др Милан Латас,
ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, члан



У Крагујевцу, 14.01.2020. године