

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КРАГУЈЕВАЦ**

**ИЗБОРНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА**

**Предмет: Оцена научне заснованости теме докторске дисертације**

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-9413/3-6 од 13.01.2010. године, именована је комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације: "**Значај цитокинског профила пацијената у етиопатогенези психотичних поремећаја**", кандидата др мед. **Милице Боровчанин**, у следећем саставу:

1. проф. др Славица Ђукић Дејановић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Психијатрија;
2. проф. др Небојша Арсенијевић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија;
3. проф. др Мирослава Јашовић Гашић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Психијатрија.

Разматрајући неопходну документацију, комисија подноси следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

Кандидат др мед. **Милица Боровчанин**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Медицинског факултета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

**I. Биографски подаци**

*Лични подаци*

**Боровчанин др Милица**, лекар, рођена је 15.03.1980. године у Крагујевцу. Основну школу и Прву крагујевачку гимназију завршила је у Крагујевцу. Уписала је Медицински факултет у Крагујевцу 1999. године, дипломирала је 21.07.2006. године са просечном оценом 8,69. Докторске академске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала је 2006. године. Усмени докторантски испит из области Неуронаука положила је 27.10.2008. године. 2007. године је започела рад као инструктор практичне наставе за ужу научну област Психијатрија. 2008. и 2009. године бирања је у сарадника

у настави за ужу научну област Психијатрија. Обавила лекарски стаж и положила стручни испит 29.01.2007. године, а након тога волонтирала на Клиници за психијатрију Клиничког центра Крагујевац, где је од фебруара 2008. године запослена као клинички лекар. Похађала Зоналну школу за младе психијатре организовану у оквиру WPA ко-спонзорисаног XIII Конгрес Удружења психијатра Србије/ 11th Central European Neuropsychopharmacological Symposium: Психијатрија оријентисана на особу и социјална транзиција, Београд, Србија, 19-22. октобар 2008. године. Учесник више континуираних едукација са темом деменције. Активно се бави научно- истраживачким радом на Клиници за психијатрију Клиничког центра Крагујевац, а у оквиру Катедре за психијатрију. Учествује у извођењу бројних клиничких студија испитивања психофармака са широким индикационим подручјем. Више пута на Истраживачким састанцима слушала предавања о примени регулативе везане за Добру клиничку праксу (Good Clinical Practise- GCP), а од априла 2009. године је сертификовани истраживач од стране Удружења професионалних клиничких истраживача (Association of Clinical Research Professionals- ACRP).

### ***Научно-истраживачки рад и списак објављених радова***

#### *Радови публиковани у целини у медицинском часопису са рецензијом*

1. Боровчанин М, Ђукић Дејановић С, Михајловић Г. Биолошке основе анксиозности и новине у психофармаколошком третману анксиозних поремећаја. Енграми- часопис за клиничку психијатрију, психологију и граничне дисциплине 2008;30(3-4):53-59. **M52-1.5 бод**
2. Боровчанин М. Потенцијали GABA рецептора у лечењу инсомније. Медицински часопис 2007; 41(2) Suppl 2:29.

#### *Радови публиковани у сажетку, са конгреса*

1. Janjic V, Borovcanin M, Bukumiric Z, Radmanovic B. Escitalopram as monotherapy in major Depressive Disorder with insomnia. 9th World Congress of Biological Psychiatry, Paris, France (2009). **M34-0.5 бодова**
2. Janjic V, Borovcanin M, Jovanovic M, Djukic Dejanovic S. Sertraline as monotherapy in generalized anxiety disorder with insomnia. XXVI CINP Congress, Munich, Germany (2008). **M34-0.5 бодова**
3. Jovanovic M, Djukic Dejanovic S, Janjic V, Borovcanin M. Treatment of depression in women opiate addicts. XXVI CINP Congress, Munich, Germany (2008). **M34-0.5 бодова**
4. Михајловић Г, Ђукић Дејановић С, Миловановић Д, Јовановић М, Боровчанин М, Радмановић Б. Најчешће коришћени лекови на Клиници за психијатрију у Крагујевцу- Фармакоепидемиолошки и фармаокекономски аспекти. WPA ко-спонзорисани XIII Конгрес Удружења психијатра Србије/ 11th Central European Neuropsychopharmacological Symposium: Психијатрија оријентисана на особу и социјална транзиција, Београд, Србија, (2008). **M64-0.2 бодова**

5. Јањић В, Ђукић Дејановић С, Миловановић Д, Боровчанин М, Јовановић М. Золпидем у примарној несаници: рандомизована, двостурко слепа студија са клиничким и фармакоекономским аспектима. WPA ко-спонзорисани XIII Конгрес Удружења психијатра Србије/ 11th Central European Neuropsychopharmacological Symposium: Психијатрија оријентисана на особу и социјална транзиција, Београд, Србија, (2008). **M64-0.2 бодова**
6. Боровчанин М, Ђукић Дејановић С, Михајловић Г. Рационални прилази лечењу анксиозних поремећаја. Први национални конгрес рационалне терапије у медицини, Крагујевац, Србија (2008). **M64- 0.2**
7. Боровчанин М, Ђукић Дејановић С, Јањић В. Дијагностичке недоумице у постављању дијагнозе паничних и епилептичних напада. XXIII Октобарски здравствени дани- сажети радова, Медицински часопис 2008; 42(1) Suppl 1: 18. **M64- 0.2**
8. Боровчанин М, Радмановић Б, Ђукић Дејановић С, Михајловић Г, Јанковић С, Миливојевић Н. Употреба антипсихотика на Клиници за психијатрију у Крагујевцу током 2007. године. Други национални конгрес рационалне терапије у медицини, Крагујевац, Србија (2009). **M64- 0.2**
9. Боровчанин М, Ђукић Дејановић С, Јањић В. Улога неурогенетичких истраживања у расветљавању етологије анксиозних поремећаја. XXIII Октобарски здравствени дани- сажети радова, Медицински часопис 2009; 43(1) Suppl 1: 20. **M64- 0.2**
10. Ђукић Дејановић С, Боровчанин М. Нови фармакотерапијски прилази у лечењу ПТСП. Симпозијум Клинике за психијатрију и Центра за континуирану едукацију Војномедицинске академије: Посттрауматски стресни поремећај- савремени токови у истраживању и лечењу, Београд, Србија (2010). **M64- 0.2**

**УКУПНО БОДОВА: 4.4**

## II Подаци о предложеној теми

Предложена тема је из области неуроимунологије и разматра могућу улогу имунских механизма у настанку психотичних поремећаја, па и евентуалне импликације ових сазнања на нове терапијске протоколе.

### ПРЕДМЕТ РАДА

Схизофренија представља ментални поремећај чија етиологија још увек није разјашњена. Реч је о хетерогеном поремећају, узимајући у обзир симптоматологију, акутизацију симптома, ток и одговор на примењену терапију и вероватну етиологију. Рани радови почетком прошлог века форсирани су разматрање дисфункције имунског система пацијената који су боловали од менталних поремећаја-ослабљен целуларни имунски одговор на егзогене инфективне агенсе, као што су guinea pig serum, pertussis vaccina или хистамин. Епидемиолошке студије показују везу између пренаталне вирусне инфекције и последичне појаве схизофреније, али је свакако највише експлорисана идеја да је схизофренија повезана са аутоимунским болестима. Све више коришћени термин "неуроимунски систем" је оправдан и прикладан, када се жели указати на чињеницу да нервна и лимфна ткива чине јединствен систем, а у сврху одржања хомеостазе. Обсолентна је подела на ова два система, као и дистинкција на неуропептиде и цитокине са друге стране. Бројни налази указују на улогу цитокина у нервном ткиву, те на њихову могућу улогу у новопредложеном концепту "микроглијалне хипотезе" схизофреније.

Инфекција, неуроендокрини, психолошки или физички стрес могу да модулишу имунски систем и допринесу етологији схизофреније. Предложена је хипотеза активације и Th1 и Th2 имунског одговора, са преминацијом Th2 имунског одговора у схизофренији.

Цитокини су медијатори комуникације између неуралних елемената у свим аспектима развоја нервног система, укључујући ћелијску пролиферацију, миграцију, диференцијацију и програмирану ћелијску смрт. У мозгу одраслих цитокини играју значајну улогу у ћелијској и синаптичкој пластичности, при повреди мозга и у комуникацији између периферног имунског система и централног и периферног нервног система. До сада су бројне студије указале на измене нивоа одређених цитокина као што су: IL-6, IL-10, IL-4, IL-2, INF- $\gamma$ , IL-12, IL-8, IL-18, IL-1 $\beta$ , у психотичним поремећајима.

Узимајући у обзир досадашња сазнања о хроничним инфламаторним и аутоимунским механизмима настанка схизофреније, могуће је да субпопулације Т лимфоцита и варијације нивоа цитокина имају свој удео у настанку и прогресији овог менталног поремећаја. Субпопулација Th17 лимфоцита је откривена захваљујући анималним моделима болести, као што су ЕАЕ, запаљењска болест црева и реуматоидни артритис, а све више података указује на учешће Th17 субпопулације у овим болестима и код људи. Утврђено је да регулаторни Т лимфоцити (Treg) имају важну функцију у контроли имунског одговора, а посебно је разматрана CD4+CD25+ Treg субпопулација са имуносупресивним својствима. Њихова је улога већ показана у аутоимунским болестима као што су: sclerosis multiplex, reumathoid arthritis, diabetes mellitus typ I, psoriasis, miastenia gravis, као и у малигним и инфективним болестима. У стресу се повећава ослобађање допамина у централном нервном систему, што супримира функцију регулаторних Т лимфоцита, узрокујући прекид толеранције

аутореактивних Т лимфоцита. Код шизофреније се претпоставља да прекид толеранције аутореактивних Т лимфоцита узрокује појачану неуродегенерацију.

Показано је да се имунски дисбаланс психотичних пацијената успешно коригује антипсихотицима. Постоје тежње да се ова нова сазнања примене у сврхе изналажења адекватне имуносупресивне и имуномодулаторне терапије или евентуално вакцине.

## **ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА**

### **А. Циљеви:**

1. Испитати разлике у серумским концентрацијама Th1/Th2/Th3/Th17 цитокина између испитаника којима је постављена дијагноза акутног психотичног поремећаја, испитаника са шизофренијом и здравих испитаника.
2. Утврдити могући однос серумских концентрација цитокина са клиничким карактеристикама поремећаја (ток, тежина болести, доминантна позитивна или негативна симптоматологија) или одговором на терапију.

### **Б. Радне хипотезе:**

1. Постојање могућег односа серумских концентрација Th1/Th2/Th3/Th17 цитокина са клиничким карактеристикама акутног психотичног поремећаја.
2. Могуће је издвајање група пацијената сличног имунског статуса, а у зависности од утицаја различитих праћених варијабли (пол испитаника, године старости, клиничке карактеристике, до сада примењена терапија...).

## **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**

Испитивање ће се спроводити на Клиници за психијатрију, Клиничког центра Крагујевац. Прву групу испитаника чиниће пацијенти који су хоспитализовани, јер испуњавају критеријуме Међународне класификације болести (МКБ-Х) за акутну психотичну реакцију, прву епизоду (F23). Другу групу чиниће пацијенти којима је дијагноза психотичног процеса (шизофреније) постављена пре више од годину дана (F20) и од тада су лечени антипсихотицима, а актуелно су у фази погоршања. Трећу, контролну групу, чиниће здрави добровољци. Општи укључујући критеријуми, за све групе испитаника, представљају године старости: 18-50 година. Специфични укључујући критеријум за прву групу пацијената, који је већ имплицитно садржан при самом постављању дијагнозе је да до сада испитаници нису примали антипсихотике (drug naïve). Искључујући критеријум за све испитанике је коморбидитет са запаљењским, неуродегенеративним, малигним болестима, срчаним декомпенованим обољењима, инфективним болестима, адикцијама на психоактивне супстанце и другим тежим соматским болестима.

Протокол се састоји од пет планираних посета за пацијенте прве групе. На првој посети се узимају узорци крви пацијентима за спровођење имунских тестова, они се подвргавају клиничко-психијатријској експлорацији, биће изведени и физикални преглед, као и измерена телесна тежина. Пацијентима ће затим бити ординирана терапија антипсихотицима (типични и атипични), у складу са важећим смерницама, у дужини од 30 дана, при чему ће пацијенти све време бити хоспитализовани. На посетама које ће се спроводити сваке седмице (посете 2, 3 и 4) пацијенти ове групе ће

поново бити подвргнути клиничко-психијатријској експлорацији. На петој посети, након 30 дана третмана, наведени поступци са прве посете биће поновљени (узимање узорака крви и процена скалама). Пацијенти друге групе ће практично имати идентичан протокол, али за њих није неопходна хоспитализација од 30 дана.

У обзир ће бити узети следећи чиниоци: пол испитаника, старост испитаника, клиничке карактеристике, улога хередитета, врста ординиране терапије типичних или атипичних антипсихотика, нежељени ефекти третмана, као и тип терапијског одговора (искористити критеријуме за ремисију у шизофренији).

Серумске концентрације цитокина (TNF, IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ , IL-22, IL-17) испитиваће се одговарајућим комерцијалним ELISA тестом. Инструменти клиничко-психијатријске процене: интервју (ауто и хетероanamнеза, како би се добили подаци за: генералије, главне тегобе, садашњу болест, личну и породичну прошлост и психички статус), за психотичне пацијенте примена специјализованих тестова за испитивање појединих психичких функција и одређених клиничких синдрома (кратка психијатријска скала процене- BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), скала позитивних и негативних симптома-PANSS (Positive and Negative Syndrom Scale), скала абнормалних невољних покрета-AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS))).

## **ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ СТУДИЈЕ И ЗНАЧАЈ ИСТРАЖИВАЊА**

У складу са савременим тенденцијама објективизације и квантификације у психијатрији, студија представља покушај да се да допринос разјашњењу за сада непознате етиологије акутног психотичног поремећаја и укаже на могућу улогу имунских механизма у његовом настанку.

Значај студије је и у откривању евентуалне везе између психопатологије и одређеног имунског статуса особе, односно повезаности симптоматологије, тока и одговора на примењену терапију са серумским концентрацијама Th1/Th2/Th3/Th17 цитокина.

Добијени резултати би могли бити допринос разумевања удела имунског система и у току и терапијским исходима акутних психоза, што указује на могућу апликативност студије.

### **III Закључак и предлог комисије**

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова, **др мед. Милица Боровчанин** испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Тема која је предложена је научно оправдана, реч је о оригиналном научном истраживању које испитује имунске аспекте етиопатогенезе психотичних поремећаја.
3. Комисија је мишљења да је предложена тема докторске дисертације **др мед. Милице Боровчанин** од научног и практичног значаја у расветљавању етиопатогенезе психотичних поремећаја, као и да истраживање може дати допринос у разумевању тока и терапијских исхода акутних психоза.

4. Комисија са задовољством предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др мед. Милице Боровчанин** под називом "**Значај цитокинског профила пацијената у етиопатогенези психотичних поремећаја**" и одобри њену израду.

#### **Предлог ментора**

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже проф. др Славицу Ђукић Дејановић, редовног професора Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Психијатрија.

#### **Председник комисије**

проф. др Славица Ђукић Дејановић- председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Психијатрија

проф. др Небојша Арсенијевић- члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија

проф. др Мирослава Јашовић Гашић- члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Психијатрија

