



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 11.10.2022. године, одлуком број IV-03-750/19 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом **„Процена утицаја антипсихотика на коштани метаболизам и карактеристике телесног састава болесника са схизофренијом”** кандидата Александра Корићанац, у следећем саставу:

1. **Проф. др Мирјана Веселиновић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина, председник*;
2. **Доц. др Бранимир Радмановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија, члан*;
3. **Доц. др Бојана Стаменковић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Интерна медицина, члан*.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Александре Корићанац и подноси Наставно-научном већу следећи

2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Александре Корићанац под називом **„Процена утицаја антипсихотика на коштани метаболизам и карактеристике телесног састава болесника са схизофренијом”**, урађена је под менторством проф. др Александра Томић Лучић, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*.

У уводном делу на јасан и прецизан начин кандидат је цитирајући одговарајућу литературу изложио релевантне информације које се односе на могуће ефекте терапије и механизам деловања антипсихотика на минералну коштану густину, метаболизам костију и телесни састав пацијената оболелих од схизофреније.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су представљени и дефинисани. Циљ ове студије је био да се утврди разлика минералне коштане густине, маркера коштаног метаболизма, цитокинског профила и телесног састава оболелих од схизофреније лечених

различитим антипсихотицима. Поред тога испитан је метаболички профил и хормонални статус, чији дисбаланс такође може утицати на густину костију.

Материјал и методе рада су адекватно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање представља академску, дескриптивну студију пресека. У студију је укључено 60 испитаника оболелих од схизофреније на терапији антипсихотицима (по 20 лечених респеридоном, клозапином и арипипразолом) и 20 здравих испитаника. За све испитанике обављен је физикални преглед, мерење виталних параметара, телесне тежине, висине и однос обима струка и кука, мерење минералне коштане густине, а за пацијенте са схизофренијом вршено је додатно одређивање телесног састава методом двострукоенергетске X зрачне апсорпциометрије и израчунавање индекса скелетне мишићне масе и проценат масног ткива. За све испитанике лабораторијска анализа обухватила је одређивање биохемијских анализа, маркера коштаног метаболизма, хормона и одређивање концентрације цитокина у серуму. Код пацијената са схизофренијом примењене су и скале клиничке процене.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 29) и графиконима (укупно 10). Приказане су демографске карактеристике пацијената. Поређене су скале клиничке процене између испитаника према наведеним групама испитиваних антипсихотика и њихова корелација са мереним цитокинима у свакој групи лечених пацијената. Поређење добијених вредности биохемијских анализа и маркера коштаног метаболизма, као и добијених вредности мерених остеодензитометријом и вредности након урађених индекса мерења и на крају вредности хормона између група пацијената лечених антипсихотицима и према здравој контролној групи. Уз то приказана је и корелација свих напред наведених вредности мерења и мерених цитокина у све три групе лечених пацијената. Посебно је урађено поређење концентрације мерених вредности цитокина између група пацијената лечених антипсихотицима и према испитаницима у здравој контролној групи и поређење односа одређених цитокина. На основу изнетих резултата може се рећи да пацијенти на терапији антипсихотицима су у већем ризику за настанак промена у минералној коштаног густини. Пацијенти лечени респеридоном и клозапином су у већем ризику за развој метаболичког синдрома.

У поглављу дискусија детаљно су анализирани и објашњени резултати истраживања и упоређени са доступним подацима из литературе из исте области. Коментари добијених резултата су адекватни, а поређења са другим студијама разумљива.

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

С обзиром да антипсихотици могу на више начина, различитим механизмом довести до нежељеног ефекта, остеопорозе, било путем настале хиперпролактиније, развоја метаболичког синдрома или ислед промена које настају у имунском одговору, неопходно је установити и прецизније одредити тачан механизам деловања и утицаја ових лекова на

коштани метаболизам. Пацијенти са постављеном дијагнозом шизофреније својим стањем и карактеристикама које прате основно обољење, такође могу допринети поремећају у коштаном метаболизму, а у зависности од одабира антипсихотика резултат лечења ових пацијената може бити бољи. Нова сазнања о механизму деловања антипсихотика могу допринети корекцији дијагностичко-терапијског приступа и побољшања квалитета живота пацијената са шизофренијом.

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

Прегледом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „PubMed”, „Medline”, „KoBSON”, „Cochrane database of systematic reviews”, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „osteoporosis and antipsychotics”, „osteoporosis in schizophrenia patients”, „risperidone and osteoporosis”, „clozapine and osteoporosis”, „aripiprazole and osteoporosis”, „cytokines, antipsychotics and osteoporosis” нису пронађене студије сличног дизајна и методолишког приступа. Сходно томе, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Александре Корићанац под називом **„Процена утицаја антипсихотика на коштани метаболизам и карактеристике телесног састава болесника са шизофренијом”** представља резултат оригиналног научног рада.

2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата

А. Лични подаци

Др Александра Корићанац рођена је 06.01.1986. године у Краљеву. Основну школу завршила у Краљеву и медицинску средњу школу у Краљеву са одличним успехом. На Медицинском факултету у Крагујевцу дипломирала је 2011. године са просечном оценом 8,84 и стекла звање доктора медицине. Након завршених студија обавила је обавезан приправнички стаж у „Општој болници Студеница“ у Краљеву. Положила стручни испит 2011. године. Запослена у Хемофарму, фармацеутско-хемијска индустрија Вршац, почев од 2012. године до 2016. године, за обављање послова медицинско-комерцијалног сарадника. Запослена у „ОБ Студеница“ у Краљеву, у служби за пријем и збрињавање ургентних стања у медицини од 2017. године. Одобрена јој је специјализација из интерне медицине, служба за интерну медицину „ОБ Студеница“ Краљево од 2017. године. Академске докторске студије, смер неуронауке, уписала је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу 2011. године. Усмени докторски испит положила 2014. године.

Кандидат је аутор и коаутор више оригиналних научних радова, а први аутор је и у раду објављеном у часопису индексираним на *SCI* листи, чији су резултати саставни део

докторске дисертације (рад под редним бројем 1), чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

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

1. **Koricanac A**, Tomic Lucic A, Veselinovic M, Bazic Sretenovic D, Bucic G, Azanjac A, Radmanovic O, Matovic M, Stanojevic M, Jurisic Skevin A, Simovic Markovic B, Pantic J, Arsenijevic N, Radosavljevic GD, Nikolic M, Zornic N, Nesic J, Muric N, Radmanovic B. Influence of antipsychotics on metabolic syndrome risk in patients with schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2022;13:925757. **M21**
2. Bazić Sretenović D, Veselinović M, Nikolić Turnić T, Azanjac A, **Korićanac A**, Tomić Lučić A. Odnos između insulinske rezistencije, mineralne gustine kostiju i rizika od frakture kod žena u postmenopauzi. *Vojnosanit Pregl* 2022; 79(7): 658–665. **M23**
3. **Koricanac A**, Borovcanin MM, Tomic Lucic A. Effects of Antipsychotics on Bone Mineral Density in Schizophrenia. *Ser J Exp Clin Res*. 2018; doi: 10.2478/sjecr-2018-0036. **M51**

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

Сprovedено истраживање је у потпуности усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Александре Корићанац садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 133 стране, има 29 табела, 10 графикана и 3 слике. Поглавље литература садржи 286 цитираних библиографских јединица из домаћих и страних научних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Александре Корићанац под називом **„Процена утицаја антипсихотика на коштани метаболизам и карактеристике телесног састава болесника са схизофренијом”**, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

- Пацијенти лечени рисперидоном имали су статистички значајне разлике у виду нижих вредности витамина D и статистички значајно виших вредности пролактина, не само према контролној групи, већ и у поређењу са пацијентима из арипипразол групе. Такође, PTH, кортизол и тестостерон су били статистички значајно виших вредности. IL-17 је значајно негативно корелирао са остеокалцином и позитивно са SMI, IL-33 са витамином D и

глюкозом, а остали цитокини TNF- α , TGF- β и IL-10 са глюкозом, триглицеридима, HDL холестеролом, инсулином, HOMA-IR и antiTPO у респеридоном лечених пацијента.

- У групи пацијената лечених клозапином забележене су статистички значајно ниже вредности витамина D и HDL холестерола, док су вредности глукозе и кортизола биле статистички значајно виших вредности. Значајне корелације цитокина са мереним вредностима добијеним остеодензитометријом и поједних других варијабли, забележене су у клозапином лечених пацијената. Статистички значајно позитивна корелација је између TNF- α са BMD Neck и BMI; TGF- β са BMD Total, HOMA-IR и инсулином; IL-10 са BMD Neck и IL-17 са BMD Neck, BMD Total, Z score Neck Total, HOMA-IR, триглицеридима и инсулином.
- Арипипразолом лечени пацијенти имају статистички значајно ниже вредности BMD L1-L4, Z score L1-L4 и FT4, а више BMI. Статистички значајно негативна корелација је код цитокина TGF- β са LDL холестеролом и IL-10 са % масног ткива, а позитивна код IL-17 са BMI.
- При поређењу вредности концентрације цитокина, TNF- α је иако у опсегу референтних вредности, статистички значајно виших вредности, а TGF- β нижих вредности у респеридон групи пацијената у односу на контролну групу. Такође, статистички значајна разлика је и у односу TGF- β /IL-33 и TGF- β /TNF- α у групи пацијената лечених респеридоном у поређењу са контролном групом.

2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан допринос разумевању ефекта антипсихотика и могућих механизма који се одвијају током лечења, а који могу допринети поремећају минералне коштане густине и последично развоју остеопорозе. Поређен је утицај различитих антипсихотика на коштани метаболизам, а праћене су метаболичке, хормоналне и имунске измене испитаника. Обзиром на резултате може се побољшати приступ у лечењу и превенцији системских коморбидитета, као и побољшати квалитет живота ових пацијената.

2.8. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су као оригинални научни рад у часопису индексираном на SCI листи (категорија M21).

1. **Koricanac A**, Tomic Lucic A, Veselinovic M, Bazic Sretenovic D, Bucic G, Azanjac A, Radmanovic O, Matovic M, Stanojevic M, Jurisic Skevin A, Simovic Markovic B, Pantic J, Arsenijevic N, Radosavljevic GD, Nikolic M, Zornic N, Nesic J, Muric N, Radmanovic

B. Influence of antipsychotics on metabolic syndrome risk in patients with schizophrenia.
Front Psychiatry. 2022;13:925757. **M21**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Александра Корићанац под називом „Процена утицаја антипсихотика на коштани метаболизам и карактеристике телесног састава болесника са шизофренијом”, 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 Александра Корићанац, урађена под менторством проф. др Александре Томић Лучић, представља оригинални научни допринос разумевања ефекта антипсихотика на минералну коштану густину, коштани метаболизам и телесни састав оболелих од шизофреније.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Процена утицаја антипсихотика на коштани метаболизам и карактеристике телесног састава болесника са шизофренијом”, кандидата Александра Корићанац буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Мирјана Веселиновић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина, председник*



Доц. др Бранимир Радмановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија, члан*



Доц. др Бојана Стаменковић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за
ужу научну област *Интерна медицина, члан*


