

## НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VI редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 12.04.2019. године, прихваћен је извештај ментора др Данијеле Дракулић и академика Милене Стевановић о урађеној докторској дисертацији Маријане С. Ракоњац, истраживача сарадника Института за експерименталну фонетику и патологију говора "Ђорђе Костић", под насловом: **“Анализа говорно-језичког, социо-емоционалног и когнитивног развоја болесника са хетерозиготном микроделецијом региона q11.2 на хромозому 22”** и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу др Данијела Дракулић, научни сарадник Универзитета у Београду-Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, академик Милена Стевановић, научни саветник Универзитета у Београду-Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство; редовни професор Универзитета у Београду-Биолошког факултета, др Горан Чутурило, доцент Универзитета у Београду-Медицинског факултета; Универзитетска децја клиника, др Катарина Зељић, ванредни професор Универзитета у Београду-Биолошког факултета и др Миле Вуковић, редовни професор Универзитета у Београду-Факултета за специјалну едукацију и рехабилитацију.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Већу подноси следећи

### ИЗВЕШТАЈ

#### Општи подаци о докторској дисертацији

Докторска дисертација Маријане С. Ракоњац под насловом **“Анализа говорно-језичког, социо-емоционалног и когнитивног развоја болесника са хетерозиготном микроделецијом региона q11.2 на хромозому 22”** написана је на 259 страна, садржи 23 слике (2 у поглављу Увод, 21 у поглављу Резултати), 13 табела (3 у поглављу Увод, 10 у поглављу Резултати) и 449 цитираних извора литературе. Уводних страна (Насловна страна на српском и енглеском језику, страна са информацијама о менторима и члановима комисије, Захвалница, Сажетак на српском и енглеском језику са кључним речима, Садржај) има 13 и те стране нису нумерисане. Пагинирани текст дисертације садржи 8 поглавља: Увод (58 страна), Циљеви (2 стране), Материјал и методе (19 страна), Резултати (61 страну), Дискусија (36 страна), Закључци (4 стране), Референце (53 стране) и Прилози (21 страна). Након навођења прилога приказана је Биографија аутора, Изјава о ауторству, Изјава о истовестности штампане и електронске верзије докторског рада и Изјава о коришћењу (5 страна).

Експериментални део ове докторске дисертације који се односи на испитивање говорно-језичких, социо-емоционалних и когнитивних способности болесника урађен је у Универзитетској децјој клиници у Београду, док је молекуларно-цитогенетичко испитивање применом флуоресцентне *in situ* хибридизације (ФИСХ) и методе вишеструког умножавања проба које је зависно од лигације (МЛПА) урађено у Лабораторији за хуману молекуларну генетику Универзитета у Београду-Института за молекуларну генетику и генетичко инжењерство.

## Анализа докторске дисертације

У докторској дисертацији кандидаткиња Маријана С. Ракоњац анализира је говорно-језичке, социо-емоционалне и когнитивне способности болесника са хетерозиготном микроделецијом региона q11.2 на хромозому 22.

У поглављу **УВОД** кандидаткиња је свеобухватно представила литературне податке релевантне за сагледавање теоретске основе докторске дисертације и дала приказ актуелног стања у истраживањима која се односе на проблематику докторске дисертације. Увод је организовала у 5 потпоглавља. У првом потпоглављу кандидаткиња је дефинисала шта представљају језик и говор. У оквиру другог потпоглавља описала је карактеристике српског језика детаљно приказавши фонолошки, граматички, лексичко-семантички и прагматички ниво српског језика. У трећем потпоглављу приказала је теорије које описују развој говора и језика, когнитивних и социо-емоционалних способности. Такође, у оквиру овог потпоглавља детаљно је описала процес развоја фонема и развојне фазе у усвајању говора и језика. Поред тога, приказала је биолошке и срединске факторе који могу довести до поремећаја у развоју говора и језика, когнитивних и социо-емоционалних способности и представила је досадашња литературна сазнања о регионима мозга који су укључени у реализацију говорно-језичких, когнитивних и социо-емоционалних активности. У потпоглављу број 4 дала је приказ досадашњих сазнања о генетичкој основи развоја говора и језика, когнитивних и социо-емоционалних способности са детаљним представљањем потенцијалних гена укључених у развој ових способности, као и хромозомских региона чије су промене повезане са поремећајима говорно-језичких, когнитивних и социо-емоционалних способности. Такође, у оквиру овог потпоглавља описала је генетичке синдроме које карактеришу поремећаји ових способности. У потпоглављу 5 описала је синдром делеције 22q11.2 (22q11.2ДС) приказавши учесталост и фенотипске карактеристике овог синдрома, са посебним освртом на пет најчешћих карактеристика овог синдрома (урођене срчане мане конотрункалног типа (КСМ), фацијална дисморфија, хипокалцемија, расцеп непца и аплазија/хипоплазија тимуса). Поред тога, у оквиру овог потпоглавља кандидаткиња је значајну пажњу посветила досадашњим сазнањима о поремећајима говорно-језичких, когнитивних и социо-емоционалних способности болесника са овим синдромом. Такође, дала је детаљан преглед гена у оквиру региона q11.2 на хромозому 22 и описала узрок настанка микроделеције 22q11.2 величине 1,5 и 3 Мб.

У поглављу **ЦИЉЕВИ** јасно су дефинисани циљеви истраживања докторске дисертације. Како литературни подаци указују да деца са 22q11.2ДС, изворни говорници енглеског језика, веома често касне на пољу говорно-језичког, социо-емоционалног и когнитивног развоја и како у литератури није могуће пронаћи податке о говорно-језичким, когнитивним и социо-емоционалним способностима болесника са овим синдромом, изворних говорника српског језика и других јужно-словенских језика, основни циљ студије био је да се анализирају ове способности код деце са 22q11.2ДС монолингвалних говорника српског језика, имајући у виду да се поремећаји у развоју ових способности могу одразити на живот детета у породици и друштву, као и на постигнућа у школи. Како би се реализовао основни циљ истраживања дефинисани су специфични циљеви:

1. Формирање кохорте болесника (старости 1-12 година) са фенотипским карактеристикама 22q11.2ДС (присуство КСМ и још најмање једне од пет најчешћих фенотипских карактеристика 22q11.2ДС)
2. Формирање кохорте болесника (старости 1-12 година) са несиндромским КСМ имајући у виду литературне податке који указују да урођене срчане малформације могу да утичу на развој говора и језика, когнитивних и социо-емоционалних способности
3. Формирање контролне групе деце (старости 1-12 година) уредног говорно-језичког, социо-емоционалног и когнитивног развоја, доброг општег здравственог стања, без присутних неуролошких и психијатријских обољења, урођених срчаних обољења и других хроничних болести
4. Испитивање присуства микроделеције 22q11.2 код болесника са фенотипским карактеристикама 22q11.2ДС
5. Испитивање присуства микроделеције 22q11.2 код болесника са несиндромским КСМ
6. Испитивање присуства микроделеције 22q11.2 код родитеља болесника са микроделецијом 22q11.2
7. Упоредивање говорно-језичких, когнитивних и социо-емоционалних способности болесника са фенотипским карактеристикама 22q11.2ДС, болесника са несиндромским КСМ и контролне групе испитаника
8. Процењивање говорно-језичких и когнитивних способности, као и нивоа социо-емоционалне зрелости болесника са фамилијарном формом 22q11.2ДС
9. Испитивање утицаја величине микроделеције 22q11.2 на ниво говорно-језичког, социо-емоционалног и когнитивног развоја болесника са 22q11.2ДС
10. Испитивање интерфамилијарне и/или интрафамилијарне варијабилности у нивоу развоја говорно-језичких способности, као и интерфамилијарне варијабилности у нивоу когнитивних способности, као и у нивоу социо-емоционалне зрелости болесника са фамилијарном формом 22q11.2ДС

У поглављу **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ** детаљно су приказани подаци неопходни за репродуковање експерименталних процедура и описани тестови коришћени за процену говорно-језичких, когнитивних и социо-емоционалних способности. Ово поглавље обухвата 3 потпоглавља. У оквиру првог потпоглавља детаљно је описан критеријум за регрутовање болесника са фенотипским карактеристикама 22q11.2ДС, болесника са несиндромским КСМ, као и испитаника контролне групе. Наведено је да је студија одобрена од стране Етичког одбора Универзитетске дечје клинике и Етичког одбора Института за експерименталну фонетику и патологију говора "Ђорђе Костић". Потпоглавље 2 обухватало је опис биолошког материјала коришћеног у оквиру ове докторске дисертације. У оквиру потпоглавља 3 детаљно су описана спроведена клиничка испитивања, метода за изолацију ДНК и методе за детекцију микроделеције 22q11.2 (ФИСХ и МЛПА). Такође, у оквиру овог потпоглавља детаљно су објашњени тестови за процену говорно-језичког статуса (Скала за процену психофизиолошких способности детета старости од 0-7 година – подтест говор, Глобални артикулациони тест, Тест говорно-језичке продукције - "Стрип прича", Тест за испитивање говорне развијености (Тест дефиниције и опозита), Тест за процену вербалног памћења и Тест за процену гласовне анализе и синтезе речи), сензомоторног и психомоторног развоја са акцентом на

графомоторни развој (Скала за процену психофизиолошких способности детета старости од 0-7 година – подтест сензомоторни развој, Тест оралне праксије и Тест за процену визуелне перцепције) и когнитивног и социо-емоционалног развоја (Тест цртеж људске фигуре, Скала за процену психофизиолошких способности детета старости од 0-7 година – подтест социо-емоционално понашање). Поред тога, у овом потпоглављу наведени су и тестови коришћени за статистичку обраду података.

У поглављу **РЕЗУЛТАТИ** прегледно су представљени резултати истраживања подржани одговарајућим сликама и табелама уз примену одговарајуће статистичке обраде, као и уз кратко формулисане закључке који су произашли из сваког дела истраживања. Ово поглавље је организовано у пет потпоглавља. У првом потпоглављу приказани су резултати клиничког испитивања болесника. Студија је обухватала 66 болесника са оперисаним КСМ и 22 испитаника који су били уредног говорно-језичког, социо-емоционалног и когнитивног развоја, доброг општег здравственог стања, без присутних неуролошких и психијатријских обољења, срчаних обољења и других хроничних болести (контролна група К). Код 44 од 66 болесника са оперисаним КСМ клиничким испитивањем је поред КСМ, утврђено присуство још најмање једне од пет најчешћих фенотипских карактеристика 22q11.2ДС (КСМ, фацијална дисморфија, дефицијенција Т-лимфоцита, расцеп непца, хипокалцемије). Код преостала 22 од 66 болесника са оперисаним КСМ је клиничким испитивањем утврђено присуство несиндромских КСМ. У другом потпоглављу приказани су резултати цитогенетичког испитивања болесника. Резултати су били доступни за 31 болесника са фенотипским карактеристикама 22q11.2ДС; код тридесет болесника детектован је нормалан кариотип, док је код једног болесника детектована перичентрична инверзија хромозома 9 која се сматра нормалном варијантом кариотипа. У оквиру потпоглавља три приказани су резултати анализе присуства микроделеције 22q11.2 код деце са фенотипским карактеристикама 22q11.2ДС и деце са несиндромским КСМ. Применом ФИСХ и/или МЛПА метода микроделеција 22q11.2 је детектована код 21 од 44 болесника са фенотипским карактеристикама 22q11.2ДС; код једног болесника са фенотипским карактеристикама 22q11.2ДС, микроделеција 22q11.2 је детектована применом компаративне геномске хибридизације са употребом микромрежа. Двадесет два болесника са фенотипским карактеристикама 22q11.2ДС код којих је детектована микроделеција 22q11.2 сврстани у експерименталну групу Е1, док су болесници са фенотипским карактеристикама 22q11.2ДС код којих није детектована ова микроделеција применом ФИСХ и/или МЛПА метода сврстани у експерименталну групу Е2. Применом ФИСХ методе микроделеција 22q11.2 није детектована код болесника са несиндромским КСМ; ови болесници су сврстани у експерименталну групу Е3 (болесници са несиндромским КСМ). Код четири породице детектована је фамилијарна форма 22q11.2ДС; код две породице детектована је микроделеција 22q11.2 величине око 3 Мб, док је код друге две породице детектована микроделеције 22q11.2 величине око 1,5 Мб. Сви анализирани болесници са фамилијарном формом 22q11.2ДС микроделецију 22q11.2 су наследили од мајке. У оквиру потпоглавља четири анализиран је социо-економски статус породица болесника имајући у виду да овај статус може да утиче на развој говорно-језичких, когнитивних и социо-емоционалних способности детета. Обрадом резултата уочено је да су сви болесници група Е1, Е2 и Е3 и сви испитаници групе К монолингвални говорници српског језика, да је већина родитеља болесника експерименталних група и контролне групе запослена, да 54,54% родитеља болесника група Е1 и Е2, 50% родитеља

болесника групе Е3 и 40,9% родитеља испитаника групе К има завршену средњу школу, као и да већина болесника група Е1, Е2 и Е3 и сви испитаници групе К живе у градовима. Потпоглавље пет обухватало је резултате процене говорно-језичких, социо-емоционалних и когнитивних способности болесника група Е1, Е2 и Е3 и испитаника групе К. Анализа времена проговарања је указала на одложени почетак лингвалне фазе код болесника са микроделецијом 22q11.2. Такође, уочено је да је код болесника групе Е1 орална праксија лошија у поређењу са оралном праксијом код болесника групе Е3 и испитаника групе К. Слабије развијене артикулационе способности детектоване су код болесника група Е1, Е2 и Е3 у поређењу са испитаницима групе К; тежи степен поремећаја артикулације детектован је код болесника групе Е1 у поређењу са болесницима група Е2 и Е3. Уочена је повезаност развијености оралне праксије са способношћу артикулације. Процентом способности вербалног памћења, детектовано је да је ова способност значајно лошија код болесника групе Е1 у поређењу са болесницима група Е2 и Е3 и испитаницима групе К, док су резултати анализе способности визуелне перцепције показали да се групе Е1, Е2, Е3 и К међусобно не разликују по овој способности. Резултати примене Теста "Стрип прича" су показали да болесници група Е1, Е2 и Е3 имају нижи ниво развијености експресивног говора, у поређењу са испитаницима групе К. Такође, резултати овог Теста су показали да болесници групе Е1 имају поремећаје и на нивоу рецептивног говора и језика. Поред тога, детектовано је да болесници групе Е1 имају лошију способност дефинисања конкретних и апстрактних појмова у поређењу са болесницима групе Е3 и испитаницима групе К. Уочено је и да болесници групе Е1 имају више потешкоћа у разумевању значења придевских супротности у поређењу са испитаницима контролне групе. Резултати добијени применом Скале за процену психофизиолошких способности детета показали су да су психофизиолошке способности болесника група Е1 и Е2 ниже у односу на психофизиолошке способности које се очекују за њихов хронолошки узраст; нижи ниво психофизиолошких способности детектован је код болесника групе Е1 у поређењу са болесницима групе Е2. При процени способности аудитивне анализе и синтезе гласова у речи, уочено је да је у групи Е1 и Е2 било највише болесника чија је способност аудитивне анализе и синтезе гласова у речи била испод очекиване за њихов хронолошки узраст. Резултати истраживања указују да постоји статистички значајна повезаност између времена проговарања и нивоа развијености способности аудитивне анализе и синтезе гласова у речи. Процена когнитивног развоја болесника је показала да су ове способности код 38,9% болесника са микроделецијом 22q11.2, 18,8% болесника групе Е2 и 25% болесника групе Е3 биле испод очекиваних за њихов хронолошки узраст; у групи К сви испитаници су имали постигнућа која су била у складу са њиховим хронолошким узрастом. Резултати истраживања указују да код болесника групе Е1 постоји статистички значајна повезаност између нивоа когнитивног и сензомоторног развоја, док повезаност између нивоа когнитивног развоја и нивоа говорно-језичког и социо-емоционалног развоја није уочена. Насупрот овоме, код болесника групе Е2 уочена је статистички значајна повезаност између нивоа когнитивног развоја и нивоа социо-емоционалне зрелости, док повезаност између нивоа когнитивног развоја и нивоа говорно-језичког и сензомоторног развоја није детектована. Код болесника групе Е3 уочена је статистички значајна повезаност између нивоа когнитивног развоја и нивоа говорно-језичког, сензомоторног и социо-емоционалног развоја. Поред тога, уочена је повезаности нивоа когнитивног развоја и способности артикулације. Резултати истраживања презентовани у овој дисертацији указују да постоји интра- и интерфамилијарна варијабилност у нивоу говорно-језичког

развоја, као и интерфамилијарна варијабилност у нивоу когнитивног и социо-емоционалног развоја болесника са фамилијарном формом 22q11.2ДС.

У поглављу **ДИСКУСИЈА** кандидаткиња је дала критички осврт на добијене резултате истраживања упоређујући их са резултатима истраживања других аутора. На основу текста у овом поглављу може се закључити да кандидаткиња добро познаје проблематику истраживања приказаног у овој докторској дисертацији. Поглавље Дискусија организовано је у 5 потпоглавља. У првом потпоглављу кандидаткиња је дискутовала критеријум на основу којих су болесници подељени у експерименталне групе. Протумачила је значај поређења говорно-језичких, когнитивних и социо-емоционалних способности болесника са 22q11.2ДС и болесника са несиндромским КСМ. У оквиру другог потпоглавља дискутовала је методе које се користе за детекцију микроделеције 22q11.2. Поред тога, указала је да су резултати који се добијени у оквиру ове докторске дисертације у складу са литературним подацима који указују да већина болесника са 22q11.2ДС поседује микроделецију 22q11.2 величине око 3 Мб. Такође, дискутовала је и потенцијалне узроке присуства фенотипских карактеристика 22q11.2ДС код болесника код којих није детектована микроделеција 22q11.2, као и узроке настанка КСМ у одсуству микроделеције 22q11.2. У потпоглављу 3 дискутовани су резултати анализе присуства микроделеције 22q11.2 код болесника са фамилијарном формом 22q11.2ДС. Истакнуто је да су добијени резултати у складу са подацима из литературе који указују на чешће наслеђивање ове микроделеције од мајке у поређењу са наслеђивањем од оца и дискутовани су потенцијани узроци који доводе до тога. У четвртом потпоглављу Дискусије, резултати процене говорно-језичких, когнитивних и социо-емоционалних способности болесника група Е1, Е2, Е3 упоређивани су са резултатима истраживањима других аутора. Поред тога, у оквиру овог потпоглавља кандидаткиња је истакла да је значајно упоредити говорно-језичке, когнитивне и социо-емоционалне способности болеснике група Е1, Е2 и Е3 у циљу прецизнијег утврђивања да ли су поремећаји у развоју ових способности последица микроделеције 22q11.2 или других фактора, као што су промене у генима изван региона 22q11.2 или хипоксија - исхемија мозга услед операције на отвореном срцу. Такође, у оквиру овог потпоглавља кандидаткиња је дискутовала и повезаност поремећаја развоја говорно-језичких, когнитивних и социо-емоционалних способности са одсуством функције појединих гена у оквиру региона 22q11.2. На основу резултата добијених у оквиру истраживања презентованог у овој дисертацији истакла је да код болесника са микроделецијом 22q11.2, не само КСМ, већ и микроделеција 22q11.2 доприноси развоју поремећаја способности артикулације, вербалног памћења, аудитивне анализе и синтезе гласова у речи, као и развоју поремећаја рецептивних, вербалних, невербалних, социо-емоционалних и когнитивних способности. У петом потпоглављу Дискусије кандидаткиња је дискутовала резултате добијене проценом говорно-језичких, когнитивних и социо-емоционалних способности болесника са фамилијарном формом 22q11.2ДС. Наводила је потенцијалне разлоге детектоване интер- и интрафамилијарне варијабилности. Истакла је да резултати презентовани у овој докторској дисертацији представљају прву студију о разумевању говора и анализи способности аудитивне анализе и синтезе гласова у речи код болесника са фамилијарном формом 22q11.2ДС. Навела је да на основу величине микроделеције није могуће предвидети ниво развоја говорно-језичких, когнитивних и социо-емоционалних способности.

У поглављу **ЗАКЉУЧЦИ** сумирано је 14 најважнијих закључака који су у складу са постављеним циљевима и који произилазе из добијених резултата:

1. Студија је обухватала 44 болесника (старости 1-12 година) са фенотипским карактеристикама 22q11.2ДС, 22 болесника са несиндромским урођеним срчаним малформацијама и 22 испитаника који су били уредног говорно-језичког, социо-емоционалног и когнитивног развоја, доброг општег здравственог стања, без присутних неуролошких и психијатријских обољења, срчаних обољења и других хроничних болести (контролна група К).

2. Применом FISH и/или МЛПА методе код 21 од 44 болесника са фенотипским карактеристикама 22q11.2ДС детектована је микроделеција 22q11.2. Код једног болесника са фенотипским карактеристикама 22q11.2ДС, микроделеција 22q11.2 је детектована применом компаративне геномске хибридизације са употребом микромрежа. Болесници код којих је детектована микроделеција 22q11.2 сврстани су у експерименталну групу Е1, док су болесници код којих није детектована ова микроделеција сврстани у експерименталну групу Е2 (болесници са синдромским КСМ).

3. Применом FISH методе код 22 болесника са несиндромским КСМ није детектована микроделеција 22q11.2 и ови болесници су сврстани у експерименталну групу Е3.

4. Величина микроделеције 22q11.2 анализирана је применом МЛПА методе код 14 болесника групе Е1. Код 78,57% анализираних болесника (11 од 14 болесника) детектована је микроделеција 22q11.2 величине око 3 Мб, док је код 21,43% болесника (3 од 14 болесника) детектована микроделеција 22q11.2 величине око 1,5 Мб.

5. Фамилијарна форма 22q11.2ДС детектована је код 4 болесника групе Е1; код две породице детектована је микроделеција 22q11.2 величине око 3 Мб, док је код друге две породице детектована микроделеције 22q11.2 величине око 1,5 Мб. Сви анализирани болесници са фамилијарном формом 22q11.2ДС микроделецију 22q11.2 су наследили од мајке.

6. Резултати ове студије показују да болесници са микроделецијом 22q11.2 имају одложени почетак лингвалне фазе. Такође, просечан број адекватно изведених логомоторних модела (орална праксија) и адекватно изговорених гласова код болесника са микроделецијом 22q11.2 је био нижи у поређењу са просечним бројем адекватно изведених логомоторних модела и адекватно изговорених гласова код болесника група Е2 и Е3 и испитаника групе К. Резултати вишеструке линеарне регресионе анализе показују да способност оралне праксије утиче на способност артикулације, што указује да дефицит на плану финог моторног развоја и изведбе координисаних логомоторних модела може бити потенцијални узрок поремећаја артикулације.

7. Резултати истраживања показују да је способност непосредног вербалног памћења код болесника са микроделецијом 22q11.2 значајно мања у поређењу са овом способношћу код болесника група Е2 и Е3, као и у поређењу са вршњацима уредног говорно-језичког развоја.

8. Статистички значајне разлике у способности визуелне перцепције нису детектоване између болесника групе Е1, Е2 и Е3 и испитаника групе К.

9. Мањи број реченица, мањи број граматички исправних реченица и мањи број речи при описивању догађаја на сликама уочен је код болесника група Е1, Е2 и Е3 у поређењу са испитаницима групе К. Статистички значајне разлике у броју продукованих реченица, граматички исправних реченица и речи при описивању догађаја на сликама нису детектоване између болесника група Е1, Е2 и Е3. У групи болесника са микроделецијом 22q11.2 било је највише болесника чији ниво рецептивног говора није био у складу са очекиваним, односно у групи Е1 је било 61,1% болесника који нису разумели садржај слика теста “Стрип прича”, док је у групи Е2 било 18,8%, а у групи Е3 5% болесника који нису разумели садржај слика теста. Сви испитаници контролне групе су разумели садржај слика на тесту.

10. Лошија способност дефинисања конкретних и апстрактних појмова детектована је код болесника са микроделецијом 22q11.2 у поређењу са болесницима групе Е3 и вршњацима групе К. Поред тога, болесници са микроделецијом 22q11.2 имају веће потешкоће у разумевању значења придевских супротности у поређењу са испитаницима контролне групе. Презентовани резултати представљају прву студију о способности дефинисања конкретних и апстрактних појмова и одређивању придевских супротности код болесника са микроделецијом 22q11.2.

11. Резултати истраживања указују да су психофизиолошке способности болесника група Е1 и Е2 ниже у односу на психофизиолошке способности које се очекују за њихов хронолошки узраст. Поред тога, нижи ниво психофизиолошких способности детектован је код болесника групе Е1 у поређењу са болесницима групе Е2. Истовремено, значајне разлике у нивоу говорно-језичког и сензомоторног развоја, као и нивоу социо-емоционалне зрелости нису детектоване између болесника група Е3 и К.

12. Процењивањем когнитивних способности уочено је да су ове способности код 38,9% болесника са микроделецијом 22q11.2, 18,8% болесника групе Е2 и 25% болесника групе Е3 биле испод очекиваних за њихов хронолошки узраст. У групи К сви испитаници су имали постигнућа која су била у складу са њиховим хронолошким узрастом. Такође, резултати истраживања указују да се код болесника са микроделецијом 22q11.2 сензомоторне способности развијају зависно од когнитивног развоја, док се говор, као и социо-емоционални развој развијају независно од когнитивних способности болесника. Поред тога, уочено је да ниво когнитивног развоја значајно утиче на развој способности артикулације.

13. Код болесника са фамилијарном формом 22q11.2ДС детектована је интер- и интрафамилијарна варијабилност у нивоу говорно-језичког развоја. Такође, уочена је интерфамилијарна варијабилност у нивоу когнитивног и социо-емоционалног развоја. Поред тога, резултати истраживања указују да на основу величине микроделеције није могуће предвидети ниво говорно-језичког, сензомоторног и социо-емоционалног развоја.

14. Истраживања спроведена у оквиру ове докторске дисертације представљају прву студију о говорно-језичким, когнитивним и социо-емоционалним способностима

болесника са синдромом делеције 22q11.2 изворних говорника српског језика. Добијени резултати указују да болесници са синдромом делеције 22q11.2, изворни говорници српског језика, представљају ризичну категорију болесника за развој говорно-језичке патологије. На основу ових истраживања може се закључити да је потребно да се болесници са микроделецијом 22q11.2 одмах по успостављеној дијагнози укључе у рани рехабилитациони третман (програм ране интервенције) у циљу подстицања развоја говорно-језичких, когнитивних и социо-емоционалних способности ове деце.

У поглављу **ЛИТЕРАТУРА** дата је листа 449 библиографских јединица. Цитирани радови су одговарајући, актуелни и адекватно цитирани на одговарајућим местима у овој докторској дисертацији.

У поглављу **ПРИЛОЗИ** приказани су обрасци тестова примењених за процену говорно-језичког, социо-емоционалног и когнитивног развоја болесника и испитаника.

### **Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:**

#### **Б1. Радови у часопису међународног значаја**

1. **M21 - Rakonjac M.**, Cuturilo G., Stevanovic M., Jelicic L., Subotic M., Jovanovic I., Drakulic D. (2016) Differences in speech and language abilities between children with 22q11.2 deletion syndrome and children with phenotypic features of 22q11.2 deletion syndrome but without microdeletion. *Research in Developmental Disabilities*. 55, 322-329. doi: 10.1016/j.ridd.2016.05.006.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27235769>
2. **M23 - Rakonjac M.**, Cuturilo G., Stevanovic M., Jovanovic I., Jelicic Dobrijevic Lj., Mijovic M., Drakulic D. (2016) Speech and language abilities of children with the familial form of 22q11.2 deletion syndrome. *GENETIKA-BELGRADE*. 48 (1), 57-72. doi: 10.2298/GENSR1601057R  
<http://www.doiserbia.nb.rs/img/doi/0534-0012/2016/0534-00121601057R.pdf>

#### **Б2. Радови у часописима домаћег значаја**

—

#### **Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја**

1. **M33 - Rakonjac M.**, Vujović M., Jeličić Lj., Drakulić D., Čturilo G., Jovanović I., Stevanović M. (2015) The importance of early stimulation of speech and language for children with microdeletion on chromosome 22. *PTPPPA 2015. 1st International Congress on Psychological Trauma: Prenatal, Perinatal and Postnatal Aspects*, 15-16 maj, Beograd, Srbija. Proceedings str. 298-303.
2. **M33 - Rakonjac M.**, Jeličić Dobrijević Lj., Drakulić D., Čturilo G., Jovanović I., Stevanović M. (2014) The effect of the deletion 22q11.2 on early communication in Serbian speaking children: children at risk. *4th International Congress on Early Prevention in Children with Verbal Communication Disorders*, 5-7 septembar, Varna, Bugarska, Proceedings str. 85-90.

3. **M34 - Rakonjac M.** Jelicic Dobrijevic L., Drakulic D., Cuturilo G., Jovanovic I., Stevanovic M., Vujovic M. (2015) Early communication in Serbian speaking children with 22q11.2 deletion syndrome. European child & adolescent psychiatry. Supplement: 1, jun, Abstracts of the 16th International Congress of ESCAP European Society for Child and Adolescent Psychiatry, 20–24 jun, Madrid, Španija, Knjiga apstrakata PT-043 str. S245-S246

Б4. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

1. **M64 - Rakonjac M.** Čuturilo G., Stevanović M., Drakulić D. (2017) Articulation skills, oral praxis and cognitive maturity of children with 22q11.2 deletion syndrome and children with phenotype resembling 22q11.2 deletion syndrome but without microdeletion. First Congress of Molecular Biologists of Serbia with international participation, 20–22 Septembar, Beograd, Srbija, Knjiga apstrakata str. 162
2. **M64 - Rakonjac M.** Jeličić Dobrijević Lj., Drakulić D., Čuturilo G., Jovanović I., Stevanović M. (2014) Variability of speech and language problems in the children with 22q11.2 deletion syndrome. V Congress of the Serbian Genetic Society, 28 septembar-2 oktobar, Kladovo-Beograd, Srbija, Knjiga apstrakata II-27 P str. 104

## Мишљење и предлог Комисије:

Докторска дисертација Маријане С. Ракоњац под називом “**Анализа говорно-језичког, социо-емоционалног и когнитивног развоја болесника са хетерозиготном микроделецијом региона q11.2 на хромозому 22**” представља свестран и оригиналан научни рад. Циљеви истраживања су јасно дефинисани и реализовани, методе и тестови коришћени током истраживања и обраде резултата су адекватно одабрани и савремени, добијени резултати су критички продискутовани, а закључци произилазе из добијених резултата. Истраживања спроведена у оквиру ове докторске дисертације представљају прву студију о говорно-језичким, когнитивним и социо-емоционалним способностима болесника са 22q11.2ДС изворних говорника српског језика. Добијени резултати представљају оригинални научни допринос разумевању карактеристика и етиологије ових способности код болесника са 22q11.2ДС. Коришћењем програма iThenticate извршена је провера оригиналности докторска дисертација Маријане С. Ракоњац и резултати провере, достављени 27.03.2019., показују индекс подударност од 6%. Увидом у Извештај провере потврђена је оригиналност резултата кандидаткиње. Део резултата ове докторске дисертације публикован је у два оригинална рада (категорија M21 и M23) и представљен је на три скупа међународног значаја и два скупа домаћег значаја. На основу увида у постављене циљеве истраживања, експериментални рад и добијене резултате и на основу прегледане докторске дисертације, Комисија предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати овај Извештај и одобри Маријани С. Ракоњац јавну одбрану докторске дисертације под насловом “**Анализа говорно-језичког, социо-емоционалног и когнитивног развоја болесника са хетерозиготном микроделецијом региона q11.2 на хромозому 22**”.

У Београду, 19.04.2019.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

-----  
др Данијела Дракулић

научни сарадник, Универзитет у Београду - Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство

-----  
академик Милена Стевановић

научни саветник, Универзитет у Београду - Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство; редовни професор, Универзитет у Београду - Биолошки факултет

-----  
др Горан Чутурило

доцент, Универзитет у Београду - Медицински факултет, Универзитетска дечја клиника

-----  
др Катарина Зељић

ванредни професор, Универзитет у Београду - Биолошки факултет

-----  
др Миле Вуковић

редовни професор, Универзитет у Београду - Факултет за специјалну едукацију и рехабилитацију