

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 15.03.2018. godine, broj 5940/15-TN, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uticaj antipsihotika na koštano tkivo i hipotalamo-hipofizno-adrenalnu osovinu u fenciklidinskom animalnom modelu shizofrenije“

kandidata dr Tatjane Nikolić, asistenta zaposlenog na Institutu za medicinsku i kliničku biohemiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Mentor 1 je Prof. dr Nataša Petronijević. Mentor 2 je Prof. dr Milan Petronijević, MF VMA.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Aleksandra Isaković, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Jelena Sopta, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u Beogradu
3. Doc. dr Bojana Stamenković, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Tatjane Nikolić napisana je na ukupno 144 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 29 grafika, 6 tabela i 7 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, spisak skraćenica, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisana klinička prezentacija i simptomatologija shizofrenije. Opisan je značaj disregulacije neurotransmisije, posebno glutamata u razvoju bolesti i opisane su hipoteze o nastanku shizofrenije. Istaknuti su faktori koji učestvuju u patogenezi ove bolesti. Objasnjen je mehanizam dejstva antipsihotika, lekova koji se koriste u terapiji shizofrenije, kao i njihovi neželjeni efekti. Detaljno je objašnjena farmakologija fenciklidina, nekompetitivnog antagoniste glutamatergičkih NMDA receptora, njegov efekat na ljude i životinje, kao i način na koji fenciklidin učestvuje u modelovanju shizofrenije i omogućava konstruisanje animalnog modela baziranog na dve hipoteze o nastanku shizofrenije – hipoteze o NMDA receptorskoj hipofunkciji i neurorazvojne hipoteze.

U drugom delu uvoda opisana je patofiziologija osteoporoze. Istaknuto je postojanje povećanog rizika za nastanak osteoporoze kod obolelih od shizofrenije i opisan je mehanizam nastanka osteoporoze u shizofreniji. Prikazana su aktuelna saznanja o povezanosti dugogodišnje terapije antipsihoticima, hiperprolaktinemije i osteoporotičnih promena na kostima obolelih od shizofrenije. Takođe, ukazano je i da osteoporoza koja se zapaža kod obolelih od shizofrenije može biti i posledica poremećaja hipotalamo-hipofizno-adrenalne (engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA) osovine koji se često opisuju u obolelih.

U trećem delu uvoda istaknuta je uloga HPA osovine u odgovoru na stres, opisani su mehanizam dejstva glukokortikoida i građa glukokortikoidnog receptora. Prikazana su aktuelna saznanja vezana za disregulaciju HPA osovine, povećanu sekreciju glukokortikoida i smanjenu ekspresiju glukokortikoidnog receptora u moždanim strukturama obolelih od shizofrenije. Takođe, ukazano je na značaj aktivacije imunog sistema u promeni aktivnosti HPA osovine.

Ciljevi su precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju uticaja primene antipsihotika kod pacova perinatalno tretiranih fenciklidinom na koštanu gustinu i strukturu kosti, telesni sastav, aktivnost HPA osovine, metaboličke parametre i koncentraciju interleukina. Ciljevi doktorske teze bili su ispitivanje: (a) dinamike uticaja primene haloperidola i klopazina na koštanu masu i strukturu kosti, telesni sastav i distribuciju masnog tkiva kod mužjaka pacova u fenciklidinskom animalnom modelu shizofrenije; (b) dugoročnog uticaja primene haloperidola i klopazina na HPA osovinu određivanjem ekspresije GR, pGR, HSP70, HSP90, FKBP51 i 11 β -HSD1 u korteksu, hipokampusu, talamusu i nukleus kaudatusu mozga pacova kao i određivanjem nivoa kortikosterona u serumu pacova perinatalno tretiranih fenciklidinom; (c) dugoročnog uticaja primene haloperidola i klopazina na koncentraciju

prolaktina, glukoze, holesterola i triacilglicerola u serumu pacova perinatalno tretiranih fenciklidinom; (d) dugoročnog uticaja primene haloperidola i klozapina na koncentraciju IL-6 и TNF- α u serumu pacova perinatalno tretiranih fenciklidinom.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je sprovedeno istraživanje na životinjama odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Detaljno je opisano tretiranje životinja, određivanje parametara koštane mase i telesnog sastava *in vivo* metodom DXA, kao i procedura uzorkovanja tkiva i njihova analiza tehnikama svetlosne mikroskopije, *Western blot*, spektrofotometrije i ELISA metodom.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije. U disertaciji su jasno prikazani snaga i ograničenja primenjenog istraživanja.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **Literatura** sadrži spisak od 394 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati istraživanja ukazuju da perinatalna primena fenciklidina kod pacova, koja predstavlja jedan od aktuelnih animalnih modela shizofrenije, dovodi do smanjenja mineralne koštane gustine (engl. *Bone mineral density*, BMD) i mineralnog sadržaja kostiju (engl. *Bone mineral content*, BMC) i ostvaruje dugoročne efekte na kosti. Ispitivanje uticaja antipsihotika u ovom istraživanju je otkrilo razlike u efektima haloperidola i klozapina na kosti. Naime, kod zdravih životinja perinatalno tretiranih NaCl-om pokazano je smanjenje BMD i BMC kod mužjaka pacova tretiranih haloperidolom, dok klozapin nije izazvao promenu ovih parametara. Tretman haloperidolom je u grupi PCP perinatalno tretiranih pacova (animalni model shizofrenije) povezan sa daljim smanjenjem gustine kostiju koja je već značajno smanjena u PCP grupi životinja. Patohistološkom analizom je potvrđen ovaj nalaz. Sa druge strane, tretman klozapinom nije uzrokovao dalje pogoršanje BMD i BMC u poređenju sa PCP grupom životinja. Naprotiv, patohistološkom analizom femura pomoću svetlosne mikroskopije uočen je protektivni efekat ovog leka na kosti životinja.

Perinatalna primena PCP-a nije uticala na telesnu težinu pacova. Primena haloperidola je, međutim bila praćena smanjenjem telesne težine ali samo u grupi životinja perinatalno tretiranih PCP-om. Interesantno, primena klopazina u ovoj studiji bila je praćena povećanjem telesne težine u eksperimentalnoj grupi koja je perinatalno primala NaCl, dok je ovaj efekat klopazina izostao kod životinja perinatalno tretiranih PCP-om. Takođe, primena antipsihotika posebno klopazina uzrokovala je preraspodelu masnog tkiva.

Rezultati prikazani u ovoj doktorskoj disertaciji pokazuju da perinatalna primena PCP-a nema dugoročne efekte na bazalnu koncentraciju kortikosterona, ali da značajno utiče na ekspresiju GR, pGR i odgovarajućih šaperona ukazujući na povećanu osetljivost GR signalnog sistema u svim ispitivanim strukturama mozga eksperimentalnih životinja, osim u hipokampusu gde promene upućuju na smanjenu osetljivost. Haloperidol nije izazvao promene u koncentraciji kortikosterona bez obzira na perinatalni tretman životinja, ali je primena haloperidola bila praćena smanjenom senzitivnošću GR signalnog sistema koja se manifestovala smanjenjem ekspresije aktivnog pGR, povećanjem ekspresije inhibitornog šaperona HSP70 i smanjenjem ekspresije stabilizujućih šaperona HSP90 i FKBP51. Tretman klopazinom uzrokovao je višestruko povećanje koncentracije kortikosterona kod pacova perinatalno tretiranih PCP-om u odnosu na kontrolu i u odnosu na PCP grupu. Ovo povećanje, i pored promena GR, pGR i šaperona koje su slične promenama zapaženim posle tretmana haloperidolom, ukazuje na prisustvo poremećaja HPA osovine kod PCP perinatalno tretiranih pacova koji su primali klopazin.

Na koncentraciju prolaktina u serumu pacova nisu uticali ni PCP ni tretman antipsihoticima, što ukazuje da promena koncentracije prolaktina nije odgovorna za uočene promene na kostima u ovoj doktorskoj tezi.

Perinatalna primena PCP-a uzrokovala je značajno smanjenje koncentracije IL-6, dok na koncentraciju TNF- α u serumu nije imala uticaj. Primena haloperidola nije bila praćena promenama koncentracije IL-6 i TNF- α ni kod životinja perinatalno tretiranih NaCl-om ni PCP-om u poređenju sa kontrolnim grupama, dok je tretman klopazinom prouzrokovao značajno povećanje TNF- α u odnosu na kontrolnu grupu bez obzira na perinatalni tretman.

Poremećaji metabolizma često nastaju kao posledica dugoročne terapije antipsihoticima kod obolelih od shizofrenije. Perinatalna primena PCP-a kod eksperimentalnih životinja u ovoj doktorskoj disertaciji uzrokovala je statistički značajno smanjenje koncentracije glukoze i povećanje koncentracije holesterola u serumu. Primena

haloperidola i klopazina nije uticala na koncentraciju glukoze u serumu, ali su oba antipsihotika uzrokovala značajno povećanje koncentracije holesterola i smanjenje koncentracije triacilglicerola bez obzira na perinatalni tretman. Iako su primećene značajne razlike, sve izmerene vrednosti ispitivanih metaboličkih parametara bile su u okviru referentnih vrednosti za ovu vrstu laboratorijskih životinja.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Istraživanje ove doktorske disertacije i njeni rezultati ukazuju da perinatalna primena fenciklidina ostvaruje dugoročne efekte na kosti dovodeći do smanjenja BMD i BMC, što je u skladu sa nalazima kod obolelih od shizofrenije. Nedavne meta-analize sugerisu da je BMD značajno snižena kod pacijenata obolelih od shizofrenije u odnosu na zdrave kontrole (Tseng i sar., 2015) i da oboleli od shizofrenije imaju povećan rizik za nastanak preloma (Stubbs i sar., 2015). Smanjenje koštane mase je uočeno kod pacijentkinja sa prvom epizodom shizofrenije i minimalnim izlaganjem antipsihoticima (Maric i sar., 2005). Efekti antipsihotika na eksperimentalnim životinjama ispitivani su u nekoliko studija (Costa i sar., 2011; Kunimatsu i sar., 2010). Međutim, prema našem saznanju, samo je u jednoj studiji, koja pokazuje zaštitne efekte dugotrajnog tretmana atipičnim antipsihotikom risperidonom na kosti, korišćen animalni model shizofrenije (Petronijevic i sar., 2013). Studija Kunimatsu i sar. (2010) je pokazala da hronični tretman tipičnim antipsihoticima haloperidolom ili hlorpromazinom indukuje gubitak trabekularne kosti femura kod ženki pacova. Sa druge strane, Costa i sar. (2011) su pokazali da 6 nedelja tretmana klopazinom, ali ne i haloperidolom, smanjuje BMD kod odraslih mužjaka pacova. Autori su sugerisali da ovaj efekat može biti posredovan direktnim dejstvom klopazina na smanjenje proliferacije i diferencijacije osteoblasta. Interesantno, rezultati ove doktorske disertacije pokazuju da terapija klopazinom dovodi do normalizacije promena uzrokovanih perinatalnom upotrebom PCP-a, dok tretman haloperidolom ima štetniji efekat na kosti. Moguć razlog neslaganja između nalaza ovih studija može biti u upotrebi različitih protokola, posebno doze i trajanja antipsihotičnog tretmana. U studiji koju je sprovedli Costa i sar. (2011), lekovi su aplikovani dnevno u obliku s.c. injekcija u manjim dozama u poređenju sa protokolom u ovoj doktorskoj disertaciji, u trajanju od 42 dana što može uticati na metabolizam antipsihotika i efekte leka. Takođe, autori nisu analizirali uticaj antipsihotika na animalnom modelu SCH.

Kod obolelih od shizofrenije se često opisuje povećanje telesne težine, kao jedan od neželjenih efekata antipsihotika. Rezultati ove doktorske disertacije su pokazali da perinatalna primena PCP-a nije uticala na telesnu težinu pacova, dok je tretman haloperidolom smanjio a tretman klopazinom povećao telesnu težinu kod zdravih životinja. U kliničkim studijama kod ljudi je zabeleženo značajno povećanje telesne težine izazvane klopazinom (Taylor i Mc Askill, 2000). Meta-analiza farmakogenetskih studija Gressier i sar. (2016) o odgovoru klopazina i indukovanom povećanju telesne težine pokazala je da postoji snažna veza između polimorfizma serotonergičkih gena i kliničkog odgovora na klopazin, ali bez jasnih nalaza o uticaju polimorfizma testiranih gena na povećanje telesne težine izazvane klopazinom.

Poremećaj HPA osovine, u bazalnim uslovima kao i tokom stresnih situacija, se često opisuje kod obolelih od shizofrenije (Bradley and Dinan, 2010; Szymańska et al., 2009a, b; Walker et al., 2008). Povišen nivo kortizola je pokazan u prvoj epizodi pacijenata obolelih od shizofrenije koji nisu uzimali antipsihotike, kao i kod hroničnih pacijenata (Bradley and Dinan, 2010). Takođe, pacijenti oboleli od shizofrenije često pokazuju neadekvatan odgovor HPA osovine na akutni stres (Goldman et al., 2007; Brenner et al., 2009; Van Venrooij et al., 2012). Rezultati prikazani u ovoj doktorskoj disertaciji pokazuju da perinatalna primena PCP-a nema dugoročne efekte na bazalnu koncentraciju kortikosterona, ali da značajno utiče na ekspresiju GR, pGR i odgovarajućih šaperona ukazujući na povećanu osetljivost GR signalnog sistema u svim ispitivanim strukturama mozga eksperimentalnih životinja, osim u hipokampusu gde promene upućuju na smanjenu osetljivost. Nalazi senzitivnijih GR receptora u životinjskom modelu shizofrenije sugerišu da bi promene u GR signalizaciji mogle biti biološki faktor koji je odgovoran za povećanu osetljivost na stres. Pokazano je da administracija antipsihotičnih lekova utiče na bazalnu aktivnost HPA ose (Walker et al., 2008; Bradley i Dinan, 2010; Borges et al., 2013). Rezultati dobijeni *post mortem* kod pacijenata sa shizofrenijom pokazali su smanjenu mRNA ekspresiju glukokortikoidnog receptora u tkivima (Webster et al., 2002). U ovoj doktorskoj disertaciji haloperidol nije izazvao promene u koncentraciji kortikosterona bez obzira na perinatalni tretman životinja, ali je primena haloperidola bila praćena smanjenom senzitivnošću GR signalnog sistema koja se manifestovala smanjenjem ekspresije aktivnog pGR, povećanjem ekspresije inhibitornog šaperona HSP70 i smanjenjem ekspresije stabilizujućih šaperona HSP90 i FKBP51. Tretman klopazinom uzrokovao je višestruko povećanje koncentracije kortikosterona kod pacova perinatalno tretiranih PCP-om u odnosu na kontrolu i u odnosu na PCP grupu. Ovo povećanje, i pored promena GR, pGR i šaperona koje su slične promenama zapaženim posle tretmana

haloperidolom, ukazuje na prisustvo poremećaja HPA osovine kod PCP perinatalno tretiranih pacova koji su primali klopazin. Akutni tretman antipsihotičnim lekovima, naročito atipičnim, povećava koncentraciju glukokortikoida u plazmi kod ljudi i eksperimentalnih životinja (Chan and Holmes, 1978; Ryan et al., 2004). Na raspolaganju je relativno malo podataka o efektu dugotrajnog tretmana antipsihoticima na aktivnost HPA ose koja ukazuje na smanjenje nivoa glukokortikoida (Hung i Chan, 1981; Kahn et al., 1993; Sveep et al., 1990). Prema našim saznanjima aktuelna doktorska disertacija je prva studija u kojoj je ispitivan efekat antipsihotičnih lekova na HPA osu u PCP animalnom modelu shizofrenije.

Mehanizmi kojima antipsihotici uzrokuju osteoporozi su kompleksni, ali se pretpostavlja da je nastanak hiperprolaktinemije najznačajniji. Prema efektu koji imaju na prolaktin, antipsihotici se mogu klasifikovati u dve grupe: antipsihotici koji „štede“ prolaktin (*prolactin-sparing*, PS) i oni koji podižu nivo prolaktina u krvi (*prolactin-raising*, PR) (Bulut i sar., 2014). Studija preseka, koja je obuhvatila 195 pacijenata obolelih od SCH, je pokazala pozitivne efekte PS antipsihotika i kod muškaraca i kod žena (Lin i sar., 2015). Takođe, studija Takahashi i sar. (2013) je utvrdila značajnu povezanost upotrebe PR antipsihotika i frakture kuka kod oba pola. Lin i sar. (2012) su pokazali dozno-zavisni protektivni efekat klopazina na gustinu kostiju kod žena sa hroničnom shizofrenijom. Međutim, iako je prevalenca hiperprolaktinemije bila češća kod žena koje su uzimale PR antipsihotike (Bushe i sar., 2008; Kinon i sar., 2013; Kinon i sar., 2003), meta-analiza urađena od strane Stubbs i sar. (2014), koja je obuhvatila devetnaest studija i 3,038 SCH pacijenata, ukazala je da su muškarci podložniji osteoporozi i osteopeniji nego žene. Dalje, studija preseka koja je pratila 45 muškaraca obolelih od SCH koji su primali antipsihotičnu monoterapiju (risperidon, olanzapin ili klopazin) tokom više od 20 godina (Lee i sar., 2010) je pokazala da promena BMD ovih pacijenata nije bila povezana sa nivoom polnog hormona ili nivoom prolaktina. Iako dugotrajna hiperprolaktinemija može uticati na brzinu metabolizma kostiju, relativan doprinos hiperprolaktinemije izazvane antipsihoticima u smanjenju koštane čvrstine kod pacijenata sa shizofrenijom ostaje nejasan. Rezultati ove doktorske disertacije sugerišu da prolaktin nije odgovoran za nastanak uočenih promene na kostima obzirom da ni fenciklidin ni antipsihotici nisu uticali na promenu koncentracije prolaktina.

Veza između neadekvatnog imunskog odgovora i shizofrenije proučavana je decenijama unazad i još uvek predstavlja temu za raspravu. Brojni dokazi sugerišu da specifični citokini igraju ključnu ulogu u signaliziranju mozgu da proizvodi neurohemijske, neuroendokrine, neuroimune i promene u ponašanju (Reale i sar., 2011) i da su autoimuni

poremećaji i infekcije povezani sa povećanim rizikom od razvoja shizofrenije (Benros i sar., 2011; Eaton i sar., 2006). Do sada, shizofrenija je povezivana sa izmenjenim nivoima raznih citokina i njihovih solubilnih receptora (O'Brien i sar., 2008; Frommberger i sar., 1997; Maes i sar., 2002; Müller i sar., 1997). Povišeni nivoi proinflammatoryh citokina su nađeni kod pacijenata sa visokim rizikom i u pacijenata sa prvom epizodom psihoze (Noto i sar., 2015; Stojanovic i sar., 2014), kao i tokom egzacerbacije simptoma i stabilnih faza hronične bolesti (Soderlund i sar., 2009; Potvin i sar., 2008). Dunjić i sar. (2013) su pokazali povišen nivo IL-6 i smanjen nivo TNF- α kod shizofrenih pacijenata u fazi egzacerbacije i remisije bolesti u odnosu na zdrave kontrole, kao i odsustvo značajne korelacije između nivoa citokina i pola, starosti, BMI, pušačkih navika, antipsihotičnih lekova, trajanja terapije i trajanja bolesti. Rezultati ove doktorske disertacije pokazuju da perinatalna primena fenciklidina uzrokuje značajno smanjenje koncentracije IL-6 dok na koncentraciju TNF- α u serumu nema uticaj. Primena haloperidola nije praćena promenama koncentracije IL-6 i TNF- α ni kod životinja perinatalno tretiranih NaCl-om ni fenciklidinom u poređenju sa kontrolnim grupama, dok tretman klorzapinom prouzrokuje značajno povećanje TNF- α u odnosu na kontrolnu grupu, bez obzira na perinatalni tretman. U skladu sa ovim rezultatima je studija Handley i sar. (2016) koja pokazuje da haloperidol, ali ne i aripiprazol, smanjuje koncentracije kortizola i IL-6, i povećava regionalni cerebralni protok krvi u hipokampusu nekoliko sati od administracije lekova.

Različite pretkliničke i kliničke studije pokazale su da su kod životinja i pacijenata tretiranih klorzapinom i haloperidolom, gojaznost i povišene koncentracije holesterola i triacilglicerola povezane sa promenama u ekspresiji gena uključenih u lipogenezu (Kristiana i sar., 2010; Laressergues i sar., 2010), kao i sa poremećajem hormona koji su odgovorni za metabolizam masti (von Wilmsdorff i sar., 2014; Watanabe i sar., 2012). Rezultati ove doktorske disertacije pokazuju da je perinatalna primena PCP-a kod eksperimentalnih životinja uzrokovala je statistički značajno smanjenje koncentracije glukoze i povećanje koncentracije holesterola u serumu. Primena haloperidola i klorzapina nije uticala na koncentraciju glukoze u serumu, ali su oba antipsihotika uzrokovala značajno povećanje koncentracije holesterola i smanjenje koncentracije triacilglicerola bez obzira na perinatalni tretman. Rezultati našeg istraživanja su u saglasnosti sa rezultatima studije Cooper i sar., koji su sprovedli tri seta eksperimenata u kojima je doza klorzapina postepeno smanjivana. U inicijalnoj preliminarnoj studiji ženke Wistar pacova su tretirane 21 dan intraperitonealno (i.p.) sa 6 i 12 mg/kg klorzapina 2 puta dnevno. U drugom i trećem delu istraživanja dve grupe

ženki Han Wistar pacova su tretirane nižim dozama, 1-4 mg/kg klozapina i.p. 2 puta dnevno i 0,25-0,5 mg/kg klozapina i.p. 2 puta dnevno, u kojima takođe nisu uočene promene u nivou serumske glukoze nakon primene klozapina.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Nikolić, T., Petronijević, M., Sopta, J., Velimirović, M., Stojković, T., Jevtić, Dožudić, G., Aksić, M., Radonjić, N.V., Petronijević, N., 2017. Haloperidol affects bones while clozapine alters metabolic parameters - sex specific effects in rats perinatally treated with phencyclidine. BMC Pharmacol Toxicol 18(1):65. doi: 10.1186/s40360-017-0171-4.
2. Nikolic, T., Petronijevic, N., 2018. Schizophrenia and osteoporosis, Medicinski podmladak 2. sveska 69.volumen, koja je trenutno u pripremi (Priložena potvrda o prihvatanju rada za objavljivanje).

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija dr Tatjane Nikolić „**Uticaj antipsihotika na koštano tkivo i hipotalamo-hipofizno-adrenalnu osovину u fenciklidinskom animalnom modelu shizofrenije**“ predstavlja originalni naučni doprinos jer je ovo prema našim saznanjima prva studija u kojoj je praćen dugoročni uticaj antipsihotika, haloperidola i klozapina, na kosti, telesni sastav, HPA osovinu, metaboličke parametre i proinflamatorne citokine kod mužjaka pacova u fenciklidinskom animalnom modelu shizofrenije.

Dugotrajna primena tipičnih i/ili atipičnih antipsihotika je često neophodna u terapiji shizofrenije. Smanjena koštana mineralna gustina, povećan rizik od nastanka preloma kao i povećanje telesne težine su uočeni kod pacijenata obolelih od shizofrenije a koji su na terapiji antipsihoticima. Osteoporoza i posledične frakture su zabrinjavajuće za javno zdravlje zbog smanjenih sposobnosti za svakodnevno funkcionisanje, posledičnog smanjenja kvaliteta života, pratećih komorbiditeta i povećanog mortaliteta. Osteoporoza indukovana glukokortikoidima je drugi najčešći oblik osteoporoze, i najčešći je oblik osteoporoze koja nastaje kao posledica lečenja. Uloga HPA osovine u patogenezi SCH je trenutno predmet rasprave. Nedavne studije pokazuju da kod obolelih od shizofrenije postoji disregulacija HPA osovine, povećanje

sekrecije glukokortikoida, kao i smanjena ekspresija glukokortikoidnog receptora u korteksu i hipokampusu. S obzirom na kompleksnost strukture glukokortikoidnog receptora, rasvetljavanje procesa aktivacije i prenosa signala preko GR može doprineti razvoju novih terapijskih meta i poboljšanju kliničkog ishoda obolelih. Razvoj animalnog modela SCH ima veliki značaj, doprinosi rasvetljavanju mehanizama koji se nalaze u osnovi ove ozbiljne psihijatrijske bolesti i omogućava definisanje efekata lekova koji se koriste. Korišćenje animalnih modela u ovom istraživanju je važno jer pruža preciznu kontrolu faktora koji su veoma varijabilni i koje je teško kontrolisati kod ljudi. Fenciklidinski animalni model shizofrenije je jedan od aktuelnih modela.

Rezultati istraživanja u okviru ove doktorske teze pokazuju dinamiku promena koštanog tkiva, telesnog sastava i HPA osovine koje nastaju usled perinatalne primene fenciklidina kao i primene tipičnih i atipičnih antipsihotika kod mužjaka pacova. S obzirom da je dugotrajna terapija antipsihoticima neophodna u lečenju obolelih od shizofrenije, adekvatno sagledavanje njihovih neželjenih dejstava od izuzetnog je značaja za pravilan terapijski pristup. U tom smislu bolje i potpunije razumevanje poremećaja HPA osovine i prenosa signala preko GR, kao i sagledavanje suptilnih promena u koncentraciji citokina koje su specifične za dejstvo pojedinih antipsihotika i podražavaju teoriju postojanja „citokinskog profila“ ovih lekova, može značajno doprineti razvoju novih terapijskih protokola i poboljšanju kliničkog ishoda obolelih.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Tatjane Nikolić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 17.05.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Aleksandra Isaković

Prof. dr Jelena Sopta

Doc. dr Bojana Stamenković

Mentor 1:

Prof. dr Nataša Petronijević

Mentor 2:

Prof. dr Milan Petronijević
