

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU FARMACEUTSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nastavno-naučnog Veća Farmaceutskog fakulteta, održanoj 12.9.2019. godine, imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom **„Ispitivanje zavisnosti lipidnog sastava plazme i parametara lipidne peroksidacije od stadijuma i dužine trajanja Parkinsonove bolesti i primene terapije”** kandidatkinje master hemičara Jadranke Miletić Vukajlović, istraživača saradnika Instituta za nuklearne nauke „Vinča” Univerziteta u Beogradu, u sastavu:

1. prof. dr Aleksandra Stefanović, vanredni profesor Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta (mentor),
2. dr Dunja Drakulić, naučni saradnik Univerziteta u Beogradu, Instituta za nuklearne nauke „Vinča“ (mentor),
3. prof. dr Marina Svetel, redovni profesor Univerziteta u Beogradu – Medicinskog fakultet (član),
4. dr Snežana Pejić, viši naučni saradnik Univerziteta u Beogradu Instituta za nuklearne nauke „Vinča“ (član),
5. prof. dr Tihomir Ilić, redovni profesor Univerziteta odbrane Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije (član).

Članovi Komisije su pregledali priloženu disertaciju i podnose Nastavno-naučnom Veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći

I Z V E Š T A J

Opšti podaci o doktorskoj disertaciji

Doktorska disertacija kandidatkinje **Jadranke Miletić Vukajlović** pod naslovom **„Ispitivanje zavisnosti lipidnog sastava plazme i parametara lipidne peroksidacije od stadijuma i dužine trajanja Parkinsonove bolesti i primene terapije”** sadrži sledeće delove: Naslovnu stranu na srpskom i engleskom jeziku, kao i strane sa podacima o mentorima i članovima Komisije, Zahvalnicu, Sažetke na srpskom i engleskom jeziku (Izvod, Ključne reči, Naučna oblast i Uža naučna oblast), Skraćenice, Sadržaj i tekst disertacije podeljen po poglavljima, i Priloge (Biografija autora, Izjava o autorstvu, Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorske disertacije i Izjava o korišćenju doktorske disertacije). Doktorska

disertacija ima **147 strana kucanog teksta** i sadži **31 sliku, 14 tabela i 350 literaturnih navoda** i podeljena je na sledeća poglavlja: **Uvod** (28 strana), **Ciljevi** (2 strane), **Materijal i metode** (16 strana), **Rezultati** (37 strana), **Diskusija** (14 strana), **Zaključci** (3 strane) i **Literatura** (22 strane).

A. Sadržaj doktorske disertacije

Poglavlje **Uvod** podeljeno je na **12 celina** i sadži **8 ilustracija i 2 tabele**. U okviru **prvih sedam celina** kandidatkinja je koncizno definisala Parkinsonovu bolest (PB), opisala patofiziologiju i prikazala kliničku sliku i tok bolesti, kao i karakteristične simptome, načine dijagnostikovanja i faktore rizika. U **osmoj, devetoj, desetoj i jedanaestoj celini** opisani su mehanizmi nastanka oštećenja ćelija i biomolekula usled oksidativnog stresa, kao i mehanizmi delovanja antioksidativne zaštite. Poslednja celina, **dvanaesta**, odnosi se na primenu terapije u lečenju PB.

U poglavlju **Ciljevi** naveden je i obrazložen naučni cilj doktorske disertacije, koji je bio da se identifikuju potencijalni biomarkeri za dijagnostiku i evaluaciju stanja pacijenata obolelih od PB praćenjem promena parametara oksidativnog stresa (OS), prooksidativni-antioksidativni balans (PAB), produkti oksidovane modifikacije proteina (AOPP), 4-hidroksinonenal (HNE), malondialdehid (MDA)), odnosa intenziteta pikova fosfatidilholina (PC) i lizofosfatidilholina (LPC), kao i parametara antioksidativne (AO) zaštite (superoksid dizmutaza (SOD), katalaze (CAT) i glutationa (GSH)) u zavisnosti od kliničko-patoloških karakteristika bolesti (pola, starosti, Hoehn i Yahr (H&Y) stadijuma i dužine trajanja bolesti). Pored toga, cilj ove studije bio je i proučavanje efekta korišćene terapije (doza i tip) na prethodno navedene markere.

U poglavlju **Materijali i metode** prikazani su eksperimentalni protokol i metodološki pristup koje je kandidatkinja koristila u ovom istraživanju. Poglavlje je podeljeno u **9 celina** i sadži **3 ilustracije i 1 tabelu**. U prvoj celini **Materijali** navedene su hemikalije koje su korišćene za potrebe ove eksperimentalne postavke. U drugoj celini **Metode**, kandidatkinja je prikazala i opisala kriterijume na osnovu kojih su izabrani ispitanici (u studiji je učestvovalo 111 ispitanika: 20 zdravih ispitanika koji su predstavljali kontrolnu grupu i 91 ispitanik kojima je na osnovu dijagnostičkih kriterijuma (*UK Parkinson disease Society Brain Bank Criteria*) postavljena dijagnoza idiopatske PB). Ova studija je urađena u skladu sa etičkim principima Helsinške deklaracije i preporukama Etičkih komiteta za klinička ispitivanja Kliničkog centra Republike

Srbije i Vojnomedicinske akademije. Potom kandidatkinja opisuje način uzorkovanja i pripremu uzoraka, kao i postupke određivanja ispitivanih parametara OS i AO zaštite, kao i lipidnog profila (*celine dva – sedam*). Promene ispitivanih parametara OS i AO zaštite praćene su pomoću adakvatnih spektrofotometrijskih metoda i imunoblot tehnikom, dok je lipidni profil određivan masenom spektrometrijom zasnovanom na jonizaciji potpomognutoj laserskom desorpcijom iz matriksa sa detektorom koji meri vreme preleta (eng. *Matrix Assisted Laser Desorption and Ionization Time Of Flight* - MALDI TOF). U celini *osam* detaljno je prikazan način određivanja ukupne dnevne levodopa ekvivalent doze (LED) kod pacijenata obolelih od PB s obzirom da svaki pacijent individualno reaguje na primenjenu terapiju, vrste terapije, i da se njeno doziranje razlikuje od pacijenta do pacijenta. Na kraju ovog poglavlja, u okviru *devete* celine navedene su statističke analize korišćene pri obradi dobijenih eksperimentalnih rezultata.

U poglavlju **Rezultati** dobijeni rezultati doktorske disertacije Jadranke Miletić Vukaljšević, predstavljeni u *5 celina* i na **20 slika** i **11 tabela**. Na početku poglavlja predstavljeni su demografski i klinički podaci za zdrave ispitanike i pacijente koji su podeljeni po polu, starosti, dužini trajanja bolesti, kao i H&Y stadijumima. U *prvoj celini* prikazane su promene parametara OS i AO zaštite, kao i PC/LPC intenziteta pikova kod pacijenata obolelih od PB u poređenju sa zdravim ispitanicima. Rezultati su obrađeni *Mann Whitney* i *Kruskal–Wallis* testom. Promene ispitivanih parametara OS i AO zaštite, kao i PC/LPC intenziteta pikova kod pacijenata obolelih od PB u zavisnosti od kliničko-patoloških karakteristika prikazani su *drugoj celini*. Rezultati su obrađeni *Chi-square* (χ^2) testom, kao i *Mann Whitney* i *Kruskal–Wallis* testovima. Takođe, predstavljeni su i rezultati za uticaj terapije na promene ispitivanih parametara OS i AO zaštite, kao i PC/LPC intenziteta pikova kod pacijenata obolelih od PB (*celina tri*). Rezultati su obrađeni *Kruskal–Wallis* testom. Pored svega navedenog, u **2 tabele** prikazani su i rezultati varijabilnosti ispitivanih parametara OS i AO zaštite, kao i PC/LPC intenzitet pikova u zavisnosti od kliničko-patoloških karakteristika i primenjene antiparkinsonse terapije testirani GLM (generalni linearni model) analizom (*celina četiri*). Na kraju, u *celini pet* pokazano je u odnosu na zdrave ispitanike odsustvo promene ekspresije ispitivanih enzima AO zaštite (CuZnSOD i CAT) kod pacijenata obolelih od PB podeljenih na osnovu kliničko-patoloških karakteristika.

U poglavlju *Diskusija* kandidatkinja analizira dobijene eksperimentalne podatke i interpretira ih uz osvrt na relevantne podatke iz literature. Rezultati ove doktorske disertacije

dopunjuju dosadašnja saznanja o ispitivanim parametrima OS i AO zaštite kod pacijenata obolelih od PB. Istaknuto je da je kod pacijenata narušena oksidativna-antioksidativna ravnoteža što je u skladu sa literaturnim podacima iako tačan uzrok koji dovodi do pojave OS i smanjenog kapaciteta AO zaštite i posledično oštećenja neurona nije poznat. U daljem tekstu diskusije, kandidatkinja daje osvrt na lipidni profil ispitanika i PC/LPC intenzitet pikova, koji predstavljaju prve rezultate na ovu temu u svetskoj javnosti. Takođe, tumači i rezultate ispitivanih parametara u odnosu na kliničko-patološke karakteristike i ističe njihovu usaglašenost odnosno neusaglašenost sa do sada dostupnim literaturnim podacima. Podaci o nepromenjenim ispitivanim parametrima OS i AO zaštite, kao i PC/LPC intenziteta pikova između pacijenata na različitim tipovima i dozama terapije predstavljaju značajan doprinos razumevanju efekata terapije budući da ovi podaci oskuduju u svetskoj literaturi.

U poglavlju **Zaključci** sumirani su predstavljeni rezultati i dat je opšti zaključak ove doktorske disertacije. Kandidatkinja ističe da se ispitivani parametri mogu koristiti kao potencijalni markeri u evaluaciji stanja pacijenata obolelih od PB.

Na kraju doktorske disertacije data je lista od **350 bibliografske jedinice**, koje su iz oblasti od značaja sa urađenu disertaciju i citirane su adekvatno, tako da doprinose objašnjenju i afirmaciji dobijenih rezultata.

B. Opis dobijenih rezultata

U ispitivanju je učestvovalo 20 zdravih ispitanika (kontrola) i 91 pacijent sa PB, od kojih je 14 bilo *de novo*, odnosno sa tek otkrivenom bolesti bez terapije, a 77 je lečeno odgovarajućom terapijom. Svi ispitivani pacijenti bili su podeljeni prema polu, starosti, životnoj dobi u kojoj je postavljena dijagnoza, dužine trajanja bolesti i H&Y stadijumu. Potencijalne promene ispitivanih parametara OS (PAB, AOPP, HNE, MDA) i AO zaštite (SOD; CAT; GSH) praćene su upoređivanjem dobijenih vrednosti između zdravih ispitanika i pacijenata. Predstavljeni rezultati ukazuju da se njihovi nivoi odnosno aktivnost statistički značajno razlikuju između kontrola i pacijenata, kao i između kontrola i *de novo* pacijenta odnosno pacijenata koji su na terapiji, što ukazuje na povećan intenzitet OS i narušen kapacitet AO zaštite. Dalje, kandidatkinja ističe da su potencijalne promene lipidnog profila plazme ispitivane kod 10 zdravih ispitanika i 25 pacijenata sa PB kod kojih su detektovani karakteristični pikovi fosfolipida (PL), sfingomijelina, triacil glicerola i dr. Izdvajanjem najintenzivnijih PC i LPC pikova izračunavan je njihov odnos koji je

korišćen kao parametar u ovom istraživanju. Statistička obrada dobijenih rezultata za PC/LPC intenzitet pikova ukazala je na postojanje značajne razlike između kontrola i pacijenata, kao i između kontrola i *de novo* i pacijenata što za posledicu može imati narušavanje lipidnog profila ispitanika usled povećanog intenziteta OS-a i promenjenog statusa AO zaštite.

U zavisnosti od kliničko-patoloških karakteristika, uočena je statistička značajnost između pola, starosti, H&Y stadijuma pacijenata u nivou PAB-a, dok AOPP nije pokazao statistički značajne razlike u odnosu na ispitivane kliničko-patološke karakteristike. Statistički značajna razlika u vrednostima HNE utvrđena je samo između polova, dok se za MDA ta značajnost uočava između polova i različite H&Y stadijume pacijenata. Rezultati korelacione analize su pokazali da je starost pacijenata u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji sa MDA, dok ostala tri ispitivana parametra OS nisu pokazala značajnu povezanost sa godinama starosti ispitanika. Pored toga, statistički značajna korelacija nije uočena između dužine trajanja bolesti i nijednog od ispitivanih parametara OS. Korelaciona analiza je pokazala da starost ispitanika nije ni u značajnoj korelaciji sa parametrima AO zaštite. Poređenjem dužine trajanja bolesti i ispitivanih parametara AO zaštite statistički značajna pozitivna korelacija zabeležena je sa koncentracijom GSH, dok je odsustvo korelacije uočeno ne samo kod SOD već i CAT. Takođe, praćenje su promene PC/LPC intenziteta pikova kod pacijenata obolelih od PB u zavisnosti od kliničko-patoloških karakteristika. Statistički značajna razlika nije dobijena između PC/LPC intenziteta pikova i pola, iako je blagi porast primećen kod pacijenata ženskog pola. Poređenjem PC/LPC intenziteta pikova između kontrolne grupe i pacijenata u različitim stadijumima PB uočena je statistički značajna razlika, gde su u najvećem stadijumu bolesti uočene više vrednosti. Pored toga, kod pacijenata je utvrđen statistički značajno viši PC/LPC intenzitet pikova u odnosu na kontrole, nezavisno od dužine trajanja bolesti što ukazuje da dužina trajanja bolesti ne utiče na PC/LPC intenzitet. Poređenjem vrednosti ispitivanog parametra između samih pacijenata korelacija nije uočena što može ukazati da je narušeni lipidni profil karakteristika same bolesti kada je većina dopaminskih neurona u kompaktnom delu crne supstancije (lat. substantia nigra pars compacta, SNpc) već izgubljena, a bolest je već uznapredovala i kada su se manifestovali klinički simptomi bolesti kod pacijenata.

U ovoj doktorskoj disertaciji proučavan je i uticaj terapije na promene ispitivanih parametara OS i AO zaštite, kao i PC/LPC intenziteta pikova kod pacijenata obolelih od PB. Pored prvobitne podele pacijenata na *de novo* i pacijente koji su na antiparkinsonoj terapiji (apt),

pacijenti koji pripadaju apt grupi podeljeni su i na osnovu doze medikamenata koje primaju, odnosno, LED ekvivalenta. Stoga, pacijenti su podeljeni na one koji su u: „početnoj fazi” (doza < 600 mg), „srednjoj fazi” (doza 600 - 1200 mg), „uznapredovanoj/kasnoj fazi” (doza > 1200 mg). Predstavljeni rezultati ukazuju na značajno variranje nivoa PAB parametra između grupa ispitanika. U odnosu na kontrole, statistički značajno povećanje uočeno je kod pacijenata koji primaju niske i srednje LED doze. Sa druge strane, nije detektovana statistički značajna razlika između *de novo* pacijenata i pacijenata na različitim terapijskim dozama lekova. Rezultati su pokazali da je AOPP statistički značajno veći kod svih pacijenata u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika, dok nije uočena razlika u koncentracijama AOPP između pacijenata koji su bili na različitim terapijskim režimima. Za ispitivane parametare lipidne peroksidacije (LPO), HNE i MDA, takođe je uočena statistička značajnost među ispitivanim grupama. Kod grupe ispitanika koja nije primila terapiju, onih čija je terapija sa najnižim i srednjim LED ekvivalentom u odnosu na zdrave ispitanike, promena HNE je bila statistički značajna. Sa druge strane, apt pacijenti koji primaju visoke doze nisu pokazali statistički značajne razlike u promeni MDA u poređenju sa kontrolnom grupom, dok je kod ostalih tri grupa pacijenata ona uočena. Osim promena OS parametara, zapaženo je i značajno variranje PC/LPC intenziteta između grupa. Posmatrano pojedinačno, povećanje PC/LPC intenziteta primećeno je kod svih grupa pacijenata u poređenju sa kontrolnom grupom, mada je ono bilo statistički značajno samo kod *de novo* grupe. Dalje, statistički značajna promena uočena je između svih grupa ispitanika za sva tri ispitivana parametara AO zaštite (SOD, CAT, GSH). Ispitivane su razlike između grupa i uočeno je da kod *de novo* pacijenata aktivnost SOD u odnosu na kontrolnu grupu nije bila statistički značajno promenjena, dok je kod apt pacijenata bila statistički značajno smanjena. Aktivnost CAT je bila povećana kod svih pacijenata sa PB. U poređenju sa kontrolama, izmerena koncentracija GSH je statistički značajno smanjena u svim ispitivanim grupama pacijenata. Dodatno, apt pacijenti su pored navedene podele na osnovu primljene doze, klasifikovani i na osnovu vrste terapije na: one koji su primali samo L-dopu (LD), one koji su koristili samo neuroprotektivne medikamente (NP) i one koji su primali oba tipa medikamenata (LD+NP). Kod NP i LD+NP pacijenata, vrednosti PAB-a bile su statistički značajno više u odnosu na zdrave ispitanike. Rezultati statističke analize su pokazali da su koncentracije AOPP bile statistički značajno više kod pacijenata koji nisu primali terapiju, LD+NP pacijenata i NP pacijenata u odnosu na zdrave ispitanike. LD pacijenti su imali statistički značajno niže vrednosti AOPP u poređenju sa

pacijentima koji nisu još uvek počeli terapiju. Statistička analiza pokazala je i da su koncentracije HNE i MDA bile statistički značajno više kod pacijenata koji nisu primali terapiju i LD+NP pacijenata u odnosu na zdrave ispitanike, statistički značano povećanje MDA uočeno je kod NP pacijenata. PC/LPC intenzitet pikova je bio povećan kod svih grupa pacijenta u odnosu na zdrave ispitanike, iako je statistička značajnost uočena samo kod *de novo* pacijenta. Takođe, aktivnost SOD-a je statistički značajno manja kod LD, LD+NP i NP, dok je kod svih ispitivanih pacijenata detektovana statistički značajna promena vrednosti CAT i GSH u odnosu na zdrave ispitanike. Između ostalih ispitivanih grupa nije uočena statistički značajna razlika u aktivnosti SOD, CAT kao i koncentraciji GSH. S obzirom da su uočene promene aktivnosti ispitivanih enzima AO zaštite, u ovoj studiji praćena je i potencijalna modulacija ekspresije proteina Cu/ZnSOD i CAT koja nije bila statistički značajno promenjena u odnosu ni na jednu od ispitivanih kliničko-patoloških karakteristika, što ukazuje sa bolešću menja enzimska efikasnost, a da ne dolazi do *de novo* sinteze ovih proteina.

C. Uporedna analiza rezultata iz doktorske disertacije sa podacima iz literature

Iako je predmet dugogodišnjih istraživanja, tačna molekularna patogeneza neurodegeneracije kod pacijenata sa PB ostaje nejasna [1]. Smatra se da je jedan od nastanka nastanka PB poremećaj ravnoteže i osetljivosti neurona na oksidativna oštećenja zbog visokog sadržaja polinezasićenih masnih kiselina (PNMK) u membranama neurona, velike potrošnje kiseonika i slabe AO zaštite.

S obzirom da još uvek nije identifikovan specifičan indikator koji bi poslužio kao adekvatni dijagnostički pokazatelj, danas se PB dijagnostifikuje isključivo neurološkim pregledom, što može, u pojedinim slučajevima biti neprecizno, jer mnoge bolesti mogu imati slične simptome, poput Vilsonove bolesti, multiple skleroze, multiple sistemske atrofije i drugih. Iz tog razloga se nameće potreba za pronalaženjem i uvođenjem jedinstvenog kvantitativnog parametra (ili više njih), koji bi potencijalno služio kao lako dostupni, specifični, rani dijagnostički biomarker. Literaturni podaci ukazuju da OS, koji predstavlja narušavanje ravnoteže između reaktivnih kiseoničnih/azotovih vrsta (RKV/RAV) i komponenti AO zaštite, ima jednu od vodećih uloga kod neurodegenerativnih bolesti, dok su makromolekuli kao što su lipidi, proteini i nukleinske kiseline podložni promenama pri njihovom delovanju (2-5).

Centralni nervni sistem (CNS) je osetljiv na OS s obzirom da je bogat PNMK i siromašan komponentama AO zaštite što, u slučaju narušavanja ravnoteže, dovodi do akumuliranja proizvoda LPO. Samim tim, produkti LPO, poput HNE, MDA i drugih, koji su glavni parametri OS, mogu potencijalno poslužiti pri dijagnostikovanju bolesti. MDA koji se smatra i mutagenim proizvodom lipidne peroksidacije kao i toksični HNE, imaju važnu ulogu u ćelijskoj signalizaciji i dovode u pitanje ćelijski opstanak. Toksičnost HNE se može objasniti u njegovoj brznoj reakciji sa tiol/imidazol/ ϵ -amino grupom cisteina, histidina i lizina, tako da nije iznenađujuća velika osetljivost proteina na modifikaciju indukovanu ovim reaktivnim aldehidom pri čemu mogu nastati unapredovali produkti oksidacije proteina (AOPP) [6]. Detaljnije poznavanje uloge AOPP-a u patofiziološkim procesima može da pruži važne informacije o poreklu i razvoju bolesti [7]. Pored pomenutih parametara, uveden je jedinstveni parametar PAB kojim se istovremeno ukazuje narušavanje ravnoteže između oksidanasa i antioksidanasa. Promena nivoa PAB, kao pokazatelja koji promovise i kontroliše sistemski OS, je prvi pokazatelj narušene ravnoteže, i „ukazuje“ da je produžena produkcija toksičnih vrsta povezana sa ćelijskim/tkivnim povredama izazvanim OS, što na kraju može da dovede do kliničke manifestacije bolesti. Literaturni podaci ističu da se povećani nivoi HNE, MDA, AOPP i PAB mogu detektovati u tkivima pacijenta obolelih od različitih neurodegenerativnih bolesti (8-16), uključujući PB, što je dobijeno i u ovoj doktorskoj disertaciji. Predstavljeni rezultati za oksidativni i antioksidativni balans koji je pomeren ka oksidativnom, zajedno sa povećanim nivoom AOPP i produkcijom produkata LPO, ukazuju na povećanje intenziteta OS kod pacijenata sa PB.

Od sadržaja masnih kiselina lipidnih membrana zavise njene biofizičke osobine, uključujući propustljivost, fluidnost i naelektrisanje [17,18]. Stoga, gubitak važnih nezasićenih masnih kiselina, koje su u velikoj meri prisutne u neuronima, smatra se da doprinosi membranskom oštećenju u patogenezi neurodegenerativnih bolesti [19]. Pretpostavlja se da zajedno sa akumulacijom produkata LPO, promenjen metabolizam lipida može biti odgovoran za neurodegeneraciju koja se javlja u neurološkim oboljenjima. Promene u sastavu glicerofosfolipida poput fosfatidilholina (PC), lizofosfatidilholina (LPC), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilglicerola (PG), fosfatidilserina (PS), fosfatidilinozitola (PI), fosfatidne kiseline (PA), kardiolipina (CL), i drugih, primećene su u različitim bolestima [21-25]. Veliki broj studija pokazao je smanjen nivo PNMK-sadržajućih fosfolipida, i u mozgu i u plazmi pacijenata koji imaju Alchajmerovu bolest (AB) [20,21], posebno PC-a [22,23]. Takođe, uočeno je da kod nekih

bolesti poput AB, reumatodnog artritisa i drugih dolazi do narušavanja nivoa fosfolipida, posebno PC i LPC, i da praćenje njihovih promena mogu poslužiti kao indikatori bolesti. Uprkos prethodnim studijama koje su ukazale na važnost praćenja ukupnih koncentracija PC i LPC, kao i njihovog odnosa u različitim bolestima i stanjima [24,25], do sada nije bilo istraživanja o odnosu PC i LPC intenziteta u plazmi pacijenata koji boluju od PB. U ovoj doktorskoj disertaciji detektovana je razlika između PC/LPC intenziteta pikova kod pacijenata sa PB u odnosu na zdrave ispitanike, pogotovu u različitim stadijumima bolesti i kod pacijenata sa različitom dužinom trajanja bolesti. Na osnovu dobijenih rezultata moglo bi se pretpostaviti da su uočene promene PC/LPC intenziteta pikova prouzrokovane sistemskim OS kod pacijenata sa PB. Upravo, prethodne studije [26,27,28] ukazuju da OS može da indukuje aktiviranje različitih procesa, uz modifikaciju metaboličke aktivnosti - najverovatnije kroz oštećenje i disfunkciju enzima koji su odgovorni za konverziju ispitivanih lipidnih vrsta. Stoga, lipidi, poput masnih kiselina, glicerolipida, glicerofosfolipida, sfingolipida, sterola lipida, prenol lipida, saharolipida i poliketida, mogu poslužiti kao potencijalni biomarkeri neurodegenerativnih bolesti.

Posmatrano u odnosu na kliničko-patološke karakteristike, u ovoj doktorskoj disertaciji pokazano je da pol pacijenata utiče na nivoe PAB, HNE, i MDA kod ovih pacijenata. Ovakvi rezultati ukazuju na moguće postojanje razlike u podložnosti bolesti između žena i muškaraca. Takođe, dobijeni rezultati ukazuju da je odnos obolelih muškaraca i žena 2:1, sa kasnijom pojavom bolesti kod žena u odnosu na muškarce, što je u skladu sa prethodnim publikacijama [29,30-32]. Pored pola, literaturni podaci ističu da na pojavu PB utiče i starost, pri čemu veću predispoziciju za nastanak bolesti imaju starije osobe [29,33]. Rezultati dobijeni tokom izrade ove doktorske disertacije ukazuju na to da H&Y stadijum bolesti utiče na nivo OS parametara PAB i MDA. Ovakav ishod može ukazati na viši nivo OS, odnosno na narušeni oksidativni-antioksidativni balans, kao i da se MDA može koristiti kao parametar za praćenje težine OS kroz stadijume bolesti i/ili da stadijum bolesti može biti povezan sa intenzitetom OS.

Postoji nekoliko različitih mehanizama, enzimskih i neenzimskih, koji imaju funkciju zaštite organizma od štetnih uticaja RKV/RAV. Ovi mehanizmi su odgovorni za održavanje ravnoteže između pro- i antioksidansa i ublažavanje OS. AO molekuli koji čine AO zaštitu organizma deluju na različitim nivoima i u njih spadaju enzimi i neenzimski molekuli. SOD, CAT i glutation peroksidaza (GPx) koji dismutuju $O_2^{\cdot-}$, razgrađuju H_2O_2 i hidroperokside, do „bezopasnih“ molekula su ključni enzimi prve linije zaštite i imaju ulogu da onemoguće ili

spreče formiranje slobodnih radikala ili reaktivnih vrsta u ćeliji. GSH predstavlja jedan od najznačajnijih neenzimskih antioksidanasa u ćeliji. Pored neosporne antioksidativne uloge kao kofaktor određenih enzima, na direktan način eliminiše lipidne i slobodne radikalske vrste (OH^\bullet , O_2^\bullet , ONOO^-), hidroperokside, ali i omogućava regeneraciju neenzimskih AO vrsta kao i reparaciju ćelija izazvanu oksidativnim oštećenjima [34-36]. U ovoj eksperimentalnoj postavci, uočena smanjena aktivnost SOD kod ispitivanih pacijenata može biti posledica njegove inaktivacije posredstvom RKV/RAV ili usled postranslacionih modifikacija, kao što je pokazano u prethodnim istraživanjima [37]. Takođe, smanjena aktivnost SOD u krvi otkrivena je i kod mnogih hroničnih bolesti [38], bolesti bubrega [39], kao i kod nekih neuroloških poremećaja [40]. U uzorcima pacijenata ispitivanih u ovoj studiji, dokazana je povećana aktivnost CAT što je u saglasnosti sa literaturnim podacima kod pacijenata obolelih od drugih tipova neurodegenerativnih bolesti [41]. S obzirom da je CAT ključni enzim u uklanjanju H_2O_2 u višim koncentracijama [42,43], povećana aktivnost CAT u krvi pacijenata sa PB može potvrditi opšti zaključak ove studije da su pacijenti sa PB izloženi hroničnom OS i da se javlja kompenzatorno povećanje aktivnosti ovog enzima AO zaštite. Osim toga, nedostatak GSH doprinosi i oksidativnom/azotnom stresu, koji su povezani sa patogeneom mnogih bolesti, poput malignih bolesti, cistične fibroze, infekcije i bolesti starenja, uključujući PB [44]. Koncentracija GSH u krvi ispitivanih pacijenata sa PB je statistički značajno smanjena u poređenju sa zdravim ispitanicima, što se može povezati sa povećanim intenzitetom OS i narušenom kapacitetom AO zaštite. Treba istaći da nije uočena značajna povezanost između kliničko-patoloških karakteristika (pol, starost, dužina i stadijum bolesti) i ispitivanih parametara AO zaštite. Pored toga, u ovoj disertaciji ispitivane su korelacije parametara AO zaštite sa OS (PAB i AOPP) i kliničko-patološkim karakteristikama. Rezultati korelacione analize su pokazali da je GSH u statistički značajnoj pozitivnoj korelaciji sa AOPP, dok ostali ispitivani parametri OS nisu pokazali statistički značajnu povezanost što može ukazati na vezu GSH i promenjen intenzitet OS, tačnije narušene oksidativne modifikacije proteinskih molekula.

Osnovnim lekom u tretmanu PB smatra se metabolički dopamin (DA) prekursor, levodopa (L-dopa) koji prvenstveno deluje na motorne simptome bolesti. Mnogim studijama potvrđeno je da L-dopa poboljšava kvalitet života pacijenata i produžuje životni vek te se i danas smatra zlatnim standardom lečenja. Međutim, zbog neželjenih dejstava u terapiju L-dopom su uvedeni i inhibitori dekarboksilaze, koji imaju funkciju da blokiraju dopa dekarboksilazu van

mozga, omogućavajući da što više L-dope dospe do ciljanog mesta, čime se povećava njena iskoristivost. Potpuni uticaj terapije na lečenje PB nije u potpunosti razjašnjen [45-47], stoga je bilo neophodno ispitati kako kombinacija medikamenata i njihovo doziranje imaju efekat na lečenje bolesti. U novijoj literaturi su kontradiktorni podaci o vezi između terapije L-dopom i intenziteta OS. Rezultati ove studije su ukazali da se nivoi OS parametara (PAB, AOPP, HNE, MDA), kao i PC/LPC intenziteta pikova statistički značajno razlikuju između kontrola i pacijenata koji su podeljeni u grupe prema dozi korišćene terapije. Pri međusobnom poređenju različitih grupa pacijenata nije uočena statistička značajnost ni za jedan od ispitivanih parametara. S obzirom da je u grupi ispitanika bilo *de novo* pacijenata i onih koji su bili na terapiji, može se zaključiti da tip terapije kao ni primenjena terapijska doza ne utiču na intenzitet OS. Osim toga, na osnovu predstavljenih rezultata može se pretpostaviti da su detektovane promene parametara OS i AO zaštite, kao i PC/LPC intenziteta pikova kod pacijenata sa PB posledica same bolesti a ne uticaja terapije.

D. Provera originalnosti doktorske disertacije

Provera originalnosti ove disertacije izvršena je na način koji je propisan Pravilnikom o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu.

Program iThenticate je registrovao ukupno 12% poklapanja sa 128 izvora. Preklapanje teksta sa dva izvora iznosi 2%, sa pet izvora 1%, a u svim ostalim slučajevima je sličnost teksta iznosila manje od 1%. Detaljnim uvidom u materijal utvrđeno je da je podudarnost teksta posledica korišćenja ličnih imena, bibliografskih podataka, naziva metoda, reagenasa i određivanih analita, te opštih mesta i podataka u vezi sa temom disertacije.

Na osnovu rezultata provere smatramo da je doktorska disertacija Jadranke Miletić Vukajlović u potpunosti originalna, ako i da su poštovana akademska pravila citiranja.

E. Zaključak- obrazloženje naučnog doprinosa doktorske disertacije

Kandidatkinja sistematično i precizno zajedno sa iznetim zaključcima doktorske disertacije daje osvrt na njen naučni doprinos. Naime, poređenjem zdravih ispitanika i pacijenata sa PB uočeno je povećanje svih ispitivanih OS parametara (PAB, AOPP, HNE, MDA) što ukazuje na povećan intenzitet OS-a što je u skladu sa literaturnim podacima [2-4], a što kao

posledicu može imati kliničku manifestaciju bolesti. Osim toga, detektovane promene ispitivanih parametara AO zaštite (SOD, CAT, GSH) mogu doprineti povećanju intenziteta OS kod pacijenata u poređenju sa kontrolama što je u skladu sa predhodnim istraživanjima [48,49]. Smanjenu aktivnost SOD-a, kao i smanjenu koncentraciju GSH kod pacijenata, kandidatkinja, povezuje sa povećanim OS, a povećanje aktivnosti CAT smatra kompenzatornim mehanizmom zaštite organizma od OS. Stoga, na osnovu navedenog za promene ispitivanih parametara OS i AO zaštite, može se pretpostaviti da se upravo ovi parametri mogu koristiti kao markeri u evaluaciji PB. Nivoi PAB i parametara LPO (HNE, MDA) zavise od pola pacijenata odnosno PB se češće javlja kod muškaraca nego kod žena, iste starosne dobi verovatno zbog protektivne uloge estrogena kod žena. Prezentovani rezultati, takođe, ukazuju da nivoi MDA i PAB zavise od H&Y stadijuma bolesti, a nivo PAB-a od starosti pacijenata što ukazuje da intenzitet OS-a raste sa porastom stadijuma bolesti i starosti ispitanika, što može biti posledica napredovanja bolesti usled povećane produkcije reaktivnih vrsta. O narušenoj oksidativnoj ravnoteži kod pacijenata sa PB ukazuje i pozitivna korelacija između starosti i MDA, što može dovesti do zaključka da sa godinama pacijenata raste OS. Stoga, navedeni rezultati ilustruju da se ispitivani parametri OS-a, PAB, HNE i MDA mogu koristiti kao potencijalni markeri za evaluaciju stanja pacijenta obolelih sa PB. Dalje, kandidatkinja ističe da promene ispitivanih parametara AO zaštite nisu zavisne od kliničko-patoloških karakteristika što može ukazati da su narušene aktivnosti odnosno koncentracije posledica pojave bolesti i povećanja intenziteta OS, a ne njene progresije, odnosno da ne zavise od pola i starosti pacijenata. Sa druge strane, pozitivna korelacija između dužine trajanja bolesti i GSH upućuje na narušavanje neenzimske komponente AO zaštite, što za posledicu, takođe, može imati povećan intenzitet OS-a.

Treba istaći da je ovo prva studija u kojoj je proučavana promena odnosa intenziteta pikova najintenzivnijih fosfolipida u plazmi pacijenta obolelih od PB. Naime, povećanje odnosa intenziteta PC i LPC kod pacijenata sa PB u odnosu na zdrave ispitanike ukazao je na narušavanje lipidnog profila usled povećanog intenziteta OS-a i promenjenog statusa AO zaštite. Stoga, kandidatkinja predlaže da proučavanje PC/LPC intenziteta pikova može biti prvi korak u karakterizaciji lipidnih promena kod pacijenata sa PB i može predstavljati indikator strukturnih lipidnih rekonfiguracija. Nepostojanje statistički značajne razlike između PC/LPC intenziteta pikova između grupa pacijenata sa PB u različitim stadijumima bolesti, kao i pacijenata sa različitom dužinom trajanja bolesti, može ukazati da je narušeni lipidni profil karakteristika same

bolesti kada je većina DA neurona u SNpc već izgubljena, a bolest je već uznapredovala i kada su se manifestovali klinički simptomi bolesti kod pacijenata.

S obzirom na predstavljene rezultate za efekte terapije (doza i tip) na ispitivane parametre OS i AO zaštite, kao i PC/LPC intenziteta, kandidatkinja ističe da odsustvo statistički značajnih razlika ispitivanih parametara između pacijenata koji su podeljeni u grupe prema dozi i tipu terapije upućuje da tip terapije kao ni doze upotrebljivanih lekova nije povezana sa povećanjem OS kod pacijenata sa PB.

Na osnovu svega navedenog, predstavljeni rezultati ukazuju da se ispitivani parametri OS mogu koristiti kao potencijalni markeri u evaluaciji stanja pacijenata obolelih od PB, dok se proučavani parametri AO zaštite, kao i PC/LPC intenziteti pikova mogu koristiti kao indikatori bolesti s obzirom da se njihovi nivoi ne menjaju u zavisnosti od kliničko-patoloških karakteristika pacijenata.

Literatura

- [1] Kouli A, Torsney KM, Kuan W-L. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. Codon Publications: Brisbane (AU), 2018.
- [2] Younes-Mhenni S, Frih-Ayed M, Kerkeni A, Bost M, Chazot G. Peripheral blood markers of oxidative stress in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 2007;58(2):78–83.
- [3] Hwang O. Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol* 2013;22(1):11–17.
- [4] Cenini G, Lloret A, Cascella R. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from a mitochondrial point of view. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019. doi:10.1155/2019/2105607.
- [5] Torres LL, Quaglio NB, de Souza GT, Garcia RT, Dati LMM, Moreira WL, et al. Peripheral oxidative stress biomarkers in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD* 2011;26(1):59–68.
- [6] Kaneda H, Taguchi J, Ogasawara K, Aizawa T, Ohno M. Increased level of advanced oxidation protein products in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2002;162(1):221–225.

- [7] Skvarilová M, Bulava A, Stejskal D, Adamovská S, Bartek J. Increased level of advanced oxidation products (AOPP) as a marker of oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov* 2005;149(1):83–87.
- [8] Wang X, Lei XG, Wang J. Malondialdehyde regulates glucose-stimulated insulin secretion in murine islets via TCF7L2-dependent Wnt signaling pathway. *Mol Cell Endocrinol* 2014;382(1):8–16.
- [9] Jenner P, Dexter DT, Sian J, Schapira AH, Marsden CD. Oxidative stress as a cause of nigral cell death in Parkinson's disease and incidental Lewy body disease. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group. *Ann Neurol* 1992;32 Suppl:S82-87.
- [10] Dexter DT, Sian J, Rose S, Hindmarsh JG, Mann VM, Cooper JM, et al. Indices of oxidative stress and mitochondrial function in individuals with incidental Lewy body disease. *Ann Neurol* 1994;35(1):38–44.
- [11] Ilic TV, Jovanovic M, Jovicic A, Tomovic M. Oxidative stress indicators are elevated in de novo Parkinson's disease patients. *Funct Neurol* 1999;14(3):141–147.
- [12] Dei R, Takeda A, Niwa H, Li M, Nakagomi Y, Watanabe M, et al. Lipid peroxidation and advanced glycation end products in the brain in normal aging and in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2002;104(2):113–122.
- [13] McGrath LT, McGleenon BM, Brennan S, McColl D, McILroy S, Passmore AP. Increased oxidative stress in Alzheimer's disease as assessed with 4-hydroxynonenal but not malondialdehyde. *QJM Mon J Assoc Physicians* 2001;94(9):485–490.
- [14] Butterfield DA, Bader Lange ML, Sultana R. Involvements of the lipid peroxidation product, HNE, in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801(8):924–929.
- [15] Di Domenico F, Tramutola A, Butterfield DA. Role of 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) in the pathogenesis of alzheimer disease and other selected age-related neurodegenerative disorders. *Free Radic Biol Med* 2017;111:253–261.
- [16] Montine TJ, Neely MD, Quinn JF, Beal MF, Markesbery WR, Roberts LJ, et al. Lipid peroxidation in aging brain and Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 2002;33(5):620–626.
- [17] Radanović T, Reinhard J, Ballweg S, Pesek K, Ernst R. An Emerging Group of Membrane Property Sensors Controls the Physical State of Organellar Membranes to Maintain Their Identity. *BioEssays* 2018;40(5):1700250.

- [18] Harayama T, Riezman H. Understanding the diversity of membrane lipid composition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018;19(5):281–296.
- [19] Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci* 2000;18(4–5):383–399.
- [20] Cunnane SC, Schneider JA, Tangney C, Tremblay-Mercier J, Fortier M, Bennett DA, et al. Plasma and brain fatty acid profiles in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis JAD* 2012;29(3):691–697.
- [21] Martín V, Fabelo N, Santpere G, Puig B, Marín R, Ferrer I, et al. Lipid alterations in lipid rafts from Alzheimer’s disease human brain cortex. *J Alzheimers Dis JAD* 2010;19(2):489–502.
- [22] Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, Bettger WJ, Fisher RH. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer’s disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 2000;35(12):1305–1312.
- [23] Igarashi M, Ma K, Gao F, Kim H-W, Rapoport SI, Rao JS. Disturbed choline plasmalogen and phospholipid fatty acid concentrations in Alzheimer’s disease prefrontal cortex. *J Alzheimers Dis JAD* 2011;24(3):507–517.
- [24] Mulder C, Wahlund L-O, Teerlink T, Blomberg M, Veerhuis R, van Kamp GJ, et al. Decreased lysophosphatidylcholine/phosphatidylcholine ratio in cerebrospinal fluid in Alzheimer’s disease. *J Neural Transm* 2003;110(8):949–955.
- [25] Fuchs B, Schiller J, Wagner U, Häntzschel H, Arnold K. The phosphatidylcholine/lysophosphatidylcholine ratio in human plasma is an indicator of the severity of rheumatoid arthritis: investigations by ³¹P NMR and MALDI-TOF MS. *Clin Biochem* 2005;38(10):925–933.
- [26] Hwang O. Role of Oxidative Stress in Parkinson’s Disease. *Exp Neurobiol* 2013;22(1):11–17.
- [27] Niedzielska E, Smaga I, Gawlik M, Moniczewski A, Stankowicz P, Pera J, et al. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Mol Neurobiol* 2016;53(6):4094–4125.
- [28] Puspita L, Chung SY, Shim J-W. Oxidative stress and cellular pathologies in Parkinson’s disease. *Mol Brain* 2017;10(1):53.
- [29] worldlifeexpectancy.com. Data source. WHO; 2014. Available from: <http://www.worldlifeexpectancy.com/cause-of-death/parkinson-disease/by-country/>

- [30] Bourque M, Dluzen DE, Di Paolo T. Neuroprotective actions of sex steroids in Parkinson's disease. *Front Neuroendocrinol* 2009;30(2):142–157.
- [31] Picillo M, Nicoletti A, Fetoni V, Garavaglia B, Barone P, Pellicchia MT. The relevance of gender in Parkinson's disease: a review. *J Neurol* 2017;264(8):1583–1607.
- [32] Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJG, Leenders KL, Eshuis S, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(8):819–824.
- [33] Smith KM, Dahodwala N. Sex differences in Parkinson's disease and other movement disorders. *Exp Neurol* 2014;259:44–56.
- [34] Müller SE, Riedel HD-I, Stremmel W. Direct evidence for catalase as the predominant H₂O₂-removing enzyme in human erythrocytes. *Blood* 1997;90(12):4973–4978.
- [35] Nagababu E, Chrest FJ, Rifkind JM. Hydrogen-peroxide-induced heme degradation in red blood cells: the protective roles of catalase and glutathione peroxidase. *Biochim Biophys Acta* 2003;1620(1–3):211–217.
- [36] Rifkind JM, Nagababu E. Hemoglobin redox reactions and red blood cell aging. *Antioxid Redox Signal* 2013;18(17):2274–2283.
- [37] Hu N, Ren J. Reactive oxygen species regulate myocardial mitochondria through post-translational modification. *React Oxyg Species* 2016;2(4):264–271.
- [38] Ahmad A, Shameem M, Husain Q. Altered oxidant-antioxidant levels in the disease prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis* 2013;17(8):1104–1109.
- [39] Aziz MA, Majeed GH, Diab KS, Al-Tamimi RJ. The association of oxidant-antioxidant status in patients with chronic renal failure. *Ren Fail* 2016;38(1):20–26.
- [40] Liu Z, Zhou T, Ziegler AC, Dimitrion P, Zuo L. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from molecular mechanisms to clinical applications. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:2525967.
- [41] Lovell MA, Ehmann WD, Butler SM, Markesbery WR. Elevated thiobarbituric acid-reactive substances and antioxidant enzyme activity in the brain in Alzheimer's disease. *Neurology* 1995;45(8):1594–1601.
- [42] Makino N, Mochizuki Y, Bannai S, Sugita Y. Kinetic studies on the removal of extracellular hydrogen peroxide by cultured fibroblasts. *J Biol Chem* 1994;269(2):1020–1025.

- [43] Todorović A, Pejić S, Stojiljković V, Gavrilović L, Popović N, Pavlović I, et al. Antioxidative enzymes in irradiated rat brain-indicators of different regional radiosensitivity. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2015;31(12):2249–2256.
- [44] Aquilano K, Baldelli S, Ciriolo MR. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant. *Front Pharmacol* 2014;5:196.
- [45] Perry TL, Yong VW, Ito M, Foulks JG, Wall RA, Godin DV, et al. Nigrostriatal dopaminergic neurons remain undamaged in rats given high doses of L-DOPA and carbidopa chronically. *J Neurochem* 1984;43(4):990–993.
- [46] Mytilineou C, Han SK, Cohen G. Toxic and protective effects of L-dopa on mesencephalic cell cultures. *J Neurochem* 1993;61(4):1470–1478.
- [47] Zeng BY, Pearce RK, MacKenzie GM, Jenner P. Chronic high dose L-dopa treatment does not alter the levels of dopamine D-1, D-2 or D-3 receptor in the striatum of normal monkeys: an autoradiographic study. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 2001;108(8–9):925–941.
- [48] Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alex J Med* 2018;54(4):287–293.
- [49] Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J* 2012;5(1):9–19.

F. Objavljeni rezultati koji čine deo doktorske disertacije:

- [1] **Miletić J**, Drakulić D, Pejić S, et al. Prooxidant-antioxidant balance, advanced oxidation protein products and lipid peroxidation in Serbian patients with Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 2018;128(7):600-607. doi:10.1080/00207454.2017.1403916. IF₂₀₁₈ 1.852 (M23)
- [2] **Miletić Vukajlović J**, Pejić S, Todorović A, et al. Antioxidant status and clinicopathological parameters in patients with Parkinson's disease. *Vojnosanit Pregl.* 2018; doi:https://doi.org/10.2298/VSP180718148M. IF₂₀₁₈ 0.272 (M23)
- [3] **Miletić Vukajlović J**, Drakulić D, Pejić S, et al. Increased plasma phosphatidylcholine/lysophosphatidylcholine ratios in patients with Parkinson's disease. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2019 Sep 13; doi: 10.1002/rcm.8595. IF₂₀₁₈ 2.045 (M22)

Kongresna saopštenja na skupovima međunarodnog značaja koji čine deo doktorske disertacije

- [1] **J. Miletić**, T. Ilic, A. Stefanovic, M. Miljkovic, M. Stojanov (2015). 4-Hydroxynonenal in Parkinson's disease. 14th International Congress on Amino Acids, Peptides and Proteins, Vienna Book of Abstracts, p. 1675.

G. Mišljenje i predlog Komisije

Na osnovu analize doktorske disertacije kandidatkinje **Jadranke Miletić Vukajlović** pod naslovom „**Ispitivanje zavisnosti lipidnog sastava plazme i parametara lipidne peroksidacije od stadijuma i dužine trajanja Parkinsonove bolesti i primene terapije**”, Komisija zaključuje da predstavljeni rezultati daju jasniju sliku o povećanju OS, narušavanju kapaciteta AO zaštite i lipidnog profila kod obolelih od Parkinsonove bolesti, kao i o efektima primenjene terapije na ispitivane parametre.

Članovi Komisije posebno ističu da je kandidatkinja pokazala izuzetnu samostalnost i visok stepen kompetentnosti tokom izrade doktorske disertacije, kao i da je na adekvatan način primenila metode što je doprinelo publikovanju rezultata ove doktorske disertacije u relevantnim međunarodnim časopisima. Istraživanja potkrepljena dobrom teoretskom osnovom, kao i postignuti rezultati, interpretirani u Diskusiji i sumirani u izvedenim Zaključcima, doprinose

dodatnom razumevanju promena ispitivanih parametara OS i AO zaštite, kao i PC/LPC inteziteta pikova u uzorcima pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti u poređenju sa zdravim ispitanicima, kao i u zavisnosti od kliničko-patoloških karakteristika i primenjene terapije. Značaj rezultata ove doktorske disertacije ogleda se i u mogućnosti primene ispitivanih parametara u laboratorijskoj proceni i evaluaciji stanja pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti.

Na osnovu uvida u istraživanja i postignute rezultate, Komisija zaključuje da su ispunjeni ciljevi, koji su usvojeni prilikom prihvatanja teme za izradu doktorske disertacije, i da dobijeni rezultati predstavljaju značajan naučni doprinos za oblast medicinske biohemije. Stoga, predlažemo Nastavno-naučnom Veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati pozitivnu ocenu doktorske disertacije i uputi ga Veću naučnih oblasti medicinskih nauka, radi dobijanja saglasnosti za javnu odbranu doktorske disertacije pod nazivom **“Ispitivanje zavisnosti lipidnog sastava plazme i parametara lipidne peroksidacije od stadijuma i dužine trajanja Parkinsonove bolesti i primene terapije”**, kandidatkinje master hemičara **Jadranke Miletić Vukajlović**.

Beograd, 09.10.2019.

dr Aleksandra Stefanović, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu-Farmaceutskog fakulteta

dr Dunja Drakulić, naučni saradnik
Univerzitet u Beogradu, Institut za nuklearne nauke „Vinča“

dr Marina Svetel, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

dr Snežana Pejić, viši naučni saradnik
Univerzitet u Beogradu, Institut za nuklearne nauke „Vinča“

dr Tihomir Ilić, redovni profesor
Univerzitet odbrane, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije
