

Оцена готове докторске тезе,  
доставља -

## **НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА ВОЈНОМЕДИЦИНСКЕ АКАДЕМИЈЕ**

На 28. седници Наставно-научног већа Медицинског факултета Војномедицинске академије одржаној 26.03.2015. године одређена је Комисија за оцену и одбрану готове докторске тезе мајора мр сц. мед. Братислава Дејановића из ВМЦ Карабурма, чија тема гласи:

**"Протективно дејство агматина од токсичних ефеката изазваних хлорпромазином код пацова".**

Након увида у достављени материјал и разговора са кандидатом, комисија у саставу:

Виши научни сарадник, др сц. мед. Ивана Стевановић, Институт за медицинска истраживања ВМА у Београду, проф. др сц. мед. Милица Нинковић, Институт за медицинска истраживања ВМА у Београду, проф. др сц. мед. Ивана Стојановић, Институт за биохемију, Медицински факултет у Нишу, проф. др сц. мед. Гордана Мандић Гајић, Клиника за психијатрију ВМА у Београду и научни сарадник, др сц. мед. Светлана Трифуновић, Одељење за цитологију, Институт за биолошка истраживања "Синиша Станковић" у Београду, подноси Наставно-научном већу Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду следећи

### **ИЗВЕШТАЈ**

#### **1. Приказ садржаја докторске дисертације**

Докторска дисертација је написана на 140 страна и подељена на следећа поглавља: УВОД (27 страна), РАДНА ХИПОТЕЗА (1 страна), ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА (1 страна), МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ (14 страна), РЕЗУЛТАТИ (3 стране), ДИСКУСИЈА (32 стране), ЗАКЉУЧЦИ (2 стране) И ЛИТЕРАТУРА (22 стране). Документована је са 17 слика, 1 табелом, 35 хистограма и 31 дијаграмом. У раду је цитирано 268 литературних података.

## 2. Увод, хипотеза и циљеви истраживања

Предложена тема истраживања односи се на испитивање токсичних ефеката хлорпромазина (ХПЗ) на параметре оксидативног стреса и антиоксидативне (АОС) одбране, као и евентуално протективно дејство агматина (АГМ) од оксидативног оштећења изазваног ХПЗ.

У циљу дефинисања научног проблема, кандидат у **уводу** разматра недовољно познате механизме токсичног деловања ХПЗ, као и потенцијалне протективне ефекте АГМ у заштити од оштећења изазваног ХПЗ. Антипсихотици своје дејство остварују најчешће блокадом допаминских, углавном D<sub>2</sub> рецептора, али на жалост, мала специфичност и селективност њиховог дејства, поред терапијских доводе и до великог броја нежељених ефеката. Познато је да ХПЗ далеко чешће, у односу на друге представнике ове групе лекова, изазива екстрапирамидне симптоме и антихолинергичке ефекте. Према подацима Центра за контролу тровања ВМА, ХПЗ не спада у групу најчешћих узрочника самотровања, али су акутна тровања овим леком изузетно тешка. Механизам токсичних ефеката ХПЗ је непознат, вероватно и због тога што лек утиче на већи број различитих рецептора с последичним поремећајем хомеостазе многих органа.

Оксидативни стрес и продукти липидне пероксидације укључени су у патофизиологију различитих обољења, као и у механизам токсичних дејстава многих ксенобиотика. Постоје подаци да хронична интраперитонеална (*i.p.*) примена ХПЗ доводи до повећаног стварања реактивних врста кисеоника (РВК) и азота (РВА), индукује оксидативни стрес, покреће процес липидне пероксидације, односно смањује ниво глутатиона и активност антиоксидативних ензима (супероксид дизмутазе-SOD и каталазе-SAT) у мозданом ткиву пацова. Такође, показано је да орално давање ХПЗ у трајању од 2 недеље, доводи до повећања параметара оксидативног стреса (малондиалдехида и глутатиона) у хомогенатима јетре пацова, као и до хистолошких промена у ткиву јетре (фокална некроза, инфламаторни ћелијски инфилтрати).

Хистолошки налази показују да један од путева оштећења ћелија индукованог ХПЗ укључује процес инфламације, доминантну реактивацију микроглије, која код акутно отрованих пацијената може бити извор цитокина и учествовати у активацији протеина комплемента. Активисани макрофаги обележавају се ED1 моноклонским антителом, док је имунореактивност астроцита могуће детектовати маркирањем глијалног фибриларног киселог протеина (*Glial fibrillar acidic protein* – GFAP), чија експресија је детектована на бројним типовима ћелија централног нервног система, укључујући астроците.

Агматин, (4-аминобутил)гуанидин је биогени амин који настаје декарбоксилацијом L-аргинина и интермедијер је у биосинтези полиамина. Познато је да се АГМ као неуротрансмитер и неуромодулатор укључује у велики број механизма и интеракција са другим неуротрансмитерским системима. Потврђен је терапијски потенцијал АГМ као суплемента код одраслих пацова на бихејвиоралном и неурохемијском нивоу. Доказана је и повећана концентрација АГМ у плазми код неких психијатријских обољења (схизофренија и депресија), док су истраживања на животињама показала да АГМ

апликован интраћелијски или системски смањује пропадање неурона у патолошким стањима (исхемија или деловање различитих токсина).

Због свега наведеног, овај рад се бавио проблематиком доказивања да се у основи токсичних ефеката ХПЗ налази оксидативни стрес, чији су показатељи у корелацији са морфолошким променама ткива јетре и мозга. У складу са тим испитано је и да ли давање АГМ код једнократне и виšekратне примене високих доза ХПЗ утиче на оксидативно оштећење и АОС заштите организма пацова. Код једнократне и виšekратне примене токсичних доза ХПЗ у пацова може се очекивати нагли поремећај равнотеже АОС заштите.

С обзиром на досадашња сазнања у овој области, кандидат је поставио **радне хипотезе:**

1. Агматин ће редуковати оксидативни стрес након једнократне и виšekратне *i.p.* примене токсичних доза ХПЗ у плазми и ткиву јетре и селективно осетљивим структурама мозга пацова (кори предњег мозга, стријатуму и хипокампусу);
2. Агматин ће смањити фокално накупљање макрофага у овим органима и додатно спречити оштећења изазвана овим типом реакције организма на хемијску ноксу.

За проверу ових хипотеза, кандидат је поставио следеће **циљеве истраживања:**

1. Да се изазове акутно и субакутно тровање пацова соја *Wistar i.p.* применом ХПЗ;
2. Да се на основу промене оксидо-редуктивних параметара у плазми, као и ткиву јетре и мозга (кора предњег мозга, стријатум, хипокампус) пацова процени укљученост слободних радикала у механизам токсичног деловања ХПЗ;
3. Да се изврши евалуација протективног ефекта АГМ праћењем биохемијских параметара оксидативног стреса у плазми и ткиву јетре и мозга пацова, као и имунохистохемијском анализом истих органа.

### **3. Кратак опис постигнутих резултата**

У поглављу **Материјал и методе** детаљно су описане експерименталне животиње на којима је рађено, услови у којима су гајене, поштовање Етичких принципа рада на лабораторијским животињама према правилима Директиве европског парламента о заштити животиња коришћених за научне сврхе 2010/63/ЕУ од 22.09.2010. год.

Комплетан експеримент био је подељен у два дела: акутно и субакутно тровање. Коришћене дозе ХПЗ (*Largactil®*, Галеника, Србија) биле су: токсична доза 38,7 мг/кг *i.p.* и субтоксична доза 9,78 мг/кг *i.p.*, док је за АГМ доза увек износила 75 мг/кг *i.p.*, јер су наша претходна истраживања показала да ова доза не изазива промену телесне масе и унос хране код пацова, нити било какве друге клинички манифестне промене.

Први део експеримента (АКУТНО ТРОВАЊЕ) у коме су животиње добијале једнократно одређене супстанце укључио је следеће експерименталне групе: **1. група:** контрола (животиње су добиле физиолошки раствор, 1 мл/кг *i.p.*), **2. група:** група ХПЗ (животиње су добиле ХПЗ, 38,7 мг/кг *i.p.*, а непосредно након тога физиолошки раствор, 1 мл/кг *i.p.*), **3. група:** група ХПЗ+АГМ (животиње су добиле ХПЗ, 38,7 мг/кг *i.p.*, а одмах

затим и АГМ, 75 мг/кг *i.p.*), **4. група:** група АГМ (животиње су добиле физиолошки раствор, 1 мл/кг *i.p.*, а одмах након тога АГМ, 75 мг/кг *i.p.*).

Животиње су пре жртвовања декапитацијом анестезиране Пентобарбитон-натријумом у дози од 0,04 г/кг ТМ *i.p.* Од укупног броја свих животиња, половина из сваке експерименталне групе ( $n = 15$ ) жртвована је након 24 часа, док су преостале животиње жртвоване 48 сати након примењеног третмана.

Други део експеримента (СУБАКУТНО ТРОВАЊЕ) у коме су животиње добијале вишекратно током 15 узастопних дана одређене супстанце укључио је следеће експерименталне групе: **1. група:** контрола (животиње су добиле физиолошки раствор, 1 мл/кг *i.p.*), **2. група:** група ХПЗ (животиње су добиле ХПЗ, 9,78 мг/кг/дан *i.p.*, а непосредно након тога физиолошки раствор, 1 мл/кг *i.p.*), **3. група:** група ХПЗ+АГМ (животиње су добиле ХПЗ, 9,78 мг/кг/дан *i.p.*, а одмах затим и АГМ, 75 мг/кг *i.p.*), **4. група:** група АГМ (животиње су добиле физиолошки раствор, 1 мл/кг *i.p.*, а одмах након тога АГМ, 75 мг/кг *i.p.*).

Животиње из ових група су 15 дана након завршетка одговарајућег третмана уведене у анестезију (0,04 г/кг ТМ *i.p.* Пентобарбитон-натријум) и жртвоване декапитацијом.

И у акутном и субакутном тровању, животиње су најпре уведене у анестезију, а одмах након тога им је вађена крв (*vena iliaca externa*) и из узорака пуне крви припремана плазма. По 2-3 животиње из сваке експерименталне групе перфундовано је са 0,9 % физиолошким раствором током 5 минута, жртвовано декапитацијом и ткиво јетре и мозга је даље припремано за имунохистохемијско бојење ED1 и GFAP моноклонским антителима. Преостале животиње из сваке експерименталне групе ( $n = 7$ ) су одмах жртвоване декапитацијом и узимани су одговарајући органи (јетра и мозак) за мерење концентрације лека применом високо ефикасне течне хроматографије са масеном детекцијом - HPLC MS/MS. За процену липидне пероксидације при акутном и субакутном тровању ХПЗ одређивана је концентрација TBARS, док је за праћење улоге азот оксида у испољавању токсичних ефеката ХПЗ, мерена концентрација нитрата и нитрита ( $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ) у плазми и хомогенатима ткива јетре и мозга. Такође, у плазми је одређиван и садржај укупних SH група, док је у хомогенатима ткива мерена концентрација укупног глутатиона. Поред тога, у хомогенатима ткива одређивана је и производња  $\text{O}_2^{\bullet-}$ , као и активност ензимских антиоксиданата - SOD, CAT, глутатион пероксидазе (GPx) и глутатион редуктазе (GR).

Тип студије према коме је спроведено истраживање у целини је експериментална студија на животињама *in vivo*. Све добијене вредности су презентоване као средња вредност  $\pm$  стандардна девијација. Након тестирања нормалности расподеле варијабли по групама, за утврђивање статистичке значајности коришћени су следећи тестови: анализа варијансе (ANOVA) и независни т тест за обележја са нормалном расподелом, као и *Kruskal-Wallis* и *Mann-Whitney* тестови за непараметарска обележја. За тестирање зависности између појединих варијабли коришћен је тест линеарне регресије уз

утврђивање и тестирање *Pearson*-овог коефицијента корелације. За статистичку обраду добијених резултата коришћен је комерцијални програмски пакет SPSS верзија 13,0. Статистичка значајност одређена је на  $p < 0,05$ .

**Резултати** су показали да примена једнократне *i.p.* токсичне дозе ХПЗ, као и вишекратне *i.p.* субтоксичне дозе ХПЗ током 15 узастопних дана *Wistar* пацовима, у првих пар сати од апликације доводи до моторне успорености животиња. Давање АГМ, као и АГМ са ХПЗ једнократно и вишекратно у току 15 узастопних дана није довело до промена понашања животиња у односу на контролну групу.

Одређивањем **концентрације ХПЗ** у јетри и мозгу 24 часа након примене појединачне токсичне дозе ХПЗ, као и давањем ХПЗ током 15 узастопних дана, добијен је значајан пораст његове концентрације, у поређењу са контролама. Акутно и субакутно давање АГМ са ХПЗ у свим испитиваним терминима, статистички је значајно смањило концентрацију ХПЗ у оба органа у односу на животиње које су добиле само ХПЗ. Применом *Pearsonove* параметарске корелативне анализе између концентрације ХПЗ утврђена је позитивна корелација према садржају укупног глутатиона ( $p = 0,9240$ ), односно негативна корелација према активности SOD ( $p = -0,9917$ ) у јетри пацова. Студија је показала да у мозгу пацова постоји позитивна корелација између концентрације ХПЗ и активности SOD у кортексу после 24h ( $p = 0,9395$ ) и стријатуму после 48h ( $p = 0,8490$ ), односно негативна корелација у кортексу после 48h према садржају укупног глутатиона ( $p = -0,9158$ ) и стварању  $O_2^{\bullet -}$  ( $p = -0,8271$ ), као и према активности CAT ( $p = -0,8304$ ) у стријатуму после 15 дана од субакутног давања ХПЗ.

Резултати истраживања показали су да је оксидативно оштећење пронађено у плазми, као и ткиву јетре и мозга, што значи да се дешава системски, тј. на нивоу целог организма. Резултати студије су доказали да акутно тровање ХПЗ после 48h индукује оксидативни и нитрозативни стрес у **плазми** пацова (повећане концентрације TBARS и  $NO_2+NO_3$ , а смањен садржај укупних SH група). Давање АГМ након ХПЗ довело је до високог статистички значајног смањења параметара оксидативног/нитрозативног стреса, као и повећања SH група у плазми животиња, у односу на групу животиња са ХПЗ.

Резултати студије који су добијени мерењем оксидативног/нитрозативног статуса у **јетри** показали су да је оксидативно оштећење липида у овом органу након акутне примене ХПЗ одговорно за стварање PБК и PBA (повећање концентрација TBARS и  $NO_2+NO_3$ , повећано стварање  $O_2^{\bullet -}$ ) и нарушену равнотежу компонената AOC (смањена концентрација укупног глутатиона и смањена активност SOD, CAT, GPx, GR). Давање АГМ са ХПЗ смањује садржај TBARS и повећава AOC одбрану (укупни глутатион, SOD, CAT, GPx, GR). *Pearsonova* параметарска корелативна анализа показала је да у јетри пацова постоји позитивна корелација између активности GPx и GR ( $p = 0,9492$ ) после 15 дана од давања ХПЗ, као и негативна корелација између садржаја  $NO_2+NO_3$  и активности GPx после 24h ( $p = -0,8717$ ), односно укупног глутатиона после 48h ( $p = -0,8152$ ), затим између концентрације TBARS и садржаја  $O_2^{\bullet -}$  после 48h ( $p = -0,8832$ ) и активности GR после 15 дана ( $p = -0,8237$ ), али и укупног глутатиона и активности GPx после субакутног

третмана ( $p = -0,8764$ ). Имунохистохемијска анализа која је спроведена у студији показала је да акутно давање ХПЗ доводи до повећања броја и густине ED1 позитивних ћелија у ткиву јетре, док је електрофоретски налаз овог молекула показао да су у јетри најизраженије разлике у контролној групи 15 дана после давања физиолошког раствора, као и у групи са АГМ 48h након третмана.

Статистичком обрадом података добијено је да је акутно и субакутно давање ХПЗ у селективно осетљивим структурама **мозга** (кора предњег мозга, стријатум и хипокампус) довело до статистички значајног повећања липидне пероксидације и стварања  $O_2^{\bullet-}$ , односно до смањења антиоксидативних ензима – SOD, CAT, GPx и GR. Међутим, примена АГМ са ХПЗ узроковала је повећање активности ензимских антиоксиданата у испитиваним možданим регионима и утицала на смањење липидне пероксидације. Студијом је утврђено и да 24 сата након акутног третмана постоји позитивна *Pearsonova* корелација између концентрације TBARS и активности SOD ( $p = 0,8197$ ) у кортексу, као и активности GPx ( $p = 0,9377$ ) у хипокампусу, односно између стварања  $O_2^{\bullet-}$  и активности CAT ( $p = 0,9197$ ) у стријатуму. У термину 48h након акутног третмана, позитивна корелација у раду пронађена је између концентрације  $NO_2+NO_3$  и укупног глутатиона ( $p = 0,8515$ ) у кортексу, односно активности SOD ( $p = 0,9167$ ) у хипокампусу, затим између укупног глутатиона и активности GPx ( $p = 0,8159$ ) у стријатуму, као и између активности SOD и CAT у кортексу ( $p = 0,8924$ ) и хипокампусу ( $p = 0,8400$ ). Са друге стране, корелативна анализа показала је да у мозгу постоји негативна корелација између концентрације TBARS и активности GR ( $p = -0,8338$ ) у кортексу после 48h, односно активности GPx ( $p = -0,8127$ ) у стријатуму после 24h, између стварања  $O_2^{\bullet-}$  и активности GPx ( $p = -0,9373$ ) у кортексу после 15 дана, затим између концентрације  $NO_2+NO_3$  и активности CAT ( $p = -0,8691$ ) у стријатуму после 15 дана, односно између активности SOD и GPx ( $p = -0,8641$ ) у стријатуму после 48h, као и активности CAT ( $p = -0,9090$ ) у кортексу после 15 дана. У истраживању је показано да акутна примена ХПЗ повећава број GFAP позитивних ћелија на пресецима мозга пацова. Највеће разлике у степену експресије овог молекула регистроване су *Western blot* анализом у кори предњег мозга у ХПЗ+АГМ групи животиња 48h након акутног третмана.

#### 4. **Оцена резултата истраживања**

У поглављу **дискусија** кандидат је детаљно и критички коментарисао добијене резултате у светлу постојећих доступних литературних података и објављених резултата. Кандидат је поредио резултате добијене у својој студији са резултатима других аутора, уз непроцењиву улогу АГМ након примене ХПЗ која у досадашњим испитивањима није разматрана.

Одређивањем концентрације ХПЗ у јетри и мозгу 24 часа након примене појединачне токсичне дозе ХПЗ, као и давањем ХПЗ током 15 узастопних дана, добијен је значајан пораст његове концентрације, у поређењу са контролама. Акутно и субакутно давање АГМ са ХПЗ у свим испитиваним терминима, значајно смањује концентрацију

ХПЗ у оба органа у односу на животиње које су добиле само ХПЗ, што показује да присуство АГМ редукује и одлаже ресорпцију ХПЗ.

Резултати студије показују да акутно тровање ХПЗ после 48h индукује оксидативни и нитрозативни стрес у плазми пацова, а да при субакутном излагању пацова ХПЗ током две недеље, оксидативни и нитрозативни стрес нису механизми којима ХПЗ узрокује оштећења. Заштитни ефекат од оксидативних оштећења, односно адаптивни одговор пружа пораст садржаја укупних SH група, које делују као антиоксиданти, тако да субакутно давање ХПЗ није утицало на промену концентрације TBARS у плазми.

Повећање концентрација TBARS и  $\text{NO}_2+\text{NO}_3$ , као и повећано стварање  $\text{O}_2^{\cdot-}$  уз нарушену равнотежу компонената АОС показује да је оксидативно оштећење липида у јетри пацова након акутне примене ХПЗ одговорно за стварање РВК и РВА. На основу смањене концентрације укупног глутатиона и ензимског антиоксидативног ензима – САТ, код дуготрајне примене ХПЗ закључује се да ХПЗ инхибиторно делује на систем АОС организма и има велики удео у оксидативним оштећењима биомолекула. Резултати показују велики степен осетљивости јетре за оксидативно оштећење у раним, као и одмаклом стадијуму након примене ХПЗ.

Давање АГМ са ХПЗ смањује садржај TBARS и повећава АОС систем одбране, па се може закључити да АГМ показује протективни ефекат од токсичног деловања ХПЗ у јетри, заснован на редуковању оксидативног стреса. Када се посматрају резултати добијени имунохистохемијском анализом и *Western blot* анализом, може се закључити да је акутна примена ХПЗ довела до повећања броја и густине ED1 позитивних ћелија у ткиву јетре, као и да је најизраженија разлика у електрофоретском налазу овог молекула пронађена у контролној групи после 15 дана и експерименталној групи са АГМ после 48h након третмана, што указује на већи ниво експресије ED1 молекула.

У својој студији кандидат је пратио и параметре оксидативног статуса у можданим структурама и указао на повећање липидне пероксидације и продукције  $\text{O}_2^{\cdot-}$ , уз смањење антиоксидативних ензима после акутне и субакутне примене ХПЗ, чиме је показао да у оштећењу мозга при акутном излагању ХПЗ у значајној мери учествује повећано стварање РВК и РВА. Међутим, примена АГМ са ХПЗ довела је до повећања активности ензимских антиоксиданата у испитиваним можданим регионима и утицала на смањење липидне пероксидације, чиме је спречила развој оксидативног стреса. Ови резултати указују на директну улогу АГМ у протекцији ћелијске мембране, са аспекта спречавања њеног оксидативног оштећења. Комбинована примена ХПЗ са АГМ смањује ниво TBARS и стварање  $\text{O}_2^{\cdot-}$ , док истовремено повећава активност антиоксидативних ензима, што значи да АГМ спречава оксидативно оштећење повећањем АОС одбране, у коју су укључене ензимске и неензимске компоненте. Добијени резултати потврђују да АГМ побољшава укупни АОС статус у можданом ткиву пацова. У истраживању је показана повећана имунореактивност глија ћелија, у смислу повећања броја GFAP позитивних ћелија и интензитета имунохистохемијске реакције на можданим пресецима пацова након акутне

примене ХПЗ, као и да су највеће разлике у степену експресије овог протеина у кори предњег мозга најизраженије у ХПЗ+АГМ групи животиња 48h после акутног третмана.

Овако презентовани подаци представљају оригиналну студију која се бави разјашњењем механизма токсичног дејства антипсихотика ХПЗ, и указују на могућност терапијске примене неуромодулатора АГМ у акутном и субакутном тровању овим леком. Претраживањем доступних литературних података није пронађена студија која разматра улогу АГМ у терапији ХПЗ.

## **5. Објављени радови који чине део тезе**

Кандидат има два рада из области докторске дисертације који су прихваћени за штампу из категорије М23:

1. Dejanovic B, Stevanovic I, Ninkovic M, Stojanovic I, Vukovic-Dejanovic V. Protective effect of agmatine in acute chlorpromazine hepatotoxicity in rats. *Acta Vet Brno* 2014; 83(4): 305-312.
2. Dejanovic B, Vukovic-Dejanovic V, Stevanovic I, Stojanovic I, Mandic Gajic G, Dilber S. Oxidative stress induced by chlorpromazine in patients treated and acutely poisoned with the drug. *Vojnosanit Pregl* 2015; *in press*

## **6. Закључно мишљење и предлог**

Докторска теза мајора мр сц. фарм. Братислава Дејановића из ВМЦ Карабурма, под називом: "ПРОТЕКТИВНО ДЕЈСТВО АГМАТИНА ОД ТОКСИЧНИХ ЕФЕКТА ИЗАЗВАНИХ ХЛОРПРОМАЗИНОМ КОД ПАЦОВА" представља оригиналан, актуелан рад, који је добро дефинисан, научно утемељен и садржи све елементе научног пројекта. Истраживање у овој студији је спроведено систематично, студиозно и целовито. Кандидат је показао свеобухватно и детаљно познавање проблематике коју је изабрао за своје изучавање. Чланови комисије сагласни су у закључку да докторска теза мр сц. фарм. Братислава Дејановића испуњава све предвиђене критеријуме које академска пракса захтева и представља значајан и оригинални допринос у разјашњењу механизма токсичног дејства антипсихотика хлорпромазина, као и потенцијалне заштитне примене неуромодулатора агматина код експерименталних животиња. Резултати студије су показали да хлорпромазин индукује оксидативни стрес активирањем реактивних врста кисеоника, што је довело до оштећења ткива, која су спречена давањем агматина. Потенцијално протективно дејство агматина у овом експерименталном моделу, као и очекивана способност да коригује промене показатеља оксидативног стреса, изазване хлорпромазином, би били доказ његовог потенцијалног значаја у комбинованом терапијском приступу у третману токсичних ефеката овог антипсихотика.

Комисија једногласно предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, с обзиром да су испуњени сви законски услови за јавну одбрану докторске тезе да извештај прихвати и одобри јавну



одбрану докторске дисертације под насловом: "ПРОТЕКТИВНО ДЕЈСТВО АГМАТИНА  
ОД ТОКСИЧНИХ ЕФЕКТА ИЗАЗВАНИХ ХЛОРПРОМАЗИНОМ КОД ПАЦОВА".

У Београду, дана 30.03.2015. године

Виши научни сарадник, др сц. мед. Ивана Стевановић

---

Проф. др сц. мед. Милица Нинковић

---

Проф. др сц. мед. Ивана Стојановић

---

Проф. др сц. мед. Гордана Мандић Гајић

---

Научни сарадник, др сц. мед. Светлана Трифуновић

---