

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 7. 03. 2016. godine imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

"ANALIZA ANTIOKSIDATIVNOG STATUSA KOD BOLESNIKA SA UNIPOLARNIM I BIPOLARNIM AFEKTIVNIM POREMEĆAJEM"

kandidata dr Maje M. Lačković zaposlene na Klinici za psihijatriju Kliničkog centra Srbije u Beogradu, kao lekar specijalista iz psihijatrije. Mentor teze je prof. Dr Aleksandar Damjanović, a komentor prof. dr Nataša Petronijević.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Akademik prof. dr Dušica Lečić Toševski, Institut za mentalno zdravlje, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, SANU
2. Prof. dr Tatjana Simić, Institut za medicinsku i kliničku biohemiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Slavica Đukić Dejanović, Klinika za psihijatrijske bolesti "Dr Laza Lazarević", Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Maje M. Lačković napisana je na 100 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, ispitanici i metodologija istraživanja, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 15 grafikona i 29 tabela. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji i biografiju kandidata.

U **uvodu** su definisani poremećaji raspoloženja, kao veoma česta i značajna grupa psihijatrijskih oboljenja. Istaknuta je razlika između bipolarnog afektivnog poremećaja i unipolarne depresije. Detaljno je opisana klinička slika manične, hipomanične i depresivne epizode. Istaknuti su savremeni klasifikacioni sistemi koji se koriste u psihijatriji i principi dijagnostike bipolarnog poremećaja i depresije. Navedena su dosadašnja saznanja o etiologiji poremećaja raspoloženja, odnosno uloga pojedinih neurotransmiterskih sistema u patogenezi ove grupe poremećaja.

Prikazana su aktuelna saznanja o slobodnim radikalima i antioksidativnoj zaštiti. Opisani su najvažniji kiseonični i azotni slobodni radikali, uključujući superoksidni anjon, vodonik peroksid, hidroksil radikal i azot-monoksid i istaknuti su mehanizmi njihovog nastanka. Takođe, opisani su najvažniji antioksidativni mehanizmi sa naglaskom razlike između enzimskih i ne-enzimskih antioksidanasa. Istaknuta je značajna uloga koji imaju različiti izoenzimi superoksid dizmutaze, katalaze, glutation peroksidaze i glutation reduktaze. Detaljno je opisana njihova funkcija uklanjanja slobodnih radikala. Dodatno, opisane su najznačajnije promene koje nastaju usled dejstva slobodnih radikala na biomolekule, uključujući DNK, lipide i proteine. Detaljno je predstavljen proces lipidne peroksidacije i uloga koju ovaj proces ima u toku oksidativnog stresa. Navedeni su i opisani glavni biomarkeri oksidativnog stresa koji se mogu koristiti za procenu oksidativnog stresa u toku različitih oboljenja. Istaknuta je posebna osetljivost centralnog nervnog sistema prema oksidativnom stresu i navedeni su razlozi za to.

Ciljevi rada su precizno definisani. Ciljevi doktorske teze bili su 1. Utvrđivanje postojanja oksidativnog stresa kod obolelih od bipolarnog poremećaja i unipolarne depresije u akutnoj fazi i fazi remisije određivanjem: stepena lipidne peroksidacije, kvantifikacijom malondialdehida (MDA) i 8-izoprostana u serumu, pokazatelja oksidativnog oštećenja DNK merenjem 8-hidroksi-2'-deoksiguanozina (8-OHdG) u serumu, aktivnosti antioksidativnih enzima: superoksid dizmutaze (SOD), katalaze (CAT), glutation peroksidaze (GPX) i glutation reduktaze (GR) u serumu. 2. Poređenje parametara oksidativnog stresa u serumu obolelih od bipolarnog poremećaja i unipolarne depresije sa potencijalnim uspostavljanjem diferencijacije između ova dva oboljenja.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da studija obuhvatila 32 pacijenta obolela od bipolarnog afektivnog poremećaja i 32 pacijenata obolelih od unipolarne depresije, koji su tokom akutne depresivne epizode hospitalizovani na Klinici za psihijatriju Kliničkog Centra Srbije. Biohemjska istraživanja su rađena na Institutu za medicinsku i kliničku biohemiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Pojedinačno su navedene sve procedure i tehnike određivanja aktivnosti ispitivanih enzima. Za procenu težine i kvaliteta psihijatrijskih simptoma i njihove objektivne procene korišćeni su instrumenti kliničke procene, odnosno relevantne skale kliničke procene i detaljno je opisana svaka korićena skala. U istraživanju su korišćene sledeće skale: skala za opšti klinički utisak (Clinical Global Impression – CGI), Hamiltonova skala za procenu depresivnosti (Hamilton Depression Rating Scale – HAMD) i Jangova skala za procenu manije (Young Manic Rating Scale – YMRS. Opisane su korišćene metode statističke obrade dobijenih podataka podataka.

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

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

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

Literatura koja je korišćena u ovoj doktorskoj disertaciji sadrži spisak od 247 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da kod obolelih od unipolarne depresije i bipolarnog afektivnog poremećaja postoje slične promene u parametrima oksidativnog stresa u serumu, uključujući biomarkere oksidativnog oštećenja lipida (8-izoprostani i malondialdehid) i DNK (8-hidroksi-2'-deoksiguanozina) i aktivnost antioksidativnih enzima: superoksid dizmutaze, katalaze, glutathion peroksidaze i glutathion reduktaze. Promene u parametrima oksidativnog stresa su prisutne u akutnoj fazi, odnosno tokom depresivne epizode, kao i nakon nastupanja remisije u obe grupe ispitanika i nije pronađena statistički značajna razlika u ova dva vremena merenja.

Zapažene je razlika u promeni aktivnosti enzima glutathion reduktaze, čije su vrednosti bile više u serumu obolelih od bipolarnog poremećaja u akutnoj fazi u odnosu na obolele od depresije u akutnoj fazi, kao i u fazi remisije u odnosu na obolele od depresije u fazi remisije.

Dalje, rezultati su pokazali da je vrednost ostalih parametara oksidativnog stresa ista u obe grupe obolelih u akutnoj fazi, kao i u fazi remisije.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Istraživanja ove doktorske disertacije i njeni rezultati ukazuju na slične promene biomarkera oksidativnog oštećenja i parametre antioksidativnog statusa u serumu kod obolelih od bipolarnog afektivnog poremećaja i unipolarne depresije. Ovakvi rezultati ukazuju na sličan obrazac oksidativnog oštećenje, kao i antioksidativne zaštite u oba oboljenja, odnosno cele grupe poremećaja raspoloženja. Dodatno, promene u parametrima su stabilne i nakon postizanja remisije. Rezultati ove doktorske disertacije su pokazali porast aktivnosti glutathion reduktaze kod obolelih od bipolarnog poremećaja u odnosu na obolele od depresije.

Prethodno objavljenja istraživanja su potvrdila postojanje oksidativnog stresa kod obolelih od unipolarne depresije ili bipolarnog afektivnog poremećaja. Dokazi za to su smanjenjem antioksidansa, poput vitamina E i C, glutathiona i koenzima Q10 i antioksidativnih enzima, poput GPx u serumu obolelih (Maes i sar., 2000). Neki drugi enzimskih antioksidansi

pokazuju značajnije razlike u rezultatima u različitim studijama, pre svega SOD (Andreazza i sar., 2009), što se može objasniti drugačijim biološkim materijalom, odnosno uzorcima koji su korišteni, metodama određivanja ili karakteristikama samih pacijenata. Ovo istraživanje pokazuje da tri najvažnija antioksidativna enzima imaju istu aktivnost u serumu obolelih i od unipolarne depresije i bipolarnog afektivnog poremećaja, i to kako u akutnoj fazi, tako i u fazi remisije.

Ovo istraživanje je takođe pokazalo da ne postoji razlika u biomarkerima oksidativnog oštećenja lipida i DNK među unipolarne i bipolarne depresije. Ozcan i sar. (2004) su merili MDA kod obolelih od poremećaja raspoloženja i takođe pronašli više koncentracije MDA kod svih pacijenata. U nedavnoj meta-analizi, Black i sar. (2014) potvrdili su više koncentracije 8-izoprostana kod obolelih od depresije, bez obzira na tip depresije, korišćenu vrstu biološkog uzorka ili laboratorijsku metodu. Slično je i sa 8-hidroksi-2'-deoksiguanozinom, markerom DNK oštećenja.

Aktuelna istraživanja potenciraju povezanost oksidativnog stresa i inflamacije. Jedan od primera kako smanjenje antioksidativne zaštite povećava nivo inflamacije u toku depresije su rezultati do kojih su došli Haddad i sar. (2000). Ova grupa autora je pokazala da je transkripcija proinflamatornih citokina IL-1b, IL-6 i TNFa regulisana redoks stanjem ćelije i da deplecija nivoa GSH u ćeliji dovodi do povećane transkripcije navedenih citokina. Ovo istraživanje je ostavilo prostor za neka buduća u kojima bi se parametri oksidativnog stresa kombinovani sa pokazateljima inflamacije u cilju boljeg razumevanja kompleksne etiopatogeneze poremećaja raspoloženja.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Lačković M, Rovčanin B, Pantović M, Ivković M, Petronijević N, Damjanović A. Association of oxidative stress with the pathophysiology of depression and bipolar disorder. Arch. Biol. Sci., Belgrade 2013;65(1):369-373.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija pod nazivom "ANALIZA ANTIOKSIDATIVNOG STATUSA KOD BOLESNIKA SA UNIPOLARNIM I BIPOLARNIM AFEKTIVNIM

POREMEĆAJEM" dr Maje M. Lačković predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uloge oksidativnog stresa i antioksidativnih zaštitnih mehanizama u patogenezi unipolarne depresije i bipolarnog afektivnog poremećaja. Ovim istraživanjem rasvetljeni su izvesni aspekti promena biomarkera oksidativnog stresa i antioksidanasa u fazama remisije i egzacerbacije oba oboljenja. Dokazan je sličan obrazac promene kod oba oboljenja u toku depresivne epizode i nakon postizanja remisije. Rezultati ove doktorske disertacije bi mogli da pomognu u razumevanju uloge redoks regulacije kod poremećaja rapoloženja.

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 Maje M. Lačković i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 10. 04. 2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Dušica Lečić Toševski

Prof. dr Tatjana Simić

Prof. dr Slavica Đukić Dejanović

Mentor:

Prof. dr Aleksandar Damjanović

Komentor:

Prof. dr Nataša Petronijević
