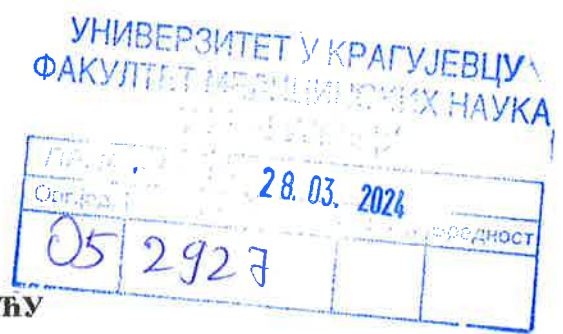


ОБРАЗАЦ 6



НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и
ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 19.2.2024. године (број одлуке: IV-03-90/21) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Утицај IL-33/ST2 сигналног пута и галектина-3 на клиничке карактеристике пацијената са шизофренијом у ремисији”, кандидата Славице С. Минић Јанићијевић, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука, за коју је именован ментор Милица М. Боровчанин, ванредни професор за ужу научну област Психијатрија.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ
О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
Утицај IL-33/ST2 сигналног пута и галектина-3 на клиничке карактеристике пацијената са шизофренијом у ремисији
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Ова докторска дисертација је написана на 85 страница, садржи 18 фигура, 18 табела и 258 библиографских јединица. Подељена је у 7 поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе студије, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. У Уводу су детаљно описани концепт шизофреније, актуелни класификациони системи, етиопатогенеза болести уз посебан осврт на неуроинфламацију и могућу улогу алармина који су предмет истраживања, а затим представљене и имунометаболичке и кардиоваскуларне специфичности пацијената са шизофренијом и механизам дејства антипсихотика. На овај начин су фундирани Циљеви и хипотезе студије. Главни циљ је био да се испита утицај сигналног пута интерлеукина-33 и супресора туморогенезе 2 (IL-33/ST2) и галектина-3 (Gal-3) на клиничке карактеристике пацијената са шизофренијом у ремисији, и то прво поређењем серумских концентрација измерених у групи пацијената са оним у здравих испитаника. Такође, да се испита и могућа повезаност ових алармина са цитокинима који репрезентују различите типове имунског одговора, као и са клиничким скоровима психијатријских скала процене и вредностима биомаркера кардиометаболичког ризика у групи пацијената са шизофренијом у ремисији, на

основу чега су и постављене хипотезе студије. У поглављу Материјал и методе исцрпно је представљена методологија ове клиничко-експерименталне студије пресека, тако да је истраживање могуће поновити. Студија је одобрена од надлежног Етичког одбора, а сваки испитаник је дао писану сагласност за учешће пре започињања било које студијске процедуре. Истраживање је спроведено у Психијатријској дневној болници Клинике за психијатрију и Служби за трансфузију, Универзитетског клиничког центра Крагујевац и у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Група испитаника су пацијенти са схизофренијом у ремисији, на тромесечној стабилној терапији дугоделујуће инјекционе форме атипичног антипсихотика рисперидона или палиперидона, и контролна група здравих добровољаца, а обе формиране према претходно дефинисаној снази узорка и уз поштовање свих укључујућих и без испуњених искључујућих критеријума. На дан планиране апликације лека су измерени витални параметри, учињена су соматска мерења и узоркована је крв за лабораторијске анализе и одређивање серумских концентрација цитокина комерцијалним тестом (енгл. *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* – ELISA). Упитником су прикупљени социодемографски подаци и психијатријска процена је учињена интервјуом и Скалом за процену позитивног и негативног синдрома схизофреније, Монреалском проценом когниције, Фагерстром тестом зависности од никотина, Симпсон-Ангусовом скалом процене нежељених екстрапирамидних дејстава и Скалом за процену здравственог стања и квалитета живота. Резултати истраживања су дидактички јасно приказани и истакнута је статистички значајно виша вредност Gal-3 у групи пацијената са схизофренијом у ремисији. Утврђене су и позитивне корелације IL-33 са проинфламаторним цитокинима IL-6, IL-23, фактором некрозе тумора-алфа (енгл. *Tumor Necrosis Factor-alpha* – TNF- α) и IL-1 β , sST2 са TNF- α и IL-1 β , Gal-3 са IL-23, TNF- α и sST2, као и значајна повезаност IL-33 и sST2 са клиничким симптомима схизофреније, IL-33 са когницијом и sST2 са биомаркерима кардиометаболичког ризика у групи пацијената. У поглављу Дискусија су детаљно анализирани добијени резултати и компарирани са подацима из литературе. Литература је темељно одабрана, из различитих подручја од значаја за овај интердисциплинарно осмишљен приступ етиопатогенези схизофреније, и све референце наведене су на адекватан начин. У делу Закључак су потврђене хипотезе студије и формулисани одговарајући закључци.

1.3.Опис предмета истраживања (до 500 карактера):

Предмет истраживања ове докторске дисертације су молекули алармина, IL-33, ST2 и Gal-3, изучавање могућности њиховог специфичног деловања у схизофренији, у контексту повезаности са клиничком презентацијом симптома схизофреније, имунометаболичким и кардиоваскуларним специфичностима ових пацијената и оствареног утицаја антипсихотика.

IL-33 је мултифункционални цитокин, члан фамилије IL-1, који има улогу у отпочињању, регулацији и одржавању запаљења. IL-33 је лиганд за рецепторски комплекс два протеина, па везујући се за ST2 остварује адекватну конформацију за контакт са помажућим протеином за IL-1 рецептор. ST2 је члан IL-1 рецепторске фамилије и има две главне изоформе: трансмембранску и солубилну форму (енгл. *soluble ST2* – sST2), која се везује директно за IL-33 и игра улогу рецептора „мамца“, који је компетитиван са мембранском формом. IL-33 има двоструку функцију и може да има проинфламаторно или антиинфламаторно дејство у централном нервном систему, као и протуморске и антитуморске ефекте, вероватно у зависности од примарних циљних ћелија, нивоа експресије IL-33/ST2, ћелијског контекста и цитокинског миљеа. IL-33 може да поспешује неуроинфламацију и услови когнитивни пад. Повишени серумски нивои IL-33 измерени су у акутизацији схизофреније и погоршању депресије, указујући на могуће укључење овог алармина у фазе погоршања и стабилизације менталних поремећаја. Gal-3 је јединствени члан фамилије животињских лектина, са афинитетом за β -галактозиде. Gal-3, који је једини представник типа химера, садржи два структурно специфична и повезана домена: карбохидратни домен и N-терминални домен. Gal-3

се налази у различитим врстама ћелија и ткива, а описане су и његове различите функције, као што су промоција миграције ћелија, улога у пролиферацији, диференцијацији, преживљавању, адхезији, апоптози, некроптози и имунском одговору. Показано је да су Gal-3-дефицијентни мишеви резистентни на исхемијске повреде, нарочито у хипокампусу и стријатуму, па је претпоставка да Gal-3 може играти улогу и у когнитивном функционисању. Gal-3 је такође проучаван код психијатријских поремећаја, па је у хиперкинетичком поремећају указано на снижену експресију Gal-3, а недостатак Gal-3 показује јасан анксиогени ефекат у анималном моделу. Досадашњи резултати студија мерења серумских концентрација Gal-3 у схизофренији су супротстављени.

У овој докторској дисертацији је посебна пажња посвећена улози алармина у неуроинфламацији, али и системској инфламацији, са јасном намером да се сагледају њихове интеракције и стекне увид у шири контекст њихове укључености у цитокинске мреже. Селектован је хомогени узорак, те је изучавана група пацијената у истој, стабилној фази менталног поремећаја, што је усмерило и даље разматрање ових алармина као потенцицијално корисних биомаркера, обележја болести. Проблеми и изазови очувања когнитивних потенцијала разматрани су кроз могуће корелације серумских концентрација ових алармина са скоровима процене когнитивних функција. Претходно је указано на значај ових биомаркера у етиопатогенези кардиоваскуларних и имунометаболичких поремећаја, па је у овој дисертацији предмет био и испитивање њихове повезаности са параметрима који одражавају соматско стање пацијената са схизофренијом. Бројне варијабле су укључене у анализу, посебно од значаја за стил живота и навике ових пацијената. Разматрано је и да ли примењена терапија атипичних антипсихотика можда модификује и имунски одговор ових пацијената.

Предмет истраживања је јасно омеђен, иако је комплексан и сагледан из различитих визура.

1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:

Анализом докторске дисертације утврђено је да су полазне хипотезе ове докторске дисертације већим делом испуњене.

Испуњена је хипотеза да не постоји статистички значајна разлика у вредностима серумских концентрација IL-33 и sST2 у групи пацијената са схизофренијом у ремисији и контролној групи здравих.

Испуњена је хипотеза да су вредности серумских концентрација Gal-3 у групи пацијената са схизофренијом у ремисији статистички значајно више у односу на контролну групу здравих.

Испуњена је хипотеза да постоји позитивна корелација серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са проинфламацијским цитокинима, и то: IL-33 са IL-6, IL-23, TNF- α и IL-1 β , затим sST2 са TNF- α и IL-1 β , и Gal-3 са IL-23, TNF- α и sST2.

Испуњена је хипотеза да постоји позитивна корелација серумских концентрација IL-33, sST2 и Gal-3 са скоровима клиничких скала процене, и то: IL-33 са скоровима позитивних и општих симптома и когнитивним функционисањем, sST2 са скоровима позитивних и негативних симптома схизофреније. Показана је негативна корелација sST2 са скором Фагерстром скале у стабилизацији схизофреније. Није било корелација између серумског нивоа Gal-3 са скоровима примењених клиничких скала процене.

Није утврђена значајна корелација серумског IL-33 и Gal-3 са мереним биомаркерима кардиометаболичког ризика. Показано је да постоји негативна корелација концентрације серумског sST2 и нивоа холестерола и липопротеина мале густине. Испуњена је хипотеза да постоји позитивна корелација серумског sST2 са нивоом калцијума и креатин киназом миокарда.

1.5. Анализа примењених метода истраживања:

У овој докторској дисертацији су детаљно и јасно описане примењене методе истраживања, тако да је испуњен важан критеријум репродукцибилности. За клиничко истраживање су од посебне важности етички аспекти, што је у овој дисертацији испоштовано добијањем одобрења надлежног Етичког одбора, уз пажњу да се ни једна студијска процедура на спроведе пре него је пацијент о свему информисан и да је дао и писану сагласност за учешће у истраживању. Студијски узорак је израчунат коришћењем статистичког програма *G* power* 3.1.9.2, на основу претходног истраживања сличног дизајна и селекција испитаника је вршена према јасним укључујућим и искључујућим критеријумима.

Свим пацијентима је приликом иницијалног сусрета у Психијатријској дневној болници измерена вредност крвног притиска и пулса, број респирација у минути, обим струка, телесна маса, висина и израчунат индекс телесне масе. Након тога, пацијентима су узети узорци крви ради одређивања серумских концентрација цитокина (IL-33, sST2, Gal-3, TNF- α , IL-4, IL-6, IL-17, IL-23, IL-1 β и TGF- β). Серумске концентрације свих цитокина су одређиване ELISA тестом, према утврђеном протоколу произвођача (*R&D Systems*, Minneapolis, MN, USA, DuoSet ELISA Development System). Лабораторијске анализе узорака крви су обављане стандардизованим методама, са високим степеном тачности и прецизности: крвна слика са леукоцитарном формулом, калцемија, ниво триглицерида и холестерола, индекс атеросклерозе, утврђени фактор ризика, гликемија, параметар запаљења С-реактивни протеин, параметри функције јетре (аланин аминотрансфераза и аспартат аминотрансфераза), срчане функције (креатин киназа и изоформа креатин киназа миокарда) и лактат дехидрогеназа, наште, у периоду од 8–10 часова ујутру и непосредно пре примене дугоделујуће инјекционе форме.

Пацијенти Психијатријске дневне болнице су након вађења крви били подвргнути клиничко-психијатријској процени. Детаљним разговором у виду интервјуа (ауто и хетероanamнеза) прикупљени су социодемографски подаци о полу (мушки или женски), старости, пребивалишту (град или село), стручној спреми (основна школа, средња школа, основне струковне студије или факултет), запослењу (незапосленост, запосленост или остварена пензија), брачном стању (ожењен или удата, неожењен или неудата, разведен или разведена, или удовац или удовица), потомству (има или нема, број деце), броју претходних хоспитализација и хередитету (има или нема), главним тегобама, садашњој болести, личној и породичној анамнези и психичком статусу.

Затим је учињена процена валидираним психијатријским скалама. Скалом за процену позитивног и негативног синдрома схизофреније је извршена процена тежине психотичног поремећаја, оцењивањем одсуства или озбиљности позитивних, негативних и општих психопатолошких симптома схизофреније, и то на скали од 1 (одсутно) до 7 (озбиљно), на укупно 30 ставки. Примењена је следећа градација скорирања: нормалан (< 48), гранично ментално болестан (опсег 48–60), благо болестан (61–78), умерено болестан (79–95), тешко болестан (96–118) и изузетно болестан (> 118), а процењена је и постигнута ремисија и когнитивни фактор.

Процена когниције је обављена Монреалском проценом когниције, укључујући домене пажње, концентрације, извршних функција, меморије, језика, визуелно-конструкционих способности, концептуализације, рачунања и оријентације. Максимални број поена је 30, а резултат мањи од 26 указује на когнитивни пад, где се скор од 18–25 нотира као благо, 10–17 као умерено и мање од 10 као тешко когнитивно оштећење.

Процена пушачких навика је учињена помоћу Фагерстром теста зависности од никотина, у опсегу од 0 до 10, са значајним одступањем у случају оцене 3 и више. Симпсон-ангусова скала процене екстрапирамидних нежељених дејстава примењене терапије подразумева да испитивач тражи од пацијента да обави 10 радњи, за специфичне симптоме ригидитета мишића, тремора, рефлекса и саливације, и оцењује одговоре на скали од 0 до 4 (нормално – озбиљно), па коначна

оцена < 3 указује да нема одступања, ≥ 6 на ниво поремећаја за који лечење треба да се преиспита, ≥ 12 захтева пажњу, ≥ 18 скоро сигурно захтева модификацију терапије. Процена здравственог стања и квалитета живота (енгл. *EuroQol-5D – EQ-5D*), са укљученом визуелно-аналогном скалом, је инструмент који процењује генерички квалитет живота, заснован на преференцама, са једним питањем за сваку од пет димензија које укључују покретљивост, бригу о себи, уобичајене активности, бол/нелагодност и анксиозност/депресију.

Подаци су анализирани статистичким програмом SPSS 23.0 (*IBM SPSS Statistics, Version 23.0*), коришћена је дескриптивна статистика, параметријске или непараметријске методе, корелације и мултиваријантна бинарна логистичка регресија. Статистичка значајност је одређена вредношћу $p < 0,05$.

1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Детаљном анализом докторске дисертације може се закључити да су испуњени циљеви истраживања.

Измерене су серумске концентрације алармина IL-33, sST2 и Gal-3, као и цитокина представника различитих типова имунског одговора TNF- α , IL-4, IL-6, IL-17, IL-23, IL-1 β и TGF- β , у групи пацијената са шизофренијом у ремисији и контролној групи здравих. Упоређене су измерене вредности ових биомаркера између група испитаника. Испитана је могућа повезаност серумских концентрација алармина IL-33, sST2 и Gal-3 и цитокина представника различитих типова имунског одговора. Испитивана је и веза ових алармина са клиничким скоровима скала процене, и то тежине психотичног поремећаја, когнитивног функционисања, нежељених екстрапирамидних ефеката антипсихотика, пушачких навика и квалитета живота. Испитивана је и веза ових алармина са вредностима биомаркера кардиометаболичког ризика у групи пацијената са шизофренијом у ремисији.

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Најзначајнији научни резултати докторске дисертације садржани су у следећим закључцима: 1) Серумска концентрација Gal-3 је повећана, TGF- β снижена, IL-33 и његовог солубилног рецептора без значајних одступања у фази стабилизације шизофреније; 2) Серумске концентрације IL-33, sST2 и Gal-3 су у позитивној корелацији са проинфламацијским цитокинима, а sST2 и Gal-3 у негативној корелацији са бројем леукоцита у фази стабилизације шизофреније; 3) Серумске концентрације IL-33 су у позитивној корелацији са скоровима позитивних и општих симптома и когнитивним функционисањем у фази стабилизације шизофреније; 4) Серумске концентрације sST2 су у позитивној корелацији са скоровима позитивних и негативних симптома и негативној корелацији са скором Фагерстром скале у стабилизацији шизофреније. Серумске концентрације sST2 су у позитивној корелацији са измереним нивоима срчаног ензима и калцијума, а у негативној корелацији са вредностима холестерола и липопротеина мале густине; 5) Утврђена је позитивна корелација серумских концентрација Gal-3 и дозе рисперидона.

Добијени резултати истраживања омогућавају боље разумевање улоге неуроинфламације у шизофренији и посебног значаја испитиваних алармина као могућих биомаркера ове болести, уз оригинални научни допринос. Ова дисертација представља искорак и пружа нова сазнања, као подстицај даљим истраживањима у овој области, са циљем да се укаже и на нове дијагностичке и терапијске могућности.

Резултати овог истраживања су објављени у часописима индексираним на SCI листи:

1. **Minic Janicijevic S**, Jovanovic IP, Gajovic NM, Jurisevic MM, Debnath M, Arsenijevic NN,

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Borovcanin MM. Galectin-3 mediated risk of inflammation in stable schizophrenia, with only possible secondary consequences for cognition. *World J Psychiatry*. 2022; 12 (9): 1183–1193. doi: 10.5498/wjp.v12.i9.1183. M22

2. Borovcanin MM, **Minic Janicijevic S**, Jovanovic IP, Gajovic NM, Jurisevic MM, Arsenijevic NN. Type 17 Immune Response Facilitates Progression of Inflammation and Correlates with Cognition in Stable Schizophrenia. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10 (11): 926. DOI: 10.3390/diagnostics10110926. M21 (део резултата садржан у докторској дисертацији)
3. Borovcanin MM, **Minic Janicijevic S**, Jovanovic I, Gajovic N, Arsenijevic N, Lukic ML. IL-33/ST2 pathway and galectin-3 as a new analytes in pathogenesis and cardiometabolic risk evaluation in psychosis. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 271. DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00271. M21 (део резултата садржан у докторској дисертацији)

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „*PubMed*“, „*Scopus*“, „*Medline*“, „*KoBSON*“, „*SCIndex*“, претраживањем кључних речи: „*schizophrenia*“, „*IL-33*“, „*sST2*“, „*Gal-3*“, „*cardiometabolic risk*“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа.

На основу ових података, Комисија констатује да докторска дисертација кандидаткиње др Славице С. Минић Јанићијевић, под називом „Утицај IL-33/ST2 сигналног пута и галектина-3 на клиничке карактеристике пацијената са схизофренијом у ремисији“ представља резултат оригиналног научног рада.

Извештај о плагијаризму је показао минималан степен преклапања и то узимајући у обзир навођења имена институција, афилијација, општих стручних назива и фраза.

1.9. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Схизофренија и данас представља један од најтежих психотичних, детериорантних поремећаја хроничног тока, са знатним утицајем на емоционални и друштвени живот пацијената, који карактерише сложена етиопатогенеза и патофизиологија. Допринос ове докторске дисертације је у домену неуроинфламације, пошто било да је она хронична или акутна, њена локализација и обим, као и њена повезаност са симптомима, нису до краја испитани у схизофренији. Ако је неуроинфламација заиста ранија патологија која може довести до неуродегенерације и ако може поуздано да се открије, онда се потенцијално може и превенирати, чинећи проучавање неуроинфламације у схизофренији важним и активним пољем истраживања.

Догма о мозгу, као имунски привилегованом органу, ревидирана је и интензиван је напор да се већ дуго познати налази имунопсихијатријских истраживања искористе у клиничкој пракси. Рефлексије дешавања у централном нервном систему свакако јесу и вредности концентрација биомаркера на периферији, у системској циркулацији, и обрнуто, утицаји на централни нервни систем са периферије су бројни. Недавно увођење термина имунопсихијатрија сугерише да наш мозак не интерагује искључиво са имунским системом и тако управља понашањем, већ да нашим понашањем и емоцијама управљају и периферни имунски механизми, а то доводи до новог приступа лечења психијатријских поремећаја, укључујући и имунски систем као циљно место, што је све разматрано у овој докторској дисертацији и даје јој посебан значај.

Оригинални научни допринос ове докторске дисертације је проучавање два сигнална пута урођене имуности у схизофренији, чији резултати су показали да је концентрација

алармина Gal-3 повећана у серуму пацијената са шизофренијом у ремисији и да он има улогу у стабилизацији ове болести. Иако је концентрација серумског IL-33 и његовог солубилног рецептора била неизмењена у овој фази болести, показана је значајна повезаност са позитивним симптомима шизофреније. Показано је да је IL-33 у спреси и са когнитивним функционисањем, док Gal-3 пре може да има индиректне имунометаболичке ефекте на когнитивне процесе у шизофренији. Показано је и да су IL-33/ST2 сигнални пут и Gal-3 у позитивној корелацији са проинфламаторним цитокинима, као и да је sST2 у корелацији са повећањем нивоа срчаног ензима и калцијума, а корелира и са смањењем нивоа холестерола, што се повезује са значајним кардиометаболичким ризиком у шизофренији.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

На основу анализе достављене документације, Комисија констатује да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом Докторских академских студија и одговарајућим општим актима Факултета и Универзитета.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Утицај IL-33/ST2 сигналног пута и галектина-3 на клиничке карактеристике пацијената са шизофренијом у ремисији”, кандидата Славице С. Минић Јанићијевић, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:

Иван Јовановић, редовни професор
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицина, Микробиологија и
имунологија/Онкологија

Председник комисије

Zvezdana Stojanovic
Звездана Стојановић, ванредни професор

Медицински факултет Војномедицинске
академије Универзитета одбране у Београду

Медицина, Психијатрија

Члан комисије

Katarina Vesic
Катарина Весић, доцент

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицина, Неурологија

Члан комисије