

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU FARMACEUTSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

KOMISIJI ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU – DOKTORSKE STUDIJE

Na osnovu člana 94. Statuta Farmaceutskog fakulteta i predloga Komisije za poslediplomske studije, Nastavno-naučno veće Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, na sednici održanoj 29.12.2011. god., donelo je odluku o imenovanju Komisije za ocenu ispunjenosti uslova kandidata dipl. farm. Bojane Vidović i naučne zasnovanosti teme doktorske disertacije pod naslovom:

Uticaj suplementacije alfa- liponskom kiselinom na nutritivni status, oksidativni stres i antioksidativnu zaštitu obolelih od shizofrenije

Komisija u sastavu:

1. Dr sc. Brižita Đorđević (mentor), docent, Univerzitet u Beogradu- Farmaceutski fakultet
2. Dr sc. Srđan Milovanović (mentor), docent, Univerzitet u Beogradu- Medicinski fakultet
3. Dr sc. Slavica Spasić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu- Farmaceutski fakultet
4. Dr sc. Ivanka Miletić, profesor *emeritus*, Univerzitet u Beogradu- Farmaceutski fakultet
5. Dr sc. Katarina Ilić, docent, Univerzitet u Beogradu- Farmaceutski fakultet

na osnovu analize priložene dokumentacije podnosi sledeći

IZVEŠTAJ

A. Biografija kandidata

Bojana Vidović rođena je 16.01.1980. godine u Doboju, Bosna i Hercegovina. Farmaceutski fakultet u Beogradu upisala je školske 1998/1999. godine i diplomirala 2005. godine sa prosečnom ocenom 8,81 i ocenom 10 na diplomskom ispitu. Po završetku fakulteta, obavila je pripravnički staž i položila stručni ispit za farmaceute.

Magistarske poslediplomske studije iz Bromatologije upisala je školske 2005/06., a od 2006. godine pohađa doktorske studije iz istog predmeta. Od 2010. godine upisana je na specijalističke studije iz Sanitarne hemije na Farmaceutskom fakultetu.

Od aprila 2005. godine Bojana Vidović je zaposlena kao saradnik na Katedri za bromatologiju, a 2007. godine izabrana je u zvanje asistenta za užu naučnu oblast Hemija hrane i dijetetskih proizvoda.

U periodu od 2007-2010. godine učestvovala je kao saradnik na projektima tehnološkog razvoja, finansiranim od strane Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj RS, pod nazivima: "Primena visokih temperatura u proizvodnji tvrdih sireva sa ciljem većeg iskorišćenja proteina mleka u odnosu na tradicionalan način izrade sa dodatkom lekovitog i aromatičnog bilja" (TR-20045) i "Unapređenje sistema upravljanja bezbednošću u procesima proizvodnje tradicionalnih proizvoda od mesa sa ostvarenom zaštitom geografskog porekla" (TR-20121), a od 2011. godine angažovana je na dva projekta integralnih i interdisciplinarnih istraživanja, koje finansira Ministarstvo prosvete i nauke RS:

1. Unapređenje i razvoj higijenskih i tehnoloških postupaka u proizvodnji namirnica životinjskog porekla u cilju dobijanja kvalitetnih i bezbednih proizvoda konkurentnih na svetskom tržištu (III-46009)
2. Razvoj i primena novih i tradicionalnih tehnologija u proizvodnji konkurentnih prehrambenih proizvoda sa dodatkom vrednošću za evropsko i svetsko tržište-Stvorimo bogatstvo iz bogatstva Srbije (III-46001)

Koautor je »Praktikuma iz bromatologije« i publikacije »Dijetetski suplementi na tržištu Srbije«.

Bojana Vidović je član Sekcije za sanitarnu hemiju Saveza farmaceutskih udruženja Srbije i Društva za ishranu Srbije.

B. Spisak objavljenih naučnih radova i saopštenja

Radovi saopšteni na međunarodnim naučnim skupovima i štampani u izvodu u knjizi izvoda ili u posebnom broju naučnog časopisa:

1. **Vidović B**, Đorđević B, Bulat Z. Trace elements level in patients with atypical antipsychotic therapy. Fifth Congress of Pharmacy of Macedonia with International Participation, Ohrid, Makedonija, 21-25.09.2011. Macedonian Pharmaceutical Bulletin 2011, 57 (Supplement): S150.
2. Šobajić S, Đorđević B, **Vidović B**, Ružić P. Sources of supplementary vitamins and minerals in Serbian nutrition. 19th International Congress of Nutrition, Bangkok, October 4-9, 2009, Annals of Nutrition & Metabolism: 380.
3. Šobajić S, Stanković I, **Vidović B**. Dietary Supplements on Serbian Health Products Market. 1st European Food Congress, Ljubljana, Slovenija, November 4-9, 2008, Book of abstracts O08.5
4. Konić -Ristić A, **Vidović B**, Šobajić S, Stanković I, Đorđević B. Prevalence rates and trends on underweight, normal weight and overweight/obesity among pharmacy student population in Serbia. 10th European Nutrition Conference, Paris, July 10-13, 2007. Annals of Nutrition & Metabolism, 2007; 51 (suppl 1): 302.

Rad u tematskom zborniku nacionalnog značaja

1. Đorđević B, Miljević Č, **Vidović B**. Značaj optimalne ishrane u promociji zdravlja žena, u monografiji Zdravlje žena u Srbiji-promocija zdravlja, prevencija bolesti i terapija, Farmaceutski fakultet, Beograd, 2009

Radovi u časopisima nacionalnog značaja

1. Cvetanović S, Nikolić D, Đorđević B, Miletić I, Stanković I, **Vidović B**. Ispitivanje belih sireva u salamuri sa teritorije pirotskog okruga. Prehrambena industrija, Mleko i mlečni proizvodi 2008; 19 (1-2): 88-91.
2. **Vidović B**, Bejatović B, Šobajić S, Kovačević N, Živković V. Analiza kvaliteta nekoliko vrsta biljnih čajeva sa tržišta. Hrana i ishrana 2008; 48: 52-56.
3. Miletić I, Stanković I, Đorđević B, Radusinović-Cerović A, **Vidović B**, Slavković J. Uticaj probiotika na mineralni sastav sireva tipa kvark, Prehrambena industrija, Mleko i mlečni proizvodi 2006; 17: 10-13.

Radovi saopšteni na skupovima nacionalnog značaja štampani u celini

1. Miletić I, **Vidović B**, Đermanović M. Hrana i dijetetski suplementi u tretmanu infekcija izazvanih kandidom, Bilten RS: X simpozijum farmaceuta i biohemičara Republike Srpske, Teslić, oktobar 16-19, 2008, 51-55
2. Šobajić S, Đorđević B, **Vidović B**. Interakcije najčešće korišćenih suplemenata sa lekovima i sastojcima hrane, X međunarodni kongres preventivne medicine Srbije, Vrnjačka Banja, 18-21. jun 2008
3. Đorđević B, Ristić-Konić A, **Vidović B**. Kalcijum kao najzastupljenija mineralna materija u organizmu, Zbornik radova Hrana i lekovi, 2007, 15-19.

Radovi saopšteni na skupovima nacionalnog značaja štampani u izvodu u knjizi izvoda ili u posebnom broju naučnog časopisa:

1. Stanković I, **Vidović B**, Šobajić S, Đorđević B, Đuričić I, Milanović M, Janković S. Određivanje glutena u hrani za odojčad i malu decu. Treći kongres o dijetetskim suplementima sa međunarodnim učešćem, Beograd, 25-25.novembar 2011. Knjiga apstrakata str. 62-63.
2. **Vidović B**, Stanković I, Tomić T, Hadžiabdić M, Vasiljević N, Miletić I. Određivanje sadržaja glutena u dijetetskim suplementima na tržištu Srbije. Treći kongres o dijetetskim suplementima sa međunarodnim učešćem, Beograd, 25-25.novembar 2011. Knjiga apstrakata str. 147-148.
3. **Vidović B**, Đorđević B, Kotur-Stevuljević J, Stefanović A, Miljević Č, Lečić-Toševski D. Parametri oksidativnog stresa i antioksidativne zaštite kod pacijenata sa shizofrenijom. V kongres farmaceuta sa međunarodnim učešćem, Beograd, 13.10.-17.10. 2010. Arhiv za farmaciju 2010; 5: 1140-1141.
4. **Vidović B**, Đorđević B, Miljević Č, Lečić-Toševski D, Milašinović N, Miletić I. Status uhranjenosti i komponente metaboličkog sindroma u pacijenata na terapiji atipičnim antipsihoticima. V kongres farmaceuta sa međunarodnim učešćem, Beograd, 13.10.-17.10. 2010. Arhiv za farmaciju 2010; 5: 1212-1213.
5. Miljević Č, Đorđević B, **Vidović B**. Suplementacija u cilju promocije mentalnog zdravlja. Drugi kongres o dijetetskim suplementima, Beograd, decembar 10-12, 2009. Knjiga apstrakata str 27-29.
6. Šimbovski N, Đorđević B, **Vidović B**. Učestalost korišćenja dijetetskih suplemenata sa proteinima i aminokiselinama u ishrani sportista. Drugi kongres o dijetetskim suplementima, Beograd, decembar 10-12, 2009. Knjiga apstrakata str 153-155.
7. Đorđević B, Šobajić S, Đuričić I, **Vidović B**. Uticaj termičkog tretmana na mineralne materije svinjskog mesa. 11.Kongres o ishrani, Beograd, oktobar 15-18, 2008. Izvodi radova str 207-208.
8. **Vidović B**, Šobajić S, Đorđević B. Sastav masnih kiselina i sadržaj holesterola u tri vrste kokošjih jaja. 11.Kongres o ishrani, Beograd, oktobar 15-18, 2008. Izvodi radova str. 198-199.
9. Miletić I, Đorđević B, **Vidović B**. Specific interactions of certain drugs, vitamins and minerals. XII Serbian Congress of Pharmacology, Palić, maj 09-12. 2007. Book of Abstracts p13.

10. Mićanović J, Marinković N, Mladenović M, Matović I, Ristović D, **Vidović B**. Zastupljenost voća, voćnih sokova i mlečnih proizvoda u ishrani stanovnika Beograda. Prvi kongres o dijetetskim suplementima, Beograd, mart 15-17, 2007. Knjiga apstrakata str. 139-140.
11. Miletić I, Đorđević B, **Vidović B**, Jasić M. Anketiranje dijetetskih suplemenata na bazi vitamina i minerala koji se nalaze u našim apotekama. Prvi kongres o dijetetskim suplementima, Beograd, mart 15-17, 2007. Knjiga apstrakata str. 144 -145.
12. Tasić Lj, Đorđević B, **Vidović B**, Tanasković K. Dijetetski suplementi namenjeni gojaznim osobama-informisanost pacijenata i farmaceuta. Prvi kongres o dijetetskim suplementima, Beograd, mart 15-17, 2007. Knjiga apstrakata str. 146 -147.
13. **Vidović B**, Bejatović B, Šobajić S, Kovačević N. Kvalitet najčešće korišćenih biljnih čajeva u Srbiji. IV kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd, 28. novembar-2. decembar 2006. Arhiv za farmaciju 2006; 56 (4): 570-571.
14. Miletić I, Đorđević B, Slavković J, **Vidović B**, Tasić M. Određivanje sadržaja beta- karotena iz zelenog lisnatog povrća i iz dijetetskih suplemenata. IV kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd, 28. novembar-2. decembar 2006. Arhiv za farmaciju 2006; 56 (4): 572-573.
15. Đorđević B, Radusinović-Cerović A, **Vidović B**, Slavković J. Hemijski sastav kvark sireva. Simpozijum Mleko i proizvodi od mleka, Tara, maj 21-25, 2006. Zbornik radova str. 69-70.

C. Obrazloženje teme doktorske disertacije

1. Naučna oblast

Hemija hrane i dijetetskih proizvoda

2. Predmet naučnog istraživanja

Predmet naučnog istraživanja je utvrđivanje efekata suplementacije alfa-liponskom kiselinom kod obolelih od shizofrenije, i poređenje u odnosu na efekte suplementacije alfa-liponskom kiselinom kod zdravih ispitanika a na osnovu određivanja nivoa markera oksidativnog stresa i aktivnosti antioksidativnog zaštitnog sistema. Takođe, predmet istraživanja je i utvrđivanje *in vivo* antioksidativnih mehanizama alfa-liponske kiseline.

3. Naučna zasnovanost predložene teme doktorske disertacije

Shizofrenija je duševna bolest nejasne etiologije i kompleksne patogeneze. Pacijenti oboleli od shizofrenije imaju kraći životni vek u odnosu na opštu populaciju, kao i veći rizik za razvoj somatskih komorbiditetnih bolesti, u prvom redu diabetes melitusa tip 2 i kardiovaskularnih bolesti (KVB) [1,2]. Ta činjenica se, prema

podacima iz literature, objašnjava faktorima vezanim za samu bolest, genetskim faktorima, životnim navikama (neadekvatna ishrana, sedentarni način života, pušenje) kao i neželjenim dejstvima antipsihotičnih lekova [3,4]. Osim tradicionalnih faktora rizika za razvoj KVB kao što su hipertenzija, dislipidemija, gojaznost, pušenje, u poslednje vreme se intenzivno istražuje i uticaj novih faktora kao što su oksidativni stres, inflamacija, povećana koncentracija homocisteina i dr.

Oksidativni stres predstavlja poremećaj ravnoteže oksidoredukcionih procesa u organizmu koji nastaje zbog prekomerenog stvaranja slobodnih kiseonikovih radikala (engl. *reactive oxygen species*-ROS) koje ćelijski homeostatski mehanizmi nisu u stanju da neutrališu. Kao takav, oksidativni stres ima ulogu u patogenezi mnogih bolesti [5]. Rezultati brojnih studija ukazuju da kod shizofrenih pacijenata postoji povećana produkcija ROS i smanjena efikasnost antioksidativnog zaštitnog sistema [6-8]. To ide u prilog hipotezi da oksidativni stres predstavlja značajan etiološki faktor u progresiji shizofrenije, kao i komorbiditeta ove bolesti.

Tokom oksidativnog stresa dolazi do produkcije velike količine ROS: superoksidni anjon radikal ($O_2^{\bullet-}$), vodonik peroksid (H_2O_2), hidroksil radikal (OH^{\bullet}) koje uz smanjenu antioksidativnu zaštitu, dovode do oštećenja ćelija uzrokovanih peroksidacijom fosfolipida ćelijskih membrana, naročito esterifikovanih esencijalnih masnih kiselina (EMK), proteina, nukleinskih kiselina i ugljenih hidrata. Pretpostavljeni mehanizmi povećane produkcije ROS kod obolelih od shizofrenije uključuju: autooksidaciju dopamina, abnormalnosti na nivou respiratornog lanca u mitohondrijama, kao i prooksidativno delovanje pojedinih antipsihotičnih lekova [9].

Enzimske komponente antioksidativnog zaštitnog sistema: superoksid - dismutaza, katalaza, glutation-peroksidaza i glutation-reduktaza predstavljaju prvu liniju odbrane ćelije od oksidativnog stresa. Neke od neenzimskih antioksidanasa organizam sam sintetise (bilirubin, mokraćna kiselina, kreatinin, koenzim Q), dok se većina unosi u organizam putem hrane (cink, selen, vitamin E, vitamin C, β -karoten, flavonoidi i jedinjenja fenola) [10].

Rezultati dosadašnjih studija u vezi sa antioksidativnim zaštitnim sistemom kod osoba sa shizofrenijom su veoma različiti. Pretpostavlja se, da je ovo posledica razlika u biološkom materijalu korišćenom za određivanje parametara antioksidativne zaštite, zatim razlika u stadijumu i simptomima bolesti, genetskim faktorima, terapiji kao i životnim navikama ovih pacijenata [6,9]. Na oksidativni stres promotivno

deluju pušenje, alkohol, unos visoko kalorične hrane i smanjen unos voća i povrća, kao najznačajnijih izvora dijetarnih antioksidanasa [11-13].

Alfa-liponska kiselina se sintetise u organizmu i kao kofaktor mitohondrijalnih α -keto dehidrogenaza ima značajnu ulogu u energetsom metabolizmu. Najznačajniji dijetarni izvori alfa-liponske kiseline su: crveno meso, iznutrice, kao i namirnice biljnog porekla kao što su spanać, brokoli, krompir, šargarepa i dr [14]. Uobičajene dnevne suplementirane količine alfa-liponske kiseline iznose od 200-600 mg [15].

Slobodna alfa-liponska kiselina, nevezana za enzime, i dihidroliponska kiselina (aktivan metabolit alfa-liponske kiseline) imaju antioksidativno delovanje koje prema rezultatima *in vitro* studija ostvaruju na različite načine: direktno reagujući sa ROS, heliranjem jona metala kao i regenerisanjem endogenih antioksidanasa (vitamini C i E, glutation). Takođe, istraživanja ukazuju da alfa-liponska kiselina svoje delovanje u organizmu ostvaruje regulacijom signalnih puteva [16]. Inhibicijom nuklearnog transkripcionog faktora κB (NF- κB), alfa-liponska kiselina sprečava ekspresiju mnogih citokina i ćelijskih adhezionih molekula uključenih u stvaranje inicijalnih aterosklerotskih lezija, što predstavlja pretpostavljeni mehanizam njenog antiinflamatornog delovanja [17]. Takođe prema rezultatima novijih istraživanja, smatra se da alfa-liponska kiselina svoje antioksidativno delovanje *in vivo* ostvaruje indirektno, indukcijom nuklearnog NrF-2, koji predstavlja glavni transkripcioni faktor za sintezu endogenih antioksidanasa, kao što je glutation [18]. .

Novija istraživanja ukazuju i na potencijalno povoljne efekte suplementacije alfa-liponskom kiselinom u redukciji prekomerne telesne mase [19,20], kao i korekciji lipidnog statusa i regulaciji nivoa glukoze [21,22].

Rezultati brojnih kliničkih studija ukazuju na povoljne efekte suplementacije alfa-liponskom kiselinom u tretmanu dijabetesa, komplikacija dijabetesa, neurodegenerativnih bolesti [14,23]. Malo je podataka o uticaju suplementacije alfa-liponskom kiselinom kod pacijenata sa shizofrenijom [24].

Na osnovu rezultata dosadašnjih istraživanja u vezi sa delovanjem alfa-liponske kiseline, od značaja je utvrditi da li suplementacija alfa-liponskom kiselinom može imati povoljan efekat na izraženi oksidativni stres u shizofreniji, odnosno da li može uticati povoljno na nutritivni status i umanjiti faktore rizika za razvoj somatskih komorbiditeta ove bolesti.

4. Cilj istraživanja

Na osnovu prethodno navedenih činjenica postavljeni su sledeći ciljevi predložene doktorske disertacije :

- Utvrditi da li postoji razlika u markerima oksidativnog stresa i antioksidativne zaštite između pacijenata sa shizofrenijom i zdravih ispitanika uparenih po godinama i polu.
- Ispitati uticaj nutritivnog statusa na oksidativno-stresni status kod pacijenata sa shizofrenijom.
- Ispitati uticaj suplementacije alfa-liponskom kiselinom u periodu od 3 meseca na markere oksidativnog stresa i antioksidativne zaštite kod pacijenata sa shizofrenijom, kao i kod zdravih ispitanika.
- Utvrditi da li postoji razlika u efektima suplementacije alfa-liponske kiseline između pacijenata sa shizofrenijom i zdravih ispitanika, odnosno da li je moguće suplementacijom alfa-liponskom kiselinom uticati na nutritivni i oksidativno-stresni status kod pacijenata sa shizofrenijom.
- Ispitati mehanizme delovanja alfa-liponske kiseline u organizmu.

5. Metodologija naučnog istraživanja:

Istraživanje će obuhvatiti 40 pacijenata, oba pola, sa dijagnozom shizofrenije prema MKB-10 kriterijumima, u stabilnoj fazi bolesti i na terapiji antipsihoticima, i 40 zdravih dobrovoljaca, kao kontrolnu grupu.

U ispitivanju će učestvovati osobe koje ne piju: lekove za snižavanje koncentracije lipidnih parametara, oralne kontraceptive, hormonsku supstitucionu terapiju, kao ni dijetetske suplemente najmanje dve nedelje pre i tokom trajanja studije.

Pacijenti će biti regrutovani iz baze bolničkih i vanbolničkih pacijenata Klinike za psihijatriju, Kliničkog centra Srbije, Beograd.

Svi ispitanici će prethodno biti detaljno obavešteni o proceduri studije kao i mogućnosti povlačenja iz studije u svakom trenutku.

Dijetarna intervencija će se zasnivati na suplementaciji alfa-liponskom kiselinom tokom perioda od 12 nedelja. Ispitanici će dobijati kapsule sa 500 mg alfa-liponske kiseline jednom dnevno.

Praćenje psihičkog stanja ispitivane grupe pacijenata će se vršiti putem Kratke psihijatrijske skale [25] kao i Skale kliničkog utiska [26].

Procena nutritivnog statusa ispitanika vršiće se na osnovu određivanja antropometrijskih i biohemijskih parametara, kao i procenom dijetarnog unosa pojedinih nutrijenata vođenjem trodnevnog dnevnika ishrane.

Pre suplementacije, prvi uzorak krvi će biti uzet ujutru između 8 i 9 sati, 10 sati posle poslednjeg obroka. Istog dana biće izvršena i antropometrijska određivanja, merenje krvnog pritiska i psihijatrijsko ispitivanje. Isti raspored uzimanja uzoraka biće ponovljen posle 6 i posle 12 nedelja suplementacije.

Kod ispitanika od antropometrijskih karakteristika meriće se telesna masa, telesna visina, obim struka i obim kukova, kao i procenat masnog tkiva, pre suplementacije, nakon 6 i nakon 12 nedelja. Indeks telesne mase (ITM) izračunaće se kao količnik težine i kvadrata visine (kg/m^2). Kao parametar za procenu abdominalne gojaznosti kod ispitanika izračunavaće se odnos obima struka i obima kuka. Ispitanicima će takođe biti meren krvni pritisak.

Od biohemijskih parametara određivaće se koncentracija glukoze, fruktozamina, parametri lipidnog statusa (koncentracija ukupnog holesterola, triglicerida, HDL holesterola, LDL holesterola, apolipoproteina A1 i apolipoproteina B), urea, kreatinin, albumin, ukupni proteini, aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), gama-glutamilttransferaza (GGT), mokraćna kiselina (UA) i C-reaktivni protein (CRP).

Od parametara oksidativnog stresa određivaće se nivo superoksid anjon radikala ($\text{O}_2^{\cdot-}$), koncentracija tiobarbiturna kiselina reagujućih supstanci (TBKRS) i koncentracija uznapredovalih produkata oksidacije proteina (engl. AOPP-advanced oxidation protein products). Za merenje nivoa $\text{O}_2^{\cdot-}$ koristiće se metoda po Auclair-u i Voisin-u, koja je optimizovana u laboratoriji Katedre za Medicinsku Biohemiju, Farmaceutskog fakulteta [27,28]. Koncentracija TBKRS odrediće se spektrofotometrijski, modifikovanom metodom po Girrotti-ju [29]. Nivo AOPP određivaće se spektrofotometrijski na 340 nm i izražavati kao hloramin-T-ekvivalenti ($\mu\text{mol} \times \text{L}^{-1}$) [30].

Od parametara antioksidativne zaštite, određivaće se aktivnosti enzima superoksid -dizmutaze (SOD), koncentracije ukupnih sulfhidrilnih grupa (SH grupe) i glutathiona. Aktivnost SOD-a u plazmi određivaće se modifikovanim metodom Misra i Fridovich [31]. Koncentracija ukupnih SH grupa u plazmi određivaće se korišćenjem 0.2 mmol/L 5,5'-ditiobis (2-nitrobenzojeva kiselina) (DTNB) metodom koju je opisao Ellmann [32].

Pored toga, određivaće se totalni oksidativni status (TOS), odnosno koncentracije ukupnih činioca oksidativnog oštećenja u krvi, kao i totalni antioksidativni status (TAS), koji podrazumeva različite antioksidativne molekule u krvi (vitamin C, bilirubin, mokraćnu kiselinu, glutathion i proteine, odnosno njihove SH grupe). TOS će se određivati spektrofotometrijskom metodom sa o-dianizidinom [33], a TAS spektrofotometrijskom metodom sa ABTS-om kao hromogenom [34]. Ispitivanjem PAB-a (prooksidativno-antioksidativnog balansa) istovremeno meri će se opterećenost prooksidansima i kapacitet antioksidanasa određenog organizma, a time i meriti postojeća ravnoteža između njih. Za izvođenje PAB testa biće korišćena metoda Hamidi-Alamdaria i saradnika [35].

Za određivanje aktivnosti enzima PON1 kao i fenotipova ovog enzima koristiće se metode Richter-a i Furlong-a koje su modifikovane u laboratoriji Katedre za Medicinsku biohemiju [36,37].

Određivanje mikroelemenata vršiće se primenom atomske apsorpcione spektrofotometrije (AAS).

Statistička obrada podataka vršiće se upotrebom MedCalc softvera i to primenom: ANOVA repeated measures, Studentovog t-testa, Chi-kvadrat testa, korelacione analize, logističke regresione analize i analizom "receiver operating curve" (ROC-krivih).

Uzimanje uzoraka krvi, antropometrijska određivanja i psihijatrijsko ispitivanje će biti obavljeno u prostorijama Klinike za psihijatriju, Kliničkog centra Srbije. Biohemijske i laboratorijske analize uzoraka krvi biće obavljene u Katedri za biohemiju i Katedri za bromatologiju Farmaceutskog fakulteta u Beogradu.

Literatura

1. Newcomer WJ. Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: A review of recent evidence. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68(Suppl1): 20-27.
2. Lambert T, Velakoulis D, Pantelis C. Medical comorbidity in schizophrenia. *MJA* 2003; 178: S67–S70.
3. Wildgust HJ, Beary M. Are there modifiable risk factors which will reduce the excess mortality in schizophrenia? *Journal of Psychopharmacology* 2010; 24(11) Supplement 4: 37–50.
4. Kilbourne Am, Brar JS, Drayer RA, Xiangyan X, Post EP. Cardiovascular disease and metabolic risk factors in male patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and Bipolar Disorder. *Psychosomatics* 2007; 48:412–417.
5. Deaton CM, Marlin DJ. Exercise-Associated Oxidative Stress. *Clinical Techniques in Equine Practice* 2003; 2: 278-291.
6. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications 2008; 11: 851-876.
7. Yhang M, Zhao ZM, He L, et al. A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Science China Life Sciences* 2010; 53: 112-124.
8. Adibhatla RM, Hatcher JF. Lipid oxidation and peroxidation in CNS health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling* 2010; 12(1):125-69.
9. Boskovic M, Vovk T, Kores Plesnikar B, Grabnar I. Oxidative Stress in Schizophrenia. *Current Neuropharmacology* 2011; 9: 301-312.
10. Đukić M. Oksidativni stres-slobodni radikali, prooksidansi i antioksidansi, Monografija. Mono i manjana, Beograd, 2008
11. McCreadie R. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2003; 183: 534-539.
12. Amani R. Is dietary pattern of schizophrenia patients different from healthy subjects? *BMC Psychiatry* 2007;7: 15.
13. Connolly M, Kelly C. Lifestyle and physical health in schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment* 2005; 11: 125–132.
14. Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochimica et Biophysica Acta: General Subjects* 2009; 1790:1149–1160.
15. Huk-Kolega H, Skibska B, Kleniewska P, Piechota A, Michalski Ł, Goraca A. Role of lipoic acid in health and disease. *Pol Merkur Lekarski* 2011; 31(183):183-5.

16. Packer L, Cadenas E. Lipoic acid: energy metabolism and redox regulation of transcription and cell signaling. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 2011; 48 (1): 26–32.
17. Ying Z, Kherada N, Farrar B, Kampfrath T, Chung Y, Simonetti O, Deiuliis J, Desikan R et al. Lipoic acid effects on established atherosclerosis. *Life Sciences* 2010; 86(3-4): 95–102.
18. Petersen SK, Moreau RF, Smith EJ, Hagen TM. Is alpha-lipoic acid a scavenger of reactive oxygen species in vivo? Evidence for its initiation of stress signaling pathways that promote endogenous antioxidant capacity. *IUBMB Life*. 2008; 60(6):362-7.
19. Kim MS, Park JY, Namkoong C et al. Anti-obesity effects of α -lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine* 2004; 10: 727-733.
20. Koh EH, Lee WJ, Lee SA, et al. Effects of alpha-lipoic acid on body weight in obese subjects. *American Journal of Medicine* 2011; 124(1): 85.e1-8.
21. Zhang YY, Han PP, Wu NN et al. Amelioration of lipid abnormalities by alpha-lipoic acid through antioxidative and anti-inflammatory effects. *Obesity* 2011; 19(8):1647-53.
22. Singh U, Jialal I. Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutrition Reviews* 2008; 66(11): 646-57.
23. Wollin DS, Jones P. Lipoic Acid and Cardiovascular Disease. *The Journal of Nutrition* 2003; 133(11): 3327-3330.
24. Eosu MD; Park, Dong-Wha MD; Choi, Song-Hee MA; Kim, Jae-Jin MD, PhD; Cho, Hyun-Sang MD. A preliminary investigation of [alpha]-lipoic acid treatment of antipsychotic drug-induced weight gain in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2008; 28(2): 138-146.
25. Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports* 1962; 10: 799-812.
26. Guy, 1976 W. Guy, Editor, *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Clinical Global Impressions*, National Institute of Mental Health, Rockville, MD (1976) revised.
27. Auclair C, Voisin E. Nitroblue tetrazolium reduction. In: Greenwald RA (ed) *CRC Handbook of Methods for Oxygen Radical Research*. Boca Raton FL: CRC Press; 1985. p. 123 – 132
28. Kotur-Stevuljević J, Memon L, Stefanović A, Spasić S, Spasojević-Kalimanovska V, Bogavac-Stanojević N, Kalimanovska-Oštrić D, Jelić-Ivanović Z, Žunić G. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. *Clinical Biochemistry* 2007; 40: 181-187.

29. Girotti MJ, Khan N, McLellan BA. Early measurement of systemic lipid peroxidation products in plasma of major blunt trauma patients. *Journal of Trauma* 1991; 31: 32 – 35.
30. Selmeçi L, Seres L, Antal M, Lukács J, Regöly-Mérei A, Acsády G. Advanced oxidation protein products (AOPP) for monitoring oxidative stress in critically ill patients: a simple, fast and inexpensive automated technique. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2005; 43: 294 – 297.
31. Misra HP, Fridovich I. Chemistry and metabolism of substances of low molecular weight: The role of superoxide anion in the Autoxidation of Epinephrine and a Simple Assay for Superoxide Dismutase. *Journal of Biological Chemistry* 1972; 247: 3170-3175.
32. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1952; 82: 70-77.
33. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry* 2005; 38:1103–11.
34. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry* 2004; 37:12– 119.
35. Alamdari DH, Paletas K, Pegiou T, Sarigianni M, Befani C, Koliakos G. A novel assay for the evaluation of the prooxidant–antioxidant balance, before and after antioxidant vitamin administration in type II diabetes patients. *Clinical Biochemistry* 2007; 40: 248–254.
36. Richter RJ, Furlong CE. Determination of paraoxonase (PON1) status requires more than genotyping. *Pharmacogenetics* 1999; 9(6): 745-753.
37. Kotur-Stevuljević J, Spasić S, Stefanović A, Zeljković A, Stanojević-Bogavac A, Kalimanovska-Oštrić D, Spasojević-Kalimanovska D, Jelić-Ivanović Z. Paraoxonase-1 (PON1) activity, but not PON1_{Q192R} phenotype, is a predictor of coronary artery disease in a middle-aged Serbian population. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2006; 44(10): 1106-1113.

7. Očekivani rezultati

U skladu sa prethodno objavljenim studijama u vezi sa oksidativnim stresom kod obolelih od shizofrenije, očekuju se povećani parametri oksidativnog stresa, kao i oslabljena antioksidativna zaštita kod pacijenata sa shizofrenijom u odnosu na kontrolnu grupu. Takođe, očekuje se da će suplementacija alfa-liponskom kiselinom imati povoljan efekat na izraženi oksidativni stres u shizofreniji. Smatra se da će primena alfa-liponske kiseline dovesti do smanjenja parametara oksidativnog stresa i oksidativnog oštećenja biomolekula, kao i do unapređenja antioksidativnih mehanizama zaštite. Takođe, očekuje se i korekcija pojedinih parametara nutritivnog statusa.

Naučni značaj predložene doktorske disertacije ogleda se u činjenici da je ovo jedna od malobrojnih studija koja ispituje uticaj antioksidanasa na oksidativno-stresni status kod osoba sa shizofrenijom. Smatra se da će dobijeni rezultati doprineti ispitivanju mogućnosti primene alfa-liponske kiseline u zaštiti i smanjenju rizika od komorbiditeta osoba sa shizofrenijom.

Takođe, naučnom značaju predložene doktorske disertacije doprinosi i istraživanje uticaja i opravdanosti suplementacije alfa-liponskom kiselinom kod zdravih osoba.

D. ZAKLJUČAK

Na osnovu analize priložene dokumentacije i uvida u dosadašnji rad kandidata, Komisija je zaključila da dipl. farm. Bojana Vidović ispunjava sve uslove da pristupi izradi doktorske disertacije.

Kandidat je koristio relevantnu literaturu, dobro ovladao postojećim saznanjima o predmetu istraživanja i metodama koje se primenjuju u ispitivanju parametara oksidativno-stresnog statusa. Predlog plana i predložene metode su odgovarajuće, savremene i omogućavaju realizaciju postavljenih naučnih ciljeva doktorske disertacije.

Imajući u vidu sve izneto, predlažemo Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati mišljenje Komisije i kandidatu, dipl. farm. Bojani Vidović odobri izradu doktorske disertacije pod **izmenjenim naslovom:**

„Uticaj suplementacije alfa-liponskom kiselinom na parametre oksidativnog stresa i antioksidativne zaštite kod obolelih od shizofrenije“

Članovi komisije:

Dr sc. Brižita Đorđević (mentor), docent
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

Dr sc. Srđan Milovanović (mentor), docent
Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet

Dr sc. Slavica Spasić, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

Dr sc. Ivanka Miletić, profesor *emeritus*
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

Dr sc. Katarina Ilić, docent
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

Beograd, 25.01.2012.

