

02.07.2021

06 6389

УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Образец Д4

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ**

Презиме, име једног родитеља и име	Иванов Ђорђе Емилија
Датум и место рођења	05.05.1963, Битола

Основне студије

Универзитет	Св. Кирил и Методиј, Скопље
Факултет	Медицински факултет
Студијски програм	Медицина
Звање	Доктор медицине
Година уписа	1981.
Година завршетка	1988.
Просечна оцена	7,86

Мастер студије, магистарске студије

Универзитет	Св. Кирил и Методиј, Скопље
Факултет	Медицински факултет
Студијски програм	
Звање	Примаријус, Мр. Др. Специјалиста анестезије, реанимације и интензивног лечења
Година уписа	2000.
Година завршетка	2015.
Просечна оцена	10

Научна област	Анестезиологија
Наслов завршног рада	Компаративна студија о спиналној и општој анестезији приликом елективног царског реза у клиничкој болници у Битољу

Докторске студије

Универзитет	Универзитет у Нишу
Факултет	Медицински факултет
Студијски програм	Медицинске науке
Година уписа	2015/2016
Остварен број ЕСПБ бодова	
Просечна оцена	

НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације	Утицај полиморфизма CYP2B6, GABRE и ABCB1 гена на фармакодинамику пропофола током опште анестезије код абдоминалних хистеректомија
Име и презиме ментора, звање	Ивана Будић, проф. др
Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације	НСВ број 8/19-01-005/19-033 у Нишу, 25.10.2019. године

ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна	110
Број поглавља	9
Број слика (шема, графикона)	20
Број табела	35
Број прилога	2

ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације

Р. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице	Категорија
1	<p>Ivanov E, Sterjev Z, Budic I, Nojkov J, Karadzova D, Sivevski A, INFLUENCE OF POTENTIAL GENE POLYMORPHISMS ON PROPOFOL DOSAGE REGIMEN IN PATIENTS UNDERGOING ABDOMINAL HYSTERECTOMY, Balkan Journal of Medical Genetics (BJMG) 2020; 23(2): 1-8 DOI: 10.2478/bjmg-2020-0030 http://www.bjmg.edu.mk/record.asp?recordid=868</p> <p>Интериндивидуална варијабилност реакције на лек је прилично честа и зависи од клиничких, социјалних и генетских фактора, као и од животне средине. Пропофол (2,6-<i>diisopropylphenol</i>) је најчешћи интравенски анестетик који се користи у савременој медицини. Претпоставља се да појединачне разлике у структури гена [полиморфизам појединачних нуклеотида (<i>SNPs</i>)] који кодирају ензиме који учествују у метаболизму, гене који кодирају транспортере као и рецепторска места, могу бити одговорне за реакцију пацијената при примени пропофола. Циљ студије био је истраживање утицаја полиморфизама гена цитохрома <i>P450 CYP2B6 (rs3745274)</i>, гена рецептора гама аминокбутерне киселине типа А (<i>GABAA</i>) γ-1 подјединице <i>GABRA1 (rs2279020)</i> и гена за синтезу <i>ATP</i>-везујућег места под-породице <i>B 1 ABCB1 (rs1045642)</i> на фармакодинамику пропофола код особа женског пола које су подвргнуте абдоминалној хистеректомији. Овом студијом обухваћено је деведесет пацијенткиња старости 29–74 године, различитих националности. Присуство полиморфизама анализирано је коришћењем методе ланчаног умножавања ДНК праћеног анализом дужине рестрикционих фрагмената (<i>PCR-RFLP</i>) помоћу <i>TaqMan SNP</i> на <i>Stratagene MxPro 3005P</i> апарату. Расподела све три генетске варијанте била је унутар <i>Hardy-Weinberg</i> равнотеже. Није било значајне разлике ($p > 0,05$) у фреквенцијама алела полиморфних варијанти и дистрибуцији генотипа у односу на старост између пацијенткиња различитих етничких група. Студијом није утврђен статистички значајан утицај варијабли <i>CYP2B6 (c.516G>A)</i>, <i>GABRA1 (c.1059+15G>A)</i> и <i>ABCB1 (c.3435T>C)</i> на варијабилност клиничких параметара (дозе за индукцију у анестезију, време индукције, додатне дозе, време буђења након анестезије и нежељени ефекти пропофола). Међутим, уочени тренд могућег утицаја варијанти <i>CYP2B6 (c.516G>A)</i> и <i>GABRA1 (c.1059+15G>A)</i> представља добру основу за даља истраживања на већем броју испитаника. <i>Кратак опис садржине (до 100 речи)</i></p>	M23
2	<i>Кратак опис садржине (до 100 речи)</i>	
3	<i>Кратак опис садржине (до 100 речи)</i>	

НАПОМЕНА: уколико је кандидат објавио више од 3 рада, додати нове редове у овај део документа

ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.

ДА НЕ

На основу члана 40. Закона о високом образовању и на основу члана 22. став 2. и 3. Правилника о поступку припреме и условима за одбрану докторске дисертације дана 10.05.2021. године Научно стручно веће за медицинске науке Универзитета у Нишу донело је одлуку број 8/19-01-004/21-023 о именовану Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Емилије Иванов која је сачинила и потписала овај извештај.

ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

Мотив за ово истраживање је изражена интериндивидуална варијабилност у одговору на интравенски анестетик пропофол и трагање за могућим разлозима за ову појаву. У уводном делу разматрају се принципи на којима се заснова савремена општа анестезија и генетске основе метаболизма интравенског анестетика пропофола. Увод је концизно написан на 16 страна и садржи 9 подпоглавља.

Означена су четири циља научног истраживања ради утврђивања постојања утицаја полиморфизма *CYP2B6*, *GABRE* и *ABCB1* гена на фармакодинамику пропофола током опште анестезије код абдоминалних хистеректомија.

- a) утврђивање да ли и у којој мери генски профил има утицаја на дозирање пропофола код пацијенткиња код којих се врши абдоминална хистеректомија,
- b) утврђивање утицаја појединачног нуклеотидног полиморфизма (*SNP*) за *CYP2B6*, *GABRE* и *ABCB1* на варијације забележене у клиничком одговору на пропофол,
- c) анализирање и упоређивање пацијенткиња у односу на дозе примењеног пропофола,
- d) добијање информација које би користиле у будућем прилагођавању анестезије са индивидуалном ДНК пацијената.

Дизајн студије је јасно представљен при чему је у оквиру поглавља Материјал и метод рада прецизно описана генетска анализа.

Статистичка обрада података извршена је у софтверском статистичком програму *SPSS 21* за *Windows*.

Резултати на почетку дају опис испитиваних група и генотипску дистрибуцију, након чега се у три одвојена подпоглавља представља корелација испитиваних гена (*CYP2B6*, *GABRE* и *ABCB1*) са демографским и клиничким карактеристикама пацијенткиња. Резултати су прегледно представљени на 50 страна, поглавље садржи 35 табела и 20 графикана.

Дискусија је написана на 12 страна и конципирана тако да се, након уводног дела, кроз три одвојена подпоглавља разматра утицај полиморфизма *CYP2B6*, *GABRE* и *ABCB1* гена на варијације у дозирању пропофола и клиничком одговору пацијенткиња.

Закључак је формулисан кроз 15 тачака које изузетно прегледно одражавају одговор на постављене циљеве и завршава се крајњим закључком.

Ова дисертација је заснована на 104 литературна навода новијег датума, што указује на актуелност испитиване теме.

ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације (до 200 речи)

Докторска дисертација др Емилије Иванов представља оригиналан и самосталан научни рад у области медицинских наука из научне дисциплине Анестезиологија, са добро постављеним циљевима у складу са темом и уз примењену адекватну методологију, која је детаљно објашњена тако да се истраживање може поновити. Написана је јасним стилем, подаци су изнети прегледно и прецизно и обрађени адекватном статистичком анализом. Изведени закључци непосредно проистичу из добијених резултата истраживања и указују на могућност даљег проучавања у овој значајној области.

Укупна доза примењеног пропофола, доза пропофола по килограму телесне тежине, укупна доза одржавања, доза одржавања по килограму телесне тежине, време од почетка давања пропофола до увода у анестезију, време од прекида примене пропофола до буђења пацијенткиња као и виталне функције корелиране су са генским полиморфизмима CYP2B6 (c.516G>A), GABRA1 (c.1059+15G>A) и ABCB1 (c.3435T>C). Дозе примењеног пропофола одређиване су на основу праћења хемодинамских параметара и вредности ентропије. Такође је корелиран и утицај генских полиморфизама са индексом телесне масе (Body Mass Index, BMI) и старошћу пацијенткиња.

Овом студијом није уочена статистички значајна разлика у генским варијантама CYP2B6 (c.516G>A), GABRA1 (c.1059+15G>A) и ABCB1 (c.3435T>C) у погледу варијабилности клиничких параметара након примене пропофола током опште анестезије код абдоминалних хистеректомија међутим, уочени тренд могућег утицаја варијанти CYP2B6 (c.516G>A), GABRA1 (c.1059+15 G>A) и ABCB1 (c.3435T>C) на смањену потрошњу пропофола пружа базу за даља истраживања.

И поред тога што није узврћена статистички значајна разлика комисија сматра да су испуњени сви постављени циљеви из пријаве докторске дисертације, пре свега због тога што се ни у једном тренутку није одступило од претходно утврђеног плана истраживања.

Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације (до 200 речи)

Овом студијом је први пут у југоисточној Европи утврђивана фреквенца појединачног нуклеотидног полиморфизма (SNP) за CYP2B6, GABRE и ABCB1 ген у групи пацијенткиња код којих је изведена тотална интравенска анестезија пропофолом (TIVA). Такође је први пут утврђена фреквенца полиморфизама напред наведених гена у групи испитаница македонске и албанске националности.

Резултати добијени у наведеној дисертацији први су корак у изучавању утицаја генских полиморфизама на фармакодинамику анестетика на нашим просторима и послужиће као основа за даља истраживања у области персонализоване медицине.



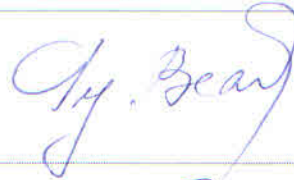


Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Вредност ове студије је у мултидисциплинарном приступу који је неминовност савремене науке и савремених истраживања. Овај научни рад је одраз великог залагања кандидата и великог труда који је кандидат уложио у формулисању циљева, прикупљању клиничког материјала, анализи и представљању добијених резултата. Генотипизација је извршена у лабораторији Центра за биомолекуларне фармацеутске анализе Фармацеутског факултета Универзитета у Скопљу а анализа добијених резултата настављена на Медицинском факултету у Нишу што је изузетно значајно у погледу успостављања даљих сарадње.

ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

Овом студијом је први пут у југоисточној Европи утврђивана фреквенца појединачног нуклеотидног полиморфизма (SNP) за *CYP2B6*, *GABRE* и *ABCB1* ген у групи пацијенткиња код којих је изведена тотална интравенска анестезија пропофолом (TIVA). Такође је први пут утврђена фреквенца полиморфизама напред наведених гена у групи испитаница македонске и албанске националности. Није уочена статистички значајна разлика у генским варијантама *CYP2B6* (c.516G>A), *GABRA1* (c.1059+15G>A) и *ABCB1* (c.3435T>C) у погледу варијабилности клиничких параметара након примене пропофола током опште анестезије код абдоминалних хистеректомија, међутим, уочени тренд могуће утицаја варијанти *CYP2B6* (c.516G>A), *GABRA1* (c.1059+15 G>A) и *ABCB1* (c.3435T>C) на смањену потрошњу пропофола указује да су неопходна фармакогенетска испитивања на већем броју гена у форми проспективних клиничких истраживања на великом броју пацијенткиња како би се утврдили корист и исплативост генотипизације у индивидуализацији терапије у анестезиологији.

Број одлуке ННВ о именовању Комисије **НСВ број 8/19-01-004/21-023**Датум именовања Комисије **10. 05. 2021. године**

Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	Проф. др Радмило Јанковић	председник	
	Медицина (Научна област)	Медицински факултет Универзитета у Нишу (Установа у којој је запослен)	
2.	Проф. др Ивана Будић	ментор, члан	
	Медицина (Научна област)	Медицински факултет Универзитета у Нишу (Установа у којој је запослен)	
3.	Проф. др Радмила Величковић Радовановић	члан	
	Медицина (Научна област)	Медицински факултет Универзитета у Нишу (Установа у којој је запослен)	
4.	Проф. др Татјана Јевтовић Стоименов	члан	
	Медицина (Научна област)	Медицински факултет Универзитета у Нишу (Установа у којој је запослен)	
5.	Проф. др Душица Симић	члан	
	Медицина (Научна област)	Медицински факултет Универзитета у Београду (Установа у којој је запослен)	

Датум и место:

31. 05. 2021. Ниш