

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат: **Србија - Универзитет у Нишу**
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У НИШУ

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног
 родитеља и име
 Датум и место рођења

Кундалић (Аца) Ана
 09.08.1988. Ниш

Потписанат **18.08.2023.**

Број	Б р о ј	Премаг	Програма
06	9578		

Основне студије

Универзитет: Универзитет у Нишу
 Факултет: Медицински факултет
 Студијски програм: Интегрисане академске студије фармације
 Звање: Магистар фармације
 Година уписа: 2007
 Година завршетка: 2012
 Просечна оцена: 9,29

Магистер студије, магистарске студије

Универзитет
 Факултет
 Студијски програм
 Звање
 Година уписа
 Година завршетка
 Просечна оцена
 Научна област
 Наслов завршног рада

Докторске студије

Универзитет: Универзитет у Нишу
 Факултет: Медицински факултет
 Студијски програм: Докторске академске студије – фармацеутске науке
 Година уписа: 2017
 Остварен број ЕСПБ бодова: 142
 Просечна оцена: 10,00

НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације: Фармакокинетичка испитивања микофенолне киселине код пацијената са пресађеним бубрегом
 Име и презиме ментора, звање: Александра Цатић-Ђорђевић, ванредни професор
 Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације: Тема је одобрена на основу одлуке Научно-стручног већа Универзитета у Нишу за медицинске науке број 8/19-01-004/19-020 од 03.07.2019. године

ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна: 162
 Број поглавља: 9
 Број слика (шема, графикона): 25
 Број табела: 23
 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>Spasić A, Catić-Đorđević A, Veličković-Radovanović R, Stefanović N, Džodić P, Cvetković T. Adverse effects of mycophenolic acid in renal transplant recipients: gender differences. <i>Int J Clin Pharm</i> 2019; 41(3):776-84. (ИФ2=1,616; ИФ5=2,054).</p> <p>Циљ овог рада је била процена нежељених ефеката на терапији микофенолном киселином (<i>MPA</i>) у односу на пол испитаника код пацијената са пресађеним бубрегом. Истраживање је обухватило 96 пацијената са пресађеним бубрегом, чији је имunosупресивни режим базиран на такролимусу или циклоспорину А, преднизону и микофенолат мофетилу или микофенолној киселини. Метода течне хроматографије високих перформанси у комбинацији са преципитацијом протеина је коришћена за одређивање концентрације <i>MPA</i> у плазми. Резултати овог истраживања су показали да пол примаоца бубрега може имати важну улогу у фармакокинетичком профилу микофенолне киселине, указујући да су жене имале више концентрације микофенолне киселине и израженије нежељене ефекте.</p>	M23
2	<p>Catić-Đorđević A, Stefanović N, Pavlović I, Pavlović D, Živanović S, Kundalić A, Veličković-Radovanović R, Mitić B. Utility of salivary mycophenolic acid concentration monitoring: Modeling and Monte Carlo validation approach. <i>Pharmacol Res Perspect</i> 2022; 10(6): e01034. (ИФ2=2,963; ИФ5=3,138).</p> <p>Циљ овог рада био је анализа повезаности укупне и слободне концентрације микофенолне киселине (<i>MPA</i>) у односу на ниво албумина (<i>ALB</i>), телесну масу, старост и процењену брзину гломеруларне филтрације код пацијената са пресађеним бубрегом. За корелацију између ових параметара примењена је метода најмањих квадрата. Узимајући у обзир добијену повезаност између концентрације <i>MPA</i> у саливи (<i>C_{sal}</i>) и <i>ALB</i>, даља анализа је била усмерена на утицај концентрације фармаколошки активне-невезане <i>MPA</i> на појаву и интензитет нежељених ефеката лека у односу на <i>ALB</i>. Нежељени ефекти су груписани према природи симптома и оцењени према претходно објављеном валидираном систему, одобреном за примену од стране аутора. Добијени резултати су показали статистички значајну разлику у естетском (<i>EST</i>) скору, при чему је виши <i>EST</i> скор био повезан са већом <i>C_{sal}</i> у групи са нижим нивоом албумина (145,41±219,02 насупрот 354,08±262,19; p=0,014).</p>	M23
3	<p>Catić-Đorđević A, Pavlović I, Spasić A, Stefanović N, Pavlović D, Damjanović I, Mitić B, Veličković-Radovanović R. Assessment of pharmacokinetic mycophenolic acid clearance models using Monte Carlo numerical analysis. <i>Xenobiotica</i> 2021; 51(4): 387-93. (ИФ2=1,908; ИФ5=1,917).</p> <p>Популационом фармакокинетичком анализом утврђено је да старост, дневна доза микофенолне киселине (<i>MPA</i>) и примена нифедипина у терапији пацијената са пресађеним бубрегом представљају значајне факторе варијабилности <i>MPA</i> клиренса (<i>CL/F</i>). За валидацију добијеног модела примењен је <i>Monte Carlo</i> (<i>MC</i>) симулациони приступ користећи моделе изабраних сличних студија. Посебна пажња посвећена је постојању разлика условљених присуством нифедипина у терапији трансплантираних пацијената. Сличан опсег очекиваних <i>CL/F</i> вредности потврђује поузданост добијеног модела.</p>	M23
4	<p>Veličković-Radovanović RM, Janković SM, Milovanović JR, Catić-Đorđević AK, Spasić AA, Stefanović NZ, Džodić PLJ, Šmelcerović AA, Cvetković TP. Variability of mycophenolic acid elimination in the renal transplant recipients – population pharmacokinetic approach. <i>Renal Failure</i> 2015; 37(4): 652-58. (ИФ2=0,875; ИФ5=0,936)</p> <p>У овом раду су приказани резултати популационе фармакокинетичке анализе микофенолне киселине (<i>MPA</i>) код пацијената са пресађеним бубрегом. Популациони фармакокинетички модел представљен је кроз математички израз клиренса <i>MPA</i> модификован утицајним факторима пацијената. Развој модела обухвата изражавање клиренса кроз низ једначина које представљају носиоце појединачних испитиваних фактора, а затим математичко моделовање са циљем идентификације значајних фактора. Финални популациони модел је показао да су старост пацијената, укупна дневна доза <i>MPA</i> и истовремена терапија нифедипином имали значајан утицај на клиренс <i>MPA</i>. Добијени модел може представљати основу индивидуалног приступа терапији <i>MPA</i> код осетљивих трансплантираних пацијената.</p>	M23
5	<p>Džodić P, Veličković-Radovanović R, Šmelcerović A, Catić-Đorđević A, Stefanović N, Spasić A, Ilić D, Živanović S, Ilijev I. Validation of HPLC method for the determination of mycophenolic acid in human plasma obtained from renal transplant recipients. <i>Acta Medica Medianae</i> 2016; 55(4): 28-36.</p> <p>У овом раду је приказан развој и валидација једноставне, брзе и осетљиве методе за високоефикасну течну хроматографију (<i>HPLC</i>) у циљу одређивања концентрације микофенолне киселине (<i>MPA</i>) у хуманој плазми. Метода укључује преципитацију протеина плазме, која је изведена применом 0,3% трифлуоросирћетне киселине у ацетонитрилу (в/в). <i>HPLC</i> метода је подвргнута валидацији: линеарност је потврђена у концентрационом опсегу 0,2-100 µg/mL за <i>MPA</i>, са вредношћу корелационог коефицијента од 0,9995; постигнута је задовољавајућа прецизност методе у току једног и у току више дана, са релативном стандардном девијацијом нижом од 8,64%; тачност методе је обухватала вредности у опсегу од 89,31% до 107,67% за <i>MPA</i>. Метода је успешно примењена у циљу квантитативне анализе <i>MPA</i> из узорка плазме пацијената са пресађеним бубрегом на политерапији.</p>	M51

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

Увидом у приложену документацију Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације констатовала је да магистар фармације Ана Кундалић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Нишу и Статутом Медицинског факултета Универзитета у Нишу за оцену и одбрану докторске дисертације под називом: „Фармакокинетичка испитивања микофенолне киселине код пацијената са пресађеним бубрегом“. Из области докторске дисертације публиковано је 5 радова – 4 рада категорије M23 (од којих је 1 ауторски) и 1 рад категорије M51.

ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

Докторска дисертација Ане Кундалић је изложена на 162 стране, А4 формата и подељена је на 9 поглавља: Увод, Општи део, Хипотезе, Циљеви истраживања, Пацијенти и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Садржај поглавља је организован у логичку целину. Дисертација је написана на српском језику у складу са Законом и прецизно је језички формулисана. Дисертација садржи 25 слика (4 у Уводу, 1 у Методама и 20 у Резултатима), 23 табеле (2 у Уводу и 21 у Резултатима) и 373 референце. Поред тога, садржи и списак скраћеница, 2 прилога, кратку биографију и изјаве аутора. Изглед дисертације у потпуности одговара Упутству за обликовање докторске дисертације Универзитета у Нишу.

Насловна страна, упоредна насловна страна, страна са информацијама о ментору и дисертацији на српском и енглеском језику израђене су у складу са датим упутством.

Резиме је написан на српском и енглеском језику и у потпуности одговара садржају докторске дисертације.

Тема докторске дисертације је прецизно дефинисана.

У уводном делу приказана су досадашња сазнања и теоријски осврт на проучавану проблематику.

Циљеви истраживања и хипотезе су усклађени са темом. Постављени су тако да могу да обезбеде одговоре на кључна питања у вези са предметом истраживања и омогуће конкретне закључке.

Примењена методологија истраживања је савремена, јасно и прецизно дефинисана. Јасне су границе и критеријуми за укључивање и искључивање пацијената из истраживања. Детаљно је објашњена припрема узорака, аналитичке методе за квантитативно одређивање микофенолне киселине (MPA) у плазми и саливи, популациона фармакокинетичка анализа, методе валидације, као и процена нежељених ефеката терапије. За анализу добијених резултата коришћене су адекватне статистичке методе.

Резултати истраживања приказани су табеларно и графички уз одговарајућа објашњења. Систематизовани су тако да прате постављене циљеве истраживања.

Дискусија је заснована на савременим принципима научно-истраживачког рада. Кандидат је, полазећи од јасних и значајних резултата свог истраживања дао њихово тумачење у поређењу са досадашњим сазнањима и резултатима другим истраживача.

Закључци који су проистекли из резултата ове студије су јасно дефинисани и дају конкретне одговоре на постављене циљеве истраживања.

Литература садржи 373 референце које су наведене по редоследу појављивања у тексту и обухвата савремена истраживања из области која је у овом раду проучавана.

ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

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

Докторанд Ана Кундалић је у пријави докторске дисертације поставила следеће циљеве:

- Развој аналитичке методе за квантитативну анализу MPA;
- Валидација методе за одређивање концентрације MPA у плазми пацијената са пресађеним бубрегом ради примене у фармакокинетичкој анализи;
- Популациона фармакокинетичка анализа MPA код пацијената на комбинованом имуносупресивном третману применом NONMEM® (енгл. *nonlinear mixed-effect modeling*) софтвера;
- Идентификација фактора који доприносе фармакокинетичкој интериндивидуалној варијабилности MPA. Фактори који ће бити разматрани укључују демографске карактеристике пацијената, биохемијске параметре за процену функције бубрега и јетре, ниво серумског албумина, утицај дозе лека, као и утицај комедикације – преднизона, калцинеуринског инхибитора, бисопролола, карведилола, нифедипина и омепразола;
- Провера валидности добијеног популационог модела MPA клиренса применом *Monte Carlo* симулације;
- Испитивање подношљивости MPA и идентификација фактора који утичу на интензитет нежељених ефеката код пацијената са пресађеним бубрегом;
- Формулисање математичке корелације између укупне и слободне концентрације MPA у односу на ниво албумина код пацијената са пресађеним бубрегом.

Анализом текста коначне верзије докторске дисертације, Комисија је потврдила да су сви циљеви остварени.

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

- Развијена је и валидирана нова *HPLC* метода за одређивање концентрације *MPA* у плазми пацијената. Широки опсег методе, висока осетљивост и брзина извођења омогућавају примену методе у клиничкој пракси. Метода се може користити за терапијско праћење лекова, као и за фармакокинетичке студије.
- Велики допринос овог истраживања огледа се у добијеној једначини популационог модела која даје основу за индивидуализацију терапије *MPA* код пацијената са присутним факторима варијабилности. Додатно, валидирани модел се може употребити и за одговарајуће симулације ради испитивања потенцијалних клиничких стања.
- Математичко моделовање у фармакокинетичкој анализи омогућава креирање оптималне фармакотерапије и смањење ризика од одбацивања пресађеног органа или појаве нежељених ефеката употребом података добијених током редовног биохемијског мониторинга.
- Главни допринос ове студије је доказана повезаност концентрације у саливи са испољеним нежељеним ефектима *MPA* код пацијената са пресађеним бубрегом.

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације је констатовала да је докторска дисертација резултат самосталног рада докторанда под стручним надзором ментора проф. др Александре Цатић-Ђорђевић.

ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

Комисија закључује следеће:

- Дисертација представља оригинални и самостални рад кандидата.
- Написана је у складу са пропозицијама Закона о високом образовању, Статута Универзитета у Нишу и Статута Медицинског факултета Универзитета у Нишу.
- Садржај дисертације одговара називу и у складу је са претходно датим образложењем теме.
- Резултати су значајни за научну заједницу о чему сведоче публиковани радови.

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације је једногласно закључила да докторанд Ана Кундалић испуњава све услове и подноси позитиван извештај на израђену докторску дисертацију под називом: „Фармакокинетичка испитивања микофенолне киселине код пацијената са пресађеним бубрегом“.

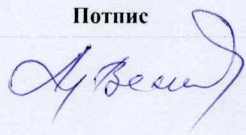

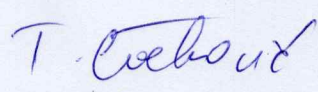

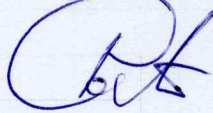
КОМИСИЈА

Број одлуке ННВ о именовану Комисије

10-6130-3

Датум именовања Комисије

04.07.2023. године

Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	Проф. др Радмила Величковић-Радовановић, редовни професор Фармакологија са токсикологијом (Ужа научна област)	Медицински факултет Универзитета у Нишу; Клиника за нефрологију, Универзитетски клинички центар Ниш (Установа у којој је запослен)	председник 
2.	Проф. др Александра Цатић-Ђорђевић, ванредни професор Фармација – Фармакокинетика и клиничка фармација (Ужа научна област)	Медицински факултет Универзитета у Нишу (Установа у којој је запослен)	ментор, члан 
3.	Проф. др Татјана Цветковић, редовни професор Биохемија (Ужа научна област)	Медицински факултет Универзитета у Нишу; Клиника за нефрологију, Универзитетски клинички центар Ниш (Установа у којој је запослен)	члан 
4.	Проф. др Бранка Митић, ванредни професор Интерна медицина-нефрологија (Ужа научна област)	Медицински факултет Универзитета у Нишу; Клиника за нефрологију, Универзитетски клинички центар Ниш (Установа у којој је запослен)	члан 
5.	Доц. др Радиша Павловић, доцент Клиничка фармација (Ужа научна област)	Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу (Установа у којој је запослен)	члан 

Датум и место:

Ниш, 18.08.2023.