

Медицински факултет

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Датум и орган који је именовео комисију: 25.04.2014. Наставно-научно веће Медицинског факултета у Новом Саду 2. Састав комисије са знаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен: <ol style="list-style-type: none"> 1. Др Јован Поповић, редовни професор, Фармакологија са токсикологијом, 05.07.1999. Медицински факултет Универзитета у Новом Саду 2. Др Мирјана Бећаревић, ванредни професор, Биофармација, 15.01.2014. Медицински факултет Универзитета у Новом Саду 3. Др Јанош Чанади, редовни професор, Органска хемија, 01.11.2014. Природно математички факултет Универзитета у Новом Саду
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Име, име једног родитеља, презиме: Зита, Јожеф, Фаркаш 2. Датум рођења, општина, држава: 22.12.1982., Сомбор, Србија 3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив: Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, смер фармација, дипломирани фармацеут, мастер 4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2007, Клиничка Медицина 5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: / 6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: /
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: <u>Анализа фитоестрогена сојиног семена</u>
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
<p>Докторска дисертација разматра солубилизацију холестерола помоћу оксо деривата жучних киселина, упоређује оксо деривате жучних киселина са хидрокси-дериватима истих у солубилизацији холестерола и испитује утицај оксо деривата на вијабилност ћелијске мембране. Такође, испитује рКа вредност различитих оксо-деривата жучних киселина са циљем да се одреди киселинска константа ових слабих органских киселина. Циљ одређивања рКа вредности јесте детерминација растворљивости жучних киселина. Када се применјују орално у разним фармацеутско-технолошким формулацијама, оне се примењују у облику соли, које су растворне у</p>

води. Међутим, у киселој средини желуца може доћи до таложења жучне киселине и до даљег спречавања деловања соли жучне киселине као солубилизатора одређених фармацутски активних супстанци. Докторска дисертација испитује и критичну мицеларну концентрацију мешовитих мицела натријумових соли 3 жучне киселине (холне, деоксихолне и 7-оксодеоксихолне киселине) и натријум-додецил-сулфата у различитим молским уделима на температурама од 0 до 50°C помоћу спектрофлуорифотометра пиренском методом.

Дисертација има 162 стране, 6 поглавља, 102 табеле, 39 слика, 58 једначина и 168 литературних навода.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

У **Уводу** дисертације приказан је значај жучних киселина у физиологији, терапији као и у биофармацеутским истраживањима, као и значај смањења токсичности жучних киселина увођењем оксо група у стероидни скелет.

У **Циљевима рада** су прецизно дефинисани циљеви дисертације, који укључују одређивање структура оксо деривата жучних киселина која показују најмању мембранотоксичност, а релативно високу моћ солубилизације холестерола, као и налажење оптималног молског односа бинарних мицела састављених од жучних киселина и натријум додецил сулфата, која имају најизраженији синергистички ефекат и највећу моћ растварања холестерола.

У **Теоријском прегледу** дисертације је објашњена солубилизација холестерола помоћу мицела са жучним киселинама по досадашњим литературним подацима. Такође је дат преглед структуре жучних киселина, са посебним освртом на оксо деривате и на утицај увођења оксо деривата на хидрофобност молекула. Објашњена је самоасоцијација жучних киселина, као и формирање мешовитих мицела и дат је преглед физичко-хемијских параметара мешовитих мицела. Приказана је термодинамика идеалних и реалних раствора и детаљан преглед метода испитивања мицеларних система.

У **Експерименталном делу** дисертације приказани су **материјал** и **методе** коришћене у раду, као и добијени **резултати и дискусија**. Дати су називи и структуре жучних киселина укључених у испитивања, објашњена је процедура припреме узорака. Описане су методе одређивања солубилизације холестерола помоћу оксо деривата жучних киселина, потенциометрија, спектрофлуорифотометрија и тензиометрија. Укратко су приказане методе обраде добијених података. **Резултати и дискусија** дисертације су расчлањени на 6 посебних тематских јединица, у којима је описано одређивање солубилизационог капацитета жучних соли за холестерола, одређивање константе киселости жучних соли и мицеларних система и термодинамичко испитивање бинарних мешовитих мицела натријум додецил сулфата и три жучне соли (натријум холата, деоксихолата и 7-кетохолата) у различитим молским односима и утицај температуре на молски удео и интеракциони параметар, као и теоријско разматрање резултата симулације молекуларне динамике.

У **Закључку** дисертације је укратко дат приказ најзначајних резултата добијених у раду, у контексту доступних сазнања.

У **Литератури** је наведено 168 цитата. За објашњење експерименталних резултата коришћени су актуелни радови.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Рад 1. Категорија M23

Cholesterol solubilization by oxo derivatives of selected bile acids and their osmotic resistance.

M. Poša, Z. Farkaš

Collection of Czechoslovak Chemical Communications, (2010)75(8) 767-784.

Рад 2. Категорија M21

Mixed Micelles of Sodium Cholate and Sodium Dodecylsulphate 1:1 Binary Mixture at Different Temperatures - Experimental and Theoretical Investigations

Jojart Balazs, Posa Mihalj M, Fiser Bela, Szori Milan, Farkas Zita, Viskolcz Bela

Plos ONE, (2014), vol. 9 br. 7, str. -.

Рад 3. Категорија M22

Determination of pK(a) Values of Oxocholanoic Acids by Potentiometric Titration

Farkas Zita, Posa Mihalj M, Tepavcevic Vesna

Journal of Surfactants and Detergents, (2014), vol. 17 br. 4, str. 609-614

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

У **Закључку** дисертације је истакнуто да капацитет солубилизације холестерола и равнотежна мицеларна солубилизација холестерола међусобно показују велику корелацију. При супституцији α аксијалне ОН групе са оксо групом или са α екваторијалном ОН групом помера се језгро кисеоника ка средњој равни стероидног скелета жучних киселина што онда смањује хидрофобност β стране стероидног језгра, самим тим се смањује и њихова моћ солубилизације холестерола, то јест мембранолитичка активност. На основу моћи солубилизације холестерол монохидрата и осмотске отпорности оптимална жучна киселина је 12- монокетодеооксихолна киселина, која има 26% капацитета солубилизације у односу на хенодеоксихолну киселину, али не показује мембранолитичку активност.

Испитивањем холне и деоксихолне киселине и њихових оксо деривата, показало се да хидрофобније соли жучних киселина имају веће вредности рКа изнад ЦМЦ (мицеларна фаза). Жучне соли имају ниже вредности капацитета солубилизације како им се повећава хидрофобност. ЦМЦ вредности које су добијене потенциометријском титрацијом у овом раду, одговарају вредностима добијених спектрофлуориметријским и тензиометријским методама.

Мешовите мицеле натријум холата и натријум додецилсулфата (1:1) су термодинамички стабилније од идеалних мешовитих мицела. Постоји синергистички ефекат ($\beta_{1,2}$) у мешовитим мицелама у температурном интервалу од 0 °Ц до 50 °Ц. Мешовите мицеле су практично у потпуности јонизоване, везивање супротно наелектрисаних јона је занемарљиво. Молекулско–динамички модели за испитиване бинарне смеше сурфактаната на 25 °Ц показују да је молски удео мешовитих мицела конзистентан са вредностима добијеним одређивањем критичне мицеларне концентрације и постоји везивање супротно наелектрисаних јона за мешовите мицеле, које се разликује од кондуктометријских мерења. Употребом теоретских израчунавања, потврдили смо облик мицеле и дистрибуцију различитих компонената унутар формираних мицела.

Према Регулар Солутион Тхеору (RST) коефицијент молекуларне интеракције у бинарним мешовитим мицелама сурфактаната не зависи од температуре, већ искључиво од разлике енергије међумолекулских интеракција у бинарном стању и у монокомпонентном стању. Стога,

константност $\beta_{1,2}$ у току промене температуре означава да се може прихватити примена RST. Може се узети константност коефицијента $\beta_{1,2}$ у функцији температуре, односно да стандардна девијација $\beta_{1,2}$ за испитивани температурни опсег је у граници СД одређивања $\beta_{1,2}$ полазећи од ЦМЦ. Са повећањем молског удела натријум холата и натријум деоксихолата у бинарној смеси сурфактаната опада коефицијент интеракције. Ово значи да је бинарна мешовита мицела натријум холата и натријум додецилсулфата у односу на идеалну мешовиту мицелу најстабилнија при $\alpha = 0.05$ натријум холата. Наиме, што је мања количина натријум холата, то се конформационо крути стероидни скелет лакше уклапа у конформационо флексибилан и уопштено покретљиви хидрофобни домен натријум додецил сулфата. Са повећањем молског удела натријум холата све више долази до проблема паковања, те долази до опадања коефицијента интеракције. Ови исти закључци важе и за натријум деоксихолат.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

У складу са дефинисаним циљевима истраживања, резултати рада су јасно и систематично приказани, а њихово тумачење указује на добро познавање одабране теме, као и на логично и стручно извођење закључака.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме

Докторска дисертација Зите Фаркаш, под насловом „Мицеларна солубилизација холестерола помоћу оксо деривата жучних киселина“ је у потпуности написана у складу са предложеним испитивањима наведеним у пријави дисертације.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Дисертација садржи све битне елементе неопходне за овакву врсту научног дела.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Дисертацијом је доказано на основу моћи солубилизације холестерол монохидрата и осмотске отпорности оптимална да је оптимална жучна киселиназа солубилизацију холестерола 12-монокетодооксихолна киселина, која има 26% капацитета солубилизације у односу на хенодеоксихолну киселину, али не показује мембранолитичку активност. Такође је доказано да жучне соли имају ниже вредности капацитета солубилизације како им се повећава хидрофобност. Молекулско–динамички модели за испитиване бинарне смеше сурфактаната на 25 °Ц показују да је молски удео мешовитих мицела конзистентан са вредностима добијеним одређивањем критичне мицеларне концентрације и постоји везивање супротно наелектрисаних јона за мешовите мицеле, које се разликује од кондуктометријских мерења. Употребом теоретских израчунавања, потврђен је облик мицеле и дистрибуција различитих компонената унутар формираних мицела. Константност $\beta_{1,2}$ у току промене температуре испитивања означава да се може прихватити примена RST у бинарним мицелама натријум додецил сулфата и три жучне соли.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања.

Комисија није уочила да постоје недостаци дисертације који утичу на резултате истраживања.

X ПРЕДЛОГ:

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:

- **да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана**

Комисија предлаже да се докторска дисертација под насловом „Мицеларна солубилизација холестерола помоћу оксо деривата жучних киселина“ кандидата Зите Фаркаш прихвати и кандидату одобри одбрана дисертације.

Датум: 05.07.2014.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Др Јован Поповић, редовни професор
2. Др Мирјана Бећаревић, ванредни професор
3. Др Јанош Чанади, редовни професор