

**NAUČNO-NASTAVNOM VEĆU
MEDICINSKOG FAKULTETA U NIŠU
ODBORU ZA POSLEDIPLOMSKE STUDIJE**

Predmet: Izveštaj komisije i ocena izrađene doktorske disertacije asistenta Dragane Stokanović

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu br. 04-MM-4/06, donetoj na sednici održanoj dana 4.7.2014. godine, a po predlogu Odbora za poslediplomske studije, prihvaćen je izveštaj mentora, prof dr. Tatjane Jevtović Stoimenov, o izrađenoj doktorskoj disertaciji asistenta dr **Dragane Stokanović**, studenta DAS – molekularna medicina, pod odobrenim naslovom „**Uticaj genske varijabilnosti P-glikoproteina i citohroma P450 na farmakokinetiku klopidogrela kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom**“ i imenovani su članovi komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

1. Prof. dr Zorica Jović, predsednik
2. Prof. dr Srđan Pešić, član
3. Prof. dr Slobodan Janković, član sa MF u Kragujevcu
4. Prof. dr Tatjana Jevtović-Stoimenov, mentor i član
5. Prof. dr Svetlana Apostolović, član

U skladu sa gore navedenom Odlukom, a nakon detaljnog pregleda spomenute doktorske disertacije, Komisija podnosi sledeći

IZVEŠTAJ

1. Opšti podaci

Tema za izradu doktorske disertacije doktoranda, Dragane Stokanović, doktora medicine, asistenta u nastavi na Katedri za farmakologiju i toksikologiju, Medicinskog fakulteta u Nišu, je odobrena odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu održanog 21.5.2014. godine. Svoje poslediplomsko istraživanje pod naslovom „Uticaj genske varijabilnosti P-glikoproteina i citohroma P450 na farmakokinetiku klopidogrela kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom“ je obavila na Medicinskom fakultetu u Nišu, u Naučnoistraživačkom centru za biomedicinu, kao i na Katedri za hemiju Tehnološkog fakulteta u Leskovcu i Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Kragujevcu. Za primenu istraživačke metodologije na materijalu sakupljenom na Klinici za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Niš, dobila je odobrenje Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Nišu.

2. Odnos urađene doktorske disertacije prema prijavljenoj i odobrenoj temi

Navedena doktorska disertacija predstavlja originalan i samostalan naučno-istraživački rad iz oblasti farmakologije. Naslov teze se u potpunosti podudara sa sadržajem sprovedenog istraživanja. Odobreni ciljevi istraživanja, kao i metodologija, dati u obrazloženju teme prilikom prijave teme, ostali su nepromenjeni tokom naučno-istraživačkog rada.

Kandidat je objavio jedan rad iz doktorske disertacije: *Stokanovic D, Nikolic VN, Konstantinovic SS, Zvezdanovic JB, Lilic J, Apostolovic SR, Pavlovic M, Zivkovic VS, Jevtovic-Stoimenov T, Jankovic SM. P-glycoprotein polymorphism C3435T is associated with dose-adjusted clopidogrel and 2-oxo-clopidogrel concentration. Pharmacology 2016;97(3-4):101–6. IF:1,672 (M23)*

3. Tehničke karakteristike doktorske disertacije

Doktorska disertacija asistenta Dragane Stokanović je napisana na 177 strana i prema preporukama Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu. Sastoji se iz 9 poglavlja pod naslovima: Uvod, Pregled literature, Cilj istraživanja, Hipoteze istraživanja, Ispitanici i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak i Literatura. Dokumentacija doktorske disertacije sadrži 14 slika, 38 tabela, 8 grafikona i 270 literaturnih navoda u vezi sa temom istraživanja.

4. Sadržajna struktura doktorske disertacije

U **Uvodu** doktorske disertacije istaknut je značaj klopidogrela kao antiagregacionog leka u terapiji pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, kao i značaj istraživanja farmakokinetike klopidogrela kod ovih pacijenata.

U poglavlju **Pregled literature**, obrađena je antiagregaciona terapija kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, sa akcentom na klopidogrelu iz grupe inhibitora *ADP*-receptora. Dat je uvid u dosadašnje naučno-stručne nalaze vezane za farmakokinetiku i mehanizam dejstva klopidogrela, kao i faktore koji mogu uticati na njegovu farmakokinetičku varijabilnost. U osvrtu na farmakodinamiku klopidogrela, izloženi su literaturni podaci vezani za rezistenciju na klopidogrel. Obrađeni su faktori koji utiču na odgovor trombocita na klopidogrel, načini ispitivanja ili predviđanja pacijenata sa rezistencijom, kao i mogućnosti za njeno prevazilaženje. Poseban osvrt je dat na polimorfizme gena za P-glikoprotein (*ABCB1 C3435T*) i enzime citohrom P450, *CYP2C19* (*2 i *17) i *CYP2C9* (*2), i njihov značaj za farmakokinetiku i farmakodinamiku klopidogrela. Pored opisanih, pre svega, farmakokinetičkih interakcija klopidogrela, detaljno je obrađena interakcija sa inhibitorima protonске pumpe i efekat komedikacije pantoprazolom na farmakokinetiku i farmakodinamiku klopidogrela.

Na osnovu uočenog naučnog problema utvrđeni su **Ciljevi istraživanja**, i za svaki od njih su definisane naučne **Hipoteze**. Postavljeni su sledeći ciljevi u 10 tačaka:

- Odrediti učestalost alela i genotipova polimorfizma *3435T<C* na genu za intestinalni P-glikoprotein, kao i alela i genotipova za enzime jetre *CYP2C19* (*2 i *17) i *CYP2C9* (*2) kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom
- Ispitati uticaj genskih polimorfizama P-glikoproteina i enzima citohrom P450 na koncentracije proleka klopidogrela i 2-okso-klopidogrela
- Ispitati uticaj demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, kao i komedikacije, na koncentraciju klopidogrela i 2-okso-klopidogrela u plazmi
- Populacionom farmakokinetičkom analizom odrediti farmakokinetičke parametre klopidogrela i odrediti kovarijante klirensa klopidogrela

- Utvrditi povezanost između koncentracija klopidogrela i 2-okso-klopidogrela u plazmi bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom i stepena inhibicije agregacije trombocita
- Ispitati uticaj određenih genskih polimorfizama na terapijski odgovor kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom
- Odrediti demografske i kliničke parametre, kao i komedikaciju koja utiče na inhibiciju agregacije trombocita klopidogrelom kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom
- Ispitati povezanost između koncentracija klopidogrela i 2-okso-klopidogrela u plazmi bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom, i kliničkog ishoda (mortalitet, rehospitalizacija, potreba za hitnom medicinskom pomoći)
- Ispitati uticaj genskih polimorfizama P-glikoproteina i enzima citohrom P450 na mortalitet, rehospitalizaciju i potrebu za hitnom medicinskom pomoći kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom
- Odrediti demografske i kliničke parametre, kao i komedikaciju koja utiče na smrtnost i incidencu rehospitalizacije i javljanja hitnoj medicinskoj pomoći

U poglavlju **Ispitanici i metode** detaljno je opisan način uzimanja uzorka, njihove obrade, kao i metode za obradu dobijenih podataka. Kandidat navodi da je za potrebe istraživanja uzorkovana krv 175 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom na Klinici za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Niš. Jedan uzorak pune krvi je korišćen za izolaciju DNK metodom isoljavanja i određivanje genskih polimorfizama za P-glikoprotein (*ABCBI C3435T*) i enzime citohrom P450, *CYP2C19* (*2 i *17) i *CYP2C9* (*2), metodom polimerazne lančane reakcije (*PCR*) u Laboratoriji za funkcionalnu genomiku i proteomiku, Naučnoistraživačkog centra za biomedicinu Medicinskog fakulteta u Nišu. Za određivanje polimorfizma P-glikoproteina, korišćena je alel-specifična *APMC-PCR* metoda. Ostali ispitivani polimorfizmi su detektovani *PCR-RFLP* metodom. Iz drugog uzorka izdvojena je plazma u kojoj su određivane koncentracije klopidogrela, 2-okso-klopidogrela i pantoprazola metodom ultrabrze tečne hromatografije sa tandem masenim detektorom (*UHPLC-MS/MS*) na Katedri za hemiju Tehnološkog fakulteta u Leskovcu. Apsorpcija *UV-Vis* spektra je detektovana uz pomoć *DAD* (sa totalnim opsegom spektra 200-800nm). *MS/MS* spektar je dobijen razdvajanjem jona u potpunom opsegu *m/z* 300-500. Kalibracione krive su dobijene povlačenjem u koordinatnom sistemu koncentracija u uzorcima u odnosu na maksimalne površine standarda klopidogrela, 2-okso-klopidogrela i pantoprazola. Pronađena je linearna korelacija između maksimalnih area i koncentracija u uzorcima, koja je prikazana regresionim jednačinama. Funkcija trombocita je određivana *Multiplate* uređajem iz uzoraka pune krvi, kod 18 pacijenata sa *STEMI*, pri ravnotežnom stanju klopidogrela. Agregacija trombocita nakon indukcije sa *PGE1* se meri na osnovu promene impedance na površini elektroda uronjenih u krv. Dobijeni podaci su analizirani korišćenjem Statističkog paketa za socijalne nauke (*Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*, verzija 16.0). Korišćeni su parametrijski (Studentov *t*-test, *ANOVA*, Pirsonov test korelacije) i neparametrijski testovi (Man-Vitnijev *U*-test, Džonkhir-Terpstra test, Kruskal-Valisov test, Spirmanov test korelacije, χ^2 -testa nezavisnosti sa korekcijom neprekidnosti po Jejtisu). Metodom standardne višestruke i binarne logističke regresije formirani su modeli koji pokazuju mogućnost predviđanja promena zavisne varijable na osnovu više nezavisnih promenljivih. Metodom *Cox*-regresije je utvrđivan značaj parametara za pojavu događaja kao što su smrt, rehospitalizacija i javljanje hitnoj medicinskoj pomoći. Statistička značajnost je određivana na nivou $p < 0,05$. Populaciona farmakokinetička analiza je izvršena korišćenjem *NONMEM (NONlinear Mixed Effect Modelling approach)* softvera sa *ADVAN4 TRANS3* subrutinom (verzija 7.3) na Katedri za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Kragujevcu.

Model sa dva kompartmana, vremenom kašnjenja (eng. *lag time*) i apsorpcijom prvog reda korišćen je za procenu srednje populacijske vrednosti klirensa klopidogrela i određivanje značaja različitih kovarijanti.

Poglavlje **Rezultati** je organizovano u više celina. U prvom delu su obrađeni rezultati merenja koncentracije klopidogrela i 2-okso-klopidogrela u plazmi. Dobijene vrednosti odgovaraju literaturnim podacima i postoji značajna korelacija između koncentracija klopidogrela i njegovog intermedijernog metabolita u plazmi. Na maksimalne koncentracije klopidogrela i 2-okso-klopidogrela utiču sledeći faktori: starost, pol, telesna visina, srčana frekvenca, e젝ciona frakcija leve komore, *end*-sistolna i *end*-dijastolna dimenzija leve komore, nivo *HDL* i kreatin kinaze *MB*, dijabetes melitus tip 2 i komedikacija pantoprazolom, trimetazidinom, *ACE*-inhibitorima, beta-blokatorima i amlodipinom. Rezultati genetskih ispitivanja su pokazala da *ABCB1 C3435T* polimorfizam P-glikoproteina dovodi do smanjenja koncentracije klopidogrela i njegovog metabolita u plazmi, ali ne i prisustvo drugih ispitivanih polimorfizama za enzime citohrom P450. Metodom populacione farmakokinetičke analize klopidogrela, izdvojene su četiri kovarijante koje utiču na klirens klopidogrela: nivo alanin aminotransferaze, dnevna doza klopidogrela, *body-mass* indeks i komedikacija pantoprazolom, s tim što je samo prva od pomenutih kovarijanti ispunila strože statističke uslove za pun model klirensa klopidogrela. Farmakodinamski odgovor trombocita na klopidogrel nije zavisio od koncentracije klopidogrela i 2-okso-klopidogrela u plazmi, ali je bio snižen kod starijih pacijenata sa nižom e젝cionom frakcijom i većom *end*-sistolnom dimenzijom leve komore, i na komedikaciji derivatima sulfoniluree. Praćenjem incidence smrtnosti, rehospitalizacija i potrebe za hitnom medicinskom pomoći kod pacijenata uključenih u studiju tokom 20 meseci, utvrđeno je da polimorfizam P-glikoproteina utiče na klinički tok bolesti. Dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

U poglavlju **Diskusija**, dobijeni rezultati su analizirani i na adekvatan način objašnjeni i potkrepljeni naučnim i stručnim činjenicama iz dosadašnjih istraživanja. Izvršena je komparacija dobijenih rezultata sa rezultatim drugih autora sa isticanjem postojanja ili odsustva veze između određenih genskih polimorfizama i farmakokinetike i farmakodinamike klopidogrela. Dobijeni rezultati su u skladu sa istraživanjima koja potvrđuju ulogu polimorfizama P-glikoproteina u farmakokinetici klopidogrela. Međutim, iako većina literaturnih podataka daje na značaju polimorfizmima *CYP2C19* enzima, postoje istraživanja koja negiraju njihov uticaj što je u skladu sa prikazanim rezultatima. Polimorfizam *CYP2C9* enzima je u znatno manjoj meri ispitivan kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom lečenih klopidogrelom, te dobijeni rezultati značajno doprinose sagledavanju ovog problema. S obzirom da ne postoji konsenzus u naučnoj javnosti o značaju genske varijabilnosti P-glikoproteina i enzima citohrom P450 za farmakokinetiku klopidogrela, kandidat je uspešno povezao u celinu dobijene rezultate i utvrdio njihov značaj u okviru ispitivane problematike, što značajno doprinosi unapređenju i prilagođavanju antiagregacione terapije pacijentima sa akutnim koronarnim sindromom.

U sledećem poglavlju su kroz 16 tačaka jasno i koncizno izneseni **Zaključci** koji proizilaze iz dobijenih rezultata ovog istraživanja:

- Učestalost polimorfizama *ABCB1 C3435T* za P-glikoprotein, kao i *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17* i *CYP2C9*2* kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom se ne razlikuje značajno od literaturnih podataka za distribuciju ovih alela, i odgovarajućih genotipova, u zdravoj populaciji
- Homozigoti *ABCB1 3435TT* imaju nižu koncentraciju klopidogrela i 2-okso-klopidogrela u plazmi, korigovanu dozom

- Koncentracija klopidogrela i 2-okso-klopidogrela u plazmi bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom se ne razlikuje značajno između različitih *CYP2C19* fenotipova, ekstenzivnih metabolizera, ultrabrzih metabolizera i sporih i intermedijernih metabolizera
- Kod nosilaca *CYP2C9*2* alela, koncentracija klopidogrela i 2-okso-klopidogrela u plazmi se ne razlikuje značajno od koncentracija izmerenih kod nosilaca **1*/1* genotipa
- Koncentracija klopidogrela u plazmi je smanjena kod starijih bolesnika, ženskog pola, veće telesne visine, sa većom srčanom frekvencom, nižom ejakcionom frakcijom leve komore, sa komedikacijom beta-blokatorima i amlodipinom
- Koncentracija 2-okso-klopidogrela u plazmi je smanjena kod bolesnika sa većom srčanom frekvencom, nižom ejakcionom frakcijom leve komore, nižom koncentracijom *HDL*, višim vrednostima kreatin kinaze, obolelih od dijabetes melitusa tipa 2, i komedikacijom *ACE*-inhibitorima, beta-blokatorima, pantoprazolom i trimetazidinom
- Metodom populacione farmakokinetske analize utvrđeno je da na klirens klopidogrela utiče nivo alanin aminotransferaze, dnevna doza klopidogrela, telesna masa i komedikacija pantoprazolom
- Nije utvrđena statistički značajna veza između izmerenih koncentracija klopidogrela i 2-okso-klopidogrela u plazmi bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom, i stepena inhibicije agregacije trombocita
- Kod nosilaca ispitivanih genskih polimorfizama (*ABCB1 C3435T*, *CYP2C19*2*, *CYP2C19*17* i *CYP2C9*2*) nije utvrđena redukcija u farmakodinamskom odgovoru na klopidogrel
- Viša rezidualna aktivnost trombocita kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom, na antiagregacionoj terapiji klopidogrelom, je utvrđena kod starijih pacijenata, sa nižom ejakcionom frakcijom leve komore i sa komedikacijom derivatima sulfoniluree
- Nije utvrđena povezanost između izmerenih koncentracija klopidogrela i 2-okso-klopidogrela u plazmi bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom, i smrtnosti, kao i incidence rehospitalizacija i javljanja hitnoj medicinskoj pomoći
- Pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom, na terapiji klopidogrelom, sa makar jednim *ABCB1 3435T* alelom za P-glikoprotein su češće rehospitalizovani zbog kardiovaskularnih indikacija, tokom 20 meseci praćenja
- Polimorfizam *ABCB1 C3435T* nije povezan sa većom smrtnošću, niti češćim javljanjem hitnoj medicinskoj pomoći kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom na terapiji klopidogrelom
- Određivani polimorfizmi za enzime citohrom P450 nisu imali uticaja na kliničkog ishod (mortalitet, rehospitalizacija, potreba za hitnom medicinskom pomoći) kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom lečenih klopidogrelom

- Češće rehospitalizacije su utvrđene kod bolesnika sa nižom ejakcionom frakcijom, višim vrednostima aspartat aminotransferaze, i na komedikaciji pantoprazolom i digoksinom
- Povećana potreba za hitnom medidinckom pomoći kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom je uočena kod bolesnika sa nižom ejakcionom frakcijom, prethodnim akutnim infarktom miokarda i na komedikaciji spironolaktonom

Poglavlje **Literatura** sadrži 270 referenci, uglavnom novijeg datuma i stranih autora.

5. Ocena naučnog doprinosa doktorske disertacije

Doktorska disertacija asistenta dr Dragane Stokanović pod nazivom „Uticaj genske varijabilnosti P-glikoproteina i citohroma P450 na farmakokinetiku klopidogrela kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom“, predstavlja originalan naučno-istraživački rad sa značajnim doprinosom u oblasti farmakologije. Disertacija je urađena po svim principima naučno-istraživačkog rada, sa dobro definisanim ciljevima, adekvatnom metodologijom i zaključcima koji su u skladu sa postavljenim ciljevima. Napisana je jasnim i preciznim stilom. U istraživanju je analiziran značaj polimorfizama proteina koji igraju ulogu u farmakokinetici klopidogrela – transportera P-glikoproteina i enzima *CYP2C19* i *CYP2C9* koji imaju ulogu u metaboličkoj aktivaciji proleka. Dobijeni rezultati pružaju dublji uvid u problematiku farmakokinetike klopidogrela što može biti od izuzetnog praktičnog značaja pri sprovođenju antiagregacione terapije kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom.

6. Ocena kandidata

Kandidat, asistent dr Dragana Stokanović, je pokazala poznavanje pravilne upotrebe standardnih metodoloških postupaka u izvođenju naučno-istraživačkog rada, pravilne analize dobijenih istraživačkih rezultata, upotrebe i tumačenja stručne i naučne literature. Svojim radom je doprinela sagledavanju problema farmakokinetike klopidogrela.

Na osnovu iznetih činjenica, Komisija donosi sledeći

ZAKLJUČAK

Doktorska disertacija asistenta dr **Dragane Stokanović**, pod nazivom „**Uticaj genske varijabilnosti P-glikoproteina i citohroma P450 na farmakokinetiku klopidogrela kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom**“ je originalan i naučno zasnovan istraživački rad iz oblasti farmakologije, sa savremenim i sistematizovanim metodološkim pristupom, jasnom interpretacijom dobijenih rezultata, i precizno izvedenim zaključcima koji daju odgovore na postavljene ciljeve istraživanja. Komisija u navedenom sastavu pozitivno ocenjuje izrađenu doktorsku disertaciju i predlaže Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta u Nišu da usvoji pozitivnu ocenu ove doktorske disertacije i pokrene postupak za javnu odbranu disertacije.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:

Prof. dr Zorica Jović, predsednik

Prof dr Srđan Pešić, član

Prof dr Slobodan Janković, član sa MF u Kragujevcu

Prof. dr Tatjana Jevtović Stoimenov, mentor i član

Prof. dr Svetlana Apostolović, član

U Nišu, 8.6.2016. godine

Glavni naučni doprinos doktorske disertacije

„Uticaj genske varijabilnosti P-glikoproteina i citohroma P450 na farmakokinetiku klopidogrela kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom“

dr Dragana Stokanović

Doktorska disertacija je zasnovana na originalnim rezultatima naučno-istraživačkog rada, prihvaćenim i publikovanim od strane stručne naučne javnosti. Naučni doprinos se zasniva na ustanovljavanju izmenjene farmakokinetike klopidogrela kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, koji su nosioci polimorfnog *ABCB1 C3435T* gena za P-glikoproteina. Osim toga, utvrđeni su i drugi faktori koji utiču na farmakokinetiku klopidogrela, među njima i oni čiji značaj prethodna istraživanja nisu pokazala, kao što je komedikacija pantoprazolom i nivo alanin aminotransferaze. Sporedni doprinos disertacije čini identifikacija faktora koji utiču na farmakodinamski odgovor trombocita na klopidogrela i kliničkog toka bolesti kod ovih pacijenata.

Major contribution of the PhD thesis

“The effect of P-glycoprotein and cytochrome P450 genetic variability on clopidogrel pharmacokinetics in patients with acute coronary syndrome”

Dragana Stokanovic, MD

The PhD thesis is based on the original scientific results, acknowledged and published by the professional scientific community. Its main scientific contribution is represented by establishing the impaired clopidogrel pharmacokinetics in patients with acute coronary syndrome which are carriers of the polymorphic *ABCB1 C3435T* gene for P-glycoprotein. Besides, other factors that may have a role in clopidogrel pharmacokinetic variability, were identified, including those whose significance was not confirmed in previous studies, such as co-medication with pantoprazole and alanine aminotransferase level. Colateral contribution of the PhD thesis is the determination of factors affecting the pharmacodynamic response in platelet to clopidogrel, and the clinical course in these patients.

Objavljen autorski rad sa *SCI* liste iz teme doktorske disertacije

Stokanovic D, Nikolic VN, Konstantinovic SS, Zvezdanovic JB, Lilic J, Apostolovic SR, Pavlovic M, Zivkovic VS, Jevtovic-Stoimenov T, Jankovic SM. P-glycoprotein polymorphism C3435T is associated with dose-adjusted clopidogrel and 2-oxo-clopidogrel concentration. *Pharmacology* 2016;97(3-4):101–6. **IF:1,672 (M23)**

Ukupan broj publikovanih radova: 13

**PREDMET: Zahtev za davanje saglasnosti na odluku o
usvajanju izveštaja o urađenoj doktorskoj disertaciji**

Molimo da date saglasnost na odluku o usvajanju izveštaja o urađenoj doktorskoj disertaciji koju je donelo Nastavno-naučno veće fakulteta broj 06-MM-4/06-10-6767-3, od 27.06.2016 godine.

PODACI O KANDIDATU

PREZIME I IME KANDIDATA:

Stokanović Dragana

NAZIV ZAVRŠENOG FAKULTETA:

Medicinski fakultet - Niš

ODSEK, GRUPA, SMER:

Medicina

GODINA DIPLOMIRANJA:

2006

NAZIV MAGISTARSKE TEZE:

/

NAUČNO POLJE/UMETNIČKO POLJE:

NAUČNA OBLAST/UMETNIČKA OBLAST:

/

GODINA ODBRANE:

2100

FAKULTET I MESTO:

/, /

BROJ PUBLIKOVANIH RADOVA:

13

PUBLIKOVANI RADOVI:

(navesti reference kandidata kojima ispunjava uslov za odbranu doktorske disertacije):

- Stokanovic D, Nikolic VN, Konstantinovic SS i dr sar. P-glycoprotein polymorphism C3435T is associated with dose-adjusted clopidogrel and 2-oxo-clopidogrel concentration. Pharmacology 2016;97(3-4):101–6. IF:1,672 (M23)

NAZIV I SEDIŠTE ORGANIZACIJE U KOJOJ JE KANDIDAT ZAPOSLEN:

Medicinski fakultet, Niš

RADNO MESTO:

Asist. na pred. farmakologija

NAZIV DISERTACIJE:

Uticaj genske varijabilnosti P-glikoproteina i citohroma P450 na farmakokinetiku klopidozola kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom

NAZIV DISERTACIJE NA ENGLESKOM:

The effect of P-glycoprotein and cytochrome P450 genetic variability on clopidogrel pharmacokinetics in patients with acute coronary syndrome

NAUČNO POLJE/UMETNIČKO POLJE:

Medicinske nauke

NAUČNA OBLAST/UMETNIČKA OBLAST:

Molekularna medicina

WEB ADRESA na kojoj se nalazi izveštaj Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije:
http://tempns1.junis.ni.ac.rs:7778/docr_web/plsql/doc_prikaz.download?p_file=F29152/Izvestaj_komisije_DAS_Dragana_Stokanovic.docx

MENTOR (ime i prezime, zvanje):

Jevtović-Stoimenov Tatjana, Vanredni profesor

SASTAV KOMISIJE ZA OCENU DISERTACIJE:

- Jović Zorica, Redovni profesor
- Pešić Srđan, Redovni profesor
- Janković Slobodan, Redovni profesor
- Jevtović Stoimenov Tatjana, Vanredni profesor
- Apostolović Svetlana, Vanredni profesor

GLAVNI DOPRINOS DISERTACIJE (tekst do 100 reči):

Doktorska disertacija je zasnovana na originalnim rezultatima naučno-istraživačkog rada, prihvaćenim i publikovanim od strane stručne naučne javnosti. Naučni doprinos se zasniva na ustanovljavanju izmenjene farmakokinetike klopidozola kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom, koji su nosioci polimorfnog ABCB1 C3435T gena za P-glikoproteina. Osim toga, utvrđeni su i drugi faktori koji utiču na farmakokinetiku varijabilnost klopidozola, među njima i oni čiji značaj prethodna istraživanja nisu pokazala, kao što je komedikacija pantoprazolom i nivo alanin aminotransferaze. Sporedni doprinos disertacije čini identifikacija faktora koji utiču na farmakodinamski odgovor trombocita na klopidozola i kliničkog toka bolesti kod ovih pacijenata.

U prilogu dostavljamo:

- Izveštaj Komisije za ocenu doktorske disertacije broj 06-6261 od 10.06.2016 godine.
- Odluku Nastavno-naučnog veća fakulteta broj 06-MM-4/06-10-6767-3 od 27.06.2016 godine o usvajanju izveštaja komisije

M.P.

Medicinski fakultet, Studijska grupa Medicina

DEKAN:

Prof. dr Dobrila Stanković Đorđević

Univerzitet u Nišu
Medicinski fakultet
Br.06-MM-4/06-10-6767-3
Datum: 1.7.2016. god.
Niš

Nastavno-naučno veće Medicinskog fakulteta u Nišu, na sednici održanoj 27.6.2016. godine, donelo je

ODLUKU

USVAJA SE izveštaj komisije o oceni izrađene doktorske disertacije, pod naslovom „ **Uticaj genske varijabilnosti P-glikoproteina i citohroma P450 na farmakokinetiku klopidogrela kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom**”, **Dragane Stokanović**, studenta DAS-molekularna medicina, koji je sastavni deo ove odluke uz obavezu pribavljanja saglasnosti Univerziteta u Nišu.

Predsednik

Nastavno-naučnog veća

Prof. dr Dobrila Stanković Đorđević

