

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

KOMISIJI ZA POSLEDIPLOMSKE STUDIJE

Na sednici Nastavno-naučnog veća Farmaceutskog fakulteta u Beogradu, održanoj 11.5.2017. godine, imenovani su članovi Komisije za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije kandidata diplomiranog farmaceuta Eldine Rizvić, pod naslovom:

In vitro i in vivo farmakološka karakterizacija atipičnog simpatomimetika lerimazolina

Komisija u sastavu

1. Dr Miroslav Savić, redovni profesor, mentor, predsednik komisije

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

2. Dr Nenad Ugrešić, redovni profesor u penziji

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

3. Dr Edin Jusufović, docent

Univerzitet u Tuzli – Medicinski fakultet, Bosna u Hercegovina

pregledala je priloženu disertaciju i podnosi Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. PRIKAZ SADRŽAJA DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija pod nazivom: "**In vitro i in vivo farmakološka karakterizacija atipičnog simpatomimetika lerimazolina**", sadrži sedam poglavlja: Uvod, Cilj istraživanja, Eksperimentalni deo, Rezultati, Diskusija, Zaključak i Literatura. Na početku rada je priložen Sažetak/Abstract, dok se na kraju rada nalazi spisak publikovanih/saopštenih radova koji čine deo doktorske disertacije, kratka biografija kandidata i potpisane izjave kandidata o autorstvu, istovetnosti štampane i elektronske verzije i korišćenju doktorske disertacije (obavezni Prilozi 1, 2 i 3).

Disertacija je napisana na 90 strana i sadrži 18 slika (6 u uvodu i 12 u rezultatima), 10 tabela (2 u uvodu i 8 u rezultatima). Pregled literature sadrži 125 navoda.

UVOD se sastoji iz četiri dela. Svaki od njih sadrži informacije koje su od značaja za predmet proučavanja ove doktorske disertacije. U prvom delu uvoda kandidatkinja se osvrnula na definiciju, objašnjenje fiziologije i patofiziologije nazalne kongestije, kao i epidemiološki i farmakoekonomski značaj kongestije. Nadalje, navedena je podela simpatomimetičkih lekova koji se koriste u lečenju nazalne kongestije, kao i mehanizam dejstva koji se ostvaruje preko α adrenergičkih receptora. Objasnjeno je da pojedini od postojećih dekongestiva ostvaruju određenu aktivnost i preko 5-HT receptora, čiji je farmakološki značaj nejasan. Ukratko su opisana dosadašnja saznanja o lerimazolinu, kao simpatomimetskom leku čija se publikovana dejstva štura i nejasna.

U drugom delu ovog poglavlja objašnjena je anatomija, histologija i fiziologija sluznice nosa kao mesta delovanja topikalno primenjenog lerimazolina. Na opisivanja anatomske građe nosa i njegove uloge u čišćenju i vlaženju inhaliranog zraka, nadovezuje se histološki opis površinskog epitela kao jedne celine koja se sastoji od respiratornog i olfaktivnog epitela, kao i četiri vrste ćelije čija je glavna uloga u čišćenju i kondicioniranju inhliranog vazduha, i lamine proprie koja podrazumeva vaskularne, nervne i žlezdane strukture. Dodatno, detaljno je opisan mehanizam mukocilijarnog klirensa, nazalnog ciklusa, otpora proticanju, kondicioniranja i filtracije vazduha, kao i imunološka funkcija nosa kao prepreka ulasku vanjskih antigena u disajne puteve.

Treći deo Uvoda sadrži pregled terapije nazalne kongestije, sa osvrtom na podelu nazalnih dekongestiva na simpatomimetske amine i imidazoline, kao i opise mehanizama dejstva obe grupe. Na tržištu su prisutni adrenergički vazokonstriktori za lečenje simptoma nazalne kongestije, sami ili u kombinaciji sa pojedinim lekovima koji nisu vazokonstriktori. Jedini izuzetak je kombinacija fenilefrina i lerimazolina, koja nominalno sadrži dva vazokonstriktora sa istovetnim mehanizmom dejstva.

Četvrti deo ove celine posvećen je lerimazolinu – atipičnom simpatomimetiku, sa osvrtom na istorijat lerimazolina od patentiranja 1961. godine i naglaskom na skromnost obima in vitro i in vivo farmakoloških ispitivanja supstance. Dodatno, kandidatkinja navodi da je patentna literatura sadržavala samo podatke o sintezi lerimazolina bez fizičko-hemijske, spektroskopske i ostalih metoda analize, sve do 2008. i 2009. godine kada su publikovani sistemski analiza i kvantitativno određivanje lerimazolina RP-HPLC metodom.

CILJ RADA je jasno definisan – ispitivanje mehanizma kontraktilnog dejstva lerimazolina, kao i uticaja lerimazolina na kontraktilno dejstvo fenilefrina na segmentima torakalne arterije *Wistar* pacova. Dodatni cilj je bio da se primenom u oblasti bihevioralne farmakologije široko korišćenih testova utvrdi in vivo profil aktivnosti lerimazolina. Istraživanje se odvijalo u četiri faze: određivanje afiniteta vezivanja lerimazolina za pojedine podtipove receptora za koje ne postoje literaturni podaci, a zatim in vitro ispitivanje koje se sastojalo od ispitivanje efekta i mehanizma dejstva lerimazolina: dodavanje kumulativno rastućih koncentracija fenilefrina u cilju formiranja kontrolne krive; ispitivanje efekta lerimazolina, primenom kumulativno-rastućih koncentracija lerimazolina na bazalni tonus segmenata torakalne arterije pacova; ispitivanje mehanizma potencijalnog kontraktilnog efekta lerimazolina primenom selektivnih α adrenergičkih i serotoninskih antagonista pre druge koncentracijski-zavisne krive lerimazolina; ispitivanje odnosa fenilefrin-lerimazolin: ispitivanje dejstva lerimazolina na kontraktilnu funkciju fenilefrina primenom različitih koncentracija lerimazolina pre koncentracijski-zavisne krive fenilefrina; ispitivanje uticaja NO, prostaglandina i pojedinih podtipova receptora na krvnom sudu na odnos lerimazolin-fenilefrin u prisustvu i odsustvu lerimazolina. U trećoj fazi, određen je farmakokinetički profil lerimazolina, utvrđene ukupne koncentracije i slobodne frakcije lerimazolina u mozgu i plazmi pacova i tako pokazano u kojoj meri lerimazolin prolazi krvno-moždanu barijeru. U četvrtoj fazi, sprovedeno je in vivo ispitivanje primenom široko upotrebljivanih testova u oblasti bihevioralne farmakologije: test spontane lokomotorne aktivnosti (SLA), uzdignuti plus lavirint (EPM), rotarod test i test pentilentetrazolom izazvane konvulzivne aktivnosti.

EKSPERIMENTALNI DEO - U ovom poglavlju prikazani su podaci o lerimazolinu i opisane sve metode i uređaji koji su korišćeni u eksperimentalnom radu. Eksperimentalni rad izveden je u četiri faze:

Prvi deo sadrži podatke o proceduri merenja afiniteta vezivanja lerimazolina za pojedine podtipove receptore, odnosno za α adrenergičke i serotoninske receptore.

Drugi deo se sastoji od in vitro ispitivanja kontraktilnog dejstva lerimazolina i objašnjenog protokola koji je korišten, a podrazumeva konstruisanje kontrolnih krivi kontrakcije dodatkom odgovarajuće koncentracije fenilefrina, zatim ispitivanje prisustva i odsustva endotela dodavanjem acetilholina, a nakon toga vršilo se kumulativno dodavanje rastućih koncentracija lerimazolina u odsustvu i prisustvu selektivnih α_1 , α_2 , 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} antagonista 20 minuta pre indukcije lerimazolinske krive.

Vršilo se ispitivanje uticaja lerimazolina na kontraktilnu krivu fenilefrina konstruisanjem kontrolne dozno-zavisne krive fenilefrina, a zatim dodavale različite koncentracije lerimazolina 20 minuta pre ponovne konstrukcije krive fenilefrina. U nastojanju da se ispita uloga endotel zavisnih faktora na interakciju fenilefrina i lerimazolina, dodavani su različiti inhibitori endotel oslobađajućih faktora (indometacin, tetraetilamonijum, L-NAME, OHB12), 5-HT neselektivni antagonist metiotepin u tri različite koncentracije, 5-HT₇ selektivni antagonist SB 269970, kao i 5-HT_{1D} selektivni antagonist BRL 15572, sa i bez lerimazolina.

Treći deo sadrži podatke o koncentraciji lerimazolina i slobodnoj frakciji u plazmi/ serumu i mozgu pacova posle intraperitonealne aplikacije u dozi od 5 mg/kg, sa izračunatim farmakokinetičkim parametrima.

Četvrti deo sadrži in vivo ispitivanje iz oblasti bihevioralne farmakologije, gde je utvrđena uloga lerimazolina u bihevioralnim testovima spontane lokomotorne aktivnosti, uzdignutog plus-lavirinta, rotaroda i indukcije konvulzija pentilentetrazolom. Korištena je digitalna kamera povezana sa ANY-maze softverom, koji omogućuje izračunavanje odabranih bihevioralnih parametara, osim za rotarod i pentilentetrazolski test.

Sve *in vitro* i *in vivo* studije su sprovedene u skladu sa odobrenjem Ministarstva poljoprivrede, šumarstva i vodoprivrede Republike Srbije – Uprave za veterinu, izdatim pod brojem 323-07-09231/2016-05/4.

U delu **Statistika** naznačeni su podaci o korišćenom softverskom paketu (LabChart 6 i ANY-maze) i korišćenim parametarskim i neparametarskim testovima. Prilikom statističke obrade podataka svake od sprovedenih *in vitro* i *in vivo* studija, nivo statističke značajnosti bio je $p < 0,05$.

Sve predložene i korišćene metode su odgovarajuće i u skladu sa savremenim zahtevima naučnoistraživačkog rada u relevantnoj oblasti. Takođe, primenjene metode su omogućile dobijanje rezultata na osnovu kojih je moguće doneti adekvatne istraživačke zaključke.

REZULTATI I DISKUSIJA – prikazani su na ukupno 22 stranica teksta, kroz 12 slika i 7 tabela i prate prethodno opisane četiri faze.

Kroz diskusiju dobijenih rezultata, kandidatkinja je na sveobuhvatan i razumljiv način iznela svoja tumačenja hipoteza iznetih u ciljevima rada, koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije, a u svetlu doprinosa drugih autora koji imaju sličan naučni interes.

U poglavlju **ZAKLJUČAK** navedeni su najznačajniji zaključci koji su u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja.

U poglavlju **LITERATURA** navedeno je 125 referenci citiranih harvardskim stilom.

B. OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA

Studije vezivanja radio-obeleženih liganada na α_1 i 5-HT podtipovima receptora (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} i 5-HT_{2A}) sugerišu da bi 5-HT_{1A} i 5-HT_{1D} receptori mogli da budu prvi stimulisani, pri koncentracijama manjim od 100 nM. Lerimazolin je pokazao umeren afinitet vezivanja za 5-HT_{1A}, dok je afinitet vezivanja na α_1 , 5-HT_{2A} i D₂ bio znatno manji, mikromolarnog nivoa.

Prilikom ispitivanja mehanizma kontraktalnog dejstva lerimazolina, ustanovilo se da lerimazolin uzrokuje kontrakciju pacovske aorte primarno putem 5-HT_{2A} i α_1 receptora, ali ne i α_2 , α_2c , 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} receptora.

Drugi pravac eksperimentalnog pristupa išao je u cilju ispitivanja interakcija lerimazolina sa fenilefrinom kao standardnim dekonjestivom (kombinacija prisutna u komercijalno dostupnim Adrianol kapima), primarno zbog “rebound” kongestije koja bi se mogla prevazići polifarmakološkim pristupom administracije dekonjestiva sa različitim mehanizmom dejstva. Dva glavna pitanja koja se postavljaju odnose se na molekularni nivo i receptorske mehanizme kojima dolazi do smanjenja kontraktalnog dejstva fenilefrina kada se doda lerimazolin. Pokazalo se da lerimazolin smanjuje kontraktalni efekat fenilefrina na prostaglandin- i NO-nezavisan način, uz delovanje na otvaranje K⁺ kanala, dok je 5-HT_{2B} receptor najverovatniji receptorski supstrat relaksantnog dejstva lerimazolina.

Treći deo sadrži podatke o koncentraciji lerimazolina i slobodnoj frakciji u plazmi/ serumu i mozgu pacova. Ovaj atipični simpatomimetik se odlikuje dobrom apsorpcijom nakon sistemske primene, sa kratkim poluvremenom eliminacije iz plazme (1 h). Od posebnog značaja za ispitivanje potencijalnih efekata na ponašanje i nervne funkcije, lerimazolin ne samo da u znatnom stepenu ulazi u mozak, već je u znatnom stepenu (oko 25%) slobodan u

moždanom tkivu, tako da su procenjene koncentracije nevezanog lerimazolina, u nivou od oko 50 nM/kg, dovoljne za punu aktivaciju 5-HT_{1D}, i znatnu aktivaciju 5-HT_{1A} receptora.

Četvrti deo sadrži in vivo ispitivanje iz oblasti bihevioralne farmakologije. Lerimazolin ne utiče na motornu koordinaciju, nivo anksioznosti ili osetljivost na hemijsko izazivanje konvulzija, ali u višim dozama dovodi do smanjenja lokomotorne aktivnosti, procenjeno na osnovu nalaza u prva dva testa. Došlo se do zaključka da nije verovatno da α_2 adrenergički receptori doprinose sedaciji izazvanoj lerimazolinom zbog toga što RX 821002 kao α_2 selektivni antagonist ne može da suzbije hipolokomotorni efekat lerimazolina u testu spontane lokomotorne aktivnosti.

C. UPOREDNA ANALIZA REZULTATA SA PODACIMA IZ LITERATURE

Rezultati ispitivanja izvedenih u okviru disertacije dopunjuju podatke koji se mogu naći u relevantnim literaturnim izvorima, ili čak nisu mogli biti provereni u publikovanim izvorima, te se smatraju doprinosom istraživačkog rada kandidatkinje.

Lerimazolinu hemijski srodni dekongestivi oksimetazolin i ksilometazolin spadaju u grupu imidazolinskih nazalnih dekongestiva, i deo kontaktilnog dejstva ispoljavaju preko α_2 adrenoceptora (Bylund i sar., 1994). Haenisch i saradnici (2009) su dokazali da humana nazalna mukoza ispoljava svih šest podtipova α receptora, ali da su najviše zastupljeni α_{1A} -, α_{2A} - i α_{2B} -adrenoceptori. Ksilometazolin ispoljava efekat samo na α_{2B} receptoru dok je oksimetazolin potentniji na α_{2B} receptoru nego na α_{1A} receptoru na kome ima slab parcijalni agonistički efekat. Međutim, imidazolini takođe prepoznaju i druge, “ne- α adrenergičke” receptore koji kontrolišu krvni pritisak (Eglen i sar., 1998) i simpatičku neurotransmisiju u vaskulaturi (Gothert i sar., 1995). “Ne- α ” receptori podrazumevaju na prvom mestu serotoninske receptore, i to 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} receptore na kojima oksimetazolin ispoljava agonistički efekat istog intenziteta kao i na α_2 receptorima (Fuder i sar., 1985).

Lerimazolin je prisutan na tržištu i klinički poznat dug vremenski period kao topikalni simpatomimetik, ali je retko proučavan (Malta i sar., 1980; 1981; Nathanson, 1985; Boudier i sar., 1975). Law i saradnici (1998) su pokazali da ovaj derivat imidazolina ispoljava nanomolarni afinitet na humanim 5-HT_{1D} receptorima ($K_i = 72$ nM) i mikromolarni afinitet na humanim 5-HT_{1B} receptorima ($K_i = 3480$ nM). U studiji na ćelijama koje ispoljavaju humane rekombinantne 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} receptore, lerimazolin je sprečio forskolinom indukovano povećanje koncentracije cAMP, što bi se moglo povezati sa agonističkom aktivnošću na obe vrste receptora, koji su vezani za G_i protein (Law i sar., 1998).

Law i saradnici (1998) su istražili i kontraktilnu funkciju lerimazolina na veni safeni kunića u pretretmanu sa prazosinom, idazoksanom i indometacinom kako bi se isključili mogući adrenergički α_1 , α_2 ili prostaglandinski efekti. Utvrđeno je da je EC₅₀ lerimazolina od 150 nM slična vrednosti koju je kao pozitivna kontrola pokazao agonist 5-HT_{1B/D} receptor sumatriptan (EC₅₀ = 220 nM). Ispitivanja koja su sprovedeli Bhattacharya i saradnici (2003) indirektno sugerišu da bi se većinska uloga kontraktilne funkcije lerimazolina na krvnim sudovima mogla pripisati aktivaciji 5-HT_{1B} receptora. Ipak, relativno nizak afinitet lerimazolina na 5-HT_{1B} receptorima (3480 nM; Law i sar., 1998) nije usaglašen sa potentnošću izazivanja kontrakcije na veni safeni kunića, što ukazuje na manjkavosti ove hipoteze.

Studije vezivanja radio-obeležanih liganada na α_1 i 5-HT podvrstama receptora (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} i 5-HT_{2A}) sugerišu da bi 5-HT_{1A} i 5-HT_{1D} receptori mogli da budu stimulirani pri koncentracijama manjim od 100 nM. Međutim, kontraktilna aktivnost

lerimazolina na isečcima aorte pacova započinje od koncentracije 10 μM , što bi ukazalo na verovatniju mogućnost da su nisko afinitetna mesta vezivanja odgovorna za kontraktilni efekat. Pokazalo se takođe da koncentracijski-zavisna kriva lerimazolina ne može održati plato, što ukazuje na moguće vazodilatatorne mehanizme koji se aktiviraju pri visokim koncentracijama, što otežava sagledavanje supstrata vazokonstriktornog dejstva.

Dva glavna pitanja koja se postavljaju u proceni interakcije fenilefrin-lerimazolin odnose se na molekularni nivo i receptorske mehanizme kojima dolazi do smanjenja kontraktilnog dejstva fenilefrina u prisustvu lerimazolina, što se može smatrati paradoksalnim uticajem. Dobijeni rezultati sugerišu da lerimazolin može da deluje otvaranjem K^+ -kanala i hiperpolarizacijom glatko mišićnih ćelija, što uzrokuje inhibiciju kontrakcije krvnih sudova, čija se aktivnost inhibira neselektivnim blokatorom tetraetilamonijumom. Na ovakav način opisana uloga signalnih puteva bila bi analogna mehanizmu amfepramona, leka za supresiju apetita sa nepotpunim informacijama o afinitetima vezivanja za receptore, ali sa značajnom razlikom da amfepramon sam od sebe više relaksira nego što kontrahuje pacovsku aortu (López-Canales i sar., 2015).

Istražujući receptorski mehanizam koji bi mogao igrati ulogu u antagonizmu lerimazolina u odnosu na fenilefrinsku kontrakciju na pacovskoj aorti, pažnja je usmerena i na 5-HT₇ receptor. Dokazano je da 5-HT ispoljava svoj vazodilatatorni potencijal aktivacijom 5-HT₇ receptora, koji se antagonizuje selektivnim antagonistom SB 269970, potkrepljeno primerima da 5-HT direktno relaksira pacovsku mezenteričnu venu (Watts i sar., 2015), kao i bazilarnu i cerebralnu arteriju kod psa (Terron i sar., 1999) preko aktivacije 5-HT₇ receptora. S druge strane, BRL 15572, selektivni antagonist na 5-HT_{1D} receptorima, korišćen je kao negativna kontrola, uzimajući u obzir činjenicu da vazodilatatorni odgovor karotidne arterije psa ostaje očuvan u prisustvu ovog liganda (Munoz-Islas i sar., 1999). Međutim, rezultati su pokazali da ne samo 5-HT_{1D}, nego i 5-HT₇ receptor nije uključen u relaksantni odgovor lerimazolina. Eksperimenti sa metiotepinom su dali odgovor na pitanje o receptorskom supstratu odgovornom za relaksantni potencijal lerimazolina. 5-HT_{2B} receptori su lokalizovani na endotelnim ćelijama i kada su aktivirani, stimulišu oslobađanje NO (Ishida i sar., 1998). 5-HT_{2B} receptor je prvi receptor za koji metiotepin ima najveći afinitet. Drugi po redu receptor za koji metiotepin ima najveći afinitet je 5-HT₇ receptor sa konstantom afiniteta od 8.4 – 9.4 (IUPHAR baza), što ukazuje da je 5-HT_{2B} receptor najverovatniji receptorski supstrat relaksantnog dejstva lerimazolina.

D. OBJAVLJENI REZULTATI KOJI ČINE DEO DISERTACIJE

Rezultati dobijeni u okviru ove doktorske disertacije do sada su objavljeni u vidu dva rada u časopisima koji su na SCI listi (jedan rad kategorije M22 i jedan rad kategorije M23). Podaci o publikovanim radovima dati su u nastavku:

- 1) Rizvić E, Janković G, Savić MM. Elucidation of the profound antagonism of contractile action of phenylephrine in rat aorta effected by an atypical sympathomimetic decongestant. *Korean J Physiol Pharmacol* 2017; 21(4): 385-395; <https://doi.org/10.4196/kjpp.2017.21.4.385> (M22).
- 2) Rizvić E, Janković G, Kostić-Rajačić S, Savić MM. Atypical sympathomimetic drug lerimazoline mediates contractile effects in rat aorta predominantly by 5-HT_{2A} receptors. *Bosn J Basic Med Sci.* 2017; doi: 10.17305/bjbm.2017.2071 (M23).

E. ZAKLJUČAK – OBRAZLOŽENJE NAUČNOG DOPRINOSA DISERTACIJE

Kongestija nosne sluznice je čest simptom, koji iako neretko trivijalizovan, smanjuje kvalitet života pacijenta. Na tržištu lekova nalazi se znatan broj nazalnih dekongestiva u obliku kapi/spreja, obično u režimu izdavanja bez lekarskog recepta. Ovi preparati pretežno sadrže adrenergičke vazokonstriktore kao što su fenilefrin, oksimetazolin, ksilometazolin ili nafazolin, koji aktiviraju α_1 adrenergički receptor, a često u određenoj meri i α_2 adrenergički receptor. Kombinacija dva nazalna dekongestiva koja se nalaze u preparatu dostupnom pod komercijalnim nazivom Adrianol kapi, a koji sadrži fenilefrin i lerimazolin, nije uobičajena, a u literaturi se ne može naći objašnjenje za ovakvo kombinovanje vazokonstriktora. Fenilefrin je adrenergički agonist na α_1 adrenergičkom receptoru, a rezultati ove disertacije pokazuju da lerimazolin vazokonstriktorni efekat ostvaruje dejstvom na adrenergičke α_1 , kao i serotoninske 5-HT_{2A} receptore lokalizovane u glatkim mišićima torakalne aorte pacova kao eksperimentalnog modela.

S obzirom na to da se u kliničkoj praksi koristi fiksna kombinacija, važno je bilo da se odgovori na pitanje o međusobnom dejstvu dva vazokonstriktora. Rezultati prikazani u ovoj doktorskoj disertaciji pokazuju da prisustvo lerimazolina, u koncentraciji jednakoj ili većoj od fenilefrina, prividno paradoksalno rezultuje vazokonstrikcijom manjom od vazokonstrikcije prouzrokovane agonistima pojedinačno. Ovakav nalaz može da bude osnova za postavljanje hipoteze da interakcija lerimazolina i fenilefrina, putem receptora i signalnih puteva koji ne zavise od α_1 adrenergičkih receptora, može smanjiti ili usporiti nastanak stvaranja medikamentoznog rinitisa, što zahteva daljna istraživanja.

Konačno, nalaz da lerimazolin u znatnom stepenu prolazi krvno-moždanu barijeru i nalazi se u moždanom tkivu oglednih životinja, uz ispoljavanje potencijala izazivanja dozno-zavisne sedacije, ukazuje na potrebu da se u daljim istraživanjima utvrdi da li ovaj atipični simpatomimetik, preko receptora koji uključuju ne-adrenergičke mehanizme, može da ispolji dodatna farmakološka dejstva koja bi imala klinički značaj, kao što je antiemetički efekat koji se očekuje u uslovima aktivacije 5-HT_{1D} i 5-HT_{1A} receptora.

F. PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija pod nazivom "**In vitro i in vivo farmakološka karakterizacija atipičnog simpatomimetika lerimazolina**", kandidata dipl. farm. Eldine Rizvić, po svom sadržaju i obliku, dobro napisanom opštem, uvodnom delu, jasno postavljenim istraživačkim ciljevima, zadovoljavajuće osmišljenoj metodologiji, precizno iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaključcima, ispunjava sve kriterijume adekvatno napisanog naučnog dela.

Komisija sa zadovoljstvom predlaže Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta u Beogradu da prihvati pozitivan izveštaj o izrađenoj doktorskoj disertaciji pod nazivom "**In vitro i in vivo farmakološka karakterizacija atipičnog simpatomimetika lerimazolina**" i kandidatu dipl. farm. Eldine Rizvić odobri javnu odbranu doktorske disertacije po dobijanju saglasnosti Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu.

Beograd, 26.06.2017.

Članovi Komisije

Dr Miroslav Savić, redovni profesor – mentor,
predsednik komisije
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

Dr Nenad Ugrešić, redovni profesor u penziji
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Dr Edin Jusufović, docent
Univerzitet u Tuzli– Medicinski fakultet

Biografija

Rođena sam 16.04.1986. godine u Zvorniku, BiH. Osnovnu školu „Slavinovići“ završila sam u Tuzli, BiH. Tursko-bosanski Sarajevo koledž sam završila sa prosjekom 5.0. Školske 2004./2005. godine sam upisala Farmaceutski fakultet, Univerziteta u Tuzli. Diplomirala sam 2009. godine sa prosječnom ocjenom 8.33 kao 4. diplomant od osnivanja fakulteta, i stekla zvanje magistra farmacije (magistar u struci). Diplomski rad pod naslovom „Terapija angine pectoris“, iz oblasti Farmakologija, odbranila sam sa ocjenom 10 na diplomskom ispitu, pod mentorstvom Mensure Aščerić, redovnog profesora na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Tuzli. Takođe sam tokom studija bila stipendista Ministarstva obrazovanja, nauke, kulture i sporta tuzlanskog kantona. U školskoj 2008./09. godini sam angažovana kao demonstrator-saradnik na nastavnom predmetu „Toksikološka hemija“, a od 2010. godine sam angažovana kao spoljni saradnik u zvanju asistenta na nastavnom predmetu „Farmaceutska hemija“ na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Tuzli.

Pripravnički staž sam obavila u PZU Apoteke „Ibn Sina“, nakon čega sam stekla i licencu za samostalan rad u apoteci. Na izornoj skupštini Komore magistara farmacije tuzlanskog kantona izabrana sam na funkciju člana Upravnog odbora. Takođe sam prošla obuku od strane državne Agencije za sertifikaciju i akreditiranje u zdravstvu.

Doktorske studije, modul Farmakologija upisujem školske 2010./2011. godine na Farmaceutskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu.

Izjava o autorstvu

Ime i prezime autora: Eldina Rizvic

Broj indeksa: 18/10

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod nazivom:

„In vitro i in vivo farmakološki profil atipicnog simpatomimetika lerimazolina“.

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada
- da disertacija u cjelini ni u dijelovima nije bila predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova
- da nisam kršio/la autorska prava I koristio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis autora

U Beogradu, 29. juni 2017.

Izjava o istovjetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Eldina Rizvić

Broj indeksa: 18/10

Studijski program: Doktorske studije (Izborni modul: Farmakologija)

Naslov rada: „In vitro i in vivo farmakološka karakterizacija atipičnog simpatomimetika lerimazolina“.

Mentor: Prof.dr Miroslav Savić

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovjetna elektronskoj verziji koju sam predao/la radi pohranjenja u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mjesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis autora

U Beogradu, 29. juni 2017.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„ In vitro i in vivo farmakološka karakterizacija atipičnog simpatomimetika lerimazolina“

koje je moje autorsko pravo.

Disertacija sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formaut pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BY-NC-ND)
4. Autorstvo – nekomercijalno – dijeliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerada (CC BY-ND)
6. Autorstvo – dijeliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci. Kratak opis licenci je sastavni dio ove izjave).

Potpis autora

U Beogradu, 29. juni 2017.
