

**ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**  
**-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена**

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

<b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b>
<p>1. Датум и орган који је именовао комисију  Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду на седници одржаној. 08.12.2015.</p> <p>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:</p> <p>Проф. др Велибор Васовић  Фармакологија са токсикологијом  Редовни професор, 13.11.2013. године  Медицински факултет Нови Сад</p> <p>Проф. Др Кармен Станков  Биохемија  Ванредни професор, 01.09.2012. године  Медицински факултет Нови Сад</p> <p>Проф. др Силва Добрић  Фармакологија и токсикологија  Редовни професор, 22.11.2007.  Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет одбране у Београду</p>
<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Јована Јово Трифуновић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 10.06.1985., Нови Сад, Република Србија</p>

<p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив</p> <p>Медицински факултет Нови Сад, дипломирани фармацеут, дипломирани фармацеут</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија</p> <p>2010/2011, Клиничка медицина</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: Са дипломских академских студија прешла на докторске</p>
<p>7. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: /</p>
<p><b>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>  <b>Утицај жучних киселина на биорасположивост макролидних антибиотика</b></p>
<p><b>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>  Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикана и сл.</p> <p>Докторска дисертација садржи: 101 страну, 6 поглавља (увод, хипотезе и циљеви, материјал и методе, резултате, дискусију и литературу), 33 слике, 33 табеле и 11 графикана, 99 референци</p>
<p><b>V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>  Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан и у складу са садржајем истраживања.</p> <p>Увод докторске дисертације написан је јасно и систематизовано, пружа свеобухватан увид у изучавану проблематику докторске дисертације. Садржи осврт на антимикробно деловање макролидних антибиотика, њихову хемијску структуру, разлоге за модификовање њихове биорасположивости, фармакокинетику и нежељена деловања ове групе лекова. У уводу је представљено и антимикробно деловање линкозамина јер су праћене разлике и сличности у погледу интеракције са солима жучних киселина између макролидних антибиотика и представника ове групе - клиндамицина. Такође, дат је приказ жучних киселина и њихових соли, с освртом на њихову физиолошку улогу и улогу као потенцијалних побољшивача пенетрације лековитих супстанција. На крају уводног дела дисертације приказани су главни параметри, тзв. дескриптори, на основу којих је могуће предвидети понашање неке супстанције у <i>in vivo</i> условима.</p> <p>Циљеви рада су јасно изложени, коректно формулисани, омогућавају доношење конкретних закључака и засновани су на досадашњим истраживањима која су спроведена, на научно признатим методама и принципима закључивања. Циљеви рада обухватају:</p> <p>1) Испитивање утицаја 3,7,12-triketo-5<math>\beta</math>-holanske kiseline (ТКА) и 3<math>\beta</math>-hidroksi-12-keto-5<math>\beta</math>-holanske kiseline (12МКН) на пролазак еритромицина и клиндамицина у јетру, бубреге и мозак експерименталних животиња.</p> <p>2) Испитивање да ли 3,7,12-triketo-5<math>\beta</math>-holanske kiselina (ТКА) или 3<math>\beta</math>-hidroksi-12-keto-5<math>\beta</math>-holanska kiselina (12МКН) показују бољи ефекат на продорност еритромицина и клиндамицина у јетру, бубреге и мозак експерименталних животиња</p> <p>У складу са циљевима истраживања, научне хипотезе су јасно формулисане:</p> <p>1) Очекује се значајно повећање продорности еритромицина и клиндамицина у јетру, бубреге и мозак под утицајем 3,7,12-triketo-5<math>\beta</math>-holanske kiseline (ТКА) и 3<math>\beta</math>-hidroksi-12-keto-5<math>\beta</math>-holanske kiseline (12МКН).</p> <p>2) Очекује се да 3,7,12-triketo-5<math>\beta</math>-holanska kiselina (ТКА) омогућава значајно већу продорност еритромицина и клиндамицина у јетру, бубреге и мозак у односу на 3<math>\beta</math>-hidroksi-12-keto-5<math>\beta</math>-holansku</p>

kiselinu (12МКН).

Материјал и методе одговарају принципима методологије научно-истраживачког рада у медицини. Поставка методологије је таква да се истраживање може поновити. Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду

Резултати испитивања су прегледно и стручно приказани (табеларно и графички), јасно приказују претходно текстуално објашњене елементе. Они произилазе из примењене методологије уз коришћење савремених статистичких метода

Дискусија је свеобухватна и јасно написана. Кандидат критички и аргументовано анализира резултате истраживања и пореди их са наводима из доступне литературе, јасно истичући сличности и разлике резултата добијених у свом истраживању у односу на резултате из наведене литературе. У поглављу закључци, укупно четрнаест, јасно, прегледно, правилно и логично су дефинисане тврдње које произилазе из добро постављених циљева, примењене методологије и из добијених резултата истраживања.

Литература је савремена и критички одабрана, из релевантних извора и у складу са темом која се разматра у докторској дисертацији.

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

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01.јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

1. Glanzer S., Pulido S., Tutz S., Wagner G., Kriechbaum M., Gubernsak N., Trifunovic J., Dorn M., Fabian W., Novak P., Reidl J. and Zangger K. Structural and functional implications of the interaction between macrolide antibiotics and bile acids. Chemistry-A European Journal, 2015;21(11): 4350–4358 (M21)
2. Posa M., Sibenji A., Trifunovic J. Influence of Temperature on Retention Parameter of Bile Acids in Normal Phase Thin- Layer Chromatography: the Role of Steroid Skeleton, Acta Chimica Slovenica 2013;60(1):151-158 (M22)
3. Poša M., Ćirin D., Trifunović J., Sebenji A., Interactions between sodium cholate or sodium deoxycholate and nonionic surfactants (Tween 20 or Tween 60), 4TH EUCHEMS CHEMISTRY CONGRESS, PRAGUE 2012 (M34)
4. Trifunovic J. et Mikov M. Bile acids as absorbtion promoters, IV week of the hospital clinical pharmacology, Belgrade. 2012, Book of Abstracts of IV week of the hospital clinical pharmacology, p. 84-85. (M64)
5. Trifunovic J. et Kuhajda K. Biochemical aspects of bile acid effect, IV week of the hospital clinical pharmacology, Belgrade. 2012, Book of Abstracts of IV week of the hospital clinical pharmacology, p. 86-87, (M64)
6. Trifunovic J. et Keveresan S. Chemical transformations of bile acids, IV week of the hospital clinical pharmacology, Belgrade. 2012, Book of Abstracts of IV week of the hospital clinical pharmacology, p.88-89. (M64)
7. Trifunovic J., Mikov M. Bile acids as modifires of drug properties, V week of the hospital clinical pharmacology, Belgrade. 2013, Book of Abstracts of V week of the hospital clinical pharmacology

p. 128-129 (M64)

8. Trifunovic J., et Mikov M. Bile acids as drug vehicles in medicinal chemistry, VI week of the hospital clinical pharmacology, Belgrade. 2014, Book of Abstracts of VI week of the hospital clinical pharmacology, p. 84-85 (M64)

## VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу резултата рада можемо да закључимо да се ретенциони параметри  $R_m^0$  и  $b$ , добијени применом NP TLC, услед високо значајне линеарне корелације са  $\log P$  вредностима, могу користити као алтернативна мера липофилности испитиваних једињења.

Имајући у виду да све анализирани супстанце испуњавају критеријуме дефинисане правилом Липинског, очекује се да ће се оне добро апсорбовати. Високе вредности HIA% указују на висок степен апсорпције испитиваних једињења у гастроинтестиналном тракту.

Статистички значајни параметри регресија између ретенционих константи  $R_m$  и  $b$  и волумена дистрибуције,  $V_d$  указују да наведени фармакокинетски дескриптор управо пропорционално зависи од липофилности испитиваних супстанци.

Закључено је, такође, да је афинитет везивања лека за протеине плазме, PPB у директној вези са липофилношћу једињења уколико су она структурно слична

На основу добијених резултата уочено је да постоји снажна интеракција испитиваних макролидних антибиотика са мицелама натријум таурохолата, натријум холата и натријум деоксихолата.

Код веома чврстог везивања антибиотика за мицеле жучних соли дифузиони коефицијен  $D_e$  има вредност веома блиску  $D_{mic}$

Од испитиваних макролидних антибиотика азитромицин и кларитромицин се најинтензивније везују за жучне соли

У овом раду је закључено да интраартеријска примена лека у *A. carotis communis dextra* може да послужи као метода за праћење проласка лекова кроз крвно-мождану баријеру.

Разлике у концентрацијама два примењена антибиотика у појединим деловима мозга указује на постојање два компартмана у мозгу. Један компартман чине мождано стабло и мали мозак док други компартман чине лева и десна мождана хемисфера.

Концентрације еритромицина и клиндамицина у мозгу и појединим његовим деловима зависе од начина примене лека, његове хемијске структуре и примењене соли жучне киселине.

Запажено је да оба испитивана деривата жучне соли утичу на пролазак еритромицина и клиндамицина у мождано ткиво, ткиво бубрега и јетре.

У случају *i.a.* примене еритромицина уочено је да ТКА утиче на повишење вредности еритромицина у крви као и у појединим деловима мозга док је у случају *i.v.* примене лека регистрован утицај оба деривата жучних соли на повишење вредности концентрације еритромицина у можданом ткиву.

Приликом анализе утицаја примењиваних деривата жучних киселина на вредности клиндамицина у појединим компартманима мозга забележена је значајна улога 12МКН и ТКА на повишење концентрације овог антибиотика у можданом ткиву приликом *i.a.*, *i.v.* и *per os* примене клиндамицина.

Уочено је да 12МКН дериват жучне соли највише доприноси повећању вредности нивоа клиндамицина у мозгу код *i.v.* и *per os* примене лека

## VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Јована Трифуновић је у потпуности обавила истраживање које је било предвиђено планом у пријави докторске дисертације. Добијени резултати су проистекли из оригинално постављених циљева усмерених ка проналажењу адекватног *in vivo* модела који би на

<p>најбољи начин представио утицај жучних киселина на биорасположивост макролидних антибиотика . Резултати рада су систематично приказани и целокупно тумачење резултата истраживања је примерено, прегледно и разложно предочено. Начин приказа и тумачење резултата су адекватни, јасни и прецизни. Резултати истраживања су конзистентни са раније објављеним радовима и студијама из ове области и јасно протумачени од стране аутора докторске дисертације.</p>
<p><b>IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>          Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:</p>
<p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме          Докторска дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.</p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе          Докторска дисертација садржи све елементе научно-истраживачког рада на основу којих би се истраживање могло поновити и проверити.</p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци          Ова докторска дисертација пружа нове информације о интеракцији макролидних антибиотика са жучним киселинама као и о утицају појединих деривата соли жучних киселина на ћелијску мембрану и њену пермеабилност</p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања          Детаљним увидом у истраживање Комисија није уочила недостатке који би евентуално утицали на резултате истраживања у току израде докторске дисертације.</p>
<p><b>X ПРЕДЛОГ:</b></p>
<p>На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:          да се докторска дисертација под називом „Утицај жучних киселина на биорасположивост макролидних антибиотика” прихвати, а кандидату одобри јавна одбрана</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана</li> <li>- да се докторска дисертација враћа кандидату на дораду (да се допуни односно измени) или</li> <li>- да се докторска дисертација одбија</li> </ul>

датум: 02.02.2016.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ  
 ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф. Др Велибор Васовић

Проф. Др Кармен Станков

Проф. Др Силва Добрић