

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ
Слободан Гигов, магистар фармације

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовано комисију 24.01.2017. Наставно-научно веће Медицинског факултета у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са назнаком 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>1. др Момир Миков, редовни професор, Фармакологија, 05.07.1999., Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет;</p> <p>2. др Љиљана Сувајцић, ванредни професор, Микробиологија са вирусологијом, паразитологијом и имунологијом, 09.04.2014., Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет Нови Сад</p> <p>3. др Силва Добрић, редовни професор, Фармакологија и токсикологија, 22.11.2007, Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет одбране у Београду</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Слободан, Борис, Гигов</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 14.05.1983. Нови Сад, Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Фармација, магистар фармације</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2009, Докторске академске студије молекуларне медицине</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:-</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:-</p>
<p>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Утицај апигенина и натријум-деоксихолата на биолошку расположивост ралоксифена</p>

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикана и сл.

Докторка дисертација маг. фарм Слободана Гигова садржи 8 поглавља:

Увод (стр. 1-11); Циљеви (стр. 12); Радне хипотезе (стр. 13); Материјал и методе (стр. 14-47); Резултати (стр. 48-70); Дискусија (стр. 71-84); Закључци (стр. 85-86); Литература (стр. 87-104). Дисертација је написана на 104 стране, А4 формата, садржи 17 слика, 10 графикана, 15 табела и 151 литературних навода. На почетку је дата кључна документација са изводом на српском и енглеском језику.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Увод указује на значај ралоксифена у терапији остеопорозе и инвазивног облика рака дојке у постменопаузи. Ралоксифен при првом проласку кроз јетру подлеже значајној биотрансформацији, што је узрок врло ниске биолошке расположивости и код људи и код пацова. Различите супстанце могу да побољшају биорасположивост лекова. Указано је да жучне киселине могу повећати биолошку расположивост неких лекова олакшавањем проласка кроз мембране. Апигенин је флавоноид који се налази у многобројним биљкама и суплементима који се налазе на тржишту, који има велики потенцијал за одређена фармаколошка деловања, а познат је и његов утицај на фармакокинетику неких лекова, односно биорасположивост лекова путем инхибиције метаболизма. У Уводу је приказан и потенцијал апигенина да смањи ниво липидне пероксидације, односно превенира оксидативни стрес.

На крају овог поглавља је истакнут значај истраживања.

Може се констатовати да је у Уводу јасно и концизно дефинисан циљ истраживања који не одступа од формулација датих у пријави докторске дисертације.

Основни задатак истраживања у оквиру докторске дисертације проистекао на основу прегледа релевантне литературе, изложен је у поглављу **Циљеви**.

Основни циљ је био да се испита потенцијал апигенина и натријум-деоксихолата да повећају биолошку расположивост ралоксифена. Поред тога испитиван је утицај ових супстанци на биохемијске и параметре хемостазе, као и антиоксидативни потенцијал апигенина и његов утицај на акутно оштећење јетре изазвано токсичном дозом парацетамола.

Радне хипотезе су директно проистекле из циљева истраживања и адекватно су постављене. У складу са тим Комисија је мишљења да су циљеви истраживања и хипотезе јасно и прецизно формулисани.

У поглављу **Материјал и методе** дат је план рада и детаљан опис материјала и метода испитивања примењених у експерименталном раду. *In vivo* испитивање је рађено на 84 албино лабораторијска пацова соја *Wistar*. Све изведене експерименталне процедуре су спроведене у складу са етичким принципима рада са лабораторијским животињама и у складу са Законом о

добробити животиња и регулативама Европске Уније (86/609ЕС). Сва испитивања на животињама је одобрила Етичка комисија Универзитета у Новом Саду. Ралоксифен је примењен интравенски и *per os*, док су натријум-деоксихолат, апигенин и парацетамол апликовани перорално. Узорци крви, урина и фецеса су коришћени за одређивање фармакокинетских параметара, док су за одређивање биохемијских, хемостатских и параметара оксидативног стреса коришћени серум и узорци јетре лабораторијских животиња. Узорци крви су прикупљани у 0, 15, 30, 45, 60, 90. минути, затим након 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 и 24 часа од примене испитиваних супстанци, док су узорци урина прикупљани након 3, 6, 12 и 24 часа од почетка примене испитиваних супстанци. На крају експеримента све животиње су жртвоване кадиопункцијом. Након жртвовања у серуму су одређени параметри липидног статуса и антиоксидативног стреса. Праћен је и утицај апигенина на акутно оштећење јетре услед примене парацетамола. Статистичка обрада добијених резултата испитивања је рађена статистичким програмом IBM SPSS Statistics, верзија 21. Изабране методе су адекватне, одговарају постављеним циљевима и омогућавају добијање актуелних научних резултата.

Поглавља **Резултати** и **Дискусија** приказани су на јасан, прегледан и методолошки разумљив начин. Показано је да је претретман натријум-деоксихолатом довео до смањења концентрације ралоксифена у крви због олакшаног и брзог продора ралоксифена у периферне компартмане. Тиме је значајно продужено полувреме елиминације и средње време задржавања ралоксифена. Дошло је и до значајног повећања волумена дистрибуције ралоксифена. Апигенин је узроковао мањи пад концентрације ралоксифена у првим сатима након примене ралоксифена интравенски и повећање концентрације ралоксифена након осам часова од примене лека.

Утврђено је да је утицај ралоксифена на биохемијске параметре био значајно већи након интравенске него након пероралне примене ралоксифена. У раду је показано да ралоксифен након интравенске примене значајно повећава активност ензима јетре, ALP, ALT, AST и GGT, док су показатељи функције бубрега, уреа, мокраћна киселина и креатинин имали ниже вредности. Тројна комбинација испитиваних супстанци је довела до статистички најзначајнијег утицаја, односно пада активности ензима јетре и у поређењу са контролом и са групом која је добијала ралоксифен.

Показано је да након примене токсичне дозе парацетамола апигенин доводи до пада активности ензима ALT и ALP. Хепатотоксичност изазвана токсичном дозом парацетамола је потврђена и хистопатолошким променама на јетри, које нису примећене у групи третираној комбинацијом апигенина и парацетамола. Утврђен је и позитиван утицај апигенина на очување интегритета ћелије, односно спречавање повећања активности ензима оксидативног стреса након примене токсичне дозе парацетамола.

У поглављу **Закључци**, на основу добијених резултата и дискусије, закључци су јасно и концизно изведени, те се могу сматрати поузданим и научно заснованим и одговарају постављеном циљу дисертације.

Поглавље **Литература**, садржи списак 151 референце цитиране на уобичајен и правилан начин. Избор референци је актуелан и примерен тематици која је предмет ове дисертације.

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.

Рад објављен у међународном часопису – M23

1. Suvajdžić L, **Gigov S**, Rašković A, Stojanović S, Bekut M, Milanov D, Čanak I, Goločorbin-Kon S, Mikov M. Influence of the sodium salt of 3 α , 7 α -dihydroxy-12-oxo-5 β -cholanate on antimicrobial activity of ampicillin in vitro. Acta Scientiae Veterinariae. 2016;44:01-6.

Саопштење са међународног скупа штампано у изводу - M34

1. Živković J, **Gigov S**. Teritorijalne sličnosti i razlike neadekvatne primjene lijekova kod osoba starije životne dobi smeštenih u Gerontološkim centrima na teritoriji Bačke. Prvi kongres farmaceuta Crne Gore sa međunarodnim učešćem, 2011; PsP 64, str. 170.

2. **Gigov S**, Živković J, Inđić I, Vojnović T. Razlika u upotrebi neadekvatnih lijekova kod stacionarnih i ambulantskih pacijenata starijih od 65 godina na teritoriji Novog Sada. Prvi kongres farmaceuta Crne Gore sa međunarodnim učešćem, 2011; PsP 15, str. 72.

3. Vojnović T, **Gigov S**, Inđić I, Živković J, Gigov J, Vujović M. Doprinos farmaceuta u otkrivanju faktora rizika osteoporoze kod žena starijih od 40 godina. Prvi kongres farmaceuta Crne Gore sa međunarodnim učešćem, 2011; PsP 60, str. 162.

4. Inđić I, Vojnović T, **Gigov S**, Ban M, Sabo A. Regulatorni zahtevi za sprovođenje kliničkih istraživanja u R Srbiji. Prvi kongres farmaceuta Crne Gore sa međunarodnim učešćem, 2011; PsP 22, str. 86.

5. Vojnović T, Lazova T, **Gigov S**, Inđić I, Živković J, Gigov J. Determination of bone mineral density in women with risk factors for osteoporosis. 5th Congress of Pharmacy

of Macedonia with international participation, 2011; PP-167, pg 330.

6. Stilinović N, Gavrančić M, **Gigov S**, Zivković J. Use of drugs in elderly patients from Gerontology center Novi Sad: a descriptive study (Meeting Abstract). Abstract published in: Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2010; vol. 109, p. 148.

7. Jovanović Lješković N, Dizdar M, Rakić B, Ilić M, Jojić N, Gavrančić M, **Gigov S**. Pharmaceutical waste management: a necessity to position a pharmacist as a pillar of public awareness campaign. Macedonian pharmaceutical bulletin, 2016; 62 (suppl):111-112.

Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу - М64

1. Gavrančić M., **Gigov S.**, Đaković-Švajcer K., Koliko racionalno koristimo antibiotike? VI Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, Zbornik radova, 2014; str.237-238.
2. **Gigov S.**, Gavrančić M., Đaković-Švajcer K., Odlaganje farmaceutskog otpada: koliko zagađujemo svoju okolinu? VI Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, Zbornik radova, 2014; str. 296-297.

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Натријум-деоксихолат и апигенин су значајно утицали на фармакокинетику ралоксифена. Претретман натријум-деоксихолатом је узроковао значајан пад концентрације ралоксифена у крви и довео до повећања дистрибуције ралоксифена у периферне компартмане, продужења полувремена елиминације и средњег времена задржавања ралоксифена у организму, као и повећања волумена дистрибуције ралоксифена.

Претретман апигенином је довео до пада концентрације ралоксифена у крви у првих шест сати након примене ралоксифена, значајног продужења полувремена елиминације и средњег времена задржавања ралоксифена и повећања волумена дистрибуције ралоксифена.

Натријум-деоксихолат и апигенин значајно продужавају полувреме елиминације и време задржавања ралоксифена и повећавају волумен дистрибуције ралоксифена, те могу бити предмет даљих истраживања нових формулација ралоксифена, са рејим дозирањем и депо ефектом.

Резултати истраживања показују да апигенин смањује ниво липидне пероксидације и значајно повећава ензимске антиоксидативне механизме одбране код пацова којима је хепатотоксичност индукована применом токсичне дозе парацетамола. Хепатопротективно дејство апигенина је потврђена и на хистолошким узорцима јетре пацова којима је примењена токсична доза парацетамола. С обзиром на приказане резултате у истраживању, апигенин је исказао значајан потенцијал за одређена фармакодинамска дејства, и може бити предмет даљих истраживања.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Кандидат Слободан Гигов, маг. фарм., успешно је у потпуности обавио истраживања која су била предвиђена планом у пријави докторске дисертације. Добијени резултати истраживања проистекли су из оригинално постављених лабораторијских експеримената у циљу утврђивања утицаја натријум-деоксихолата и апигенина на биолошку расположивост ралоксифена, као и антиоксидативне и хепатопротективне активности апигенина и натријум-деоксихолата. Добијени резултати истраживања су систематично и прегледно приказани, логичним редоследом. Дискусија је заснована на добром познавању истраживане научне области и метода одређивања. Интерпретирани резултати и тумачења су у складу са релевантним наводима из литературе, повезани су у целину са теоријским поставкама рада, те се начин приказа и тумачења резултата истраживања оцењује позитивно.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

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:

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

Дисертација је написана у потпуности у складу са предложеним испитивањима и образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Дисертација садржи све битне елементе оригиналног научног рада неопходне за разумевање обрађене теме и добијених резултата.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

У оквиру докторске дисертације је утврђен значајан утицај натријум-деоксихолата и апигенина на фармакокинетске параметре ралоксифена, при чему се у даљим истраживањима могу добити формулације са бољом биолошком расположивошћу и оптималнијим режимом дозирања уз повећање искористљивости ралоксифена. Утврђен је позитиван утицај натријум-деоксихолата и апигенина на биохемијске параметре и параметре функције јетре и бубрега. На лабораторијским животињама је утврђено хепатопротективно и антиоксидантно деловање апигенина након излагања животиња оксидативном стресу који је изазван токсичним дозама парацетамола.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања

Недостаци дисертације нису уочени.

Х ПРЕДЛОГ:
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију Слободана Гигова, магистра фармације, под називом <i>Утицај апигенина и натријум-деоксихолата на биолошку расположивост ралоксифена</i> и предлаже да се ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ прихвати, а кандидату одобри одбрана рада.

08.02.2017.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

др Момир Миков, редовни професор
Медицински факултет
Универзитет у Новом Саду
Председник

др Љиљана Сувајџић, ванредни професор
Медицински факултет
Универзитет у Новом Саду
члан

др Силва Добрић, редовни професор
Медицински факултет Војномедицинске академије
Универзитет одбране у Београду
члан