

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО: 31.07.2019.			
Срџа	Број	Примет	Вредност
05	90 693-1		

ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 10.07.2019. године, одлуком IV-03-584/28 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Фармаколошка анализа ефеката селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог јајовода**“ кандидата Милоша Милосављевића у следећем саставу:

1. **Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија; Клиничка фармација, председник
2. **Проф. др Александра Димитријевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан
3. **Проф. др Радмила Величковић Радовановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација-Фармакокинетика, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Милоша Милосављевића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата Милоша Милосављевића под називом „**Фармаколошка анализа ефеката селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог јајовода**“, урађена је под менторством проф. др Марка Фолића, клиничког фармаколога, ванредног професора Факултета медицинских

наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација. Наведена докторска дисертација представља оригинално истраживање које се бави испитивањем потенцијалног утицаја карактеристичних представника селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на спонтани мотилитет истмуса и ампуле хуманог јајовода, као и утврђивањем разлика у ефектима који представници поменуте групе лекова имају на мотилитет, односно фазичке и тоничке контракције изолованог јајовода.

Селективни инхибитори поновног преузимања серотонина чине групу хемијски разнородних антидепресивних лекова који специфично инхибирају преузимање доминантно серотонина у пресинаптичке нервне завршетке. Основну индикацију за примену ове групе антидепресива представља велика депресија, а потом, у наведеном домену следе и опсесивно-компулзивни поремећај, напади панике, генерализована анксиозност, посттрауматски стресни поремећај, пременструални дисфорични поремећај, као и *bulimia nervosa*. Како се наведена група медикамената одликује малим афинитетом према мускаринским, адренергичким и хистаминергичким рецепторима, њихова примена није удружена са развојем нежељених ефеката карактеристичних за старије антидепресиве као што су ортостатска хипотензија, седација, сувоћа уста, замућење вида и слично. Међутим, појачано знојење, анксиозност, дигестивне тегобе, малаксалост, осећај умора, поремећај сексуалне функције, промена телесне тежине и поремећаји сна могу пратити примену поменутих лекова.

Ефекти селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на глатке мишићне ћелије у извесној мери испитивани су на анималном моделу, углавном на коронарним артеријама зечева. Показало се да селективни инхибитори преузимања серотонина релаксирају интестиналне глатке мишићне ћелије утицајем на волтажне зависне канале за јоне натријума (Na^+), калијума (K^+) и калцијума (Ca^{2+}). У концентрацијама од 0,5-50 μM флуоксетин и циталопрам показују депресивне ефекте на Ca^{2+} и Na^+ канале, док у концентрацијама од 0,1-10 μM изазивају опуштање васкуларних и цревних глатких мишића. Прецизније, терапијске концентрације ове групе антидепресива блокирају Na^+ , K^+ и Ca^{2+} канале на глатким мишићним ћелијама. Такође, флуоксетин изазива дозно-зависне контракције глатке мускулатуре желуца, у првом реду фундуса, а потом и антрума и пилоруса, што указује на утицај флуоксетина на мускаринске, α -адренергичке и серотонинергичке рецепторе смештене у глаткој мускулатури желуца у извесној мери. Најновија истраживања показала су и да есциталопрам, сертралин и флувоксамин блокирају Kv канале на мембранама

васкуларних глатких мишићних ћелија коронарних артерија зечева, при чему је поменути инхибиторни ефекат био дозно-зависан.

Наведени резултати јасно указују да су ефекти које селективни инхибитори преузимања серотонина остварују на глатким мишићним ћелијама специфични у односу на врсту и ткиво, да се могу манифестовати као контракција или релаксација, у зависности од архитектуре нервних плексуса у зидовима шупљих органа и њихових веза са глатким мишићним ћелијама. Ипак, претраживањем доступне научне литературе нису пронађене студије у којима је испитиван утицај ове групе антидепресива на изоловане глатке мишићне ћелије хуманог порекла, нарочито у оквиру гениталног тракта жена. Такође, свега неколико студија се бавило испитивањем потенцијалног утицаја селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на фертилитет и могућност зачећа код жена у генеративном периоду. Праћене су пацијенткиње које су због проблема са фертилитетом биле подвргнуте поступку вантелесне оплодње, а које су антидепресиве из поменуте групе узимале у циљу редукције анксиозних и депресивних симптома испољених у току припреме за вантелесну оплодњу. Резултати ових студија нису указали на статистички значајан негативан утицај антидепресива из ове групе на параметре везане за вантелесну оплодњу (број преузетих и нормално оплођених јајних ћелија). Ипак, иако статистичка значајност није доказана, примећено је да је вантелесна оплодња била мање успешна у групи пацијенткиња које су биле на антидепресивној терапији у односу на контролну групу пацијенткиња које нису узимале селективне инхибиторе поновног преузимања серотонина.

Сходно чињеници да је превалениција депресије код жена у генеративном периоду у константном порасту, као и да су селективни инхибитори преузимања серотонина углавном лекови примарног избора код ових пацијенткиња, резултати овог истраживања би могли бити како од изузетног научног, тако и практичног значаја у домену релевантне процене потенцијалних ефеката ових лекова на мотилитет јајовода, али и њиховог утицаја на могуће зачеће код жена у репродуктивном периоду.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „PubMed“, „EBSCO“, „Scopus“, „Cochrane database of systematic reviews“, „SCIndeks“ и „Google Scholar“, помоћу следећих кључних речи: „fluoxetine“, „paroxetine“, „citalopram“, „escitalopram“,

„*sertraline*“, „*selective serotonin reuptake inhibitors*“ и „*Fallopian tube*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу наведеног, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Милоша Милосављевића под називом **„Фармаколошка анализа ефеката селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог јајовода“** представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Милош Милосављевић рођен је 17.10.1991. године у Приштини. Гимназију, природно-математички смер, завршио је у Лепосавићу 2010. године као носилац Вукове дипломе. Интегрисане академске студије фармације на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао је 2010. године. Дипломирао је јуна месеца 2015. године са просечном оценом 9,94. Током студија био је носилац награде за најбољег студента генерације 2011, 2012, 2013. и 2014. године. Докторске академске студије, смер Клиничка и експериментална фармакологија уписао је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу школске 2015/16. године. Усмени докторски испит положио је у јуну месецу 2017. године са оценом 10 (десет).

Током школовања био је носилац стипендије Фонда за младе таленте Републике Србије (школске 2014/2015. године) и стипендије Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије за стипендирање студената докторских академских студија и укључивање у научно-истраживачке пројекте Министарства (од 2016. до 2018. године). Од априла 2016. године је учесник пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја под називом „Фармаколошка анализа ефеката биолошки активних супстанци на изоловане глатке мишиће гастроинтестиналног и урогениталног тракта човека“, прво као стипендиста Министарства, а затим од децембра 2018. године као истраживач приправник запослен на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. У својству волонтера, у периоду од новембра 2017. до новембра 2018. године био је на стручном усавршавању у области фармакотерапије у Служби за клиничку фармакологију Клиничког центра Крагујевац. Аутор је већег броја научних радова објављених у часописима од међународног и националног значаја. Учесник је више домаћих и међународних конгреса као аутор и коаутор презентованих научних радова. Говори енглески језик, поседује знање из различитих области рада на персоналним рачунарима.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

Кандидат Милош Милосављевић аутор је више научних радова у домаћим и међународним часописима и први аутор у раду објављеном у часопису индексираном на *SCI* листи чији су резултати саставни део докторске дисертације (рад под редним бројем 1), чиме је испунио услов за одбрану докторске дисертације:

1. **Milosavljević MN**, Janković SV, Janković SM, Djurić J, Protrka Z, Arsenijević S, Folić M, Stojadinović D, Dimitrijević A. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on motility of isolated fallopian tube. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019. DOI: 10.1111/1440-1681.13118. **M22**
2. **Milosavljević MN**, Janković SM, Pejčić AV, Milovanović JR, Opančina VD, Kostić MJ. Reslizumab versus placebo for poorly controlled, severe eosinophilic asthma: meta-analysis. *Vojnosanit pregl*. 2018;75(9):884-896. DOI:10.2298/VSP161124013M. **M23**
3. Pejčić A, Janković SM, Opančina V, Babić G, **Milosavljević M**. Drug-drug interactions in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019;15(1):49-59. DOI:10.1080/17425255.2019.1552256. **M22**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Сprovedено истраживање је у потпуности усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се потпуно поклапају. Циљеви истраживања и примењена методологија подударају се са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација Милоша Милосављевића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе студије, Материјал и метод, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 106 страна и има 9 слика, 26 графика и 1 табелу. У поглављу Литература адекватно је цитирано 239 библиографских јединица из домаћих и иностраних научних публикација.

У уводном делу, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу, изложио досадашња сазнања о селективним инхибиторима поновног преузимања серотонина и њиховом утицају на изоловане глатке мишићне ћелије. Иницијално је презентован детаљан приказ фармаколошких карактеристика представника селективних инхибитора преузимања серотонина чији је утицај на мотилитет хуманог јајовода испитиван у оквиру овог истраживања (флуоксетин,

пароксетин, циталопрам, есциталопрам и сертралин), као и сажет приказ основних фармаколошких карактеристика осталих представника ове групе антидепресива (флувоксамин, вилазодон, дапоксетин и вортиоксетин). Потом је акценат стављен на верификоване ефекте представника селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на изоловане глатке мишићне ћелије, углавном анималног порекла. У завршном делу приказане су анатомско-хистолошке карактеристике хуманог јајовода, карактеристике спонтаног, физиолошког мотилитета хуманог јајовода, као и ефекти које на мотилитет хуманог јајовода остварују најважнији ендегени медијатори, као што су катехоламини, ацетилхолин, гонадални стероиди, деривати арахидонске киселине, пептиди, окситоцин, хистамин и серотонин.

У следећем поглављу, јасно су изложени циљеви и хипотезе истраживања обухваћени овом тезом. Примарни циљ студије базирао се на испитивању природе и механизма потенцијалног утицаја карактеристичних представника селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог јајовода, као и анализирању разлика у дејству релевантних представника ове групе антидепресива на спонтани мотилитет хуманог јајовода, односно на тоничке и фазичке контракције изолованих хуманих јајовода.

Материјал и методологија рада су адекватно и прецизно формулисани и презентовани. Истраживање је дизајнирано као експериментална студија на изолованим органима хуманог порекла. Истраживачку популацију су чиниле пацијенткиње хоспитализоване на Клиници за гинекологију и акушерство Клиничког центра у Крагујевцу са патохистолошки верификованим фибромом материце, код којих је као терапијска мера индикован поступак хистеректомије са аднексектомијом, а код којих је доказано одсуство патолошких промена на јајоводима, одсуство инфекције хепатитис В и С као и HIV вирусом, које нису биле на хормоналној терапији бар 3 месеца пре оперативног захвата и које су дале писано одобрење за учествовање у студији. Искључујући критеријуми су били: захваћеност јајовода патолошким процесом, хитне хируршке интервенције које су спречавале безбедно узимање препарата, функционална неписменост пацијенткиња и трудноћа. Релевантни хумани материјал је узиман од свих пацијенткиња које су испуњавале поменуте критеријуме у периоду од 01.04.2018. па све до 10.04.2019. године, када је прикупљено 30 препарата. Зависну варијаблу представљао је мотилитет (покретљивост) изолованих органа, чије израчунавање интегрисане мерење следећих аспеката: величина тоничке контракције или релаксације препарата и фреквенција и амплитуда спонтаних контракција које се мере јединственом мером-

површином испод криве која показује величину контракције у времену. Независне варијабле које су испитиване у овом истраживању биле су: пароксетин, сертралин, циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, као представници блокатора поновног преузимања серотонина у чистој супстанци. Ресектовани јајоводи пацијенткиња су одмах након операције постављани у суд испуњен *De Jalons*-овим раствором (154 mM NaCl, 5,95 mM NaHCO₃, 5,63 mM KCl, 0,54 mM CaCl₂*2H₂O, 2,78 mM глюкоза) и оксигенисан (100% O₂, 5 ml/min), након чега су транспортовани у лабораторију. Од јајовода пацијенткиња припремане су две врсте препарата- препарати истмуса и препарати ампуле. Препарати истмуса и ампуле су затим монтирани у купатилу за изоловане органе, при чему су једним крајем били причвршћени за базу купатила, а другим крајем за трансдјусер који претвара механичку енергију у електричну. Спонтане контракције изолованих препарата и утицај експерименталних супстанци мерени су као површина испод криве. На почетку и на крају сваког експеримента забележен је најмање један сат спонтане активности изолованих препарата пре примене супстанци, како би се могле посматрати спонтане промене фазних контракција. Експерименталне супстанце су додаване у купатило за изоловане органе кумулативно, без испирања купатила између наредних доза. Интервал између две суседне дозе експерименталне супстанце је био 5 до 6 минута. Ефекат 10 различитих концентрација сваке експерименталне супстанце је био измерен на најмање 6 изолованих препарата добијених од 6 различитих пацијенткиња. Ефекат сваке концентрације експерименталне супстанце на спонтане контракције је изражен као проценат максималног одговора добијеног са том експерименталном супстанцом, и коришћен је за израду криве доза-одговор. Однос концентрације и одговора одређен је линеарном регресијом између логаритамски трансформисаних концентрација супстанци и процента максималног одговора. Значајност промена у фазној активности изолованих препарата тестирана је једнофакторском анализом варијансе.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани графицима. Показано је да изоловани препарати ампуларних и истмичних делова хуманог јајовода показују спонтану активност у виду спорих фазних контракција. Спонтана промена ових фазних контракција није уочена током трајања експеримената. Када је у питању утицај антидепресива из групе селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог јајовода, утврђено је да постоје значајне разлике између анализираних представника ове групе лекова. Интересантно је истакнути да је једино есциталопрам показао јасан стимулативни утицај на спонтане контракције

ампуларног сегмента хуманог јајовода. С друге стране, једино је примена пароксетина довела до дозно-зависног повећања спонтаних контракција изолованих препарата истмуса хуманог јајовода. Флуоксетин, циталопрам и сертралин нису испољили нити инхибиторни, нити стимулативни ефекат на спонтани мотилитет ампуларног и истмичног сегмента хуманог јајовода.

У поглављу Дискусија детаљно су анализирани и објашњени резултати добијени у оквиру овог истраживања и упоређивани са литературним подацима из исте области. Добијени резултати су дискутовани у контексту како сличних, тако и различитих резултата других аутора. Коментари добијених резултата су адекватни, а начин приказивања чини их изузетно прегледним и разумљивим.

После сумирања главних резултата и закључака спроведеног истраживања, кандидат је адекватно навео сву релевантну литературу коришћену у припреми и реализацији овог истраживања. Укупно је цитирано 239 библиографских јединица из домаћих и иностраних научних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Милоша Милосављевића под називом **„Фармаколошка анализа ефеката селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог јајовода“** по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

- Сви препарати ампуле хуманог јајовода показују спонтану активност у виду спорих фазних контракција.
- Примена флуоксетина не доводи до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих ампула хуманог јајовода.
- Примена пароксетина није удружена са статистички значајним утицајем на спонтане контракције изолованих ампула хуманог јајовода.
- Примена циталопрама није праћена статистички значајним утицајем на спонтане контракције изолованих ампула хуманог јајовода.
- Примена есциталопрама праћена је дозно-зависним повећањем спонтаних контракција изолованих ампула хуманог јајовода.
- Примена сертралина не доводи до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих ампула хуманог јајовода.

- Сви препарати истмуса хуманог јајовода показују спонтану активност у виду спорих фазних контракција.
- Примена флуоксетина није удружена са статистички значајним утицајем на спонтане контракције изолованих истмуса хуманог јајовода.
- Примена пароксетина је праћена дозно-зависним повећањем спонтаних контракција изолованих истмуса хуманог јајовода.
- Примена циталопрама не доводи до статистички значајног утицаја на спонтане контракције изолованих истмуса хуманог јајовода.
- Примена есциталопрама није праћена статистички значајним утицајем на спонтане контракције изолованих истмуса хуманог јајовода.
- Примена сертралина није удружена са статистички значајним утицајем на спонтане контракције изолованих истмуса хуманог јајовода.
- Уколико постоји индикација за примену лекова из групе селективних инхибитора преузимања серотонина код жена које имају проблем са фертилитетом, примена циталопрама, сертралина или флуоксетина се може сматрати оправданом.
- Примену пароксетина и есциталопрама треба избегавати у популацији жена које имају проблем са фертилитетом, због негативног ефекта који ови лекови испољавају на могуће зачеће.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати ове докторске дисертације су од великог значаја у области фармакотерапије депресивних и анксиозних поремећаја пацијената женског пола у генеративном периоду, будући да је преваленца поменутих психијатријских поремећаја код жена у генеративном периоду у константном порасту, као и да су селективни инхибитори преузимања серотонина углавном лекови примарног избора код ових пацијенткиња. У случају постојања јасне индикације за примену селективних инхибитора поновног преузимања серотонина у популацији жена које имају проблем са зачећем, пожељно је применити циталопрам, сертралин или флуоксетин, односно лек из групе антидепресива за који је показано да не испољава значајан ефекат на мотилитет јајовода. С друге стране, због доказаног негативног ефекта на потенцијално зачеће, примену пароксетина и есциталопрама би требало избегавати у популацији жена које имају проблем са фертилитетом.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су као оригинални научни рад у часопису индексираном на *SCI* листи (категорија M22):

1. **Milosavljević MN**, Janković SV, Janković SM, Djurić J, Protrka Z, Arsenijević S, Folić M, Stojadinović D, Dimitrijević A. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on motility of isolated fallopian tube. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019. DOI: 10.1111/1440-1681.13118.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Милоша Милосављевића под називом **„Фармаколошка анализа ефеката селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог јајовода“** сматра да је истраживање у оквиру дисертације базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Милоша Милосављевића, урађена под менторством проф. др Марка Фолића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, представља оригинални научни допринос у домену сагледавања фармаколошких ефеката лекова из групе селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет јајовода, као и њиховог утицаја на могуће зачеће код жена у репродуктивном периоду.

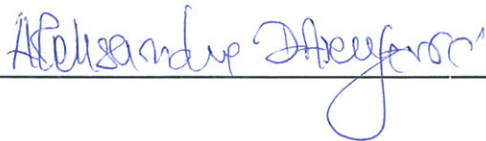
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„Фармаколошка анализа ефеката селективних инхибитора поновног преузимања серотонина на мотилитет хуманог јајовода“** кандидата Милоша Милосављевића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

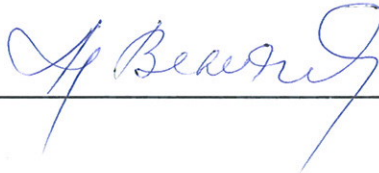
Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија;
Клиничка фармација, председник



Проф. др Александра Димитријевић, ванредни професор Факултета медицинских
наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан



Проф. др Радмила Величковић Радовановић, редовни професор Медицинског
факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација-Фармакокинетика, члан



У Крагујевцу, _____ 2019. године