

РЕФЕРАТ
ЗА ИЗБОР НА РЕДОВЕН ПРОФЕСОР ПО ГРУПА ПРЕДМЕТИ
ФАРМАЦЕВТСКА ХЕМИЈА И ИМУНОЛОГИЈА СО
ИМУНОХЕМИЈА НА ФАРМАЦЕВТСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО
СКОПЈЕ

Врз основа на решението на Наставно-научниот совет на Фармацевтскиот факултет при Универзитетот "Св. Кирил и Методиј" во Скопје, донесено на XIII-та редовна седница од 27. V 2003 година, формирана е Рецензентска комисија за избор на еден наставник во сите звања по група предмети фармацевтска хемија и имунологија со имунохемија.

Комисијата во состав: проф. д-р Кирил Доревски, проф. д-р Слободан Апостолски и проф. д-р Трајко Трајков, по пријава на проф. д-р Љубица Шутуркова на конкурсот објавен во весникот "Утрински весник" од 21.II 2003 год., го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

Биографски податоци

Проф. д-р Љубица Шутуркова е родена во Скопје на 04.XII 1959 година, каде што завршила основно и средно образование со одличен успех. Во учебната 1978/79 година се запишала на Фармацевтскиот факултет во Скопје, и дипломирала во февруари 1983 година, со среден успех 9,35. По дипломирањето се вработила на Фармацевтскиот факултет во Скопје, како дипломиран фармацевт, на Катедрата за фармацевтска хемија. Во учебната 1983/84 година ги започнала студиите на III степен по специјалноста хемија на лекови на Фармацевтскиот факултет во Белград, а ги завршила во октомври 1987 година. Специјализација по испитување и контрола на лекови започнала во април 1985 година на Медицинскиот факултет во Скопје, а со успех ја завршила во јуни 1988 година. Во март 1991 година ја пријавила својата докторска дисертација и ја одбрала во јуни 1994 година на Фармацевтскиот факултет во Скопје. Во јуни 1991 година е реизбрана за асистент на Катедрата за фармацевтска хемија (Билтен 561), во декември 1994 година е избрана за доцент (Билтен 629), а во април 1998 год. е избрана за вонреден професор (Билтен 704).

Наставно-научна и стручна дејност

Проф. д-р Љубица Шутуркова ја води наставата по фармацевтска хемија, фармакоинформатика и имунохемија за студентите по фармација. Активно е вклучена во изведувањето на последипломската настава, како и во специјалистичката настава за студентите по фармација и медицина. Во склоп на постдипломските студии, кандидатката има изработено магистерски труд под наслов "Спектрофотометриско одредување на местеролон и норгестрел со примена на 3 -

ацетаминобензалдехидтиосемикарбазон“. Исто така има изработено специјалистички труд под наслов “Дензитометриско одредување на антиинфламаторни средства од дермопрепарати“, како и докторска дисертација под наслов “ Кинетика и механизам на преодот на активни супстанции од кинолонски тип од крвта во саливата”.

Во периодот 1994 - 1995 год., Љубица Шутуркова работела како самостоен научен истражувач на Колумбија - универзитетот во Њујорк, САД, на одделот за неврохемија - Houston Merritt Clinical Research Center, каде што работела на откривање на механизмот на активација на Б-клетките кои секретираат антиглукоконјугатни антитела при автоимуните заболувања и на развојот на вакцини со јаглехидратна основа. Колумбија - универзитетот има отворено досие во САД за патентни заштити за дизајнирање и развој на анти - олигосахаридни вакцини, кои се темелат на резултатите добиени од научната работа на кандидатката, а делот што се плаќа за сопственост на патентот, лиценцирање или друга комерцијална апликација која би резултирала од овие испитувања направени надвор од САД, еднакво ќе се дели помеѓу Колумбија - универзитетот во Њујорк и Универзитетот "Св. Кирил и Методиј" во Скоје.

Во периодот 1998-2003 год. е избрана за курс - координатор на Интердисциплинарниите последипломски студии по молекуларна биологија и генетски инженеринг - молекуларна фармација. Кандидатката ја организира и ја води целокупната апликативна дејност на Институтот. Во периодот 2001-2003 год. учествува во проект на Министерството за здравство, Светската здравствена организација и Универзитетот во Питсбург за рационално препишување на лекови за лекари од примарната здравствена заштита, како предавач.

Општествена и друга активност

Проф д-р Љубица Шутуркова, од 1.XII 1988 година била директор на ООЗТ Фармацевтски институти, а по реорганизацијата на Медицинскиот факултет - директор на РЕ Фармацевтски институти, се до 1. I 1994 година, кога е осамостоен Фармацевтскиот факултет.

Во 1995 година е избрана за продекан на Фармацевтскиот факултет, во 1999 год. е избрана за декан, а во 2002 година е реизбрана за декан, на која функција се наоѓа и денес.

Во периодот од 1995 до 1996 год. била член на Универзитетскиот сенат, а од 1999 год., како декан е член на Ректорската управа.

Од Министерството за здравство е именувана за член на Техничкиот комитет на проектот на Светската банка за транзиција во здравството, во фармацевтскиот сектор, во 1998 година.

Од февруари 1998 год. е претседател на Управниот одбор на Националниот фармакоинформативен центар за лекови и главен уредник на билтенот Инфофарм. Кандидатката била член на Управниот одбор на Фармацевтската комора и нејзин претседател во периодот 2000-2001 год. Била член на Редакцискиот одбор на Билтенот на Македонското фармацевтско друштво, член е на Интернационалната фармацевтска

Федерација, Балканската имунолошка асоцијација и Британското друштво за алергологија и клиничка имунологија.

Учествувала во изготвувањето на Стратегијата за лекови на Р. Македонија и Стратегијата за подобрување на здравствената заштита на населението во Р. Македонија, усвоени во 2001 год.

Проф. д-р Љубица Шутуркова е консултант на Светската банка (International bank for reconstruction and development-international development association). Со решение на Министерството за образование од 16 Април 2003 год. проф. д-р Љубица Шутуркова е назначена за член на работната група во врска со потпишувањето и пристапувањето на Р. Македонија кон Болоњската декларација.

Стручно-научни трудови

До последниот избор кандидатката објавила вкупно 33 труда и 21 соопштение и била главен истражувач на два меѓународни и два национални проекта, кои се рецензирани во: Билтенот број 561 од 1991 година, Билтенот број 629 од 1994 и Билтенот број 704 од 1998 год. За сегашниов избор кандидатката ги поднесува следниве трудови:

34. Diagnosis of diseases of peripheral nervous system before and after therapy
Apostolski S., Suturkova Lj., Tripkovic I., Drulovic I., Dozic M., Trikić R.
Jugoslav Medical Biochemistry 17(3), 119-366, 1998

Болестите на периферниот нервен систем вклучуваат генетски детерминирани и стекнати полиневропатии. Лекувањето денес главно е насочено само кон одделни облици на стекнати невропатии. Дијагностицирањето започнува со невролошки преглед, електрофизиолошко тестирање, лабораториско испитување на крвта и цереброспиналната течност и анализа на биоптична мостра на периферен нерв. Од групата на стекнати невропатии се издвоени имунски посредуваните невропатии кај кои оштетувањето на миелинскиот аксонот или невронското тело е предизвикано од специфични автоантитела. Имунотерапијата може да ги отстрани симптомите и знаците на болеста. Детекцијата на антителата во серумот и цереброспиналната течност се одредени со примена на TLC, ELISA методот, Wester blot, агароза гел-електрофореза, изоелектрично фокусирање на ликвор, како и со директна и индиректна имунофлуоресценција на биоптички материјал од периферен нерв. Имуносупресивните лекови (преднизол, азатриоприн, циклофосфамид, флорамбуцил, циклоспорин), тераписката измена на плазма, лимфоцитоферезата, интравенските имуноглобулини и комплексните постапки на имуномодулација можат да ја намалат активноста на автоимуните клонови на лимфоцити, да ја намалат концентрацијата на антителата, што овозможува лекување на имунски посредуваната невропатија. Најдобар пример на лабораториско водење на имунотерапијата претставува следењето на серумските концентрации на антитела на ганглиозидот GM1 кај пациенти со хронична демиелинизациона невропатија и IgM моноклонска гамопатија, како и

определувањето на титарот на антисулфатидни антитела кај пациенти со сулпутана сензорна невропатија.

35. Kinetics of 4-Fluoroquinolones Permeation into saliva
Kozjek F., Suturkova Lj., Antolic G., Grabnar I., Mrhar A.
Biopharmaceutics & drug Dispositio, 20 (183) 1999

Следена е концентрацијата на поединечно орално администрираните ципрофлоксацин, норфлоксацин, пефлоксацин и офлоксацин кај здрави доброволци во саливата и во плазмата преку определување со HPLC - методот. Фармакокинетските особини се определени со примена на двокомпартмантен модел. Добиена е добра корелација помеѓу концентрациите во плазмата и саливата. Кај норфлоксацинот и пефлоксацинот добиена е временска зависност на концентрацискиот однос салива/венска плазма. Пресметаниот однос салива/плазма покажува независност од $\log D$, што оневозможува да се предвиди односот салива/плазма врз основа на партиционите принципи. S/P dif. е пресметан врз основа на претпоставка дека постои рамнотежа на крв-салива бариерата, која е пермеабилна само за нејонизираниот и непротеинскиот дел на лекот. Споредувајќи ги S/P сооп. со пресметаната S/P dif. се добива дека преодот на 4-флуорокинолоните во саливата не може да се опише со пасивна дифузија базирана на pH партиционата теорија.

36. The correlation between lipophilicity of the ligands and the hepatobiliary properties of the radiopharmaceuticals-approach to the development of new IDA derivatives
Jovanovic M.S., Brboric J., Vladimirov S., Suturkova Lj.
Journal of Radianalytical and Nuclear Chemistry, 1999

Партициониот коефициент ($\log P$) за n-октанол/вода систем е пресметан со примена на PAKO - програмата за различни теоретски можни моно и дихалогенирани IDA деривати. На синтетизираниите лиганди (солкојодида, иодида, дијодида) маркирани со технициум 99, се испитувани биодистрибуцијата и влијанието на билирубинот врз нивната биокинетика. Имајќи ја предвид корелацијата помеѓу хепатобилијарните особини и партициониот коефициент, евалуацијата на биолошките особини за различни 3-флуорометил моно и дихалогенирани IDA деривати е изведена врз основа на пресметаниот $\log P$ со цел за синтеза на нови радиофармацевтици за хепатобилијарна сцинтиграфија.

37. Улогата на хемокините во леукоцитната атхезија
Докиќ Д., Шутуркова Љ.
Мак. мед. преглед, 50, 17-20, 1996

Најдобро проучен *in vivo* ефект на хемокините е нивната индукција на леукоцитна дијапедеза од крвта во ткивата. Прв чекор во атхезијата на леукоцитите за ендотелиумот е селективно посредуваното слабо врзување кое резултира во леукоцитно тркалање по ендотелијалната површина. За поцврсто врзување потребна е втора фаза во атхезивниот процес која е посредувана од интегрините. Оваа фаза е индуцирана од

хемокините кои брзо ги активираат леукоцитните интегрини. *Ин vivo* интегрините не можат да започнат леукоцитна адхезија доколку не е остварена првата фаза на селективното посредувано тркалање на леукоцитите по површината на ендотелот. Хемокините го покажуваат своето дејство не во солубилна форма како што е порано постулирано, туку тие се имобилизирани на ендотелијалните протеогликански молекули. Хемокините коишто се сврзани за ендотелијалните протеоглигани можат да индицираат трансмиграција на леукоцитите по пат на хептотаксија.

38. Treatment of neuromyotonia associated with a seronegative myasthenia, proximal motor neuropathy, anti-GM1 antibodies and lung adenocarcinoma: a case report
Pavlovic S., Tripkovic I., Lavrnjic S., Macedonic B., Bogdanovic G., Suturkova Lj., Apostolski S.

First international conference of the neuropathy association, Loutraki Corinthias, August 1998

Невромиотонијата е синдром на активноста на мускулните влакна од периферните нерви. Поврзаноста на стекнатите невромиотонии со автоимуни и малигни заболувања е експериментално евидентна преку постоење на автоантителата кои ги отвораат калиумовите канали. Видливоста на поврзаноста се забележува и со подобрување на симптомите при примена на имunosupresivната терапија кај овие пациенти. Асоцијацијата на невромиотонијата со невромускуниот трансмисионен дефект и проксималната невропатија, како и анти GM1 антителата и антинеутофилните антитела упатуваат на автоимуни нарушувања од почетокот на заболувањето. Клиничката слика на многу симптоми по туморната ресекција јасно упатува на паранеопластична природа.

39. Јадливите габи во Република Македонија

Б. Бауер-Петровска, С. Кулеванова, Љ. Шутуркова

Макед. мед. преглед, 54, стр.73-76, 2000 год.

Во последните години зголемен е интересот за култивација и диво собирање на габи во Р. Македонија. Постојат малку податоци за хранливата вредност на јадливите габи. Во студијата се испитувани 53 култивирани и диви видови габи од различни подрачја на Македонија. Показано е дека македонските габи имаат висока содржина на диететски влакна, протеини со висока биолошка вредност и ниска содржина на масти.

40. Флавоноиди - протеин тирозин киназа инхибитори

Љ. Шутуркова, Ж. Николовска-Чолеска, Т. Шолмајер, М. Чолиќ

Макед. Мед. преглед, 51 (суплемент 32), 52, 1998 год.

Протеин тирозин киназите експресирани во нерегуларен облик или во несоодветно високо количество, ја потенцираат туморогенезата преку трансформацијата на нормалните клетки во неопластични фенотипови.

Испитувани се нови селективни инхибитори на p56lck (ензим доминантно присутен во клетките на лимфоидната лоза, особено во Т-лимфоцитите и во НК клетките), со цел да се утврдат инхибиторите на Т-клеточната активација. Голем број природно добиени флавоноиди и изофлавоноиди покажуваат инхибиторна активност врз ПТкиназите, по пат на конкуренција во однос на аденозин трифосфат (АТФ). Синтетичките нови флавоноидни аналози со супституенти на положба 5, 6, 7 и 4' со соодветни хидрофобни и електронски карактеристики, покажуваат зголемена активност и селективност. Тие содржат функционален азот кој структурно одговара на азотот присутен во аденинскиот прстен на АТФ. Испитувани се и ефектите на одредени флавоноиди на клеточни апоптози. Флавоноидите различно дејствуваат врз пролиферацијата на BVRT8 тимокитна хибридома. Пониските дози покажуваат стимулаторна активност, додека повисоките дози инхибиторна. Инхибицијата на пролиферацијата на BVRT8 е последица од индуцираната апоптоза на овие клетки, следена преку морфолошките критериуми, фрагментацијата на ДНА и зголеменото врзување на мероцијанин 540.

41. Улога липополисахарида *Campylobacter jejuni* у индукции Guillian-Barre-овог синдрома
Suturkova Lj.

Петти конгрес неуролога Југославије, Књига сажетака, стр.3, 2000 год.

Липополисахаридите се главни гликолипидни молекули во клеточниот ѕид на грам - негативните бактерии. Постои поврзаност помеѓу патогенезата на Guillian-Barre-овиот синдром и липополисахаридот (LPS) од клеточната мембрана на ентеробактеријата *Campylobacter jejuni*. Guillian-Barre синдромот е паралитично заболување на периферниот нервен систем кај кој имунски посредуваните механизми се од примарно значење при оштетувањето на миелинот или аксонот. Кај голем број пациенти со Guillian-Barre синдром постоел претходен ентеритис предизвикан од *Campylobacter jejuni*, особено од серотипот O19. Кај истите пациенти, во акутната фаза на болеста, откриен е висок титар на IgG антитела на ганглиозидот GM1. Показана е вкрстена реактивност на анти GM1-антителата и LPS *Campylobacter jejuni* O19 антителата, врз основа на што е поставена хипотеза дека *Campylobacter jejuni* O19 индуцира акутна моторна аксонална невропатија. Со структурни анализи покажано е дека олигосахаридната структура на LPS *Campylobacter jejuni* O19 е идентична со терминалната тетрасахаридна компонента на GM1 ганглиозидот. Ова укажува на можноста за молекуларна мимикрија. Брзото отстарнување на антиганглиозидните антитела со терапевска измена на плазмата овозможува ослободување на моторните нервни завршоци и Ранвиеовите нодуси, при што се воспоставува ексцитабилност на моторниот неврон и доаѓа до брз терапевски ефект.

42. Лепроматозна невропатија удружена са антигликолипидним антителима код болесника са мултиплом симетричном липоматозом
И. Трипковиќ, Љ. Шутуркова, С. Дозиќ, М. Вујосевиќ, Н. Војводиќ, Р. Трикиќ, Д. Лаврниќ, З. Стевиќ, С. Апостолски
Петти конгрес невролога Југославије, Књига сажетака стр. 172, 2000

Стектатата невропатија кај заболени од лепра се јавува со најголема зачестеност, има препознатливи карактеристики и можност за успешно лекување. Во трудот е прикажан 50-годишен пациент кај кој лепрата била здружена со необични манифестации. Со електромионеврографија е утврдена аксонална демиелинизациона сензорна моторна полиневропатија со знаци на миопатски лезии. Резултатите од анализата на крвта и цитохемијскиот наод биле со нормални вредности. При имунолошките испитувања била најдена зголемена вредност на IgG антитела, на невронските ганглиолипиди и ганглиозидот GM1 и GD1a, како и зголемен титар на анти LPS - антитела на *Campylobacter jejuni* 019. Во биоптичкиот материјал пронајдени биле бројни ацидореизистентни бацили во клетките на инфилтратот на кожата, во хистодитите, во клетките на сидот на ендотелот на крвните садови, а особено голем број во клетките на потните жлезди.

43. Корелација анти GM1 - антитела и анти *Campylobacter jejuni* антитела у болесника са Guillian-Barre-овим синдромом.
И. Трипковиќ, С. Алексиќ, Р. Трикиќ, Д. Ланге, Д. Лаврниќ, З. Стевиќ, Љ. Шутуркова, С. Апостолски
Трети конгрес Југословенског друштва за неуронауке, Неврологија, стр. 222, 2000.

Кај пациенти со Guillian-Barre-ов синдром настанат по гастроинтестинална инфекција со *Campylobacter jejuni* често се јавуваат серумски IgG - антитела на ганглиозидот GM1. Односот помеѓу претходната инфекција со *Campylobacter jejuni* и присуството на серумските анти GM1 антитела е испитан кај 22 пациената кај кои клинички, електрофизиолошки и со анализа на цереброспиналната течност е потврдена дијагнозата на Guillian-Barre-ов синдром. Мострите на серум на сите пациенти се тестирали со методите ELISA и Western blot, во присуство на IgA, IgM и IgG - антитела кон флагеларниот протеин од *Campylobacter jejuni* 019. Врз основа на добиените резултати заклучено е дека инфекцијата со *Campylobacter jejuni* има значајна улога во индукцијата не само на аксоналниот туку и на демиелизирачкиот облик на Guillian-Barre-овиот синдром.

44. Partial purification of the p56^{lck} protein tyrosine kinase from bovine thymus
Nikolovska-Coleska Z., Dorevski K., Suturkova Lj.
Arch. Farm. 48 (6): 807, 1998

T-лимфоцитите содржат неколку различни тирозин - протеин - кинази, како што се Lck, FynT, Zap-70 и Csk. Извршено е изолирање на сизимот p56^{lck} од говедски тимус и определена е неговата активност преку

фосфорилација на пептиден субстрат, за да се продлабочат сознанијата за улогата на тирозинската фосфорилација во функцијата на лимфоцитите. За изолирање на ензимот користен е растворлив екстракт на тимус, а неговото понатамошно пречистување е извршено со неколку последователни колонски хроматографии: јоноизменувачка, афинитетна и тел - филтрација. Идентификацијата на изолираниот ензим е извршена со имуноблот - техника и анти-p56^{lck} антитело, а протеин - тирозин киназната активност е определена со фосфорилација на RR-SRC пептид во присуство на [γ -32P]ATP. Добиениот изолиран ензим се користи во испитувања на познати и нови протеин-тирозин киназа инхибитори.

45. The most prescribed drugs in Republic of Macedonia for the first half period of 1997

Stojanova B., Nikolovska-Colleska Z., Dorevski K., Suturkova Lj.

Arh. Farm. 48 (6): 693, 1998

Извршено е испитување на употребата на лекови во Република Македонија од аспект на рационално препишување. Добиените податоци покажуваат дека педесетте (50) најпрепишувани лекови се од следниве фармакотерапевтски групи: антиинфективни лекови, кардиоваскуларни, антидијабетици, антипсихотици, хипнотици и анксиолитици, гастроинтестинални лекови, нестероидни антиинфламаторни лекови, антитусици, антиасматици, витамини, антиревматици, кортикостероиди и хематопостици. На врвот од оваа листа се наоѓаат десет лекови, кои главно спаѓаат во првите две најпрепишувани фармакотерапевтски групи: доксициклин, верапамил, хлорпропамид, ампицилин, хексобендил, бромачепам, дилтијазем, цефалексин, еналаприл и дигоксин. Добиените резултати може да послужат во подготовката на водачи за рационално препишување и употреба на лекови.

46. Определување на квантитативната зависност структура-активност (QSAR) на флавоноиди како инхибитори на протеин тирозин киназа p56^{lck} со примена на класични QSAR методи и невронски мрежи

Ж. Николовска-Чолеска, М. Нович, Љ. Шутуркова, К. Доревски, Т. Шолмајер
Билтен на Македонското фармацевтско друштво 45, (1-2): 97, 1999

Поставена е квантитативна зависност помеѓу хемиската структура на флавоноидите и нивната инхибиторна активност врз ензимот p56^{lck}, применувајќи два пристапа: екстратермодинамички и невронски мрежи, користејќи класични и квантно - хемиски параметри.

Најдобра зависност е добиена со класичните параметри за хидрофобност ($\Sigma\pi$, π_x), Хамет-овата електронска константа (σ_m) и моларната рефрактивност (MP_1), а од квантнохемиските параметри со вкупната површина на електронската густина ($\Sigma\delta\alpha$) и атомскиот набој на n-ти атом ($\Sigma\delta_{3-8}$ и δ_{3+4}). Квантитативните модели покажуваат дека двете класи на испитувани параметри, класичните и квантнохемиските параметри, предвидуваат исти начини на врзување со ензимското активно место, односно исти физички интеракции помеѓу флавоноидните аналози и ензимот. Фенилниот прстен, од флавоноидниот молекул, стапува во

интеракции со каталитичкиот дел од ензимот преку водородни врски, додека хромонскиот дел гради како хидрофобни така и електронски интеракции. Компарацијата на артифицијалните невронски мрежи со почесто применуваниот класичен пристап покажува дека и невронските мрежи даваат корисни информации во истражувањата на квантитативните зависности во биолошките комплексни системи.

47. Синтеза и ин витро биолошка евалуација на нови флавоноидни аналози како инхибитори на $p56^{lck}$ протеин тирозин киназа

Ж. Николовска-Чолеска, Ј. Шутуркова, К. Доревски, Ј. Клисарова, Е. Поповски

XVI конгрес на хемичарите и технолозите на Македонија, октомври, Скопје, Книга на трудови, Том I, 119-122, 1999

Синтезирани се нови флавоноидни аналози и ин витро е извршена нивна биолошка евалуација како инхибитори на ензимот $p56^{lck}$, со цел за понатамошно разјаснување и разбирање на молекуларните карактеристики на флавоноидите, неопходни за РТК инхибиторна активност.

Со примена на Бакер-Веикатарман - овиот модел, кој вклучува киселокатализирача циклодехидратација на супституирани 1,3 диони, синтезирани се, изолирани и идентификувани повеќе различни соединенија: бензоат естри на различни 2-хидроксиацетофенони; различни пропан-1,3-диони; бензоат естри на флаволи; различни хидрокси флаволи; 4'-(ацетаминометил) флаволи; 4' - (метоксикарбонил) флаволи.

Резултатите добиени од ин витро биолошката евалуација на новите флавоноидни аналози како потенцијални $p56^{lck}$ протеин тирозин киназа инхибитори покажуваат дека со воведување на слободна хидроксилна група се зголемува инхибиторната активност, додека постоењето на полихидроксилан систем доведува до понатамошно подобрување на инхибиторната активност (кверцетин $IC_{50} = 15 \text{ M/mL}$). Важноста на фенилниот прстен и неговиот удел во интеракциите со ензимот, посебно електронските интеракции, се гледа преку високата инхибиторна активност на флавоноидниот аналог 6-хидрокси, 4'-амино флаволи ($IC_{50} = 2.8 \text{ M/mL}$).

48. Isolation and determination of galaktosil $\beta 1-3$ N-acetyl galaktosamine binding glycoproteins

Paskoska A, Poceva A, Milenkova K, Suturkova Lj

Mac Med. review 54 (suplement43):3 237, Skopje 2000 (presented on Second Macedonian Congress for Immunology, Ohrid 2000)

Хуманите анти-GM₁ ганглиозидни антитела вкрстено реагираат со гликопротеинска детерминанта, галактозил $\beta 1-3$ N-ацетил галактозамин [Gal($\beta 1-3$)GalNAc] изолирана од периферен нерв и од рбетениот мозок. Олигосахаридната детерминанта на гликопротеинот е изолирана со примена на PNA (peanut agglutinin) лектин афинитетна хроматографија проследена со разделување на Western Blot.

По извршената изолација од периферен нерв и од рбетениот мозок идентификувани се PNA - врзувачки гликопротеин со молекулска маса од 120 kD, 250 kD и 70-80 kD. Испитувана е реактивноста кои изолираните протеини на 12 серуми добиени од пациенти со демиелизирачки невропатии или Guillain-Barre - ов синдром со висок титар на IgM или IgG анти GM₁ антитела. Испитуваните серуми покажуваат реактивност кон изолираните и идентификувани PNA врзувачки гликопротеини. PNA-врзувачките гликопротеини можат да бидат препознаени од анти-GM₁ антителата предизвикувајќи демиелинизација и кондукциски блок, што упатува дека GM₁ ганглиозидот е целен антиген на површтината на моторните неврони.

49. Создавање и регулација на антигликоконјугатни антитела во автоимуните заболувања

Шутуркова Љ., Апостолски С.

Mac. Med. review 54 (suplement43):38-39, Skopje 2000 (presented on Second Macedonian Congress for Immunology, Ohrid 2000)

Инфекциите може да предизвикаат создавање на антитела и Т-активација кои компонентите на бактериската клетка, како и можност за сопствено препознавање проследено со имуно - посредувано оштетување. Гликолилипидите се главните површински антигени на грам-негативните бактерии. Тие претставуваат силни имуностимулатори и имуномодулатори. Разликите во структурите на сахаридната содржина од липополисахаридот (LPS) придонесува за патогенезата на одредена бактерија. Испитувана е улогата на молекуларната мимикрија помеѓу одредени бактериски LPS и невронски гликолилипиди во автоимуните заболувања. Користени се серуми на 27 пациенти со акутни и хронични предоминантни моторни невропатии со висок титар на анти-GM₁ антитела, за врзување на LPS, два вида (O4; O19) од *Campilobacter jejuni* и еден вид на LPS од *Helicobacter jejuni* 4A2, користејќи стандардна ЕЛИСА - постапка и имуно TLC. Определувањето на структурата на олигосахаридите е изведена со користење на секвентна етзогликозидазна дигестија и капиларна електрофореза. Дизајнирани се конјугати со определена стереоконформација, кои се користени за имунизација на мишки според имунизационски протокол. Висок титар на анти-LPS IgM и IgG антитела е добиен по имунизацијата со конјугатот OS_{LPS} - колера токсин (CT) проследен со LPS од *V. Cholerae*. Анти-CT антителен одговор е добиен кај сите експериментални животни имунизирани со OS_{LPS} - CT конјугатот, после сите имунизации. Сознанијата за механизмот на настанувањето на Б-клеточната секреција на антигликоконјугатните антитела дава можност за разјаснување на создавањето на анти GM₁ - антитела асоцирани со имуно посредуваните невропатии.

50. The significance of anti-GM1 antibodies in two patients with Kennedy disease
Apostolski S., Suturkova Lj., Keckarević D., Paskoska A., Rakočević-Stojanović V.,
Stević Z., Vukosavić S., Romac S.,
J Neurol Sci 187 (Suppl 1):S487, 2001.

Клиничката манифестација на Kennedy заболувањето резултира од дегенеративните промени на моторните неврони во долните моторни неврони во рбетниот мозок и кранијалните нерви. Kennedy - заболувањето претставува CAG-полиглутамин нарушување на првиот екзон од X-хромозомот кој го кодира андрогениот рецептор. Анти GM1 антителата покажуваат можност за врзување со GM1 и GM1 слични детерминанти на површината на спиналните моторни неврони и нодусите на Ранвие во периферниот нерв. Хијалуронскиот врзувачки дел на верзикан пречистен од рбетен мозок често е препознаван од поликлонални IgG анти GM1 - антитела на пациенти со моторни невропатии. Кај два пациента со Kennedy - заболување кои немаат знаци на периферна невропатија, анти GM1 - антителата покажале специфично врзување за верзикан. Можното објаснување за специфичната реактивност на антителата е дека патолошките промени во рбетниот мозок на овие пациенти може да бидат тригер за создавање антитела кон хијалуронско врзувачкиот дел на верзикалот и консеквентна вкрсена реактивност кон ганглиозидот GM1.

51. Physical and chemical characterization on model vaccines against *Vibrio Cholerae*
Paskoska A., Poceva A., Milenkova K., Suturkova Lj
Macedonian Pharmaceutical Bulletin, Journal of Macedonian Pharmaceutical
Association (accepted March 2003, in print)

Запштита од колера не е постигната поради ограничувањата на достапните вакцини. Користејќи сознанија од литературата (Robbins JB, 1990; Ogawa Y, 1996), синтетизирани се гликоконјугатни имуногени со пиекерна компонента од детоксифициран LPS од *Vibrio cholerae* и протсински носачи. Конјугатите биле приготвувани преку врзување на липополисахаридот од *Vibrio cholerae* O1, серотип Inaba третиран со кисела и хидразинска хидролиза (O-SP и DeALPS) и колера - токсин Б-субединица (CT-B) и говедскиот серум албумин (cBSA). Дихразидот на адилинска киселина бил користен за дериватизација на олигосахаридите, а како конјугирачко средство бил користен е 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDC). Со редуктивна SDS-PAGE, гликопротеинска детекција и TLC дот-блот анализа извршено е физичко-хемиско профилирање на добиените конјугати. Безбедна концентрација на ендотоксини била утврдена кај сите конјугати, користејќи LAL тест. Вака синтетизираниите гликоконјугати може да се користат за следни имунизации на експериментални животни. Се очекува конјугатните вакцини да се сигурни и ефикасни и да покажат висока имуногеност и Т-клеточно зависни својства, обезбедувајќи долготраен заштитен имунитет кон колерата и можност за разјаснување на механизмот за појава на болеста.

52. Механизам на дејствување и инхибиција на нерцепторни протеин тирозин кинази

Шутуркова Јб, Димовски А.

Macedonian Pharmaceutical Bulletin, Journal of Macedonian

Pharmaceutical Association (accepted March 2003, in print)

Протеинската фосфорилација е еден од клучните механизми на регулацијата на протинската функција со кој се врши активација/деактивација на одредени ензими, асоцијација или разложување на сложени протеински комплекси, транслокација помеѓу одделните клеточни компартменти или таргетирање за деструкција на одредени протеини. Протеин тирозин киназите (РТК) се ензими кои вршат фосфорилација на тирозински остатоци од одделни протини и се едни од клучните механизми на трансферот на сигнали од надворешната средина кон јадрото на клетката за регулација на клеточниот раст, клеточниот облик и асоцијацијата на клетката со надворешната средина. Значењето на РТК-те во сигналната трансдукција и поврзаноста на аберантата РТК експресија со пролиферативните нарушувања ги прави агенсите кои ја модулираат активацијата на РТК значајни терапевтски цели за третман на автоимун и малигни заболувања, како и за контрола на имунолошкиот одговор при трансплантација на органи

53. Серумска антитела ганглиозид GM1 и Campylobacter jejuni код болесника со Guillain-Barre-овим синдромом.

Баџа И., Алексиќ С., Шутуркова Јб., Вујиќ А., Поцева А., Папкоска А., Миленкова К., Апостолски С.

Српски архив за целокупно лекарство (примен во април 2003, во печат)

Ганглиозидот GM1 е многу често препознаен антиген во серумот на пациенти со Guillain-Barre-ов синдром. GM1 епитопот е присутен кај невромускулното поврзување во нодусите на Ранвие. Анти GM1 - антителата препознаваат епитопи со терминална [Gal(β1-3)GalNAc] структура која е, исто така, присутна во асијало GM1, GD1b, како и во неколку гликопротеини на периферниот нерв. GM1 се јавува на површината на миелинските влакна во паранодалниот регион. Специфичната поврзаност на Guillain-Barre-овиот синдром и одредени серотипови на Campylobacter jejuni и структурните хомолози помеѓу ганглиозидите и олигосахаридите од липополисахаридот на Campylobacter jejuni - серотиповите укажуваат на фактот дека антиганглиозидните антитела може да бидат индуцирани од молекуларната мимикрија. Поликлоналните автоантитела на GM1 исто така се забележуваат кај пациенти со мултифокална моторна невропатија (MMN) како и кај пациенти со мотор-предоминантни невропатии без знаци на кондукциски блок. Анти Campylobacter jejuni - липолисахаридните антитела, исто така, се покажани кај пациенти со мултифокална моторна невропатија и анти GM1 - антитела. Високата фреквенција на анти Campylobacter jejuni - антитела кај пациенти со MMN одат во прилог на хипотезата дека Campylobacter jejuni - инфекциите се вклучени во патогенезата на MMN. Добиените резултати укажуваат дека молекуларната мимикрија помеѓу хијалуронски

сличните полимери на O - веригата од *Campylobacter jejuni* и PNA - врзувачките гликопротеини и верзикалот имаат значајна улога во патогенезата на Guillain-Barre-овиот синдром и MMH.

54. Immune mediated deterioration of Kennedy disease.

Apostolski S., Basta I., Paskoska A., Milenkova K., Poceva A., Keckarevic D.,

Suturkova Lj.

J Neurol (submitted May 2003)

Спинобулбарната мускулна атрофија претставува X - линкиран рецесивен моторен неврон заболување кое се карактеризира со булбарни знаци, бавно прогресивна мускулна слабост и атрофија, гинекомастија и ендокрини нарушувања. Пациентите често имаат знаци на супклиничка сензорна невропатија. Причинител е генетски дефект на првиот екзон на андрогениот ген преку полиморфизам на CAG - сегментот кој ја кодира аминокиселината глутамин. Автоантителата со анти GM1 - ганглиозиди се имплицирани во патогенезата на моторните невропатии, со или без кондукциски блок. Анти GM1 - антителата, исто така, се асоцирани со неколку клинички синдроми, вклучувајќи ги Guillain-Barre-овиот синдром, сензорно - моторните невропатии и заболувањата на моторните неврони вклучувајќи и пациенти со Kennedy - заболување. Хуманите анти GM1 - антитела ја препознаваат [Gal(β1-3)GalNAc] детерминантата која се препознава и кај GD1b, асилало GM1 и кај два гликопротеина од централниот и од периферниот нервен систем (олигодендроцит - миелин гликопротеин и хијалуронско - врзувачки домен на верзикалот). Оваа терминална тетрасахаридна структура, најверојатно, доведува до патолошки промени на миелин - асоцираните делови на рбетниот мозок и до создавање на автоантитела кон наведените структури.

55. Фармацевтската едукација во пресрет на иднината

Шутуркова Јб., Николовска-Чолеска Ж.

Македонски фармацевтски билтен, 46, 1,3-6, 2000 год.

Фармацијата е наука што ги проучува лековите и претставува координација на знаења од различни научни дисциплини. Посебно комплекси се подрачјата за добивање нови лековити супстанции и нови дозираци форми, во кои се здружуваат базичните фармацевтски знаења со добро дефинираните потреби на здравството. Приспособувањето кон новите потреби во подрачјето на фармацијата и фармацевтската едукација овозможува зачувување и обезбедување на иднината на оваа професија. Сеопфатните реформи во едукацијата ќе овозможат создавање на фармацевти, оспособени да ги користат стекнатите информации и знаења на прагматичен начин, со едноставна рутина во здравствената грижа, односно фармацевти кои ќе ги проценуваат проблемите и со соодветни знаења ќе обезбедуваат рационални и соодветни решенија. Следејќи ги динамичните промени за улогата и задачата на фармацевтот во здравствениот систем, на Фармацевтскиот факултет се поставени

доктрини и современи ставови за едукативниот корикулум. Промените во едукацијата овозможуваат промени во професионалното однесување.

Научно-стручни соопштенија

- The role of molecular mimicry between bacterial lipopolisaccharides and neuronal glycolipids in autoimmune diseases
Suturkova Lj.
Second Scientific meeting of Yugoslav immunologists, Belgrade, Military Medical Academy - plenary lecture, September 1997.
- A rational approach to the design of flavonoids as p56^{lck} protein tyrosine kinase inhibitors
Z. Nikolovska-Coleska, Lj. Suturkova, Lj. Klisarova, D. Kocjan, K. Dorevski,
XV-th EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry, Edinburgh,
September, 1998, *Abstract Book*, p106
- The role and the function of the national drug information centre
Suturkova Lj., Z. Nikolovska-Coleska
The International Pharmacy Initiative, March 2001, Boston, Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences
- National drug policy in R. Macedonia
Suturkova Lj.,
The International Pharmacy Initiative, March 2001, Boston, Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences

Монографии и учебници

1. Тераписки пристап кон алергискиот ринитис и неговиот удел во астмата
Џебен прирачник за лекари и медицински сестри, 2001
2. Основи на имунологијата со имунохемија (во печат)

Проекти

Современа ориентација на фармацевтската едукација на нашето општество и можности на заедницата во која живееме (2001-2003)
Главен истражувач: Љубица Шутуркова

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Оценувајќи ја досегашната, наставна, стручна и научна работа на проф. д-р Љубица Шутуркова, Рецензентската комисија констатира дека кандидатката континуирано и интензивно се изградува како научен работник, забележително добар педагог со извонредни организациони способности и визионерски пристап кон својата професија. Од презентираниите трудови и стручно-научната активност може да се види нејзиниот пристап кон тимска работа, како и кон организирање и водење на проекти и тренинзи, што покажува дека проф. д-р Љубица Шутуркова е зрел научен работник и личност која одлично ја познава својата професија.

Рецензентската комисија констатира дека кандидатката проф. д-р Љубица Шутуркова ги исполнува сите потребни услови да биде избрана во звањето редовен професор. Поради тоа, Рецензентската комисија има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на Фармацевтскиот факултет, проф. д-р Љубица Шутуркова да биде избрана во звањето редовен професор по предметите фармацевтска хемија и имунологија со имунохемија.

Рецензентска комисија

Проф. д-р Кирил Доревски, с.р.

Проф. д-р Слободан Апостолски, с.р.

Проф. д-р Трајко Трајков, с.р.