

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИЈЕМА	13.06.18	
Ординар	Број	ПРЕДНОСТ
05	7349/4-4	

**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 17.05.2018. године, одлуком бр. IV-03-353/26 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Испитивање везивања тигециклина за хумани серумски албумин и интеракције са јонима метала и флуорохинолонима – *in vitro* студија” кандидата Стефана Д. Стојановића у следећем саставу:

1. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник;
2. Проф. др Зоран Матовић, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неорганска хемија, члан;
3. Проф. др Гордана Поповић, редовни професор Фармацеутског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Општа и неорганска хемија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Стефана Д. Стојановића 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 *mg ph* Стефана Д. Стојановића под називом „Испитивање везивања тигециклина за хумани серумски албумин и интеракције са јонима метала и флуорохинолонима – *in vitro* студија”, урађена је под менторством проф. др Ратомира М. Јелића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неорганска хемија, представља оригиналну научну студију која се бави одређивањем афинитета везивања тигециклина за хумани серумски албумин и испитивањем карактеристика овог везивања у симулираним физиолошким условима.

Међу испитиваним протеинима, хумани серумски албумин је један од највише истражених глобуларних протеина. Добро је познато да је серумски албумин главни растворљиви протеин у крвотоку и његов саставни део (чини око 60% његовог састава), који игра важну улогу у транспорту и депоновању многих биолошки активних једињења у крви (ендогених лиганата, лекова, природних производа, итд.). Хумани серумски албумин има способност реверзибилног везивања најразличитијих лекова преко својих везујућих места, што је одредило употребу хуманог серумског албумина као модела протеина за испитивање лиганд-протеин интеракција. Анализа кристалне структуре је показала да су хидрофобне шупљине у субдоменима IIА и IIIА у албумину (познатије као места I и II по Sudlow-у) главни региони везивања лиганата за ароматичне и хетероцикличне лекове. Степен афинитета између лека и хуманог серумског албумина може регулисати његову дистрибуцију у циљном ткиву, утицати на његову елиминацију из тела, и на крају утиче на његов терапијски или токсични ефекат, биотрансформацију и биодистрибуцију, итд. Према томе, истраживање везивања лека за хумани серумски албумин је важно за боље разумевање његове фармакокинетице и фармакодинамике.

Тигециклин је глицилциклински антибиотик, нови 9-терц-бутил-глициламидо дериват Миноциклина, који је настао модификацијом молекулске структуре тетрациклина. Тигециклин је бактериостатик и први глицилциклински антибиотик доступан за клиничку употребу. Тигециклин поседује сличан механизам дејства као тетрациклин и делује везивањем за 30S рибозомалну подјединицу и инхибира синтезу протеина бактерија. Тигециклин има већи волумен дистрибуције (>10 L/kg) у поређењу са другим тетрациклинама (опсег 0,14 – 1,6 L/kg), а везивање за протеине плазме је око 68%. Везивање тигециклина за протеине плазме се повећава са повећањем његове концентрације у плазми.

Досадашња *in vitro* истраживања указују да се везивањем тигециклина за хумани серумски албумин мења његова антибактеријска активност. Тигециклин показује одређена неслагања у односу на остале испитиване антибиотике. Резултати показују да је активност тигециклина већа од оне коју сугерише слободна фракција лека. Везивање метала за тигециклин може променити особину лека у смислу промене његове биорасположивости, липофилности, места уласка у циркулацију и дејства на микроорганизме. Тако да јони метала могу индиректно да утичу на везивање тигециклина за хумани серумски албумин. Истовремена примена тигециклина са варфарином, може повећати серумску концентрацију варфарина, али ова интеракција не утиче значајно на INR (international normalized ratio). Механизам ове интеракције још увек није разјашњен. ТГЦ у стандардном режиму дозирања незнатно смањује максималну концентрацију дигоксина у серуму за 13%, али ова интеракција нема клинички значај. Флуорохинолони би такође могли да наруше сложену равнотежу протеин-лек и то тако да повећају или смање слободну концентрацију лека или фаворизују одређено место везивања лека за протеин.

Имајући у виду наведене чињенице неопходно је детаљније разјашњење механизма везивања тигециклина за хумани серумски албумин, као и интеракције са јонима метала и флуорохинолона које утичу на ово везивање.

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

Свеобухватним прегледом доступне литературе и претрагом биомедицинских база података „PubMed”, „Medline”, „KOBSON”, „SCIndeks” и „Google Scholar”, није пронађена студија која се бавила испитивањем везивања тигециклина за хумани серумски албумин и дошли смо до закључка да истраживање на ову тему до сада није спроведено.

Студија која је предмет ове докторске дисертације је до сада прва која је обухватила везивање тигециклина за хумани серумски албумин и интеракције са јонима метала и флуорохинолонима у *in vitro* условима.

На основу ових података, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата *mr ph* Стефана Д. Стојановића под називом „Испитивање везивања тигециклина за хумани серумски албумин и интеракције са јонима метала и флуорохинолонима – *in vitro* студија”, представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Стефан Д. Стојановић рођен је 22.11.1987. године у Крагујевцу. Након завршене основне школе у Рековцу и Прве крагујевачке гимназије, 2006. године уписао је Интегрисане академске студије фармације на Медицинском факултету у Крагујевцу, где је 2011. године дипломирао и стекао звање магистра фармације.

Академске докторске студије уписао је 2011/2012. године на Медицинском факултету у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија. Положио је све планом и програмом предвиђене испите као и Усмени докторски испит 2014. године. Државни испит за магистра фармације положио је 2012. године у Београду.

Од 2013. године ради на позицији стручног сарадника у фармацеутској компанији КРКА-ФАРМА д.о.о. Београд. Од 2013. године је активно укључен у научно-истраживачки рад на Институту за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу на коме је савладао методе у аналитичкој хемији и њихову примену у фармацији.

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

Кандидат је аутор два оригинална научна рада и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираном на SCI листи чији су резултати саставни део докторске дисертације, чиме је испунио услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова у часописима:

1. **Stojanović S**, Janković S, Matović Z, Jakovljević I, Jelić R. Interaction between tigecycline and human serum albumin in aqueous solution. *Monatsh Chem.* 2015; 146(2): 399-409. **M23**
2. Jelić R, Tomović M, **Stojanović S**, Joksović Lj, Jakovljević I, Djurdjević P. Study of inclusion complex of β -cyclodextrin and levofloxacin and its effect on the solution equilibria between gadolinium (III) ion and levofloxacin. *Monatsh Chem.* 2015; 146(10): 1621-1630. **M23**
3. Jelić RM, **Stojanović SD**, Berić JD, Odović J. The effect of tigecycline on the binding of fluoroquinolones to human serum albumin. *Ser J Exp Clin Res.* 2018; 19(1): 17-25. **M51**

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

Урађена истраживања су у потпуности у складу са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија истраживања идентични су са одобреним у пријави тезе.

Докторска дисертација има следећа поглавља: Увод, Хипотезе и циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Рад садржи 60 слика и 15 табела.

У поглављу „Литература“ цитирано је 215 библиографских јединица.

У **УВОДНОМ ДЕЛУ** аутор је јасно и прецизно описао процесе везивања лекова за протеине плазме. У наредним поглављима аутор је детаљно описао све особине хуманог серумског албумина: његову структуру, физиолошке улоге, везујућа места у хуманом серумском албумину, интеракције на нивоу везивања за хумани серумски албумин и флуорофоре хуманог серумског албумина. Аутор је такође описао две групе антибиотика, тетрациклине и флуорохинолоне (ципрофлоксацин, спарфлоксацин и левофлоксацин), који су испитивани у овој дисертацији. У уводном делу посебан фокус је стављен на тигециклин, као лек који је испитиван у свим експериментима дисертације. Аутор је такође описао три технике за проучавање везивања лекова за албумине које су коришћене у овој дисертацији. Посебан значај у уводном делу има поглавље о значају истраживања са прегледом литературе.

У делу **ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА** јасно су описане хипотезе и главни циљеви истраживања који имају за задатак да разјасне процес везивања тигециклина за хумани серумски албумин и испитају утицај јона метала и флуорохинолна на ово везивање.

Главни циљеви истраживања су били:

1. Одредити константе везивања, број везујућих места (капацитет везивања), термодинамичке параметре и природу везујућих сила између тигециклина и хуманог серумског албумина, на основу спектрофотометријских резултата и AutoDock анализе.
2. Утврдити механизам гашења флуоресценције хуманог серумског албумина тигециклином.

3. Проценити ефекат трансфера енергије и одредити растојање везивања између тигециклина и хуманог серумског албумина, обрадом спектрофотомртијских резултата.
4. Идентификовати доминантно везујуће место за тигециклин у хуманом серумском албумину, на основу експеримената у којима ће се испитивати конкуренција тигециклина и специфичних маркера везујућих места (варфарина и ибупрофена), обрадом спектрофотомртијских резултата и AutoDock анализе.
5. Проценити утицај јона метала (Ca^{2+} , Cu^{2+} и Fe^{3+}) на везивање тигециклина за хумани серумски албумин, на основу резултата апсорпционе и флуоресцентне спектроскопије.
6. Проценити утицај флуорохинолона (спарфлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина) на везивање тигециклина за хумани серумски албумин, на основу резултата апсорпционе и флуоресцентне спектроскопије.
7. Проценити утицај тигециклина на везивање флуорохинолона (спарфлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина) за хумани серумски албумин, на основу резултата апсорпционе и флуоресцентне спектроскопије.

Постављене су следеће хипотезе истраживања:

1. У симулираним *in vitro* физиолошким условима тигециклин се везује за хумани серумски албумин при чему настаје нови протеин-лек комплекс.
2. Везе које се успостављају између тигециклина и хуманог серумског албумина су: хидрофобне, електростатичке, ван дер Валсове (van der Waals), водоничне и ковалентне везе. Најдоминантније су хидрофобне везе.
3. Процес везивања тигециклина за хумани серумски албумин је статички механизам везивања и биће потврђен гашењем флуоресценције активног центра у албумину.
4. Доминантно (фаворизовано) везујуће место за тигециклин у хуманом серумском албумину је место I (Судлово место I).
5. Јони метала (Ca^{2+} , Cu^{2+} и Fe^{3+}) утичу на везивање тигециклина за хумани серумски албумин.
6. Флуорохинолони (спарфлоксацин, левофлоксацин и ципрофлоксацин) утичу на везивање тигециклина за хумани серумски албумин.
7. Тигециклин утиче на везивање флуорохинолона (спарфлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина) за хумани серумски албумин.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА су идентични са наведеним у пријави докторске дисертације. У овој експерименталној студији је испитивано везивање тигециклина за хумани серумски албумин у симулираним физиолошким условима *in vitro*. Под истим експерименталним условима је испитиван утицај различитих једињења (специфичних маркера везујућих места, јона метала и флуорохинолона) на ово везивање.

У раду су коришћене следеће супстанце: хумани серумски албумин, тигециклин, флуорохинолони (спарфлоксацин, левофлоксацин и ципрофлоксацин), специфични маркери везујућих места на албумину (варфарин и ибупрофен), соли метала (CaCl_2 , CuCl_2 , FeCl_3), фосфатни пуфер, NaCl , HCl и двоструко дестилована вода. За припрему свих водених раствора је коришћена свежа двоструко дестилована вода. Кандидат је прецизно описао поступак за припремање фосфатног пуфера који је коришћен као универзални растварач и навео све апарате који су коришћени у овом истраживању.

Аутор је описао поступак за испитивање везивања тигециклина за хумани серумски албумин. Гашење флуоресценције хуманог серумског албумина са повећањем концентрације тигециклина је испитивано на различитим температурама (298, 303 и 308 К). Направљене су три серије у којима је концентрација хуманог серумског албумина била константна (2,0 $\mu\text{mol/L}$), док је концентрација ТГЦ варирана у опсегу од 0 до 10,0 $\mu\text{mol/L}$.

Компетитивни експерименти са специфичним маркерима везујућих места су извршени у циљу утврђивања доминантног везујућег места за тигециклин у хуманом серумском албумину. У овом експерименту је коришћен варфарин, маркер места I и ибупрофен, маркер места II. Концентрације хуманог серумског албумина и маркера су биле константне (2,0 $\mu\text{mol/L}$), док је концентрација тигециклина варирана у опсегу од 0 до 16,0 $\mu\text{mol/L}$.

Аутор је такође детаљно описао процес молекулског докинга тигециклина са хуманим серумским албумином. Молекулски докинг неутралног облика тигециклина, тетрациклина и тироксина је симулиран у тродимензионалној рендгенској структури, по раду Петитгаса (Petitpas) и сарадника, рекомбинантног дивљег типа хуманог серумског албумина, ПДБ код 1XK1. Докинг процеси су спроведени коришћењем софтвера Autodock 4.2 који је опремљен графичким корисничким интерфејсом (енгл. *graphical user interface*, GUI) Auto-DockTools (ADT 1.5.6rc3). Доступна површина (енгл. *accessible surface area*, ASA) у хуманом серумском албумину (слободном) и докованим комплексима са тигециклином је израчуната коришћењем доступне интернет верзије софтвера Accessibility Calculation for Protein (ver. 1.2). Program of Energetic Analysis of Receptor Ligand System (PEARLS) је коришћен за процену енергетике протеин-лиганд интеракције.

У наредним поглављима аутор је детаљно описао поступке за испитивање утицаја јона метала и флуорохинолона на везивање тигециклина за хумани серумски албумин. Аутор је такође описао поступак за испитивање утицаја тигециклина на везивање флуорохинолона за хумани серумски албумин. Ова испитивања су спроведена под идентичним експерименталним условима као претходна.

За математичку обраду података и резултата истраживања су коришћени програмски пакети: Microsoft Office Excel 2003, GraphPad Prism 5, ChemDraw Ultra 8.0, UV WinLab (Version 2.85.04), PASW Statistics 18 и Adobe Photoshop 8.0.

РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА су детаљно и јасно приказани помоћу 60 слика и 15 табела. При екситацији на 295 nm, која је коришћена у свим нашим *in vitro* експериментима, унутрашња флуоресценција хуманог серумског албумина углавном потиче само од остатака Trp, јер Phe има веома мали квантни принос, а флуоресценција Tyr је скоро потпуно угашена. Унутрашња флуоресценција хуманог серумског албумина је осетљива на своју микрооколину и биће угашена чак и ако постоји мала промена у локалном окружењу.

Испитивање везивања тигециклина за хумани серумски албумин је спроведено на 298, 303 и 308 К. На овим температурама, вредности константе биомолекуларног гашења (K_q) су биле реда 10^{12} L/mol·s, што је много веће од $2,0 \times 10^{10}$ L/mol·s ($K_q > K_{q,max}$), а вредности Стерн–Волмерове константе гашења (K_{SV}) су опадале са порастом температуре, што по правилу одговара статичком гашењу флуоресценције. Гашење флуоресценције активног центра хуманог серумског албумина тигециклином је последица формирања

ХСА-ТГЦ комплекса, што указује да је механизам гашења флуоресценције статички процес.

Константе везивања (K_a) ХСА-ТГЦ система износе $1,8 \times 10^4$; $4,0 \times 10^5$ и $4,5 \times 10^6$ L/mol на 298, 303 и 308 K, а број везујућих места (n) износи око 1. Прогресиван раст вредности K_a са повећањем температуре сугерише да је реакција везивања била ендотермна. Константа стабилности (K_s) ХСА-ТГЦ система добијена на 298 K износи $1,6 \times 10^4$ L/mol. Сви резултати су показали да хумани серумски албумин и тигециклин формирају комплексе у молском односу приближно 1:1.

Термодинамички параметри зависни од температуре су анализирани да би се одредила природа везујућих сила између тигециклина и хуманог серумског албумина. Промена Гибсове слободне енергије (ΔG^0) је имала негативан знак, што показује да су сви процеси у реакцији везивања спонтани. Позитивне вредности промене енталпије (ΔH^0) и промене ентропије (ΔS^0), 423,2 kJ/mol и 1502,3 J/mol·K, указују да типичне хидрофобне интеракције играју најважнију улогу у реакцији везивања и доприносе стабилности ХСА-ТГЦ комплекса.

Примарно везујуће место за тигециклин се налази на остатку Trp214 хуманог серумског албумина. Растојање везивања између тигециклина и хуманог серумског албумина је 3,63 nm према Форстеровој теорији резонантног енергетског трансфера.

Тигециклин и варфарин деле заједничко везујуће место у хуманом серумском албумину и у случају њиховог истовременог присуства у раствору хуманог серумског албумина долази до компетитивне интерференције. Варфарин је смањивао K_a ХСА-ТГЦ система. Ибупрофен је повећао K_a ХСА-ТГЦ система помоћу некопетитивне интерференције. Резултати AutoDock анализе и флуоресцентне спектроскопије су показали да место I у субдомену IIА хуманог серумског албумина представља доминантно везујуће место за тигециклин.

Јони метала (Ca^{2+} , Cu^{2+} и Fe^{3+}) су индуковали повећање афинитета тигециклина за хумани серумски албумин. Спарфлоксацин и ципрофлоксацин су повећали, а левофлоксацин је смањивао афинитет тигециклина за хумани серумски албумин. Тигециклин је довео до смањења афинитета флуорохинолона (спарфлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина) за хумани серумски албумин.

У поглављу **ДИСКУСИЈА**, аутор је анализирао добијене резултате и упоређивао их са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су прегледно и јасно изнети те нам пружају нове информације у погледу везивања тигециклина за хумани серумски албумин и његових интеракција са специфичним маркерима везујућих места (варфарином и ибупрофеном), јонима метала (Ca^{2+} , Cu^{2+} и Fe^{3+}) и флуорохинолонима (спарфлоксацином, левофлоксацином и ципрофлоксацином) које се јављају на нивоу везивања за хумани серумски албумин.

На основу претходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „Испитивање везивања тигециклина за хумани серумски албумин и интеракције са јонима метала и флуорохинолонима – *in vitro* студија”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

1. У симулираним *in vitro* физиолошким условима тигециклин се везује за хумани серумски албумин при чему настаје ХСА-ТГЦ комплекс.
2. Сви процеси у реакцији везивања тигециклина за хумани серумски албумин су спонтани.
3. Типичне хидрофобне интеракције играју најважнију улогу у реакцији везивања и доприносе стабилности ХСА-ТГЦ комплекса.
4. Поред хидрофобних веза, присутне су електростатичке, ван дер Валсове (*van der Waals*), водоничне и ковалентне везе, које имају мањи допринос.
5. Процес везивања тигециклина за хумани серумски албумин је статички механизам везивања и потврђен је гашењем флуоресценције активног центра хуманог серумског албумина.
6. Хумани серумски албумин и тигециклин формирају комплексе молском односу око 1:1.
7. Доминантно (фаворизовано) везујуће место за тигециклин у хуманом серумском албумину је место I (Судлово место I) у субдомену IIА хуманог серумског албумина.
8. Растојање везивања између тигециклина и хуманог серумског албумина износи 3,63 nm.
9. Постоји велика вероватноћа да ће се трансфер енергије са хуманог серумског албумина на тигециклин јавити.
10. Јони метала (Ca^{2+} , Cu^{2+} и Fe^{3+}) су довели до повећања афинитета тигециклина за хумани серумски албумин.
11. Спарфлоксацин и ципрофлоксацин су довели до повећања, а левофлоксацин до смањења афинитета тигециклина за хумани серумски албумин.
12. Тигециклин је смањио афинитет спарфлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина за хумани серумски албумин.

Резултати ове *Докторске дисертације* су верификовани објављивањем резултата испитивања у два научна рада и једног саопштења на међународним конференцијама.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

С обзиром да су ранија испитивања везивања тигециклина за хумани серумски албумин оскудна, циљ нашег испитивања је да се боље објасни ово везивање и да се испита утицај јона метала и антибиотика из групе флуорохинолна на ово везивање, а због све чешће истовремене примене лекова у терапији. Истраживања овог типа су у порасту у свету, о чему сведочи све већи број публикованих радова на ову тему током неколико година уназад. Ова чињеница може бити оправдана сталном тежњом медицинских радника и клиничких фармаколога да дођу до валидних информација у вези са везивањем лекова за хумани серумски албумин, пре свега због могућих интеракција са другим лековима и суплементима које би, као крајњи исход, могле да имају промену

фармаколошких и токсиколошких особина првобитно примењеног лека. Резултати ове дисертације могу бити од великог значаја за даљи развој природних наука, клиничке фармакологије и медицине. Ово истраживање треба да пружи додатне информације о фармакокинетици тигециклина, које су до сада биле непознате и неразјашњене, а које треба да пружи боље разумевање његовог фармацеутског потенцијала и побољшају његову примену у клиничкој пракси. Овим истраживањем расте могућност да тигециклин добије већу примену у клиничкој пракси.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати истраживања су објављени у часопису индексираном на SCI листи: **Stojanović S, Janković S, Matović Z, Jakovljević I, Jelić R.** Interaction between tigecycline and human serum albumin in aqueous solution. *Monatsh Chem.* 2015; 146(2): 399-409. **M23**

Резултати истраживања су објављени у часопису националног значаја: **Jelić RM, Stojanović SD, Berić JD, Odović J.** The effect of tigecycline on the binding of fluoroquinolones to human serum albumin. *Ser J Exp Clin Res.* 2018; 19(1): 17-25. **M51**

Такође резултати истраживања су приказани у виду усменог излагања на међународној научној конференцији која је штампана у изводу:

Jelić RM, Stojanović SD, Berić JD, Janković SM. Spectroscopic Studies of Binding of Tigecycline to Human Serum Albumin and the Effects of Metal Ions and Other Drugs on Binding. 13th IBN SINA International Conference on Pure and Applied Heterocyclic Chemistry – Heterocyclic Chemistry for Sustainable Future, Hurgada, Egypt 2015, p. 237. **M34**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Стефана Д. Стојановића под називом „Испитивање везивања тигециклина за хумани серумски албумин и интеракције са јонима метала и флуорохинолонима – *in vitro* студија”, на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру докторске дисертације засновано на савременим сазнањима и да је адекватно постављено и спроведено.

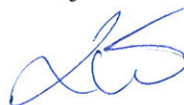
Докторска дисертација кандидата Стефана Д. Стојановића, урађена под менторством проф. др Ратомира М. Јелића, представља значајан и оригиналан допринос у области хемијских, фармаколошких и медицинских истраживања. Резултати добијени у овој тези садрже нове научне резултате и јасно потврђују способност аутора за самостално уочавање и решавање проблема у области научног рада. Наслов тезе јасно одређује циљеве научног испитивања. Добијени резултати су прегледно написани, јасно и добро продискутовани.

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „Испитивање везивања тигециклина за хумани серумски албумин и интеракције са јонима метала и флуорохинолонима – *in vitro* студија”, кандидата Стефана Д. Стојановића 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 и Клиничка фармација, председник



Проф. др Зоран Матовић, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неорганска хемија, члан



Проф. др Гордана Поповић, редовни професор Фармацеутског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Општа и неорганска хемија, члан

У Крагујевцу, 30. 05. 2018. године