

**Nastavno-naučnom veću
Hemijskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu**

Na sednici Nastavno-naučnog veća Hemijskog fakulteta održanoj 9. jula 2015. godine određeni smo za članove Komisije za pregled, ocenu i odbranu doktorske disertacije Marije M. Takić, magistra biohemijskih nauka, pod nazivom: „**Semenke lana, susama i golice i njihovi ekstrakti, ferulinska kiselina i enterolignani: efekti na lipidni status kod osoba na hemodijalizi, vezivanje za humani serum-albumin *in vitro* i uticaj na reaktivnost Cys34 tiolne grupe**”

Pošto smo podnetu disertaciju pregledali, podnosimo Nastavno-naučnom veću Hemijskog fakulteta sledeći:

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja disertacije

Doktorska disertacija mr Marije M. Takić, napisana je na 134 strane A4 formata (prored 1.5) i sadrži 48 slika i 23 tabela. Rad obuhvata sledeća poglavlja: Uvod (3 strane), Pregled literature (32 strane), Materijal i metode (21 strana), Rezultati i diskusija (64 strane), Zaključak (5 strana), Literatura (9 strana, 181 citat) i Prilog (1 strana). Pored navedenog, disertacija sadrži Izvod na srpskom i engleskom jeziku (po tri strane), Listu skraćénica i akronima, Sadržaj i Biografiju kandidata.

U **Uvodu** je opisan predmet istraživanja i istaknuti su ciljevi doktorske disertacije, koji se odnose na ispitivanje uticaja suplementacije ishrane semenkama lana, susama i golice na parameter, koji predstavljaju faktore rizika za razvoj kardiovaskularnih oboljenja kod pacijenata na hemodijalizi, kao i na *in vitro* istraživanja vezivanja jedinjenja sa fenolnom strukturom (prisutna u semenkama lana, susama i golice) za humani serum-albumin (HSA) i reaktivnost (antioksidativni potencijal) Cys34 tiolne grupe. Ukazano je na značaj konzumiranja namirnica bogatih esencijalnim masnim kiselinama i antioksidansima, kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću na programu hemodijalize, kao i na značaj rasvetljavanja mehanizama kojima komponente lana, susama i golice ostvaruju svoje *in vivo* efekte, pre svega antioksidativno dejstvo.

Pregled literature obuhvata tri celine. U prvoj celini dat je prikaz sadržaja masnih kiselina i antioksidanasa u semenkama lana, susama i golice, ukratko je opisan metabolizam esencijalnih masnih kiselina i lignana i dat je pregled dosadašnjih istraživanja o uticaju dijetarnog unosa masnih kiselina (pre svega n-3) i namirnica bogatih polifenolima (posebno lignanima) u prevenciji nastanka i razvoja kardiovaskularnih oboljenja. U drugoj celini razmatran je status esencijalnih masnih kiselina i antioksidativni status kod obolelih sa hroničnom bubrežnom slabošću na programu hemodijalize. Prikazana su dosadašnja saznanja o uticaju suplementacije ishrane bolesnika na hemodijalizi masnim kiselinama i antioksidansima u cilju smanjenja kardiometaboličkog rizika. U trećoj celini detaljno je opisana struktura i funkcija HSA. U okviru razmatranja uloge HSA u transportu endogenih i egzogenih jedinjenja, prikazana su mesta vezivanja masnih kiselina i dva glavna mesta vezivanja za egzogene supstance, kao i njihova međusobna povezanost. Opšimije su opisana saznanja o vezivanju polifenola za HSA, i to lignana i fenolnih kiselina (posebno ferulinske kiseline), koji su prisutni u semenkama lana, susama i golice. Antioksidativna uloga HSA je detaljno opisana u ovoj celini, odnosno uloga Cys34 slobodne tiolne grupe u ispoljavanju ove aktivnosti. Razmatran je uticaj vezivanja masnih kiselina na reaktivnost Cys34 grupe i istaknut je značaj povezanosti promena u konformaciji HSA, usled vezivanja liganada, sa reaktivnošću Cys34. Pored navedenog, prikazane su i frakcije HSA,

prisutne u cirkulaciju, u odnosu na oksidaciono stanje u kome se Cys34 ostatak nalazi. Opisana su i saznanja o mogućoj kliničkoj primeni infuzija komercijalnih albumina, sa posebnim osvrtom na stepen prisustva oksidovanih vrsta u ovim preparatima.

Materijali i metode sadrže detaljan opis eksperimentalnih procedura i metoda primenjenih u okviru doktorske disertacije. Opisan je protokol sprovedene suplementacije ishrane bolesnika na hemodijalizi i uslovi *in vitro* ispitivanja sa modelima HSA.

U delu **Rezultati i diskusija** kandidatkinja je prikazala dobijene rezultate u četiri celine. U prvoj celini prikazani su rezultati analize sadržaja masnih kiselina i polifenola semenki lana, susama i golice, kao i ispitivanja antioksidativne aktivnosti njihovih hladno-ceđenih ulja i metanolnih ekstrakata obezmašćenih semenki. Masnokiselinski profili semenki upoređeni su sa literaturno dostupnim podacima, a masnokiselinski profili i sadržaj klasa lipida u lipidnim ekstraktima semenki sa profilima i sadržajem ovih jedinjenja u metanolnim ekstraktima posle obezmašćivanja ispitivanih semenki n-heksanom.

U drugoj celini prikazani su rezultati studije suplementacije ishrane bolesnika na hemodijalizi smesom semenki lana, susama i golice. Rezultati dobijeni za promene u lipidnom statusu, glikoregulaciji, krvnom pritisku, faktorima inflamacije, kao i prisustvu pruritusa, upoređeni su sa literaturno dostupnim podacima, pre svega sa dijetarnim intervencijama prilikom suplementacije ishrane lanom. Dat je prikaz rezultata praćenja promena masnokiselinskih profila seruma tokom studije, kao i analiza povezanosti masnokiselinskih profila sa faktorima inflamacije.

U sledećoj celini prikazani su rezultati ispitivanja uticaja složene smeše komponenti prisutnih u metanolnim ekstraktima lana, susama i golice, i uticaja čistih supstanci (ferulinske kiseline i enterolignana - enterolaktona i enterodiola) na reaktivnost HSA-Cys34 tiolne grupe sa DTNB-om. Prikazane su promene reaktivnosti tiolne grupe pri vezivanju navedenih supstanci za odmašćeni HSA, kao i pri vezivanju za komplekse stearinske kiseline i HSA (pri odnosima stearinska/HSA 1:1 i 4:1; zbirni uticaji masnih kiselina i fenolnih jedinjenja). Analizirano je i diskutovano postojanje kooperativnog ili inhibitornog dejstva masnih kiselina, odnosno stearinske kiseline, na efekte jedinjenja sa fenolnom strukturom (ferulinska kiselina, enterolakton, enterodiol), kao i komponenti prisutnih u metanolnim ekstraktima obezmašćenih semenki na reaktivnost Cys34 grupe sa DTNB-om.

Rezultati ispitivanja interakcija ferulinske kiseline, enterolaktona i enterodiola sa HSA fluorescentnom spektroskopijom prikazani su u četvrtoj celini. Analiziran je tip vezivanja (statičko, dinamičko), određene su konstante vezivanja, broj mesta vezivanja, okarakterisana su mesta vezivanja i vrste interakcija. Analiziran je i diskutovan uticaj stearinske kiseline na vezivanje ferulinske kiseline, enterolaktona i enterodiola za HSA. Ispitana je povezanost promena reaktivnosti Cys34 sa afinitetima vezivanja ferulinske kiseline, enterolaktona i enterodiola.

U **Zaključku** kandidatkinja je sumirala dobijene rezultate.

U poglavlju **Literatura** (181 citata) navedeni su ključni i najnoviji radovi iz oblasti koje disertacija obuhvata. U **Prilogu** je dat anketni upitnik za procenu simptoma pruritusa kod bolesnika na hemodijalizi.

B. Kratak prikaz rezultata

U ovoj disertaciji ispitivan je uticaj masnih kiselina (FA) i jedinjenja sa fenolnom strukturom, prisutnih u semenkama lana, susama i golice, na neke faktore rizika za razvoj kardiovaskularnih oboljenja kod pacijenata na hemodijalizi, i na reaktivnost Cys34 tiolne grupe HSA (karakterizacija vezivanja za HSA *in vitro*, promena konformacije i funkcije HSA).

Analiza masnokiselinskih profila ukupnih lipidnih ekstrakata semenki lana, susama i golice pokazala je da su polinezasićene masne kiseline (PUFA) najzastupljenije, i to u semenkama lana

α -linolenska, a u semenkama susama i golice linolna kiselina. Hladnoceđena ulja ispoljila su različitu antioksidativnu aktivnost (rafinisano suncokretovo ulje>maslinovo ulje>ulje lana>ulje golice>ulje susama) pri DPPH testu, u opsegu od 970 do 2000 μ mola TE/1000 g ulja. Antioksidativna aktivnost hidrofilne frakcije ulja bila je veoma niska, sem za hladno-ceđeno maslinovo ulje (30.03 mg TE/1000g ulja). Antioksidativni potencijali metanolnih ekstrakata obezmašćenih semenki, određeni DPPH i ABTS testom (lan>susam>golica) odgovaraju redosledu sadržaja ukupnih fenola u ekstraktima. Antioksidativni kapacitet metanolnog ekstrakta obezmašćenih semenki lana veći je od kapaciteta hladnoceđenog ulja. U slučaju susama i golice, hladnoceđena ulja pokazuju veći antioksidativni kapacitet u odnosu na ekstrakte obezmašćenih semenki.

Suplementacija ishrane osoba sa hroničnom bubrežnom slabošću, na programu hemodijalize, sa 30 g smeše mlevenih semenki lan:susam:golica (3:1:1, maseni udeo) u trajanju od 120 dana, dovela je do statistički značajnih promena parametara lipidnog statusa, glikoregulacije, krvnog pritiska i faktora inflamacije (TNF- α , hs-CRP, IL-6), kao i do poboljšanja vezanih za simptome pruritusa. Sadržaj ukupnog holesterola smanjen je za 7% ($p < 0.05$) u odnosu na početne vrednosti, a sadržaj trigacilicerola za 30% ($p < 0.001$). Krvni pritisak je snižen (sistolni za oko 11 i dijastolni za 6 mm Hg, $p < 0.01$), kao i srednje vrednosti parametara glikoregulacije (sadržaj glukoze, insulina, parametra HOMA-IR, $p < 0.05$) i faktora inflamacije (TNF- α , hs-CRP, IL-6, $p < 0.001$). Zastupljenost zasićenih masnih kiselina (SFA) u fosfolipidima seruma je značajno smanjena ($p \leq 0.001$), dok je zastupljenost mononezasićenih FA i PUFA povećana ($p \leq 0.01$; $p \leq 0.001$, redom). Istovremeno, nađene su statistički značajne negativne korelacije između n-3, kao i n-6 masnih kiselina, i ispitivanih faktora inflamacije.

Dobijene vrednosti promene reaktivnosti Cys34 tiolne grupe, odnosno konstanti brzine reakcije pseudo-prvog reda (k'), za reakciju tiolne grupe odmašćenog HSA i kompleksa HSA sa stearinskom kiselinom (S/HSA 1:1, S/HSA 2:1 i S/HSA 4:1), i DTNB-a: $8.9 \pm 0.1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, $11.6 \pm 0.3 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, $12.39 \pm 0.03 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, i $15.3 \pm 0.1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ (redom) potvrdile su da vezivanje stearinske kiseline za HSA dovodi do značajnog povećanja (za 30.3%, 39.2% i 71.9%, u odnosu na odmašćeni HSA, redom) reaktivnosti HSA-SH grupe. Inkubiranje kompleksa S/HSA (2:1) sa metanolnim ekstraktima (0.5 mg/ml) ispitivanih semenki (lan, susam, golica) dovodi do porasta brzine reakcije HSA-SH za 4.8-16.5%, u odnosu na S/HSA 2:1. Efekat sastojaka metanolnih ekstrakata obezmašćenih semenki na porast reaktivnosti HSA-SH ispoljava se prema sledećem redosledu: golica<susam<lan, i ovaj redosled odgovara porastu sadržaja polifenola u ekstraktima semenki. Sa druge strane, povećanje reaktivnosti tiolne grupe obezmašćenog HSA (od 9.0 do 21.3%) u prisustvu sastojaka metanolnih ekstrakata semenki odvija se u redosledu: susam<lan<golica. Efekat ekstrakta golice na povećanje reaktivnosti tiolne grupe mnogo je veći (za +21.3%) u slučaju odmašćenog HSA u odnosu na kompleks S/HSA 2:1 (+4.8%).

Efekat ferulinske kiseline (FE) na reaktivnost tiolne grupe zavisi od molarnog odnosa vezana masna kiselina/HSA. Vezivanje FE za odmašćeni HSA dovodi do blagog povećanja reaktivnosti HSA-SH od 7.9% ($k' = 9.6 \pm 0.1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$), vezivanje za kompleks S/HSA 1:1 ne dovodi do promene vrednosti k' ($11.6 \pm 0.3 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, $11.5 \pm 0.2 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, redom), a vezivanje za S/HSA 4:1 dovodi do smanjenja vrednosti za 3.9% ($15.3 \pm 0.1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, $14.7 \pm 0.4 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, redom). Suprotno od FE, vezivanje enterolignana (enterolaktona-EL i enterodiola-ED), za sve komplekse HSA (sa i bez masnih kiselina) dovodi do povećanja vrednosti k' Cys34-SH grupe (reaktivnost tiolne grupe raste). Najizraženiji efekat (povećanje reaktivnosti za 33.1%) dobijen je za kompleks odmašćeni HSA-EL, koji je pokazao sličnu reaktivnost tiolne grupe kao kompleks S/HSA 1:1 (vrednost $k' = 11.8 \pm 0.4 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ naspram $11.6 \pm 0.3 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$, redom). Vezivanje enterolignana za kompleks S/HSA 1:1 dovodi do dodatnog povećanja reaktivnosti, ali je ono manje izraženo (za oko 11%).

Pri ispitivanju interakcija FE i HSA, a na osnovu dobijenih vrednosti k_q i temperature zavisnosti vrednosti K_{sv} konstanti, zaključeno je da se radi o statičkom mehanizmu vezivanja. Najveća vrednost konstante vezivanja FE za HSA dobijena je za kompleks S/HSA 4:1-FE, na temperaturi od 37 °C ($12.32 \times 10^5 M^{-1}$). Ova vrednost je oko 2 puta veća u odnosu na konstantu vezivanja FE za odmašćeni HSA i 2.5 puta veća u odnosu na konstantu za S/HSA 1:1. Na 25 °C vezivanje FE je bilo najjače u kompleksu S/HSA 1:1, ali razlike u odnosu na komplekse FE sa odmašćenim HSA i S/HSA 4:1 nisu bile tako izražene. Na osnovu izračunatih promena vrednosti termodinamičkih parametara pokazano je da su u kompleksima odmašćeni HSA-FE i S/HSA 1:1-FE dominantne Van der Waalsove interakcije i vodonične veze, dok su u kompleksu S/HSA 4:1-FE to hidrofobne sile.

Vrednosti konstanti vezivanja enterolignana za odmašćeni HSA, S/HSA 1:1 i S/HSA 4:1 nalaze se u opsegu od 1.92 do $11.64 \times 10^4 M^{-1}$, što pokazuje da je afinitet vezivanja EL i ED za HSA umerene jačine. Utvrđeno je da se enterolakton i enterodiol vezuju za mesto II u subdomenu IIIA molekula HSA. Između vrednosti konstanti vezivanja enterolignana (EL, ED) za HSA i porasta reaktivnosti slobodne tiolne grupe utvrđena je visoka pozitivna korelacija ($r=0.974$).

C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima iz literature

Rezultati analize masnokiselinskih profila semenki lana, susama i golice (dostupnih na našem tržištu), vrednosti antioksidativnog potencijala hladno-ceđenih ulja, kao i redosled njihovih antioksidativnih potencijala saglasni su sa literaturno dostupnim podacima. Rezultati nekoliko studija pokazali su da antioksidativnu aktivnost biljnih ulja lana, susama, suncokreta i golice uglavnom određuje sadržaj ukupnih tokoferola, a u manjoj meri skvalen, hlorofili, karotenoidi i fenoli, što je u skladu sa našim rezultatima koji su pokazali da je sadržaj hidrofilne frakcije ulja veoma mali. Redosled antioksidativne aktivnosti, kao i sadržaj fenola u metanolim ekstraktima ispitivanih semenki je, takođe, u skladu sa literaturnim podacima.

Kako je zastupljenost n-3 masnih kiselina kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću smanjena u odnosu na zdrave osobe, sprovedene su studije suplementacije uljem i/ili semenkama lana, o čemu postoje literaturni podaci. Postoje i podaci o anti-inflamatornim efektima susama, kao i anti-dijabetesnim efektima golice. Međutim, do sada nije istraživan efekat suplementacije ishrane smešom ovih semenki, i po našem saznanju ovo je prva studija.

U nekoliko ranijih studija pokazano je da suplementacija ishrane semenkama lana, susama i golice snižava koncentraciju lipida u krvi. Pri suplementaciji ishrane bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću sa 1g ulja lana dnevno u trajanju od 120 dana, ili sa 40 g lanenog semena u trajanju od 8 nedelja, uočeno je da dolazi do značajnog smanjenja ukupnog sadržaja holesterola i LDL-holesterola, i porasta koncentracije HDL-holesterola. Suplementacija lanenim uljem nije imala efekta na nivo triglicilglicerola, dok je suplementacija lanenim semenom dovela do značajnog pada triglicerida od 31%. Sličan efekat na nivo triglicilglicerola (smanjenje od 30%) dobijen je i u našim ispitivanjima sa smešom semenki. Pozitivan efekat konzumiranja semenki lana, susama i golice na krvni pritisak, je u skladu sa našim rezultatima koja su pratila efekat dijetarne intervencije smešom ovih semenki na nivo krvnog pritiska kod bolesnika na hemodijalizi. Hipoglikemijski efekat do sada je pokazan za semenke golice u pojedinim studijama. Ukazano je da bi se smešom semenki (lan i golica) mogao postići efekat na glikoregulaciju, što je i bio slučaj u našoj studiji. Prema literaturnim podacima suplementacija ishrane pacijenata na hemodijalizi sa uljem ili semenkama lana dovodi do značajnog smanjenja koncentracije CRP, isto je pokazano i u našoj studiji u kojoj u smeši semenki najveći maseni udeo imaju semenke lana.

Značaj statusa masnih kiselina kod bolesnika na hemodijalizi možda najbolje odslikavaju rezultati skorašnjih istraživanja koji su pokazali da je stopa desetogodišnjeg preživljavanja kod

obolelih sa hroničnom bubrežnom slabošću u direktnoj korelaciji sa statusom n-3 masnih kiselina u eritrocitima. U većini publikovanih rezultata interventnih studija nisu praćene promene u statusu masnih kiselina tokom suplementacije, te stoga ispitivanje efekata suplementacije ishrane smešom semenki na profile masnih kiselina, urađeno u ovoj tezi, ima poseban značaj. U nekoliko studija pokazano je da postoji inverzna povezanost koncentracije CRP-a sa zastupljenošću EPA i DHA, i kod zdravih osoba i kod obolelih sa koronarnim oboljenjima. Naši rezultati su potvrdili tu povezanost kod bolesnika na hemodijalizi.

Dobijeni rezultati za konstante brzine reakcije pseudo-prvog reda tiolne grupe HSA sa DTNB-om, po vezivanju stearinske kiseline, su u saglasnosti sa rezultatima prethodnih ispitivanja pri sličnim uslovima. Prema našim saznanjima nema literaturnih podataka o uticaju vezivanja FE, EL i ED na reaktivnost Cys34 ostatka HSA (na njen antioksidativni potencijal). Nema ni podataka o zbirnim efektima (kooperativnim i kompetitivnim) vezivanja FA i fenolnih jedinjenja (prisutnih u metanolnim ekstraktima obezmašćenih semenki lana, susama i golice) za HSA, na promenu njegove konformacije i reaktivnosti Cys 34 tiolne grupe. Rezultati istraživanja u ovoj oblasti, prikazani u ovoj disertaciji, mogu doprineti sagledavanju mogućnosti primene fenolnih jedinjenja u modulaciji antioksidativnog potencijala Cys34 tiolne grupe, odnosno molekula HSA.

Rezultati nekoliko studija o interakcijama HSA i BSA sa FE govore o statičkom mehanizmu interakcija, što je u saglasnosti sa dobijenim rezultatima u okviru ove disertacije. Postoji neusaglašenost literaturnih podataka vezanih za vrednosti konstanti vezivanja FE za HSA i BSA. Rezultati spektrofluorimetrijskih određivanja uglavnom su pokazivali da su pri stvaranju kompleksa FE sa odmašćenim HSA dominantne hidrofobne sile, dok su rezultati direktnih mikrokolorimetrijskih merenja pri stvaranju kompleksa FE-BSA doveli do zaključka da su van der Waals-ove interakcije i vodonične veze dominantne, što je saglasno našim rezultatima. Interakcije FE su ispitivane sa odmašćenim HSA i BSA. Međutim, naši rezultati su pokazali da stearinska kiselina utiče na afinitet vezivanja FE, kao i enterolignana EL i ED za HSA.

Po prvi put je pokazano da između vrednosti konstanti vezivanja enterolignana (EL, ED) za HSA (u subdomenu IIIA) i porasta reaktivnosti slobodne tiolne grupe postoji visoka pozitivna korelacija ($r=0.974$). Time je dokazano da jačina interakcija između enterolignana i HSA, i promena konformacije HSA indukovana ovim interakcijama, predstavlja značajan faktor koji utiče na porast reaktivnosti Cys34 tiolne grupe.

D. Objavljeni radovi koji čine deo disertacije

Radovi objavljeni u vrhunskim časopisima međunarodnog značaja (M21)

1. **Takić M**, Jovanović V, Pavićević I, Uzelac T, Aćimović J, Ristić-Medić D, Mandić Lj. Binding of enterolactone and enterodiol to human serum albumin: increase of cysteine-34 thiol group reactivity. *Food and Function*. 2016; 7: 1217-1226 (*Food Science and Technology*:17/122, IF₂₀₁₄=2.791)
2. Ristic-Medic D, Perunicic-Pekovic G, Rasic-Milutinovic Z, **Takic M**, Popovic T, Arsic A, Glibetic M. Effects of dietary milled seed mixture on fatty acid status and inflammatory markers in patients on hemodialysis. *The Scientific World Journal*. 2014; 2014:563576 (*Multidisciplinary Sciences*: 13/56, IF₂₀₁₂=1.730).

E. Zaključak

Na osnovu svega izloženog, može se zaključiti da je u podnetoj disertaciji mr Marija M. Takić uspešno ostvarila postavljene ciljeve i odgovorila na zadatke vezane za ispitivanje uticaja

masnih kiselina i fenolnih jedinjenja, prisutnih u semenkama lana, susama i golice, na parametre koji predstavljaju faktore rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja kod osoba na hemodijalizi. Pokazano je da suplementacija ishrane smešom semenki lana, susama i golice ispoljava pozitivni efekat na masnokiselinske profile fosfolipida plazme i na pokazatelje kardiometaboličkog rizika. Značajan doprinos ove disertacije ogleda se i u *in vitro* karakterizaciji vezivanja ferulinske kiseline i enterolignana (enterodiola i enterolaktona) za humani serum-albumin i u sagledavanju uticaja vezivanja ovih jedinjenja na reaktivnost Cys34 tiolne grupe. Ispitivanje kompeticije masnih kiselina i fenolnih jedinjenja pri vezivanju za HSA omogućilo je bolje razumevanje uticaja kompleksne smeše liganada na promenu konformacije HSA i reaktivnosti Cys34 tiolne grupe, i ukazalo je na moguće razlike koje postoje u patološkim stanjima kada su u pitanju antioksidativna svojstva slobodne tiolne grupe HSA.

Rezultati istraživanja proistekli iz ove doktorske disertacije, objavljeni u dva rada štampana u vrhunskim međunarodnim časopisima kategorije M₂₁, imaju fundamentalni biohemijski, ali i biomedicinski značaj (za obogaćivanje namirnica i za nutritivnu terapiju).

Na osnovu svega izloženog Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Hemijskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, da podnetu doktorsku disertaciju mr Marije M. Takić pod naslovom „**Semenke lana, susama i golice i njihovi ekstrakti, ferulinska kiselina i enterolignani: efekti na lipidni status kod osoba na hemodijalizi, vezivanje za humani serum-albumin *in vitro* i uticaj na reaktivnost Cys34 tiolne grupe**” prihvati i odobri njenu odbranu za sticanje akademskog zvanja doktora biohemijskih nauka.

U Beogradu,
09.05.2016.

Komisija:

dr Ljuba Mandić, redovni profesor
Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu

dr Danijela Ristić-Medić, naučni saradnik
Institut za medicinska istraživanja Univerziteta u Beogradu

dr Milan Nikolić, docent
Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu

dr Vesna Jovanović, naučni saradnik
Hemijski fakultet Univerziteta u Beogradu

dr Marija Glibetić, naučni savetnik
Institut za medicinska istraživanja Univerziteta u Beogradu