

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ

1. Одлука наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-5586/3-17 од 03.06.2015. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **mr ph Стефана Стојановића** под називом:

„Испитивање везивања тигециклина за хумани серумски албумин и интеракције са јонима метала и флуорохинолонима – *in vitro* студија“

На основу одлуке Наставно-научног већа, формирана је Комисија у 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.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСKE
ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат **mr ph Стефан Стојановић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета Медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Стефан Стојановић је рођен 22.11.1987. године у Крагујевцу. Након завршене основне школе у Рековцу и Прве крагујевачке гимназије, школске 2006/2007 године уписује Медицински факултет у Крагујевцу – Интегрисани академски студијски програм за магистра фармације. Након дипломирања (просечна оцена 9,06), школске 2011/2012 године уписује Академске докторске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу (изборно подручје: Клиничка и експериментална фармакологија) на којима је положио све планом и програмом предвиђене испите, као и усмени докторски испит. Од октобра 2013. године до данас је запослен у фармацеутској кући КРКА ФАРМА д.о.о. као стручни сарадник. Од 2012. до 2014. године је био активан учесник макропројекта: „Анализа фактора који доприносе настанку компликација и/или смртном исходу код политрауматизованих пацијената и пацијената са акутним панкреатитисом леченим у интензивној нези“. Од 2013. године је 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.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов:

„Испитивање везивања тигециклина за хумани серумски албумин и интеракције са јонима метала и флуорохинолонима – *in vitro* студија“

Предмет:

Предмет ове докторске дисертације је испитивање везивања тигециклина за хумани серумски албумин као и испитивање утицаја интеракције јона метала и флуорохинолона на ово везивање.

Да би се ове интеракције испитале потребно је: одредити константе везивања, број везујућих места, термодинамичке параметре, природу везујућих сила, везујуће место тигециклина за албумин и испитати утицај неких јона метала (Ca^{2+} , Cu^{2+} и Fe^{3+}) и флуорохинолона (спарфлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина) на везивање тигециклина за хумани серумски албумин на основу резултата флуоресцентне спектроскопије, UV-Vis спектрофотометрије и молекулског моделирања.

Хипотезе:

- У симулираним физиолошким условима тигециклин се везује за хумани серумски албумин при чему настаје нови лек-протеин комплекс.

- Везе које се успостављају између тигециклина и хуманог серумског албумина су: хидрофобне, електростатичке, Van der Waals-ове, Н-везе и ковалентне везе. Најдоминантније су хидрофобне везе.
- Процес везивања тигециклина за хумани серумски албумин је статички механизам везивања и биће потврђен флуоресцентним гашењем активног центра у албумину.
- Предоминантно везујуће место за тигециклин у хуманом серумском албумину је место I по Sudlow-у.
- Неки јони метала (Ca^{2+} , Cu^{2+} и Fe^{3+}) утичу на везивање тигециклина за хумани серумски албумин.
- Неки флуорохинолони (спарфлоксацин, левофлоксацин и ципрофлоксацин) утичу на везивање тигециклина за хумани серумски албумин.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат је објавио више стручних радова у целости у домаћим и међународним часописима као први аутор или коаутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе. Списак радова објављених у целости:

Радови у часописима националног значаја

1. **Stojanović SD.** Analiza odnosa troškova/kliničke efikasnosti tiotropijum-bromida i salmeterola u lečenju teške hronične opstruktivne bolesti pluća. Racionalna terapija 2012; 4(2): 1-12. **(M53)**
2. Mijajlović M, **Stojanović S**, Vučićević K, Petrović J, Nikolić M, Zdravković A, Đoković J, Simović M. ABC analiza upotrebe lekova – terminološka razjašnjenja. Medicinski časopis 2013; 47(3): 161-162. **(M53)**
3. **Stojanović SD.** Razvoj aseptičnog meningitisa nakon terapije amoksicilinom. Medicinski časopis 2014; 48(2): 85-92. **(M53)**

Радови у часописима међународног значаја

1. Boskovic M, Djokovic J, Grubor I, Guzvic V, Jakovljevic B, Jurisevic M, Ljubisic D, Mijajlovic M, Milicevic I, Milovanovic M, Nikolic L, Nikolic M, Peric S, Petrovic A, Petrovic J, Radonjic K, Simonovic L, Simovic M, **Stojanovic S**, Stojic I, Tomovic J, Vranic S, Vucicevic K, Zdravkovic A, Jankovic S. PhD Students' Awareness of Research Misconduct. J Empir Res Hum Res Ethics 2013; 8(2): 163-164. **(M21)**
2. **Stojanović S**, Janković S, Matović Z, Jakovljević I, Jelić R. Interaction between tigeacycline and human serum albumin in aqueous solution. Monatsh Chem 2015; 146(2): 399-409. **(M23)**

- 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; DOI: 10.1007/s00706-015-1482-z. **(M23)**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

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 значајно већи волумен дистрибуције ($>10 \text{ dm}^3 \text{ kg}^{-1}$) у поређењу са другим тетрациклинама (опсег $0,14 - 1,6 \text{ dm}^3 \text{ kg}^{-1}$), 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. Имајући то у виду потребно је детаљније испитати механизам везивања тигециклина за хумани серумски албумин.

Везивање метала за тигециклин може битно 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 јона метала и флуорохинолона на ово везивање.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Општи циљ овог истраживања је одређивање афинитета везивања тигециклина за хумани серумски албумин и испитивање карактеристика овог везивања у симулираним физиолошким условима. Експериментално добијене вредности упоредити са вредностима за друге тетрациклине доступним у научној литератури.

Циљеви:

1. Одредити константе везивања, број везујућих места, термодинамичке параметре и природу везујућих сила између тигециклина и хуманог серумског албумина на основу резултата флуоресцентне спектроскопије и молекулског моделирања.
2. Утврдити механизам флуоресцентног гашења, ефекат трансфера енергије и дистанцу везивања између тигециклина и хуманог серумског албумина обрадом спектрофотомртиских резултата.
3. Одредити везујуће место тигециклина за хумани серумски албумин на основу молекулског моделирања и компетитивних експеримената са специфичним маркерима везујућих места помоћу флуоресцентне спектроскопије и резултата AutoDock анализе.
4. Проценити утицај неких јона метала (Ca^{2+} , Cu^{2+} и Fe^{3+}) на везивање тигециклина за хумани серумски албумин на основу резултата апсорпционе и флуоресцентне спектроскопије.

5. Проценити утицај неких флуорохинолона (спарфлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина) на везивање тигециклина за хумани серумски албумин на основу резултата апсорпционе и флуоресцентне спектроскопије.

Све чешћа конкуренција лекова за исто везујуће место у албумину може изменити слободну фракцију лека у плазми и променити његов тераписки или токсични ефекат, па је одређивање карактеристика везивања, афинитета и везујућег места у албумину за тигециклин од непроцењивог значаја. Резултати добијени у овом истраживању могу бити од великог значаја за даљи развој природних наука, фармакологије и клиничке медицине. С обзиром да су досадашња испитивања везивања тигециклина за хумани серумски албумин оскудна, циљ нашег испитивања је да се боље разјасни ово везивање и да се испита утицај неких јона метала и флуорохинолна (антибиотика) на ово везивање, пре свега због све чешће истовремене примене ових лекова у терапији. Ово истраживање треба да пружи додатне информације о фармакокинетици тигециклина, које су до сада биле непознате, а које треба да омогуће боље разумевање његовог фармацеутског потенцијала и побољшају његову примену у клиничкој пракси.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

На основу великог броја публикованих радова, за већину познатих и регистрованих лекова у свету, у којима се испитивало њихово везивање за хумани серумски албумин, закључили смо да је хумани серумски албумин најважнији модел за испитивање лиганд-протеин интеракција, а да су спектрофотометријске методе „златни стандард“ у квалитативном и квантитативном испитивању везивања сваког лека за албумин (уз употребу молекулског моделирања као допунске методе).

Тигециклин је мали молекул, умерено липофилан ($\log P = 0,8$), који се понаша као слаба киселина ($pK_a = 5,02$), слабо растворљив у води ($0,45 \text{ g/l}$) и има просечну молекулску масу од $585,65$. Међутим, добро је познато да се лиганд-протеин интеракције дешавају код лекова малих димензија (молекулска маса < 1000) и да се лекови слабе киселине углавном везују за албумин у серуму. Ове физичко-хемијске особине тигециклина, његова способност да повећава серумску концентрацију варфарина и потврђене научне чињенице су биле важна полазна тачка на основу које смо сматрали да ће тигециклин остварити релативно снажну интеракцију са хуманим серумским албумином.

У ранијим истраживањима, *in vitro* везивање тигециклина за протеине је мерено методама ултрафилтрације и ултрацентрифугирања на 37°C . По методи ултрафилтрације *in vitro* везивање за протеине плазме се кретало у распону од 71% при концентрацији од $0,1 \text{ }\mu\text{g/ml}$ тигециклина до 87% при $1,0 \text{ }\mu\text{g/ml}$, а по методи ултрацентрифугирања *in vitro* везивање за протеине плазме се кретало у распону од 73% при $0,1 \text{ }\mu\text{g/ml}$ тигециклина до

79% при 1,0 µg/ml. Уочено је повећано везивање за протеине са повећањем концентрације тигециклина. Механизам овог атипичног модела повећаног везивања за протеине при већим концентрацијама је непознат, али се може повезати са способношћу тигециклина да формира комплексе са јонима метала. Показало се да формирање таквих комплекса тетрациклина доводи до сложених интеракција са серумским протеинима који утичу на стопу дифузије кроз семипермеабилне мембране и везивање за хелијске протеине.

Претрагом литературе су пронађени радови који су испитивали везивање других, старијих тетрациклина (тетрациклин, доксициклин, демеклоциклин, окситетрациклин, хлортетрациклин хидрохлорид) за хумани серумски албумин. Међутим, даљом, детаљном претрагом литературе дошло се до коначне информације да испитивање везивања тигециклина за хумани серумски албумин до сада није рађено.

2.7. Методе истраживања

А. Врста студије

Студија је дизајнирана као експериментална студија у којој ће се испитивати везивање тигециклина за хумани серумски албумин у симулираним физиолошким условима *in vitro*. У истим условима биће процењен и утицај неких јона метала (Ca^{2+} , Cu^{2+} и Fe^{3+}) и неких флуорохинолона (спарфлоксацин, левофлоксацин и ципрофлоксацин) на везивање тигециклина за хумани серумски албумин. Од првобитно направљених полазних раствора сваког лека и хуманог серумског албумина правиће се серије раствора тачно дефинисаног молског односа између лека и хуманог серумског албумина. За сваки раствор биће снимљени флуоресцентни и апсорпциони спектри. Обрадом добијених резултата биће дискутован механизам везивања тигециклина за хумани серумски албумин.

Б. Супстанце које се користе у испитивању

Супстанце које су коришћене за ова испитивања су: хумани серумски албумин, тигециклин, флуорохинолони (спарфлоксацин, левофлоксацин и ципрофлоксацин), соли метала (CaCl_2 , CuCl_2 , FeCl_3), фосфатни пуфер, NaCl , и двоструко дестилована вода.

В. Узорковање

Хумани серумски албумин, тигециклин и флуорохинолони (спарфлоксацин, левофлоксацин и ципрофлоксацин) биће купљени од компаније Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). Остале супстанце које ће се користити биће купљене од фирме SUPERLAB из Београда.

Експериментални део

Хемикалије и реагенси

Сви раствори биће свеже припремљени у 0,1 М фосфатном пуферу (pH 7,40 и 0,15 М NaCl). Све остале супстанце које ће се користити у експериментима (Na_2HPO_4 , $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, NaCl, CaCl_2 , CuCl_2 , FeCl_3) биће аналитичке чистоће и користиће се без даљег пречишћавања. За припрему основних и полазних раствора биће коришћена двоструко дестилована вода. Припремљени раствори биће чувани у фрижидеру на 4°C без излагања светлости.

Флуоресцентна спектроскопија

Сви флуоресцентни спектри биће снимљени на апарату RF-1501 PC spectrofluorometer (Shimadzu, Japan), опремљеним ксенонском лампом од 150 W, кварцном ћелијом дужине 1,0 cm и термостатским држачем кивета. Флуоресцентни спектри биће снимљени на различитим температурама (298, 303, и 308 K). Ширина прореза између екситације и емисије биће постављена на 10 nm. Концентрација хуманог серумског албумина биће константна (2,0 μM), а концентрација тигецилина и флуорохинолона биће варирана у унапред дефинисаном опсегу. Флуоресцентни спектри хумани серумаски албумин-тигецилин система биће снимљени у присуству неких јона метала (Ca^{2+} , Cu^{2+} и Fe^{3+}). Концентрација хуманог серумског албумина и јона метала биће фиксирана (2,0 μM), док ће се концентарција тигецилина варирати. Флуоресцентни спектри хумани серумаски албумин-тигецилин система биће снимљени и у присуству неких флуорохинолона (спарфлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина). Концентрација хуманог серумског албумина и флуорохинолона биће иста и константна (2,0 μM), док ће се концентарција тигецилина варирати.

Апсорпциона спектроскопија

Сви апсорпциони спекти биће снимљени на апарату са дуплим светлосним снопом Lambda 25 UV/Vis spectrophotometer (Perkin Elmer, USA), опремљеним кварцном ћелијом од 1,0 cm. UV-vis апсорпциони спектри хуманог серумског албумина у присуству и одсуству лека биће снимљени на 298 K. Концентрација хуманог серумског албумина биће 2,0 μM , а концентрација лека биће варирана у унапред дефинисаном опсегу. Сва мерења pH вредности биће извршена на апарату Beckman Ф 72 pH meter.

Молекулско моделирање

Молекулски докинг неутралних облика тигецилина, тетрацилина и тироксина биће симулирани у тродимензионалној рендгенској структури, по Petitpas et al., рекомбинантног дивљег типа хуманог серумског албумина, ПДБ - 1XK1. Докинг процес биће обављен коришћењем софтвера Autodock 4.2, опремљеног графичким корисничким интерфејсом (GUI) Auto-DockTools (ADT 1.5.6rc3). Овим израчунавањима биће одређене вредности промене Гибсове слободне енергије везивања (ΔG) и константе инхибиције (K_i). За визуализацију докинг резултата биће коришћена бесплатна верзија софтвера Discovery

Studio Vizualizer 3.5.0 Accelrys Software Inc. Доступна површина (ASA, accessible surface area) у албумину (слободном) и комплексу докованом са тигециклином биће израчуната коришћењем онлајн верзије софтвера Accessibility Calculation for Protein (ver. 1.2). PEARLS (Program of Energetic Analysis of Receptor Ligand System) биће коришћен за процену енергетике протеин-лиганд интеракције.

Математичка обрада података

За обраду добијених резултата биће коришћени програмски пакети: Microsoft Office Excel 2003, GraphPad Prism 5, Lambda 35 Simulation и PASW Statistics 18.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

На основу свега изложеног претпостављамо да ће везивањем тигециклина за хумани серумски албумин доћи до стварања новог хумани серумски албумин-тигециклин комплекса, путем статичког механизма флуоресцентног гашења, у највероватнијем молекулском односу 1:1. Очекујемо да ће неколико остатака око хидрофобног региона (цеп) албумина највише интераговати са тигециклином путем хидрофобних интеракција, а да ће друге везе (електростатичке, Van der Waals-ове, Н-везе и ковалентне везе) само допринети додатној стабилности овог комплекса. Такође, претпостављамо да ће тигециклин показати већи афинитет везивања у албумину за место I у односу на место II (по Sudlow-у). На основу резултата флуоресцентне спектроскопије биће израчуната константа везивања (K_a) и број везујућих места (n) хумани серумски албумин-тигециклин система. Ове израчунате вредности биће упоређене са вредностима других тетрациклина које су добијене у претходно публикованим научним радовима. Због честе истовремене примене више лекова у терапији, сматрамо да је неопходно проценити утицај неких флуорохинолона (спарфлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина) на везивање тигециклина за хумани серумски албумин. Такође, проценићемо утицај неких металних јона (Ca^{2+} , Cu^{2+} и Fe^{3+}) на везивање тигециклина за албумин.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Интересовање за испитивања овог типа је у порасту у свету, о чему сведочи све већи број публикованих радова током неколико година уназад. Готово да не постоји лек у свету за који није рађена студија на ову тему. Ова чињеница може бити оправдана сталном тежњом медицинских радника и клиничких фармаколога да дођу до валидних информација у вези са везивањем лека за хумани серумски албумин, пре свега због могућих интеракција са другим лековима и суплементима који би, као крајњи исход, могли да имају промену фармаколошких и токсиколошких особина првобитно датог лека. Осим тога, тигециклин је скорије регистрован у свету и доступан је од недавно на нашем

тржишту једино у виду ињекција, а до сада није испитано његово везивање за хумани серумски албумин.

Спектрофотометријске методе су веома погодне да идентификују везивања лекова за албумин при ниским концентрацијама. Флуоресцентна спектроскопија (флуориметрија, флуорометрија, спектрофлуорометрија) може дати неке важне информације о везивању малих молекула за протеин, као што су: механизам везивања, термодинамичке параметре, константе везивања, међумолекулске дистанце, везујућа места на протеину и њихов број.

У овом испитивању биће одређени сви неопходни параметри (квалитативни и квантитативни) везивања тигецилина за хумани серумски албумин: афинитет везивања, констате везивања, број везујућих места по молекулу албумина, природа везујућих сила, термодинамички параметари, међумолекулска дистанца, механизам флуоресцентног гашења, ефекат трансфера енергије. Од великог значаја је дефинисање тачног везујућег места у молекулу хуманог серумског албумина које ће бити одређено на основу молекулског моделирања и компетитивних експеримената са специфичним маркерима везујућих места.

Овим испитивањем ће се употпунити знања о недовољно истраженом везивању тигецилина за хумани серумски албумин, чиме ће се повећати знања о његовом транспорту и депоновању у серуму. Резултати ове студије могу допринети да примена тигецилина у клиничкој пракси постане рационалнија и безбеднија.

2.10. Име ментора

Комисија предлаже за ментора ове докторске дисертације **Проф. др Ратомира Јелића**, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија.

2.11. Научна област дисертације

Фармација. Уже области Фармацеутска хемија и Фармацеутска анализа.

2.12. Научна област чланова комисије

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.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научноистраживачког рада, публикованих радова и успеха постигнутих на докторским студијама, **mr ph Стефан Стојановић** испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, а методологија прецизна и јасна.

Комисија сматра да ће предложена докторска дисертација бити од научног и практичног значаја, јер ће се добијеним резултатима дати значајан допринос у утврђивању важних квалитативних и квантитативних карактеристика везивања тигециклина за хумани серумски албумин.

Због свега изложеног, сматрамо да су испуњени сви услови за успешан рад и реализацију наведене докторске дисертације, па предлагемо Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата mr ph Стефана Стојановића под називом „Испитивање везивања тигециклина за хумани серумски албумин и интеракције са јонима метала и флуорохинолонима – *in vitro* студија“ и одобри њену израду.

У Крагујевцу,
јун 2015. год.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор, председник
Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Научне области: Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација

Проф. др Зоран Матовић, редовни професор, члан
Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу
Научне области: Неорганска хемија

Проф. др Гордана Поповић, редовни професор, члан
Фармацеутски факултет Универзитета у Београду
Научне области: Општа и неорганска хемија