

ОБРАЗАЦ 6

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО:		02.07.2026	
Орг. јед.		Прилог	Број
05	8141		

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ**

и

**ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 27.5.2026. године (број одлуке: IV-03-272/16) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Испитивање везивања халоперидола за хумани серумски албумин спектроскопским и методама молекулског моделовања и интеракције са одабраним флавоноидима и јонима метала”, кандидата Јелене Д. Берић, студента докторских академских студија Фармације, за коју су именовани коментори др Мирослав Соврлић, ванредни професор и др Емина Мркалић, виши научни сарадник

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
Испитивање везивања халоперидола за хумани серумски албумин спектроскопским и методама молекулског моделовања и интеракције са одабраним флавоноидима и јонима метала
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација кандидата Јелене Д. Берић представља оригиналну научну студију у оквиру које је испитивано везивање халоперидола за хумани серумски албумин, као и утицај одабраних флавоноида и јона метала на ову интеракцију, применом спектроскопских и метода молекулског моделовања. Дисертација садржи 71 страну, 33 слике, 8 табела, 12 једначина и 150 библиографских јединица. Структурирана је у 8 поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци, Литература и Прилози.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Предмет истраживања ове докторске дисертације обухвата одређивање афинитета и места везивања халоперидола за хумани серумски албумин, као и карактеризацију стабилности формираног HSA-HPD комплекса. Посебан аспект истраживања се односи на процену утицаја одабраних јона метала и флавоноида на наведену интеракцију, имајући у виду да ендогени и егзогени лиганди могу модификовати степен везивања лека за транспортне протеине плазме. Такође, испитивана је повезаност физичко-хемијских дескриптора халоперидола, пре свега

липофилности и киселости, са степеном његовог везивања за протеине плазме. Истраживање је спроведено применом спектроскопских и *in silico* метода.

1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

Дефинисане полазне хипотезе су адекватно конципиране и непосредно произилазе из предмета и циљева истраживања. Хипотеза да се у симулираним *in vitro* физиолошким условима формира комплекс хумани серумски албумин-халоперидол (HSA-HPD) потврђена је резултатима флуоресцентне и апсорпционе спектроскопије, као и применом метода молекулског моделовања. Потврђена је хипотеза да се халоперидол стабилно и специфично везује за HSA, у оквиру Судовог места I, уз доминантан механизам статичког гашења флуоресценције. Анализом константи везивања, броја везивних места и термодинамичких параметара показано је да у стабилизацији комплекса учествују различите интермолекулске силе, пре свега хидрофобне, електростатичке и Ван дер Валсове интеракције, као и водоничне везе. Хипотезе које се односе на утицај јона метала и флавоноида на HSA-HPD интеракцију такође су потврђене. Показано је да јони Ca^{2+} и Mg^{2+} смањују афинитет везивања халоперидола за HSA, док Cu^{2+} и Fe^{3+} не доводе до изражене промене афинитета, уз испољавање благог стабилизујућег ефекта на формирани комплекс. Флавоноиди кверцетин, катехин и диосмин показују особине компетитивних лиганда за исто везивно место на HSA, при чему је кверцетин испољио најизраженији утицај на смањење афинитета везивања HPD. Потврђена је и хипотеза да су физичко-хемијски дескриптори, пре свега липофилност и pK_a , повезани са степеном везивања халоперидола за протеине плазме. Развијени и валидирани регресиони модел указује да наведени параметри представљају важне факторе у процени везивања антипсихотика за протеине плазме.

На основу наведеног, може се констатовати да су полазне хипотезе у потпуности потврђене експерименталним и теоријским методама.

1.5.Анализа примењених метода истраживања:

Методолошки приступ примењен у докторској дисертацији је адекватно одабран и у потпуности усклађен са постављеним циљевима истраживања. Истраживање је спроведено применом комбинованих експерименталних *in vitro* метода (флуоресцентна емисиона спектрофотометрија и апсорпциона спектроскопија) и теоријских *in silico* приступа (молекулски докинг и молекулска динамика) што је омогућило свеобухватну карактеризацију интеракције халоперидола са хуманим серумским албумином. Применом флуоресцентне емисионе и апсорпционе спектроскопије испитани су механизам гашења флуоресценције, константе и број везивних места, термодинамички параметри, као и утицај одабраних јона метала и флавоноида на формирање и стабилност HSA-HPD комплекса. Применом FRET анализе добијени су додатни подаци о просторном односу донора и акцептора енергије, што доприноси бољем разумевању особина формираног комплекса. Молекулски докинг и молекулска динамика представљају значајну допуну експерименталним резултатима, јер омогућавају увид у положај лиганда у оквиру везивног места, природу интермолекулских интеракција и стабилност комплекса. Посебну вредност методолошког приступа представља интеграција спектроскопских резултата са подацима добијеним молекулским моделовањем, што омогућава поузданију интерпретацију механизма везивања. Применом регресионе анализе молекулских дескриптора развијен је и валидиран предиктивни модел којим је испитана повезаност липофилности и киселости антипсихотика са степеном њиховог везивања за протеине плазме.

Став комисије је да су примењене методе правилно одабране, међусобно комплементарне и адекватне за доношење поузданих закључака.

1.6.Анализа испуњености циља истраживања:

Основни циљ докторске дисертације био је испитивање механизма везивања халоперидола за хумани серумски албумин, као и процена утицаја одабраних флавоноида и јона метала на ову

интеракцију. На основу добијених резултата може се констатовати да је постављени циљ у потпуности остварен. У оквиру истраживања испитан је афинитет и начин везивања халоперидола за HSA у симулираним физиолошким условима, одређене су константе и места везивања, као и термодинамички параметри интеракције. Дефинисано је да се халоперидол везује за Судлово место I, уз формирање стабилног и специфичног комплекса. Остварен је и циљ који се односи на процену утицаја јона метала и флавоноида на HSA-HPD интеракцију. Показано је да јони метала различито утичу на афинитет и стабилност комплекса, док испитивани флавоноиди делују као компетитивни лиганди и смањују афинитет везивања халоперидола за HSA. Добијени експериментални резултати су потврђени молекулским докингом и молекулском динамиком, што је омогућило дубље разумевање интеракције.

Поред тога, анализирана је повезаност између физичко-хемијских дескриптора антипсихотика и степена њиховог везивања за протеине плазме и развијен је регресиони модел са предиктивном вредношћу.

На основу наведеног, Комисија констатује да су циљеви истраживања у потпуности остварени.

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Добијени резултати су јасно структурисани, логички повезани и у складу са постављеним циљевима и хипотезама. Резултати флуоресцентне спектроскопије показали су да се халоперидол стабилно и специфично везује за хумани серумски албумин у оквиру Судловог I везујућег места, уз механизам статичког гашења флуоресценције. Одређивањем константи и броја везујућих места потврђена је специфичност везивања. Потврђено је да остварена интеракција HSA-HPD доводи до формирања стабилног комплекса, уз учешће различитих интермолекулских сила. Даље, показано је да присуство јона метала утиче на HSA-HPD интеракцију смањењем афинитета везивања HPD за HSA (Ca^{2+} , Mg^{2+}), или не доводе до промена у афинитету (Cu^{2+} , Fe^{3+}), уз могућ благи стабилизујући ефекат комплекса. Такође, приказано је да присуство флавоноида утиче на HSA-HPD интеракцију, при чему кверцетин, катехин и диосмин делују као компетитивни лиганди за исто везивно место, што доводи до смањења афинитета везивања, а кверцетин испољава најизраженији ефекат. Теоријске методе анализе (молекулски докинг и молекулска динамика) потврђују експерименталне налазе и омогућавају детаљније разумевање механизма интеракције и стабилности формираног комплекса. Регресиона анализа молекулских дескриптора показала је да липофилност (AlogP) и pKa представљају важне факторе у везивању HPD за HSA.

Резултати истраживања спроведених у оквиру ове докторске дисертације публиковани су у два оригинална научна рада:

1. Berić JD, Stojanović SD, Mrkalić EM, Matović ZD, Milovanović DR, Sovrlić MM, Jelić RM. Interaction of haloperidol with human serum albumin and effect of metal ions on the binding. *Monatsh Chem* 2018;149: 2359-2368. DOI:10.1007/s00706-018-2310-z. M23
2. Berić JD, Jelić RM, Nešić DM, Trbojević-Stanković JB, Odović JV. Estimation of plasma protein binding of selected antipsychotics using computed molecular properties. *Arch Biol Sci.* 2017; 69(3): 463-468. DOI:10.2298/ABS160912121B. M23

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Докторска дисертација кандидата Јелене Д. Берић представља резултат оригиналног научног рада који је реализован самосталном применом одговарајућих научноистраживачких метода, уз самосталну обраду, анализу и интерпретацију добијених резултата. Увидом у Извештај о провери оригиналности докторске дисертације констатује се да је утврђен индекс сличности од 1%, што не указује на значајно текстуално преклапање. Уочена преклапања су минималног обима и односе се на опште формулације, стручну терминологију, идентификационе и библиографске податке, називе институција, лична имена и уобичајене изразе који се користе у научним радовима и докторским дисертацијама.

Имајући у виду обим, карактер и значај наведених преклапања, она не доводе у питање оригиналност дисертације, нити представљају мањкавост у том погледу. Комисија констатује да је докторска дисертација резултат самосталног истраживачког рада кандидата, да су поштована академска правила цитирања, навођења извора и коришћене литературе, те да извештај о провери оригиналности указује на оригиналност докторске дисертације.

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

Научни значај ове докторске дисертације огледа се у доприносу бољем разумевању механизма везивања халоперидола за хумани серумски албумин, као најзначајнијим транспортним протеином плазме, као и у процени фактора који могу изменити стабилност и афинитет формираног HSA-HPD комплекса. Имајући у виду да је халоперидол антипсихотик широке терапијске примене, чија је употреба повезана са могућношћу појаве нежељених ефеката, разумевање његовог везивања, транспорта и дистрибуције има значај за разумевање фармакокинетичких особина и потенцијалних промена у терапијском одговору.

Посебан допринос дисертације представља испитивање утицаја одабраних флавоноида и јона метала, као модулатора структуре протеина. Добијени резултати указује да присуство ових лиганда може изменити афинитет везивања халоперидола за HSA, што је значајно за разумевање могућих интеракција лекова са екзогеним и ендогеним супстанцама, укључујући конституенте хране и супстанце биљног порекла. Интегрисани експериментални и теоријски приступ, је омогућио свеобухватније тумачење механизма интеракције, положаја лиганда у везивном месту, стабилности комплекса и значаја физичко-хемијских параметара у процени везивања за протеине плазме.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Докторска дисертација је израђена у складу са пријављеном и одобреном темом, као и предвиђеним планом истраживања. Комисија констатује да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације кандидата Јелене Д. Берић у складу са студијским програмом докторских академских студија, као и општим актима Факултета и Универзитета.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Испитивање везивања халоперидола за хумани серумски албумин спектроскопским и методама молекулског моделовања и интеракције са одабраним флавоноидима и јонима метала”, кандидата Јелене Д. Берић, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:



Ратомир Јелић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Фармацеутска хемија

Председник комисије



Јовица Томовић, доцент

Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Фармацеутска анализа

Члан комисије



Јадранка Одовић, ванредни професор

Фармацеутски факултет Универзитета у
Београду

Аналитичка хемија

Члан комисије