

## **УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ – ХЕМИЈСКИ ФАКУЛТЕТ НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

**Предмет:** Извештај о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације **Тамаре (рођ. Узелац) Змијањац**, студента докторских студија на Хемијском факултету у Београду, студијски програм Биохемија.

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Хемијског факултета, одржаној 08. фебруара 2024. године, изабрани смо за чланове Комисије за подношење Извештаја о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидаткиње **Тамаре (рођ. Узелац) Змијањац**, мастера хемије, пријављене под насловом: **"Утицај везивања антипсихотика клозапина, зипразидона и сертиндола на садржај и реактивност тиолне групе Cys34 хуманог серум-албумина"**.

На основу поднете и прикупљене документације, као и увида у досадашњи рад кандидаткиње, подносимо следећи

### **ИЗВЕШТАЈ**

#### **А. Биографски подаци о кандидату**

Тамара (Ненад, рођ. Узелац) Змијањац је рођена 24. октобра 1990. године у Београду. Основну школу „Херој Радмила Шишковић“ завршила је у Смедеревској Паланци. Средњу Медицинску школу „Београд“ завршила је у Београду 2009. године. Основне академске студије, студијски програм Професор хемије, кандидаткиња је уписала 2009. године на Хемијском факултету у Београду, а завршила 2014. године, са просечном оценом 7,82 и оценом 10 за завршни рад. По завршетку основних, уписује мастер студије на студијском програму Хемија животне средине на Хемијском факултету у Београду и завршава их следеће, 2015. године, са просечном оценом 9,75. Дипломски рад: "Утицај антипсихотика на реактивност албумин-тиолне групе" оцењен је највишом оценом. Након завршених мастер студија, у октобру 2015. године уписује докторске академске студије на Универзитету у Београду - Хемијском факултету, смер Биохемија, са укупном просечном оценом 8,14. На докторским студијама је положила свих шест испита предвиђених планом и програмом, сваки са оценом 10. Током студија учествовала је у различитим активностима везаним за промоцију науке. Од марта до маја 2015. године је радила у основној школи "Милан Ракић" у Београду. У мају 2015. године присуствовала је Школи протеомике - Теоријски и практични основи, одржаној на Хемијском факултету Универзитета у Београду. Од октобра 2017. до маја 2020. године радила је као сарадник у настави на теоријским и експерименталним вежбама на предметима Биохемија и Биохемија хране на Пољопривредном факултету Универзитета у Београду, а од октобра 2018. до децембра 2019. године и као сарадник у настави на теоријским и експерименталним вежбама на предметима Токсиколошка хемија (460Н1) и Токсиколошка биохемија (424В1) на Хемијском факултету Универзитета у Београду. На основу одлуке Наставно-научног већа (одлука број 1213/2) Универзитета у Београду - Хемијског факултета, донете на редовној седници одржаној 08.11.2018. године, Тамара (Узелац) Змијањац стекла је звање истраживач-приправник. Од јула 2020. године запослена је у „Мипхем“ лабораторији на месту аналитичара за инструментална испитивања, а од јануара 2023. године на

месту Шефа одељења за инструментална испитивања. Свакодневно ради анализе из области контроле квалитета прехранбених производа и производа намењених за људску употребу.

У оквиру свог научно-истраживачког рада, кандидаткиња пре свега изучава ефекте одабраних атипичних антипсихотика на антиоксидативне способности хуманог серум-албумина. Поред овога, заинтересована је и за испитивања утицаја неких патофизиолошких стања или суплементације полифенолима на промену реактивности и доступности тиолне групе хуманог серум-албумина. Удата је, а 2021. године остварила се и у улози мајке.

## **Б. Објављени научни радови и саопштења**

Тамара (рођ. Узелац) Змијањац је коаутор једног научног рада објављеног у врхунском међународном часопису (M21), као и шест саопштења са међународних скупова и четири саопштења са националних скупова штампаних у изводу. Библиографија докторанда, категорисана према Правилнику о стицању истраживачких и научних звања (Сл. гласник РС, бр. 159/2020-82), дата је у **Прилогу 1** овог извештаја.

## **В. Образложење теме**

**1. Научна област:** Хемија

**Ужа научна област:** Биохемија

## **2. Предмет рада**

Предмет истраживања у оквиру предложене дисертације је испитивање утицаја везивања одабраних антипсихотика друге генерације: клозапина (трициклични дибензо-дiazепин; Remedica Ltd, Кипар), zipразидона (бензотиазолилпиперазински дериват; Pfizer, Аустрија) и сертиндола (дериват фенилиндола; H. Lundbeck A/S, Данска) на садржај и реактивност тиолне групе Cys34 хуманог серум-албумина. Истраживања ће укључити: **1) *in vitro*** експерименте у којима ће се испитати утицај везивања одабраних антипсихотика на промену конформације хуманог серум-албумина (ХСА) и, последично, на садржај и реактивност тиолне групе Cys34 ХСА, у одсуству или присуству везаних масних киселина (МК) за ХСА у молским односима ХСА:МК који симулирају њихове патофизиолошке односе; **2) одређивање константи везивања и места везивања одабраних лекова за ХСА; 3) *in vivo*** експерименти са пацовима који су третирани одабраним антипсихотикама у дозама (mg/kg телесне масе) које одговарају терапијским дозама за људе, у циљу потврде резултата ефеката наведених лекова на садржај и реактивност тиолне групе Cys34 ХСА добијених *in vitro*; **4) *in vitro*** експерименте гликозиловања ХСА, уз истовремену ко-инкубацију ХСА са глукозом и МК, на ефекат клозапина, zipразидона и сертиндола на реактивност и садржај тиолне групе Cys34 ХСА у односу на негликозиловани ХСА који је само инкубиран у присуству МК.

У засебном прилогу овог Извештаја достављамо Потврду Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Института за биолошка истраживања "Синиша Станковић" (ИБИСС) (Број 01-374 од 25.04.2024) о одобреним протоколима и употреби животиња за део експерименталног дела докторске дисертације Тамаре (рођ. Узелац) Змијањац под називом "Утицај везивања антипсихотика клозапина, zipразидона и сертиндола на садржај и реактивност тиолне групе Cys34 хуманог серум-албумина", а на основу Решења Управе за ветерину, при

### 3. Научни циљ истраживања

Општи циљ истраживања ове докторске дисертације је испитивање ефеката примене три у клиничкој пракси много коришћена орална атипична антипсихотика на антиоксидативну способност хуманог серум-албумина. Овако (широко) постављен циљ истраживања планира се да буде конкретизован кроз више засебних задатака. У првом делу, у *in vitro* експериментима, испитиваће се међузависност између места и јачине везивања одабраних атипичних антипсихотика (клозапина, зипразидона и сертиндола) за молекула ХСА и промена у садржају и реактивности тиолне групе Cys34 ХСА у присуству патофизиолошких односа ХСА:МК од 1:0 до 1:4. У другом делу, у експериментима са пацовима, испитиваће се утицај примене антипсихотика у терапијским дозама које се примењују код људи на садржај укупних тиола у плазми и на садржај и реактивност тиолне групе Cys34 албумина. У трећем делу ове докторске дисертације, пратиће се ефекти везивања одабраних антипсихотика за гликозиловани и негликозиловани ХСА на садржај и реактивност ХСА тиолне групе Cys34 у временском периоду који одговара полуживоту молекула ХСА у циркулацији. У току овог *in vitro* експеримента, којим се симулирају физиолошки услови, користиће се негликозиловани ХСА који је инкубиран у одсуству или присуству МК (класични литературни приступ) или гликозиловани ХСА инкубиран у присуству МК и глукозе (модел који ће бити развијен током ове дисертације).

### 4. Методе истраживања

У оквиру предложене теме докторске дисертације планира се коришћење следећих експерименталних поступака, метода и техника:

- У свим *in vitro* експериментима, као што су испитивање утицаја атипичних антипсихотика клозапина, сертиндола и зипразидона на садржај и реактивност тиолне групе Cys34 ХСА, праћење структурних промена молекула ХСА током везивања наведених антипсихотика за ХСА, одређивање константи везивања антипсихотика за ХСА и испитивање утицаја везивања одабраних антипсихотика за гликозиловани и негликозиловани ХСА на садржај и реактивност тиолне групе Cys34 ХСА, користиће се комерцијално доступни раствор ХСА (200 g/L) намењен за клиничку употребу.

- *In vivo* процедура биће урађена на 28 одраслих мужјака Wistar албино пацова (старости 3 месеца, тежине 300–350 g на почетку експеримента), подељених у 4 експерименталне групе, са по 7 животиња у свакој. Процедуре ће бити у складу са директивом 2010/63/EУ у погледу заштите животиња које се користе у експерименталне и друге научне сврхе. Пацовима ће на дневном нивоу, ујутру, желудачном сондом бити аплицирани лекови (водене суспензије спрашених таблета) у дозама које, прерачунато, одговарају највећим терапијским дозама код људи: клозапин - 45 mg/kg/дан; сертиндол - 2,5 mg/kg/дан, или зипразидон (20 mg/kg/дан). Контролна група пацова ће добијати запремински исту количину воде у којој су растварани лекови.

- Након 28 дана третмана и преконоћног поста, крв из аорте биће скупљена у епрувету са антикоагулансом, током седације пацова. Из пуне крви плазма ће бити изолована након таложења еритроцита центрифугирањем на 5000 rpm у току 10 минута на 10 °C. Након

центрифугирања, плазма ће бити одмах одвојена, замрзнута и чувана на -80 °C до анализа. Добијена плазма биће искоришћена за одређивање укупних слободних тиола у плазми и за изоловање серум-албумина применом дво-степеног таложења засићеним раствором амонијум-сулфата, у циљу одређивања садржаја и реактивности тиолне групе Cys34 серум-албумина.

- За анализу и карактеризацију (константе везивања, број везивних места) интеракција три испитивана атипична антипсихотика са ХСА, праћење структурних промена ХСА током гликозиловања, као и настајања крајњих производа гликозиловања (AGEs, енгл. Advanced Glycation End products) користиће се подаци добијени спектро-флуориметријом. Гашење унутрашње/сопствене флуоресценције протеина: емисиони и синхрони емисиони спектри или флуоресценција AGEs раствора ХСА, без и са везаним МК у присуству растућих концентрација лиганда (лекова), или ХСА без и са везаним МК у присуству растућих концентрација глукозе, биће снимљени.

- Користиће се и стандардне (био)хемијске методе: таложење протеина при различитим засићењима амонијум-сулфата за изоловање албумина из плазме пацова; UV/VIS спектро-фотометријске методе за одређивање садржаја слободних тиола, испитивање кинетике реакције тиол-групе ХСА и 5,5'-дитиобис-(2-нитробензојеве киселине) и за одређивање концентрације протеина и албумина; нативна полиакрил-амид гел електрофореза за праћење структурних промена ХСА током гликозиловања; редукција, одмашћивање и контролисано замашћивање комерцијалног ХСА за *in vitro* eksperimente.

## 5. Актуелност проблематике

Шизофренија је један од најчешћих и најтежих психичких поремећаја, која погађа 1% популације најчешће од 15. до 35. године живота. Симптоми болести су најчешће условљени дисбалансом у активности допамина и серотонина у мозгу и главна стратегија лечења се заснива се на примени оралних антипсихотика - антагониста допаминских рецептора. Због структурне разноликостих, ови лекови поред допаминских рецептора могу да делују и на друге рецепторе, чиме се објашњава њихова различита клиничка ефикасност и нежељена дејства [1]. Основна подела антипсихотика је на: типичне (лекове прве генерације) са међусобно сличним деловањем, применом, али и многим озбиљним нежељеним дејствима; атипичне (лекове друге генерације), једнако ефикасне, али са далеко мањим екстрапирамидалним моторним поремећајима. Међутим, већина антипсихотика друге генерације показује нежељене ендокрине и метаболичке ефекте [2].

Клозапин, зипразидон и сертиндол припадају атипичним антипсихотицима, који се међусобно разликују по хемијској структури, селективности према рецепторима, као и нежељеним дејствима. Клозапин се издваја од других атипичних антипсихотика по јединственом профилу везивања за рецепторе и ефикасности деловања, посебно код пацијената који добро не реагују на терапију са другим антипсихотицима, или склоних суициду или самоповређивању. Иако се због тога сматра "златним стандардом" у терапији шизофреније, употреба клозапина је ограничена због широког спектра (некада и фаталних) нежељених ефеката [3]. Као и клозапин, и сертиндол је после неколико година примене био повучен са тржишта због нежељених дејстава на кардиоваскуларни систем, да би поново био одобрен за лечење шизофреније као лек другог избора код пацијената који не реагују адекватно на друге антипсихотике [4]. Зипразидон је новији лек, тако да су подаци о нежељеним дејствима изазваним његовом хроничном употребом ограничени. Због своје специфичне фармаколошке активности на серотонинске, допаминске и

адреналинске рецепторе, зипразидон је занимљив и за примену у клиничкој пракси као антидепресив и анксиолитик [5].

Недовољно расветљена етиологија шизофреније, праћена непотпуним познавањем фармакокинетице и фармакодинамике антипсихотика, посебно њихових механизма деловања на нивоу молекула у ћелијама и ткивима у телу, додатно компликује разумевање ове болести и последице примене ових лекова. Усаглашени је став да је оксидативни стрес карактеристика шизофреније и да може додатно допринети патофизиологији болести [6]. Тренутно постоје несугласице око тога да ли примена антипсихотика додатно доприноси оксидативном стресу, пошто су многи атипични антипсихотици и сами редокс-активне супстанце, што се повезује са њиховим повољним терапијским деловањем, али и са нежељеним ефектима [7]. ХСА, због способности да везује бројне лекове, укључујући клозапин [8], зипразидон [9] и сертиндол (за сертиндол није познато везујуће место на ХСА), али и ендogene молекуле попут масних киселина и глукозе [10], представља кључан модел систем за изучавање међусобног утицаја истовременог везивања одабраних антипсихотика и ендогених молекула (масне киселине и глукоза) на антиоксидативну улогу ХСА. Антиоксидативна улога ХСА потиче од присуства слободне тиолне групе Cys34 (око 70% у редукованом облику) и његове заступљености у ванћелијским течностима (најзаступљенији протеин у плазми и цереброспиналној течности), због чега се ХСА сматра главним молекулом одговорним за очување редокс-хомеостазе у овим течностима; мозак има релативно низак ниво ензимске антиоксидативне заштите који је недовољно ефикасан у хроничном оксидативном стресу изазваног шизофренијом.

## 6. Очекивани резултати

Очекивани резултати ове докторске дисертације били би да испитивани атипични антипсихотици (клозапин, сертиндол и зипразидон), услед везивања за различита места на молекулу ХСА са и без везане стеаринске киселине, доводе до конформационих промена ХСА, што може имати за последицу да тиолна група Cys34 ХСА, која је смештена у 10 Å дубокој шупљини на површини молекула, буде више доступна и реактивнија. Ови резултати би омогућили дубље разумевање односа који постоје између структурно различитих антипсихотика, њихових различитих афинитета за позната везујућа места на ХСА (клозапин и зипразидон) и непозната (сертиндол), синергистичког и/или антагонистичког ефекта везивања масних киселина (стеаринске киселине) и удаљености ових везивних места од Cys34 на реактивност његове тиолне групе која је одговорна за антиоксидативну улогу ХСА. Очекује се да третман пацова антипсихотикама у дозама који одговарају терапијским дозама за људе потврди ефекте лекова на садржај и реактивност албумин тиолне групе као што су добијени ефекти у *in vitro* експериментима са ХСА. Ови резултати би даље потврдили универзалност деловања испитиваних антипсихотика на антиоксидативну способност било албумина из пацова или ХСА без обзира на разлике које постоје у примарној секвенци ових молекула. Очекује се да резултати покажу да је ко-инкубација ХСА у присуству стеаринске киселине и глукозе, у временском периоду који одговара полуживоту протеина, једини релевантан физиолошки модел за испитивање утицаја испитиваних антипсихотика (и лекова уопште) на садржај и реактивност тиолне групе Cys34 ХСА. У закључку, очекује се да резултати ове докторске дисертације допуне знање о молекулским механизмима како третман клозапином, сертиндолом и зипразидоном доводи до (могућег) додатног оксидативног стреса. Очекује се, такође, да резултати потврде

неопходност истовременог присуства физиолошких значајних молекула попут масних киселина и глукозе у студијама везивања лекова за ХСА које симулирају физиолошки услове.

## 7. Литература

- [1] Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: Overview and Treatment Options. P T. 2014; 39(9):638-45. PMID: 25210417; PMCID: PMC4159061.
- [2] Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs. 2005; 19 Suppl 1:1-93.  
<https://doi.org/10.2165/00023210-200519001-00001>
- [3] Haddad PM, Correll CU. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. Ther Adv Psychopharmacol. 2018; 8(11):303-318.  
<https://doi.org/10.1177/2045125318781475>
- [4] Juruena MF, de Sena EP, de Oliveira IR. Sertindole in the management of schizophrenia. J Cent Nerv Syst Dis. 2011; 3:75-85. <https://doi.org/10.4137/JCNSD.S5729>
- [5] Nicolson SE, Nemeroff CB. Ziprasidone in the treatment of mania in bipolar disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2007; 3(6):823-34. <https://doi.org/10.2147/ndt.s794>
- [6] Bitanhirwe BKY, Woo T-UW. Oxidative Stress in Schizophrenia: An Integrated Approach. Neurosci Biobehav Rev. 2011; 35(3):878-93. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.10.008>
- [7] Dalla Ribera A, Scutari G, Boscolo R, Rigobello MP, Bindoli A. Antioxidant Properties of Related Neuroleptics Clozapine and Related Neuroleptics. Free Radic Res. 1998; 29(2):151-7. <https://doi.org/10.1080/10715769800300171>
- [8] Wu X, Liu J, Wang Q, Xue W, Yao X, Zhang Y, Jin J. Spectroscopic and molecular modeling evidence of clozapine binding to human serum albumin at subdomain IIА, Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. 2011; 79 1202–1209. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.04.043>
- [9] Zsila F. Subdomain IB is the third major drug binding region of human serum albumin: toward the three-sites model, Mol. Pharm. 2013; 10 1668–1682. <https://doi.org/10.1021/mp400027q>
- [10] Awang T, Wiriyanakorn N, Saparpakorn P, Japrungr D, Pongprayoon P. Understanding the effects of two bound glucose in Sudlow site I on structure and function of human serum albumin: Theoretical studies. J. Biomol. Struct. Dynam. 2017; 35, 781–790. <https://doi.org/10.1080/07391102.2016.1160841>

## Г. ЗАКЉУЧАК

На основу свега изложеног, Комисија сматра да је предложена тема докторске дисертације актуелна и научно заснована, као и да очекивани резултати представљају напредак и научни допринос у области биохемије. У складу са Законом о високом образовању и Статутом Хемијског факултета у Београду, сматрамо да кандидаткиња испуњава све предвиђене услове за одобрење израде докторске дисертације. Комисија зато предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Хемијског факултета да кандидаткињи **Тамари** (Ненад, рођ. Узелац) **Змијањац**, мастеру хемије, одобри израду докторске дисертације под насловом:

**" Утицај везивања антипсихотика клозапина, zipразидона и сертиндола на садржај и реактивност тиолне групе Cys34 хуманог серум-албумина".**

Комисија предлаже за менторе ове дисертације др Милана Николића, ванредног професора Универзитета у Београду – Хемијског факултета, и др Весну Јовановић, Вишег научног сарадника Универзитета у Београду – Хемијског факултета. Спискови радова предложених ментора, објављених у научним часописима са Science Citation Index (SCI) листе, који квалификују менторе за вођење докторске дисертације кандидаткиње, дати су у **Прилогу 1** овог извештаја.

У Београду, 25. април 2024. год.

**Комисија:**

др Милан Николић (ментор), ванредни професор  
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

др Весна Јовановић (ментор), Виши научни сарадник  
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

др Симеон Минић (члан), доцент  
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

др Марија Такић (члан), Виши научни сарадник  
Универзитет у Београду, Институт за медицинска истраживања

др Катарина Смиљанић (члан), Виши научни сарадник  
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

## Прилог 1

Библиографија кандидаткиње, категорисана према Правилнику о стицању истраживачких и научних звања (Сл. Гласник РС, бр 169/2020-82).

### Радови у врхунским међународним часописима (M21)

1. Marija M. Takić, Vesna B. Jovanović, Ivan D. Pavićević, **Tamara N. Uzelac**, Jelena M. Aćimović, Danijela K. Ristić-Medić, Ljuba M. Mandić. Binding of enterolactone and enterodiol to human serum albumin: increase of cysteine-34 thiol group reactivity, 2016, **Food and Function**, 7(2): 1217–1226, DOI: 10.1039/c5fo01346a, ISSN: 2042-6496 (Област: Food Science & Technology 15/130, IF2016 = 3,247).

### Саопштења са међународног скупа штампана у изводу (M34):

1. Takic M, Jovanovic V, **Uzelac T**, Ristic-Medic D, Popovic T, Martacic-Debeljak J, Petrovic-Oggiano G, Glibetic M. Phenolic acids induce changes in thiol group reactivity of defatted human serum albumin, SFRR-E Annual Meeting, Redox Biology in the 21st Century, Belgrade, Serbia, June 15-18, 2021, Abstract book: p197.
2. Takic M, **Uzelac T**, Stevanovic V, Vidovic N, Pantovic A, Glibetic M, Jovanovic V. Acute aronia juice consumption affects HSA thiol group content in recreational runners after simulation of half-marathon race. Book of Abstracts, 14th FENS, Belgrade, Serbia, 14-17, November 2023.
3. Takic M, **Uzelac T**, Vidovic N, Stevanovic V, Pantovic A, Glibetic M, Jovanovic V. Acute aronia juice consumption prior to half-marathon race affects proteinuria induced changes of serum protein profiles. Book of Abstracts, 14<sup>th</sup> FENS, Belgrade, Serbia, November 14-17, 2023.
4. Marija Takić, Vesna Jovanović, Ivan Pavićević, **Tamara Uzelac**, Jelena Aćimović, Danijela Ristić-Medić, Marija Glibetić, Ljuba Mandić, Interactions of enterolactone and enterodiol with human serum albumin increase its thiol group reactivity, Fourth Congress Challenges in redox biology, September 28-30, 2018, Belgrade, Serbia, Abstract Book, p97.
5. **Tamara Uzelac**, Vesna Jovanović, Marija Takić, Ivan Pavićević, Jelena Aćimović, Danijela Ristić-Medić, Marija Glibetić, Ljuba Mandić, Binding of Gallic acid to human serum albumin: Increase of Cysteine-34 thiol group reactivity, 13<sup>th</sup> Congress of nutrition, October 26-28, 2016, Belgrade, Serbia, Abstract Book, p283.
6. Acimovic Jelena M, Penezic Ana Z, Pavicevic Ivan D, Jovanovic Vesna B, Takic Marija M, **Uzelac Tamara N**, Mandic Ljuba M., Binding of FAs and Cu(II) ions to HSA changes its Cys34 thiol group antioxidant capacity and carbonylation pattern with methylglyoxal, FEBS Journal, Vol. 283, Suppl. 1, p417.

### Саопштења са скупова националног значаја штампана у изводу (M64)

1. Takić M, Jovanović V, Pavićević I, **Uzelac T**, Aćimović J, Ristić-Medić D, Glibetić M, Mandić Lj. Interactions of enterolactone and enterodiol with human serum albumin increase its thiol group reactivity. 4<sup>th</sup> Challenges in Redox Biology, September 28-30, 2018, Belgrade, Serbia, Abstract book: p97.
2. **Tamara Uzelac**, Vesna Jovanović, Jelena Aćimović, Nevena Kardum, Vuk Stefanović, Ana Jelenković, Marija Glibetić, Ljuba Mandić, Serum redox-homeostasis in half-marathons, 7<sup>th</sup> Meeting of the Serbian Biochemical Society, November 10, 2017, Belgrade, Serbia, Book of



Abstracts, p207.

3. Jelena Aćimović, Ana Penezić, Ivan Pavićević, Vesna Jovanović, Marija Takić, **Tamara Uzelac**, Ljuba Mandić, Binding of FAs and Cu(II) ions to HSA changes its Cys34 thiol group antioxidant capacity and carbonylation pattern with methylglyoxal, 53. Serbian Chemical Society Meeting, Jun 10-11, 2016, Kragujevac, Serbia, Book of Abstracts, p72.
4. **Tamara N. Uzelac**, Vesna B. Jovanović, Ivan D. Pavićević, Jelena M. Aćimović, Ljuba M. Mandić, The influence of antipsychotics on serum albumin thiol group reactivity, 52. Serbian Chemical Society Meeting, May 29-30, 2015, Novi Sad, Serbia, Book of Abstracts, p91.

## Прилог 2

Спискови радова предложених ментора објављених у научним часописима са Science Citation Index (SCI) листе који квалификују менторе за вођење докторске дисертације.

Име и презиме ментора: **др Милан Николић**

Звање: **Ванредни професор**

Изабрани радови предложеног ментора:

- [1] M. Šunderić, T. Vasović, M. Milčić, Č. Miljević, O. Nedić, **M. Nikolić**, N. Gligorijević. Antipsychotic clozapine binding to alpha-2-macroglobulin protects interacting partners against oxidation and preserves the anti-proteinase activity of the protein. *Int J Biol Macromol.* 2021; 183:502-512. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.04.155>
- [2] L. Platanić Arizanović, A. Nikolić-Kokić, J. Brkljačić, N. Tatalović, M. Miler, Z. Oreščanin-Dušić, T. Vidonja Uzelac, **M. Nikolić**, V. Milošević, D. Blagojević, S. Spasić, Č. Miljević. Effects of several atypical antipsychotics clozapine, sertindole or ziprasidone on hepatic antioxidant enzymes: Possible role in drug-induced liver dysfunction. *J Toxicol Environ Health A.* 2021; 84(4):173-182. <https://doi.org/10.1080/15287394.2020.1844827>
- [3] N. Gligorijević, S. Minić, M. Radibratović, V. Papadimitriou, O. Nedić, T.G. Sotiroidis, **M.R. Nikolić**. Nutraceutical phycocyanobilin binding to catalase protects the pigment from oxidation without affecting catalytic activity. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2021; 251:119483. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.119483>
- [4] N. Gligorijević, T. Vasović, S. Lević, Č. Miljević, O. Nedić, **M. Nikolić**. Atypical antipsychotic clozapine binds fibrinogen and affects fibrin formation. *Int J Biol Macromol.* 2020; 154:142-149. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.119>
- [5] S. Minić, M. Milčić, D. Stanić-Vučinić, M. Radibratović, T. Sotiroidis, **M. Nikolić**, T. Ćirković Veličković. Phycocyanobilin, a bioactive tetrapyrrolic compound of blue-green alga *Spirulina*, binds with high affinity and competes with bilirubin for binding on human serum albumin. *RSC Adv.* 2015; 5:61787-61798. <https://doi.org/10.1039/C5RA05534B>

Име и презиме ментора: **др Весна Јовановић**

Звање: **Виши научни сарадник**

Изабрани радови предложеног ментора:

- [1] Jakovljević, D.; Nikolić, M.; **Jovanović, V.**; Vidonja Uzelac, T.; Nikolić-Kokić, A.; Novaković, E.; Miljević, Č.; Milovanović, M.; Blagojević, D. Influence of Long-Term Anti-Seizure Medications on Redox Parameters in Human Blood. *Pharmaceuticals* 2024, 17, 130. <https://doi.org/10.3390/ph17010130>
- [2] Penezić, A.Z.; Aćimović, J.M.; Pavićević, I.D.; **Jovanović, V.B.**; Takić, M.; Mandić, L.M. The interplay between copper (II), human serum albumin, fatty acids, and carbonylating agent interferes with Cys 34 thiol reactivity and copper binding. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2019, 24, 61–70. <https://doi.org/10.1007/s00775-018-1628-7>.

- [3] Takić, M.M.; **Jovanović, V.B.**; Pavićević, I.D.; Uzelac, T.N.; Aćimović, J.M.; Ristić-Medić, D.K.; Mandić, L.M. Binding of enterolactone and enterodiol to human serum albumin: Increase of cysteine-34 thiol group reactivity. *Food Funct.* 2016, 7, 1217–1226. <https://doi.org/10.1039/c5fo01346a>.
- [4] Pavićević, I.D.; **Jovanović, V.B.**; Takić, M.M.; Penezić, A.Z.; Aćimović, J.M.; Mandić, L.M. Fatty acids binding to human serum albumin: Changes of reactivity and glycation level of Cysteine-34 free thiol group with methylglyoxal. *Chem. Biol. Interact.* 2014, 224, 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.10.008>.
- [5] **Jovanovic, V.B.**; Pavicevic, I.D.; Takic, M.M.; Penezic-Romanjuk, A.Z.; Acimovic, J.M.; Mandic, L.M. The influence of fatty acids on determination of human serum albumin thiol group. *Anal. Biochem.* 2014, 448, 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2013.11.030>.

ИНСТИТУТ ЗА БИОЛОШКА ИСТРАЖИВАЊА  
"СИНИША СТАНКОВИЋ"  
Број: 01-374  
Датум: 25.04.2024 год.  
БЕОГРАД, Бул. деспота Стефана бр.142



Етичка комисија за заштиту  
добробити огледних  
животиња Института за  
биолошка истраживања  
„Синиша Станковић“,  
Института од националног значаја  
за Републику Србију,  
Универзитета у Београду

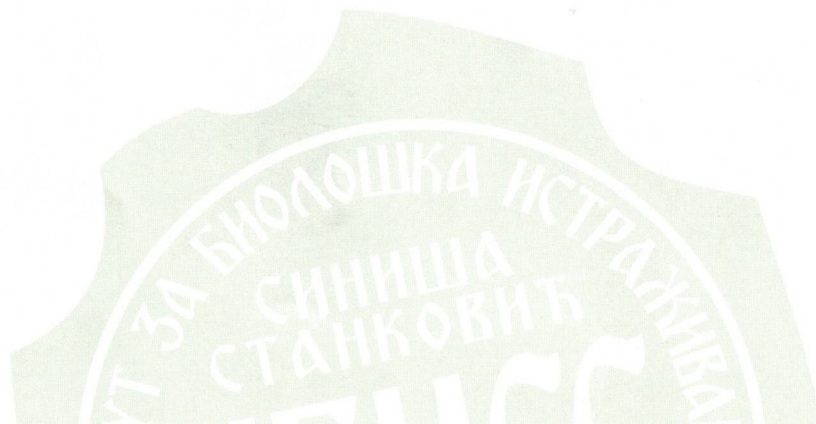
## ПОТВРДА

Управа за ветерину, Министарства привреде шумарства и водопривреде Републике Србије донела је Решење о одобрењу спровођења огледа бр. 001396972 2024 14841 002 000 323 002, дана 18.04.2024. године, чиме су одобрени протоколи и употреба животиња у експерименталном делу докторске дисертације истраживача **Тамаре (рођ. Узелац) Змијањац** (Универзитет у Београду, Хемијски факултет, Број индекса: АБ10/2015) под радним називом: „Утицај везивања антипсихотика клозапина, зипразидона и сертиндола на садржај и реактивност тиолне групе Cys34 хуманог серум-албумина“. Ова потврда издаје се за потребе пријаве теме докторске дисертације истраживача Тамаре (рођ. Узелац) Змијањац.

У Београду, 25.04.2024. године

Председник Етичке комисије

Тања Вуков, научни саветник ИБИСС





Република Србија  
МИНИСТАРСТВО ПОЉОПРИВРЕДЕ,  
ШУМАРСТВА И ВОДОПРИВРЕДЕ  
-УПРАВА ЗА ВЕТЕРИНУ-

Број: 001396972 2024 14841 002 000 323 022

Датум: 18.04.2024. године

Београд

ИНСТИТУТ ЗА БИОЛОШКА ИСТРАЖИВАЊА  
„Синиша Станковић“

Датум:	23.04.2024
№:	01 33

Решавајући по захтеву Института за биолошка истраживања "Синиша Станковић", ул. Булевар Деспота Стефана 142, Београд, за издавање Решења о одобрењу спровођења огледа на животињама, на основу члана 34. Закона о добробити животиња ("Службени гласник РС" бр. 41/09), члана 136. Закона о општем управном поступку ("Службени гласник РС" број 18/2016 и 95/18 - аутентично тумачење), члана 23. став 2. Закона о државној управи ("Службени гласник РС" број 79/05 и 101/07, 95/2010 и 99/2014, 47/18 и 30/18 и други закон) и Решења о овлашћењу министра пољопривреде, шумарства и водопривреде Републике Србије бр: 119-01-16/32/2022-09 од 20.12.2022. године, Државни секретар, Душанка Голубовић, доноси:

### РЕШЕЊЕ

**УСВАЈА СЕ** захтев Института за биолошка истраживања "Синиша Станковић", ул. Булевар Деспота Стефана 142, Београд, и издаје се Решење о одобрењу спровођења огледа на животињама под називом:

**"Утицај антипсихотика клозапина, зипразидона и сертиндола на редокс хомеостазу у крви, са посебним освртом на садржај и реактивност тиолне групе серум-албумина".**

### Образложење

Институт за биолошка истраживања "Синиша Станковић", ул. Булевар Деспота Стефана 142, Београд, обратио се овом министарству дана 16.04.2024. године, захтевом за издавање Решења о одобрењу спровођења огледа на животињама под називом: "Утицај антипсихотика клозапина, зипразидона и сертиндола на редокс хомеостазу у крви, са посебним освртом на садржај и реактивност тиолне групе серум-албумина".

Подносилац пријаве је Министарству, уз захтев, доставио документацију прописану Законом о добробити животиња ("Службени гласник РС" бр. 41/09) и Правилником о условима за упис у регистар за огледе на животињама и садржини и начину вођења тог Регистра, програму обуке о добробити огледних животиња обрасцу захтева за одобрење спровођења огледа на животињама, начину неге, поступања и лишавању живота огледних животиња, као и садржини и начину вођења евиденције о држању, репродукцији, промету, односно спровођењу огледа на животињама ("Службени гласник РС", бр. 39/10). Саставни део документације чини и мишљење Етичке комисије.

Приликом решавања по захтеву, на основу увида у приложену документацију, утврђено је да су се стекли услови за доношење решења као у диспозитиву, сходно одредбама члана 136. Закона о општем управном поступку ("Службени гласник РС" број 18/2016 и 95/18 - аутентично тумачење).

**Поука о правном средству:** Ово решење је коначно у управном поступку. Против овог решења се може покренути управни спор подношењем тужбе Управном суду Србије у року од 30 дана од дана пријема решења.

На основу члана 18., тачка 1. ЗОАТ-а, подносилац пријаве је ослобођен плаћања таксе.



**Доставити:**

1. Институт за биолошка истраживања "Синиша Станковић", Булевар Деспота Стефана 142, 11060 Београд
2. Одсек ветеринарске инспекције Београд, Велислава Вуловића 1А/4, 11000 Београд
3. Евиденција
4. Архива