

**НАСТАВНО–НАУЧНОМ ВЕЋУ
ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

ПРЕДМЕТ: Извештај Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације
Тамаре Н. (рођ. Узелац) Змијањац, мастер хемичара.

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Хемијског факултета, одржаној дана 12.06.2025. године, одређени смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидаткиње Тамаре Н. Змијањац, мастер хемичара, докторанда Хемијског факултета, под насловом:

„Утицај везивања антипсихотика клозапина, зипразидона и сертиндола на садржај и реактивност тиолне групе Cys34 хуманог серум-албумина”

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је на својој седници одржаној дана 30.05.2024. године, а на захтев Хемијског факултета, дало сагласност на предлог теме докторске дисертације (евиденциони број: 61206–1008/4–24).

Комисија је прегледала докторску дисертацију кандидаткиње и Наставно-научном већу подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација **Тамаре Н. Змијањац** написана је на 127 страна А4 формата (фонт *Times New Roman*; величина слова 12 pt; проред 1; маргине 2 cm) и садржи 48 слика и 10 табела. Рад обухвата следећа поглавља: Увод (4 стране), Преглед литературе (30 страна), Материјали и методе (7 страна), Резултати и дискусија (56 страна), Закључци (2 стране), Литература (14 страна, 239 цитата) и Прилози (14 страна). Насловне стране дисертације су на српском и енглеском језику, као и њен сажетак (по 1 страна). Поред наведеног, дисертација садржи и страну са именима чланова Комисије, Захвалницу (1 страна), Листу скраћеница и акронима (1 страна), Садржај (4 стране), Биографију кандидаткиње са списком објављених радова проистеклих из докторске дисертације (2 стране), Изјаве о ауторству, истоветности штампане и електронске верзије докторског рада (по 1 страна) и коришћењу (2 стране).

УВОД садржи концизно представљен предмет истраживања дисертације, са освртом на актуелност изабране проблематике у научној литератури, затим, општи циљ дисертације (испитивање ефеката три у клиничкој пракси много коришћена орална атипична антипсихотика на антиоксидативну способност хуманог серум–албумина (ХСА)), задатке проистекле из постављеног циља дисертације (видети даље), коришћени полазни материјал за рад, као и општи значај добијених резултата.

ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ састоји се од седам (повезаних) целина. Полазећи од циља и дефинисаних задатака дисертације, овде су укратко приказани: дефиниција,

симптоми и етиологија шизофреније (прва целина); основе модерне терапије шизофреније антипсихотикама, са посебним освртом на фармакокинетику и фармакодинамику клозапина, сертиндола и зипразидона (друга целина); узроци, последице и параметри оксидативног (трећа целина) и карбонилног стреса у шизофренији (четврта целина); структура и улоге ХСА, са посебним освртом на његову транспортну улогу (пета целина); значај ХСА и његове Cys34 тиолне групе у антиоксидативној заштити у крви (шеста целина), са фокусом на физиолошки значај истовременог везивања различитих лиганда за ХСА на његову транспортну и антиоксидативну улогу – модел-систем за испитивање ефеката одабраних антипсихотика на модулацију антиоксидативне улоге ХСА (последња, седма целина).

МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДЕ садрже детаљан опис коришћеног полазног материјала, опреме, хемикалија и реагенса, метода и протокола коришћених у експерименталном раду током израде докторске дисертације поднете на оцену.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА су организовани у три целине, према постављеним задацима пред кандидаткињу. У првој су приказани резултати утицаја везивања клозапина, сертиндола и зипразидона на промене у структури ХСА, тако и на садржај и реактивност тиолне ХСА-Cys34 групе – *in vitro* студија. Друга целини даје резултате утицаја хроничног третмана пацова испитаним антипсихотикама (*in vivo* студија), у дозама које одговарају највећим терапијским дозама код људи, на садржај и реактивност албумин-тиолне групе, као потврда добијених ефеката у *in vitro* студији. У трећој и последњој целини, представљени су резултати утицаја истовременог везивања ендогених лиганда (стеаринске киселине (СК) и глукозе) и испитаних антипсихотика на садржај и реактивност ХСА тиолне групе. У свакој целини је приказ добијених резултата праћен њиховом дискусијом и упоредном анализом са научном литературом из ове/сличне проблематике.

ЗАКЉУЧАК сумира најважније остварене резултате из докторске дисертације и одговара на задатке дефинисане из општег циља рада, представљеног у њеном Уводу.

ЛИТЕРАТУРА обухвата научне радове и књиге са коришћеним подацима из области истраживања дисертације, поређане према абecedном редоследу првог слова презимена првог аутора.

ПРИЛОГ садржи додатне резултате од значаја за ову докторску дисертацију.

Б. Кратак опис постигнутих резултата

У првом делу ове дисертације најпре је испитано како три структурно различита антипсихотика, са различитим афинитетима за позната везујућа места на ХСА (клозапин и зипразидон), и са непознатим местом везивања за ХСА (сертиндол), самостално, или у присуству везане СК, утичу на промене у структури молекула ХСА (флуориметријске анализе) и, последично, на доступност и реактивност тиолне групе Cys34 у ХСА (одређено стандардном Елмановом методом). Анализа гашења (енгл. квенчинга) унутрашње флуоресценције ХСА, која пре свега потиче од Trp214 флуорофоре, показала је да везивање

клозапина, сертиндола и зипразидона за ХСА изазива структурне промене у молекулу овог протеина. Смањење флуоресценције ХСА, без или са померањем максимума карактеристичног емисионог пика (на око 350 nm), зависило је од броја молекула СК везаних за ХСА, врсте лека који се везује за протеин, као и моларног односа ХСА:лек. Синхрона флуоресцентна спектроскопија показала је да везивање три антипсихотика доводи до различитих промена у поларности око Туг и Тгр флуорофора у молекулу ХСА, што, заједно са променама у емисионим флуоресцентним спектрима, указује на различита везујућа места сертиндола, клозапина и зипразидона на молекулу ХСА. Идентификовано је везујуће место за сертиндол, у субдомену IIIA молекула ХСА. Одређене константе везивања клозапина и зипразидона за ХСА биле су умерене јачине ($\sim 10^4 \text{ M}^{-1}$, на 37°C и на pH 7,4), при чему је она за клозапин била већа од оне за зипразидон. Са повећаним везивањем СК, процењени број места везивања за клозапин на молекулу ХСА се смањује са 0,792 на 0,592, а за везивање зипразидона са 0,786 на 0,545. Везивање сва три антипсихотика за ХСА довело је до промена у садржају и реактивности ХСА-Cys34 тиолне групе, у зависности од броја везаних молекула СК за ХСА и врсте лека. Везивање зипразидона за молекул ХСА повећало је садржај и реактивност ХСА-Cys34 тиолне групе, док је везивање клозапина довело до већег смањења њене реактивности у односу на везивање сертиндола, без значајног ефекта оба антипсихотика на промену садржаја ове групе у молекулу ХСА.

У другом делу дисертације испитано је да ли уочени *in vitro* ефекти одабраних антипсихотика на садржај и реактивност ХСА-Cys34 тиолне групе могу да се потврде *in vivo*. Тиолна хомеостаза (садржај укупних тиола, садржај и реактивност Cys34 групе серум-албумина) одређена је у плазми пацова (28 животиња подељених у 4 једнаке групе) Елмановом методом, након 28 дана третмана антипсихотицима у дозама (mg/kg телесне масе) које одговарају терапијским дозама код људи. Клозапин је значајно ($p < 0,05$) смањио укупне тиоле у плазми, као и садржај албумин-тиолне групе, у поређењу са контролном групом животиња, док је третман зипразидоном довео до значајног повећања ($p < 0,05$) садржаја албумин-тиолне групе, као и смањења укупних тиола у плазми пацова у односу на контролу. Третман сертиндолом имао је за последицу смањење садржаја укупних тиола у поређењу са контролом, са (готово) очуваним садржајем албумин-тиолне групе. Ови резултати сугеришу да хроничан третман пацова сертиндолом, клозапином и зипразидоном, без присуства болести/схизофреније, доводи до нарушавања редокс-хемеостазе у крви. Третман пацова, са сва три антипсихотика, повећао је реактивност албумин-тиолне групе у поређењу са контролном групом животиња. Резултати за ефекте зипразидона и клозапина у *in vivo* експерименту били су сагласни са резултатима *in vitro*: зипразидон повећава, а клозапин смањује садржај тиолне групе албумина/ХСА, након њиховог везивања за протеин који је одмашћен или контролисано замашћен са СК. Дакле, утврђена је корелација између резултата добијених *in vitro* и *in vivo*, што потврђује да *in vitro* коришћени (једноставнији) експериментални модел ХСА, може бити од користи као модел систем за испитивања утицаја антипсихотика (могуће и других психофармака) на антиоксидативну улогу ХСА, поготово модели који би у потпуности симулирали реалне *in vivo* услове.

Због тога је у трећем делу поднете дисертације испитано да ли ко-инкубација ХСА, не само у присуству СК, већ и глукозе, у концентрацијама које (за оба лиганда) одговарају (пато)физиолошким, и у временском периоду који одговара полуживоту ХСА у крви, представља релевантан модел систем за испитивање утицаја везивања антипсихотика за ХСА на садржај и реактивност ХСА-тиолне групе. Најпре је флуориметријски праћено како ко-инкубација ХСА замашћеног са СК у моларним односима ХСА:СК од 1:0, 1:1, 1:2 и 1:4, а у присуству глукозе (0, 5, 10 и 20 mM), а у периоду од 14 дана на 37 °C, утиче на структуру ХСА, услед спонтаног ковалентног везивања молекула глукозе за молекул ХСА (реакција глуконовања/гликације) и, потом, настајања крајњих производа гликације протеина (AGEs, од енгл. Advanced Glycation Endproducts), уз истовремено праћење промене садржаја и реактивности ХСА-тиоле групе у свим инкубационим смешама. Установљено је да степен гликације молекула ХСА зависи како од садржаја везане СК за протеин, тако и од концентрације глукозе. Највећи заштитни ефекат СК на стварање крајњих производа гликације је добијен за моларни однос ХСА:СК 1:4. Са друге стране, повећање броја молекула СК везане за ХСА, са два на четири, имало је негативан ефекат на „опоравак” садржаја и реактивности ХСА-тиолне групе, уочен при моларном односу ХСА:СК 1:1. Реактивност ХСА-тиолне групе је потпуно обновљена после 10 дана инкубирања при свим испитаним концентрацијама глукозе, након првобитног почетног пада у условима када је 1 молекул СК везан за молекул ХСА. Добијени резултати сугеришу да је антиоксидативна улога ХСА регулисана са два увек присутна ендогена молекула у циркулацији – масним киселинама и глюкозом. Регулација антиоксидативне улоге ХСА, према резултатима кандидаткиње, се одвија кроз симултано везивање глукозе и СК за ХСА, при чему постепени пораст концентрације глукозе (од 5 до 20 mM) доводи до смањења афинитета СК за ХСА. Модел ХСА са физиолошким садржајем СК (ХСА:СК 1:1; mol/mol) и глукозе (5 mM) је употребљен за праћење утицаја везивања испитаних антипсихотика за ХСА на садржај и реактивност ХСА-тиолне групе. Резултати указују да допринос три антисихотика на садржај и реактивност ХСА-тиолне групе зависи од удаљености везивног места сваког од ових лекова од тиолне групе протеина, од конкуренције између лекова и ендогених лиганда за то/исто везујуће место, као и од структурних промена у молекулу ХСА услед његове гликације. Развијени *in vitro* модел систем, са истовремено везаном СК и глюкозом, реалније одсликава (пато)физиолошке услове у односу на друге до сада коришћене моделе ХСА (одмашћени ХСА и/или глуконовани ХСА) и може наћи примену за испитивање ефеката везивања бројних егзогених лиганада за молекул ХСА.

В. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

Сви лекови, и у препорученим терапијским дозама, испољавају нежељена дејства на организам човека (негативни плејотропни ефекти лекова), са различитом учесталošћу и јачином испољавања симптома. Антипсихотици, лекови избора у третману шизофреније, фармаколошки (жељени) ефекат примарно испољавају као антагонисти допаминских D₂ рецептора (њихово „типично” деловање), међутим, већина се везују и за серотонинске,

хистаминске, и/или за адреналинске рецепторе („атипично” деловање), чиме се објашњава не само њихова клиничка ефикасност, већ и бројна нежељена дејства [1]. Већина атипичних или антипсихотика друге генерације, попут клозапина, зипразидона и сертиндола, показују и неповољне ендокрине и метаболичке ефекте [2]. Стога, постоје несугласице у литератури да ли примена антипсихотика (неки су и сами редокс-активна једињења) додатно доприноси оксидативном стресу, несумњиво једном од механизма укључених у патофизиологију схизофреније, и нежељеним ефектима ових лекова.

У оквиру поднете дисертације по први пут је окарактерисан утицај везивања СК за ХСА, у моларним односима који одговарају (пато)физиолошким концентрацијама (ХСА:СК 1:1, 1:2, 1:3 и 1:4; mol/mol), на константу везивања (K_a) зипразидона за молекулу ХСА, као и последице истовременог везивања зипразидона и СК за ХСА на антиоксидативна својства протеина. У поређењу са другим биоактивним једињењима која се везују за протеине крви [3], показано је да је везивање клозапина и зипразидона за позната везујућа места на молекулу ХСА [4, 5] умерене јачине (K_a реда величине 10^4 M^{-1}). За разлику од клозапина и зипразидона, у литератури нема података о месту везивања сертиндола за молекулу ХСА. У оквиру ове дисертације зато је показано да титрација ХСА са растућом концентрацијом сертиндола (такође) доводи до гашења флуоресценције Trp214, и да је везујуће место за сертиндол могуће открити само кроз испитивања компетитивног везивања лиганда (диазепам) познатог места везивања на молекулу ХСА. Према добијеним резултатима кандидаткиње, сертиндол се везује за Судлов (Sudlow) II везујуће место унутар IIIА субдомена у молекулу ХСА. У схизофренији је смањен садржај укупних тиола у серуму, услед оксидативног стреса узрокованог самим обољењем и/или применом антипсихотика [6], али нема података како везивање антипсихотика за ХСА утиче на садржај и реактивност ХСА-тиолне групе. Кандидаткиња је показала да везивање антипсихотика за молекулу ХСА, у оквиру IB места на протеину (зипразидон), у оквиру IIА места (клозапин), као у оквиру IIIА места (сертиндол) на молекулу ХСА, који су просторно различито удаљени од IA субдомена у протеину где је смештен Cys34 остатак, различито утиче на садржај и реактивност ове ХСА-тиолне групе. Везивање зипразидона за ХСА, у присуству везане СК, значајно ($p < 0,05$) повећава садржај и реактивност ХСА-тиолне групе, без обзира на број везаних молекула СК за ХСА (ХСА:СК моларни односи од 1:0 до 1:4). Везивања клозапина и сертиндола за ХСА имало је мали ефекат на промену садржаја ХСА-тиолне групе, док је ефекат везивања свих испитаних лекова на њену реактивност био условљен бројем молекула СК везаних за ХСА. Установљено је и да са порастом броја молекула СК везаних за ХСА, због конкуренције између лекова и СК за иста везујућа места на молекулу ХСА, долази до постепеног смањења реактивности ХСА-тиолне групе након везивања клозапина и сертиндола. Значајно ($p < 0,05$) смањење реактивности ХСА-тиолне групе добијено је само након везивања клозапина, при моларном односу ХСА:СК од 1:3, пошто се везујуће место овог лека поклапа са (седмим) везујућим местом за масне киселине на протеину, које се налази у непосредној близини Cys34 остатка.

За разумевање синергистичких и/или антагонистичких ефеката симултаног везивања структурно различитих лиганда (са различитим афинитетима), за иста или различита места на молекулу ХСА, на садржај и реактивност Cys34 тиолне групе протеина, потребно је имати модел систем који што приближније симулира (пато)физиолошке услове. Резултати хроничног третмана пацова са сва три испитана антипсихотика на садржај и реактивност албуминске-тиолне групе показали су велико слагање са резултатима добијеним у *in vitro* експерименту, где су симулирани само (пато)физиолошки односи ХСА и везане СК. Глукоза, која се везује за Судлов I везујуће место на ХСА [7], где се везују и бројни лекови, укључујући клозапин, као и масне киселине, је молекул увек присутан у циркулацији. До сада није био испитан утицај ковалентног везивања глукозе на антиоксидативну улогу ХСА. Зато је у оквиру ове дисертације по први пут искоришћен модел ХСА који је ко-инкубиран у присуству и СК и глукозе, у њиховим (пато)физиолошким концентрацијама и у периоду који одговара полуживоту ХСА у циркулацији, за испитивање ефекта везивања три атипична антипсихотика на садржај и реактивност ХСА-тиолне групе. Добијени резултати заједничког деловања СК и глукозе на настајање крајњих производа гликације, те садржај и реактивност ХСА-тиолне групе, показали су се физиолошки релевантним, омогућивши објашњење уоченог нижег садржаја ХСА-тиолне групе у патолошким стањима праћеним повишеним садржајем слободних масних киселина и концентрације глукозе у крви, као у типу II дијабетеса или инсулинској резистенцији [8–10], у односу на виши садржај ХСА-тиолне групе код типа I дијабетеса, праћеног смањеним садржајем слободних масних киселина и повећаним концентрацијама глукозе [9, 10]. Примећени додатни оксидативни стрес код пацијената на терапији антипсихотика [6] може се (делимично) објаснити променом садржаја ХСА-тиолне групе, услед истовременог везивања лекова и физиолошких лиганда (масних киселина и глукозе) за молекул ХСА. У овој дисертацији је показано и да везивање сертиндола, клозапина и зипразидона за одмашћени и контролисано замашћени ХСА, у присуству глукозе, изазива постепени пад садржаја (заштитне) ХСА-тиолне групе са временом глуконовања ХСА, што би могао бити један од механизма појаве оксидативног стреса код пацијената са шизофренијом на третману овим лековима. Пошто шизофренија захтева доживотни третман пацијената, уз јављање болести придружених са старењем организма (дијабетес, артеријска хипертензија, хиперлипидемије и друге), модел молекула ХСА који укључује патофизиолошке концентрације глукозе и слободних масних киселина у крви може додатно допринети разумевању сложених биохемијских механизма ове болести.

Литература:

- [1] Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: Overview and treatment options. PT. 2014;39:638–645. PMID: 25210417; PMCID: PMC4159061.
- [2] Farah AM. Atypicality of atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2005;7(6):268–274. <https://doi.org/10.4088/pcc.v07n0602>

- [3] Nedić O, Penezić A, Minić S, Radomirović M, Nikolić M, Ćirković Veličković T, Gligorijević N. Food antioxidants and their interaction with human proteins. *Antioxidants* 2023; 12(4):815. <https://doi.org/10.3390/antiox12040815>
- [4] Wu X, Liu J, Wang Q, et al. Spectroscopic and molecular modeling evidence of clozapine binding to human serum albumin at subdomain IIA. *J Pharm Sci.* 2011;79(5):1202–1209. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.04.043>
- [5] Zsila F. Subdomain IB is the third major drug binding region of human serum albumin: Toward the three-sites model. *Mol Pharmaceutics.* 2013;10:1668–1682. <https://doi.org/10.1021/mp400027q>
- [6] Huang TL, Liou CW, Lin TK. Serum thiobarbituric acid-reactive substances and free thiol levels in schizophrenia patients: effects of antipsychotic drugs. *Psychiatry Res.* 2010;177:18–21. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.01.017>
- [7] Awang T, Wiriyatanakorn 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>
- [8] Blache D, Bourdon E, Salloignon P, et al. Glycated albumin with loss of fatty acid binding capacity contributes to enhanced arachidonate oxygenation and platelet hyperactivity: Relevance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2015;64:960–972. <https://doi.org/10.2337/db14-0879>
- [9] Paar M, Cvirn G, Hoerl G, et al. Albumin of people with diabetes mellitus is more reduced at low HbA1c. *Int J Mol Sci.* 2023;24:16256. <https://doi.org/10.3390/ijms242216256>
- [10] Shetty SS, Kumari S. Fatty acids and their role in type-2 diabetes. *Exp Ther Med.* 2021;22:706. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10138>

Г. Објављени радови и саопштења који чине део докторске дисертације

Резултати истраживања из ове докторске дисертације објављени су у оквиру два научна рада у часописима са SCI листе на којима је кандидаткиња први аутор, оба у часописима категорије M21. Део резултата је представљен и као саопштење на скупу националног значаја (M64).

Рад у врхунском међународном часопису (M21)

1. Uzelac, T., Smiljanić, K., Takić, M., Šarac, I., Oggiano, G., Nikolić, M., Jovanović, V. (2024). The thiol group reactivity and the antioxidant property of human serum albumin are controlled by the joint action of fatty acids and glucose binding. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(4), 2335. ISSN: 1422-0067. (IF₂₀₂₂ = 6,2; Област: Biochemistry & Molecular Biology 61/308) <https://doi.org/10.3390/ijms25042335>
2. Uzelac, T. N., Nikolić-Kokić, A. L., Spasić, S. D., Mačvanin, M. T., Nikolić, M. R., Mandić, L. M., & Jovanović, V. B. (2019). Opposite clozapine and ziprasidone effects on the reactivity of plasma albumin SH-group are the consequence of their different binding properties dependent on

protein fatty acids content. *Chemico-Biological Interactions*, 311, 108787. ISSN: 0009-2797. (IF₂₀₁₉ = 3,723; Област: Toxicology 16/91).
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.108787>

Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (M64)

Tamara N. Uzelać, 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.

Д. Провера оригиналности докторске дисертације

Оригиналност ове докторске дисертације је проверена 04.07.2025. године, на начин прописан Правилником о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду (Гласник Универзитета у Београду, број 204/22.06.2018). Помоћу програма iThenticate је утврђено да количина подударања текста (енгл. similarity index) износи 13%. Добијени степен подударности последица је цитата, личних имена и звања, библиографских података у коришћеној литератури, општих места и података, као и претходно објављених резултата истраживања докторанда, проистеклих из ове дисертације, све у складу чланом 9 наведеног Правилника.

На основу свега изнетог, а на основу члана 8 истог Правилника, Комисија сматра да резултати Извештаја о провери оригиналности докторске дисертације кандидаткиње Тамаре Змијањац потврђује њену оригиналност, те да су потпуно испоштована академска правила цитирања, те да прописани поступак припреме за њену одбрану може да се настави.

Ђ. Закључак

Комисија је на основу детаљног увида у текст докторске дисертације под називом: **„Утицај везивања антипсихотика клозапина, зипразидона и сертиндола на садржај и реактивност тиолне групе Cys34 хуманог серум-албумина”**, закључила да је докторанд Тамара Змијањац успешно одговорила на све постављене задатке у оквиру своје дисертације. Они су се односили на разумевање утицаја три наведена лека на антиоксидативну улогу хуманог серум-албумина, кроз испитивање промена садржаја и реактивности тиолне Cys34 групе у ХСА, како *in vivo*, тако и у *in vitro* условима, на у дисертацији развијеним модел системима који симулирају (пато)физиолошке услове у крви, а са циљем потпунијег сагледавања фармакодинамике ових лекова, што може допринети безбеднијем и ефикаснијем третману шизофреније лековима из ове групе психофармака.

У оквиру поднете докторске дисертације кандидаткиње, постигнути резултати су објављени у два научна рада, на којима је она први аутор. Оба рада су публикована у врхунским међународним часописима (катеорија M21). Кандидаткиња је представила и део својих резултата на саопштењу на скупу националног значаја (катеорија M64).

Комисија сматра да резултати кандидаткиње, представљени и дискутовани у овој докторској дисертацији, дају допринос у мултидисциплинарној области науке која испитује

биохемијске основе плејотропних ефеката атипичних антипсихотика, као и механизме њиховог деловања на протеине као молекулске мете. Добијени налази, осим фундаменталног биохемијског значаја (допринос истраживањима интеракција у различитим протеин–лек системима), продубљују знања о регулацији антиоксидативне улоге ХСА у дијабетесу и другим патофизиолошким стањима. Ово би могло да утиче на дизајн будућих студија које ће испитати интеракције ХСА са другим лековима, ефекте везивања лекова на модулацију физиолошких улога ХСА у циркулацији (транспортну и антиоксидативну), као и на избор лека за третман основне болести (схизофреније) код пацијената са другим хроничним патофизиолошким стањима.

На основу свега наведеног, а у складу са Законом о високом образовању и Статутом Универзитета у Београду – Хемијског факултета, Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану поднете докторске дисертације. Зато са задовољством предлажемо Наставно-научном већу Хемијског факултета да докторску дисертацију Тамаре Н. Змијањац, под насловом: **„Утицај везивања антипсихотика клозапина, зипразидона и сертиндола на садржај и реактивност тиолне групе Cys34 хуманог серум-албумина”**, прихвати и одобри њену одбрану за стицање академског звања доктора биохемијских наука.

Београд, 14.07.2025. год.

Комисија:

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

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

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

др Марија Такић (члан), виши научни сарадник
Институт за медицинска истраживања Универзитета у Београду,
Институт од националног значаја за Републику Србију

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