

ПРИМЉЕНО: 12.09.08			
Орг. рад.	Бр. рађ.	Прилог	Вредност
01	1234		

Одлуком Наставно-научног већа Медицинског факултета у Крагујевцу бр. 01 – 3081/3 – 11 од 9.7.2008. године образована је Комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата мр. сц мед. Братислава Станковића, под називом: "ИСПИТИВАЊЕ ПРЕДНОСТИ БИОТЕХНОЛОШКОГ ПОСТУПКА ПРОДУКЦИЈЕ ИНТЕРФЕРОНА-АЛФА И ИНТЕРФЕРОНА-ГАМА ИЗ ИСТЕ ПРЕЧИШЋЕНЕ СУСПЕНЗИЈЕ ХУМАНИХ ЛЕУКОЦИТА". Састав Комисије је следећи: проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу за уже научне области "Фармакологија са токсикологијом" и "Клиничка фармација", проф. др Марија Мостарица Стојковић, члан, редовни професор Медицинског факултета у Београду, за ужу научну област "Микробиологија и имунологија", и доц. др Дејан Баскић, члан, доцент Медицинског факултета у Крагујевцу за ужу научну област "Микробиологија и имунологија". Комисија је размотрила достављени материјал, и подноси следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### А. Подаци о кандидату

#### А.1 Биографија

Кандидат мр. сц мед. Братислав Станковић је рођен 1959. године у Нишу. Основну и средњу школу (гимназију) је завршио у Нишу са одличним успехом. Дипломирао је на Медицинском факултету у Нишу 1982. године, са просечном оценом 8,15. Као војни лекар био је управник Гарнизонске амбуланте Бенковац и Начелник санитета од 1985. до 1989. године. Специјализацију из трансфузиологије на Војномедицинској Академији је завршио 1992. године са одличним успехом. Након тога је обављао дужност лекара специјалисте-трансфузиолога у Одељењу за имунохематологију и имуногенетику Института за трансфузиологију ВМА, а од јануара 1995. године је постављен на дужност Начелника овог одељења. Од новембра 2001. године уједно је обављао и дужност заступника Начелника Одељења за конзервисање крви у Институту, а од маја 2005. године је постављен на место Начелника овог одељења. Звање примаријуса је стекао 1996. године. Магистарску тезу је одбранио на ВМА 2001. године, под називом: "Испитивање морфологије, приноса и индукционе способности хуманих леукоцита припремљених из буффу цоат-а, намењених за продукцију хуманог интерферона-алфа". До сада је објавио 61 стручни рад, од тога је био први аутор у 48, а у 13 коаутор. Од ових радова 16 је радова штампано у целини у домаћим часописима од националног значаја. Петнаест стручних радова је презентовао у виду постер презентације на 10 европских или светских конгреса, 16 је презентовао у виду усмених излагања на конгресима и симпозијумима у нашој земљи, а у 9 радова је био коаутор. Аутор је два поглавља "Акутни хиповолемијски шок-трансфузиолошки аспекти", у књизи "Основи трансфузиологије" (Б. Балинт, М. Тркулић и аутори, штампана 2002. године), и поглавља "Хемотерапија акутне хиповолемије" у књизи "Трансфузиологија" (која је у штампана 2004. године). Учествовао је у превођењу поглавља "Трансфузија крви" у 21. издању "Сесил – Уџбеник Интерне Медицине".

#### А.2 Списак најрепрезентативнијих радова



Поглавље у монографији

1. Станковић Б. Балинт Б. Хемотерапија акутне хиповолемије. У: Балинт Б, ед. Трансфузиологија. Београд: Завод за уџбенике и наставна средства; 2004. стр. 397-431.
2. Б. Станковић. Акутни хиповолемијски шок – трансфузиолошки аспекти. У: Балинт Б, Тркулић М, едс. Основи трансфузиологије. Београд: Чигоја штампа; 2002. п. 297-324.

Прегледни чланак у часопису националног значаја

3. Станковић Б. Посттрансфузијска болест "калем против домаћина" и њена превенција. Војносанит Прегл 2000; 57(2): 197-204.
4. Станковић Б. Хемотерапија код трансплантације бубрега. Војносанит Прегл 2000; 57(4): 387-92.
5. Б. Станковић, Ј. Тасески, Б. Балинт, М. Тркулић, Ј. Вењанчић, Р. Хрвачевић ет алл. Значај трансфузија крви за развој цитотоксичних антитела код болесника на хемодијализи. Војносанит Прегл 2000; 57 (Супл 5): 37-41.

Рад у часопису националног значаја

6. Б. Станковић, М. Радовић, Д. Манојловић, М. Цветиновић, П. Ромић, Т. Станишић и сар.: Програм аутологне трансфузије у Војномедицинској академији. Билт Трансфузиол 1993; 21: 22-27.
7. Б. Станковић, П. Ромић, Т. Мареновић, М. Петровић, З. Славковић, М. Радовић: Акутна нормоволемијска хемодилуција. Мед прегл 1994; 47:398-402.
8. Б. Станковић, М. Радовић. Шта је аутотрансфузија? Предности и значај. Црвени крст 1994; 3: 12.
9. Станковић Б, Радовић М, Балинт Б, Тасески Ј, Васиљевић Н, Матковић Д. Да ли особе старије од 65 година могу добровољно дати крв. Анест Реаним Трансфус 1996; 25: 55-6.
10. Станковић Б, Радовић М, Балинт Б, Тасески Ј, Васиљевић Н. Имунохематолошки значај система ХЛА. Анест Реаним Трансфус 1996; 25: 87-90
11. Станковић Б, Балинт Б, Тасески Ј, Тркулић М, Јовановић З, Килибарда М. Периоперативна примена рхЕПО код болеснице укључене у програм аутологне трансфузије. Анест Реаним Трансфус 1997; 26:53-6.
12. Станковић Б, Чавор-Зечевић Ј, Тасески Ј, Делић Р, Бојат А, Цвијовић В. Дистрибуција еритроцитног антигена Ц<sup>W</sup> у популацији војника Војске Југославије. Анест Реаним Трансфус 1998; 27: 89-91.
13. Б. Станковић, Ј. Тасески, Н. Васиљевић, С. Басраић. Трансфузија крви и хемопродуката. Анест Реаним Трансфус 2000; 28 (1/2): 63-7.
14. Б. Станковић, Ј. Тасески, М. Тркулић, Б. Балинт, Ж. Ниђжовић, М. Бан, ет алл. Испитивање приноса и индукционе способности хуманих леукоцита припремљених из "буффу цоат-а" намењених за производњу интерферона-алфа. Анест Реаним Трансф 2002; 30 (1/2): 59-71.
15. Станковић Б, Ристић М, Тркулић М, Балинт Б, Делић Р, Бојат А, ет алл. Заступљеност антигена крвнотипних система МНСс и П. Анест Реаним Трансфус 2003; 31(1-2): 165-71.
16. Станковић Б, Тркулић М, Балинт Б, Остојић Г, Љубенов М, Пулафић С, ет алл. Упоредна процена вредности хемоглобина код давалаца крви употребом



- "ХемоЦуе Б-хемоглобин" теста и раствора бакар сулфата познате специфичне тежине. *Анест Реаним Трансфуз* 2004; 32 (1/2): 89-94.
17. Б. Станковић, М. Тркулић, Б. Балинт. Искуства у употреби акутне нормоволемијске хемодилуције. *Анест Реаним Трансфуз* 2005; 33 (1/2): 83-92.
  18. Б. Станковић, Б. Балинт, М. Тркулић, М. Љубенов, Р. Делић, Н. Голубовић. Учесталост позитивних резултата директног антиглобулинског теста код добровољних давалаца крви и његов клинички значај. *Анест Реаним Трансфуз* 2005; 33 (1/2): 49-53.
  19. Б. Станковић, М. Тркулић, Б. Балинт, Д. Вучетић, Г. Остојић, М. Љубенов, Д. Јовичић, Р. Граовац, Н. Боровчанин. Испитивање преваленце ХБс антиген позитивних и анти-ХЦВ реактивних добровољних давалаца крви. *Анест Реаним Трансфуз* 2006; 34 (1/2): 193-202.
  20. Б. Станковић, М. Тркулић, Б. Балинт, З. Ковачевић, Д. Јовановић, Љ. Игњатовић. Значај употребе рекомбинантног хуманог еритропоетина (рхуЕПО) у превенцији развоја цитотоксичних антитела код пацијената на хемодијализи који су планирани за трансплантацију бубрега. *Анест Реаним Трансфуз* 2007; 35 (1-2): 97-103.
  21. Тасески Ј, Балинт Б, Васиљевић Н, Андрић З, Станковић Б, Вучетић Б, ет ал. Трансфузијски трансмисивне болести. *Билт Трансфузиол* 2004; 50 (1-2): 69-81.

## Б. Анализа пријављене теме и образложења докторске дисертације

Ова тема докторске дисертације се бави испитивањем ефикасности новог технолошког поступка у производњи интерферона алфа и гама из хуманих леукоцита добијених обрадом крви добровољних давалаца. Кандидат је поставио **хипотезу** да, уколико се у припреми и обради "буффу цоат-а" примене три додатна поступка (ускладиштење јединица "буффу цоат-а" на константној температури од 22°C, уз стално хоризонтално трешење брзином од 80 обртаја/минут и примена раствора 10% декстрана и 6% хидроксиетилног скроба високе молекулске масе као руло-формирајућих агенаса за еритроците), постићиће се боља вијабилност, већа индукциона способност и већи принос хуманих леукоцита, што ће омогућити бољу продукцију и хуманог интерферона-алфа и хуманог интерферона-гама из исте и боље пречишћене суспензије леукоцита, у односу на јединице "буффу цоат-а" припремљене досадашњим устаљеним поступком намењене за синтезу интерферона-алфа и интерферона-гама.

Да би се остварили циљеви овог истраживања кандидат ће испитати 384 јединице "buffy coat-a" (БЦ) за производњу хИФН- $\alpha$  и хИФН- $\gamma$ . Испитиване јединице БЦ-а биће подељене у три серије по 128 јединица: једна контролна (КСБЦ) и две експерименталне серије (ЕСБЦ-I и ЕСБЦ-II) подељене у по 16 пулова (по 8 јединица за сваки пул у испитиваним серијама).

Јединице БЦ контролне (КС-БЦ) и експерименталне серије (ЕС-БЦ) припремаће се из јединица целе крви (не старије од 6 сати после екфузије), узете од небираних, здравих давалаца у систему пластичних кеса (Терумо, Токио, Јапан), 450 мл крви у 63 мл цитрат-фосфат-декстрозе (CPD) антикоагуланса-конзерванса. Све јединице целе крви биће тестиране ензимоимуним тестовима на присуство маркера трансфузијски-трансмисивних инфекција (хепатитис типа Б и Ц, "вирус хумане имунодефицијенције"-ХИВ и луес). За припремање БЦ-а употребиће се само јединице целе крви које су серонегативне на поменуте маркере инфекције.

Издвајање БЦ-а (просечно 50 мл по јединци БЦ-а), плазме и концентрованих еритроцита ресуспендоваће се у специфичном адитивном раствору (100 мл SAGM) вршиће се после диферентног центрифуговања јединица целе крви (10 минута, при



брзини од 3 550 x "g" - "g", на температури од 20 °Ц, употребиће се центрифуга "Hettich-Roto Silenta RP" ("Hettich, Tuttlingen", Немачка). Затим ће се користити процесор крвних ћелија, апарат "T-ACE" ("Terumo", Токио, Јапан) за аутоматизовано раздвајање појединих крвних компоненти из јединица целе крви.

Јединице БЦ-а контролне серије (КСБЦ) ће се припремати досадашњом техником која се примењује у Институту за трансфузиологију ВМА. Свака серија КСБЦ биће складиштена на амбијенталној температури која се креће од 18 до 22 °Ц и трајаће не дуже од 18 сати од припремања БЦ-а. Јединице БЦ експерименталне серије (ЕСБЦ) биће складиштене у инкубатору ("Cooled Orbital Incubator", Gallenkamp, Leics, Енглеска) на константној температури од 22 °Ц, уз перманентно хоризонтално тресење (80 обртаја/минут). Складиштење јединица БЦ-а експерименталне серије трајаће исти временски период као и експерименталне серије, односно не дуже од 18 сати од припреме БЦ-а.

Пулирање сваке серије (по 32 јединица БЦ-а, тј. мешаће се 4 пула од по 8 јединица БЦ-а за сваку серију, која ће се користити за производњу 3 000 мл сировог хИФН- $\alpha$  и 1 000 мл сировог хИФН- $\gamma$ ) и издвајање суспензије леукоцита вршиће се у "Одсеку за производњу интерферона Института за имунологију и вирусологију - Торлак". Поступак ће бити изведен мануелно у стерилном боксу, уз поштовање принципа асепсе и антисепсе, а јединице БЦ-а биће пулиране у засебне, обележене дволитарске силиконизирание стаклене боце (силиконизирање стаклених боца обавиће се у Институту за фармацију ВМА), и то:

- Пул КСБЦ складиштиће се сат времена у хладној комори на температури од 4 °Ц према досадашњој процедури која је коришћена у "Одсеку за производњу интерферона Института за имунологију и вирусологију - Торлак";
- Пулу ЕСБЦ-I додаваће се 10% раствор декстрана молекулске масе (ММ) 250 000 Далтона - Д (припремаће се из суве - лиофилизоване супстанце декстрана са стерилним раствором 0,9% NaCl у Институту за фармацију ВМА), а у сразмери 9 волумена БЦ-а и 1 волумен 10% раствора декстрана. Издвајање супернатантне суспензије леукоцита вршиће се после једносатног спонтаног седиментисања еритроцита, а помоћу наменских стерилних металних игала прикључених на вакум пумпу;
- Пулу ЕСБЦ-II биће додат једнак волумен "Plasmasteril-a" (шесто процентни раствор хидроксиетилног скроба - 6% HES-a, молекулске масе 450 000 Д, фирме "Fresenius AG", Немачка). Издвајање супернатантне суспензије леукоцита вршиће се после једносатног спонтаног седиментисања еритроцита на амбијенталној температури (18-22 °Ц), на исти начин као и из пула ЕСБЦ-I.

Пречишћавање суспензије леукоцита из КСБЦ и ЕСБЦ, односно одстрањивање свих адхерентних серумских протеина и добијање пречишћене подлоге леукоцита, вршиће се лизирањем еритроцита устаљеним поступком са раствором 0,83%  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Један волумен пула БЦ-а помешаће ће са са четири волумена 0,83%  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и после лаганог мешања у трајању 10-15 минута (док не наступи хемолиза еритроцита), на амбијенталној температури (18-22 °Ц). Смеша ће се 10 минута центрифуговати на температури од 20 °Ц, при брзини 1 800 x g, употребом центрифуге "Cryofuge 6 000 i" ("Heraeus Instruments GmbH", Osterode, Немачка). Овај поступак пречишћавања леукоцита из пулова БЦ-а, ослобађања од еритроцитне контаминације и адхерентних беланчевина плазме, исти је за обе испитиване серије БЦ-а и понављаће се два пута. После центрифуговања супернатант ће се одбацити, а за ресуспендовање леукоцита користиће се око 200 мл минималног есенцијалног медијума (МЕМ-а). Овако добијена пречишћена суспензија леукоцита уливаће се у стаклене балоне у којима ће се налазити подлога (истог састава за продукцију и хИФН- $\alpha$  и хИФН- $\gamma$ ) коју ће сачињавати: МЕМ,  $\alpha$ -гама серум, "praiming" ИФН- $\alpha$ ; као и магнет за успостављање магнетног поља и мешање ове смеше.



Користиће се модификовани "Cantell-ов" метод за продукцију хИФН- $\alpha$  из пречишћене суспензије леукоцита експерименталне серије (ЕСБЦ), који се редовно примењује у "Одсеку за производњу интерферона Института за имунологију и вирусологију - Торлак". Након два сата мешања у пречишћену суспензију леукоцита експерименталне серије убациваће се "Сендаи" вирус (ради индукције хИФН- $\alpha$ ). Индукција ће трајати 18 сати уз перманентно мешање у воденом купатилу на температури од 37 °Ц). После завршене индукције смеша ће се центрифугирати при брзини од 3 000 x g, у трајању од четрдесет минута и добиће се сирови хИФН- $\alpha$  у супернатанту (у талогу ће остати иницијална леукоцитна суспензија). У следећу фазу обраде, односно пречишћавања (пурификацији) сировог хИФН- $\alpha$  ићи ће се са количином од преко пет литара сировог хИФН- $\alpha$ . Пречишћавање сировог ИФН- $\alpha$  вршиће се применом хемијског метода уз употребу пето моларног раствора калијум тиоцијаната (5M KSCN), једнонормалног раствора хлороводоничне киселине (1N HCl) и 0,1-но нормалног раствора натријум хидроксида (0,1 N NaOH), тако да се снизи вредност рН са почетне вредности од 7,3 на 3,8. Издвојени хИФН- $\alpha$  таложит ће се центрифуговањем при брзини од 2 200 x g, 40 минута на 0 °Ц и растварати у фосфатном пуферу ("PBS"-у) и то у количини "PBS"-а педесет пута мањој од почетне количине сировог хИФН- $\alpha$ . Тиме ће се добити за 50% концентрованији хИФН- $\alpha$  од онога који се налазио у сировом хИФН- $\alpha$ . За све време извођења модификованог "Cantell-овог" метода вршиће се мерење вредности рН, горе споменутих смеша, уз употребу рН-метра "HI 9017 Microprocessor" ("Hanna Instruments", Ronchi di Villafranca, Италија).

После завршене индукције хИФН- $\alpha$  са "Sendai" вирусом, иста суспензију леукоцита експерименталне серије БЦ-а (која остаје у талогу након диферентног центрифуговања при брзини од 3 000 x g, у трајању од четрдесет минута) користиће се за продукцију хИФН- $\gamma$ . Око 100 мл пречишћене суспензије леукоцита (која се добија из 32 јединица ЕСБЦ) ресуспендоваће се у MEM-у обogaћеном хуманим албуминима, на температури од 36 °Ц. За индукцију хИФН- $\gamma$  користиће се подлога истог састава као и за индукцију хИФН- $\alpha$  (849 мл MEM-а вредности рН од 7,35; 50 мл А-гама ( $\gamma$ ) серума - 20 мг/мл). У овако припремљену подлогу додаће се ресуспендована пречишћена суспензија леукоцита експерименталне серије и третираће се лиофилизованим фитохемаглутинином (кога производи "ИНЕП" - Земун, додавање се у количини од 1 мл или 10  $\mu$ г/мл) као индуктор синтезе за хИФН- $\gamma$ . Индукција хИФН- $\gamma$  трајаће 48 сати на 37 °Ц и 24 сата на 40 °Ц, уз перманентно мешање на магнетној мешалици у воденом купатилу. Након завршене индукције хИФН- $\gamma$ , смеша ће се центрифуговати 40 минута на 4 000 x g, при температури од 4 °Ц. Овим поступком добиће се 1 000 мл сировог хИФН- $\gamma$ . Даље пречишћавање сировог хИФН- $\gamma$  вршиће се методом "gel" филтрације помоћу одређених колона.

Пречишћена суспензија леукоцита контролне серије БЦ-а (КСБЦ) која ће се складиштити, на амбијенталној температури (18-22 °Ц) и без хоризонталног трешења, не дуже од 18 сати од припреме БЦ-а, истовремено ће бити изложена горе описаном модификованом "Cantell-овом" методу за продукцију хИФН- $\alpha$ . Након два сата мешања у пречишћену суспензију леукоцита КСБЦ-а убациваће се "Sendai" вирус (ради индукције хИФН- $\alpha$ ). Индукција ће трајати 18 сати уз перманентно мешање у воденом купатилу на температури од 37 °Ц). После завршене индукције и диферентног центрифугирања у супернатанту ће се издвојити сирови хИФН- $\alpha$ . Онда ће се приступити пречишћавању сировог хИФН- $\alpha$  добијеног из суспензије леукоцита из КСБЦ, односно одстрањивање свих адхерентних серумских протеина и добијање пречишћене подлоге леукоцита, вршиће се лизирањем еритроцита устаљеним поступком са раствором 0,83%  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .



У талогу у коме се налази пречишћена суспензија леукоцита КСБЦ-а изложиће се дејству индуктора за продукцију хИФН- $\gamma$  истим поступком који важи и за и пречишћену суспензију леукоцита експерименталне серије. Као индуктор за продукцију хИФН- $\gamma$  исто ће се користити лиофилизованани фитохемаглутинин (производи га "ИНЕП"- Земун, а додавати га у количини 1 мл или 10  $\mu\text{g/ml}$ ). Користиће се подлога истог састава као и за пречишћену суспензију леукоцита експерименталне серије и биће употребљен исти горе описани поступак обраде хИФН- $\gamma$ . Индукција хИФН- $\gamma$  добијеног из КСБЦ трајаће 48 сати на 37 °Ц и 24 сата на 40 °Ц уз перманентно мешање на магнетној мешалици у воденом купатилу. Након завршене индукције хИФН- $\gamma$  суспензију центрифугирати 40 минута на 4 000 обртаја, при температури од 4 °Ц и при том ће се добити 1 000 мл сировог хИФН- $\gamma$  из КСБЦ-а. Даље пречишћавање сировог хИФН- $\gamma$  вршиће се истом методом гел филтрације помоћу одређених колона.

Даљи процес производње и контрола квалитета препарата хИФН- $\alpha$  и хИФН- $\gamma$  вршиће се посебно из подлога леукоцита добијених из КСБЦ и ЕСБЦ.

Неопходна лабораторијска испитивања (број леукоцита и диференцијација ћелија леукоцитне лозе, при чему ће се посебно пратити апсолутни број моноцита и лимфоцита) вршиће се у јединицама целе крви, јединицама БЦ-а, пуловима КСБЦ и ЕСБЦ и у суспензијама леукоцита за индукцију, помоћу аутоматизованог апарата за проточну цитометрију "Technicon Н-1 System", а вредности рН по Astrup-овом методу на рН-метру "HI 9017 Microprocessor" ("Hanna Instruments", Ronchi di Villafranca, Италија) у Институту за медицинску биохемију ВМА. Такође ће се, у поменутим хемопродуктима испитати и вијабилност леукоцита, методом бојења препарата трипан плавим и бројањем живих (вијабилних) леукоцита у "Spenser-овој" комори. Испитаће се стерилност сирових и финалних препарата хИФН- $\alpha$  и хИФН- $\gamma$  у Институту за микробиологију ВМА. Електрофорезом ће се испитати присуство хИФН- $\alpha$  и хИФН- $\gamma$  и степен чистоће (садржај укупних протеина) у пурификованим препаратима хИФН- $\alpha$  и хИФН- $\gamma$  према постојећим стандардима (57, 76), у "Одељењу за имунохемију Института за имунологију и вирусологију - Торлак".

Квалитет препарата хИФН- $\alpha$  припремљених из суспензија леукоцита КСБЦ и ЕСБЦ испитиваће се у Одсеку за производњу интерферона Института за имунологију и вирусологију "Торлак", према стандардима Светске здравствене организације. Одређиваће се антивирусна активности хИФН- $\alpha$  и хИФН- $\gamma$  у континуираној хомологној култури ткива хуманог амниона ("WISH") и употребиће се "VSV" вирус као индуктор цитопатогеног ефекта ("CPE"). При том ће се користити и "антивирусни тест редукције цитопатогеног ефекта хуманих интерферона" (који је одобрио "National Institute for biological standards and control, Division of Immunobiology", Лондон, Велика Британија) (57, 76).

Такође ће бити испитан и квалитет хИФН- $\gamma$  добијеног из суспензија леукоцита КСБЦ и ЕСБЦ, тестирањем антићелијске активности за хИФН- $\gamma$  на хомологној култури туморског ткива грлића материце - "Hella", помоћу "Koksaiki" вируса као индуктора антићелијске активности.

Прорачун "LD<sub>50</sub>" титра за хИФН- $\alpha$  и хИФН- $\gamma$  биће урађен по "Kärber-овом методу", уз употребу "Reed-Muench" формуле.

Статистичку обраду добијених резултата кандидат ће извршити помоћу Студентовог Т - теста, којим ће тестирати разлику аритметичких средина испитиваних величина. Код параметара који спадају у групу категоричних обележја, кандидат ће користити непараметарске тестове, попут Хи-квадрата. Разлике појединих вредности испитиваних узорака ће бити сматране статистички значајним, ако је  $p < 0,05$ .

Значај овог истраживања огледа се у:



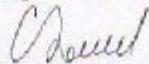
- стварању могућности увођења нових поступака у припремању и складиштењу јединица БЦ-а, чиме се постиже боља вијабилност леукоцита намењених за продукцију хИФН- $\alpha$  и хИФН- $\gamma$  из исте пречишћене суспензије леукоцита;
- стварању могућности за производњу јефтинијих и квалитетнијих финалних препарата хуманих ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ;
- уштеди у потрошњи крви, јер се из једне суспензије леукоцита истовремено добија и хИФН- $\alpha$  и хИФН- $\gamma$ ;
- корисној употреби "нус" продукта из крви – хуманих леукоцита који се као штетни одбацују из целе крви због потенцијалне опасности од посттрансфузијских реакција;

### В. Мишљење Комисије

Комисија сматра да је кандидат компетентан да обави истраживање које је добро научно засновано, али и предлаже корекцију наслова, како би он био јаснији и више одговарао самом садржају истраживања. Комисија предлаже да нови назив гласи: **"УПОРЕЂЕЊЕ ДВА БИОТЕХНОЛОШКОГ ПОСТУПКА ПРОДУКЦИЈЕ ИНТЕРФЕРОНА-АЛФА И ИНТЕРФЕРОНА-ГАМА ИЗ СУСПЕНЗИЈЕ ХУМАНИХ ЛЕУКОЦИТА"**. Комисија предлаже Наставно-научном већу да одобри израду овако формулисане докторске дисертације кандидату мр. сц мед. Братиславу Станковићу.

Крагујевац, 15. 8. 2008.

проф. др Слободан Јанковић,  
председник, редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу за уже научне области "Фармакологија са токсикологијом" и "Клиничка фармација",



проф. др Марија Мостарица Стојковић,  
члан, редовни професор Медицинског факултета у Београду, за ужу научну област "Микробиологија и имунологија",

доц. др Дејан Баскић,  
члан, доцент Медицинског факултета у Крагујевцу за ужу научну област "Микробиологија и имунологија".

