

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КРАГУЈЕВАЦ**

**1. Одлука Изборног већа**

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-6270/3-8 од 21.9.2011. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата спец. биохем Милана Новаковића, под називом:

**„Анализа антимицробне активности екстракта белог лука (*Allium sativum* L.)”**

Чланови комисије су:

- 1. доц. др Јасмина Миловановић**, председник, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом
- 2. проф. др Слободан Јанковић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација, председник
- 3. доц. др Радмила Величковић Радовановић**, члан, доцент Медицинског факултета у Нишу за ужу научну област Фармација и фармакокинетика

**2.1 Кратка биографија кандидата**

Милан Новаковић је рођен 9.3.1972. године у Крагујевцу. Завршио је основну школу и гимназију у Крагујевцу, а Природно-математички факултет у Крагујевцу, одсек хемија 2004. године. Завршио је академску специјализацију одбравивши специјалистички рад под називом „Испитивање антрахинона у лишају врсте *Caloplaca lactea*“ 2005. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, одсек хемија, смер биохемија. Од 2007. до данас ради је као виши лабораторијски сарадник на Медицинском факултету у Крагујевцу. Студент је треће године докторских студија на Медицинском факултету у Крагујевцу.

**2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе**

**Наслов:** „Анализа антимицробне активности екстракта белог лука (*Allium sativum* L.)”

**Предмет:** Ова студија ће се бавити испитивањем фармаколошких-антимицробних својстава воденог екстракта добијеног из плодова белог лука (*Allium sativum* L.),

као и анализом антимикробне активности сумпорних једињења која су растворна у води.

#### Хипотезе:

- Водени екстракт белог лука инхибира раст микроорганизама *Eserihia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* и *Candida albicans in vitro*.
- Активни принцип белог лука алицин инхибира раст микроорганизама *Eserihia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* и *Candida albicans in vitro*.
- Активни принцип белог лука N-ацетил-цистеин инхибира раст микроорганизама *Eserihia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* и *Candida albicans in vitro*.
- Активни принцип белог лука  $\gamma$ -Gly- цистеин инхибира раст микроорганизама *Eserihia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* и *Candida albicans in vitro*.
- Активни принцип белог лука S-метил цистеин инхибира раст микроорганизама *Eserihia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* и *Candida albicans in vitro*.
- Активни принцип белог лука S-етил цистеин цистеин инхибира раст микроорганизама *Eserihia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* и *Candida albicans in vitro*.
- Активни принцип белог лука S-пропил цистеин цистеин инхибира раст микроорганизама *Eserihia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* и *Candida albicans in vitro*.
- Активни принцип белог лука бензил цистеин инхибира раст микроорганизама *Eserihia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* и *Candida albicans in vitro*.
- Активни принцип белог лука цистеин инхибира раст микроорганизама *Eserihia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* и *Candida albicans in vitro*.

### 2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио један рад у целини у домаћем часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- Милан Новаковић, Слободан Јанковић. Методологија одређивања антибактеријске активности биљних екстраката диск дифузионом методом. Рационална терапија 2011; 3(2), in Press (Часопис има рецензије, није категорисан), 0 бодова.

### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Бели лук (*Allium sativum L.*) је вишегодишња биљка висине 25-90 cm. Спада у царство *Plantae*, разред *Magnoliophyta*, ред *Asparagales* фамилија *Alliaceae*, род *Allium*.

Бели лук се вековима користи у традиционалној медицини многих народа. Он је важна зачинска биљка која се гаји у целом свету. Луковице се широко употребљавају и у традиционалној и конвенционалној медицини, као и у фитофармацији . Данас се бели лук користи у народној медицини свих земаља света. Лековите супстанце белог лука се највећим делом налазе у луковници а то су етерична уља, витамини (А, Б1, Б2 и Ц), минерали (К, Fe, С, Ј, Са, Р, Se), аминокиселине, ензими, полиозе као што су инулин, аденозин и алицин. Све супстанце се налазе у луковници у концентрованом стању, а лековите су већ у малој концентрацији. Званична медицина препоручује бели лук и фитопрепарате израђене на бази ове дроге (*Allium sativum bulbos*) као додатак исхрани, у превенцији и допунској терапији код поремећаја циркулације, повишеног крвног притиска и повећане количине липида у крви. Међутим, бројна фармаколошка и клиничка испитивања показала су да се бели лук може препоручити и као хипогликемик, антиастматик, диуретик, општи тоник, као и против различитих микробиолошких инфекција. Употреба белог лука смањује ризик од кардиоваскуларних обољења снижавањем нивоа холестерола, инхибицијом агрегације тромбоцита и повећањем степена фибринолизе. Такође, бели лук смањује ризик од настанка карцинома инхибицијом активације карциногена и/или повећањем детоксикације активираних карциногена. Евидентно је његово деловање на стимулацију имуног одговора организма преко активације макрофага и индукције пролиферације Т ћелија. Значајно је и његово антиоксидантно деловање на различитим нивоима неутрализације реактивних кисеоничних облика и других реактивних врста, које се може повезати са потенцијалним „анти-агинг“ ефектима и превенцијом секундарних патолошких процеса повезаних са старењем. Препарати белог лука нашли су примену и у гинекологији и стоматологији, као и у дерматолошкој пракси као средства против опадања косе .

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

**Циљеви.** Ова докторска теза има следеће циљеве:

1. Истражити да ли N-ацетил-цистеин,  $\gamma$ -Gly- цистеин, S-метил цистеин, S-етил цистеин, S-пропил цистеин, N-бензил-цистеин и цистеин (потенцијално активни принципи) екстракта белог лука, чија антимикробна својства нису до сада испитивана, имају антимикробни ефекат на следећим бактеријама и квасницама: *Eserihia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* и *Candida albicans in vitro*.
2. Прецизније одређивање антимикробне активности воденог екстракта ће указати на ефекте активних принципа белог лука (*Alium sativum L.*).

**Значај.** Очекује се да ће екстракт белог лука прикупљеног са подручја Шумадије показати антимикробну активност против најмање једне врсте бактерија или квасница, као и да ће се иста таква антимикробна активност забележити код најмање једне од испитиваних чистих супстанци (алицин или неки од сумпорних деривата). Тиме ће се разјаснити који од конституенаса белог лука је одговоран за његову антимикробну активност, тј. који од њих представља активни антимикробни принцип.

Уколико се идентификује конституенс белог лука који је одговоран за његову антимикробну активност, то би могла бити основа за израду нових лековитих антимикробних препарата, као и за проширење индикација постојећих лекова. Нпр. ацетил-цистеин се сада већ користи као муколитик у лечењу респираторних инфекција; уколико би се доказало његово антимикробно дејство, начин његове примене код респираторних инфекција би се коренито променио, у циљу постизања веће терапијске ефикасности и унапређења безбедности медикаментозне терапије ових инфекција.

## 2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Cavallito и Bailey (1944) су први установили да се антибактеријска активност белог лука може приписати алицину. Каснијим испитивањима потврђено је да су првенствено алицин и његови деривати, али и остала испарљива сумпорна једињења присутна у етарском уљу одговорна за снажно антимикробно деловање. Доказано је да бели лук испољава широк антибиотски спектар на бројне грам-(+) и грам-(-) бактерије као што су *Eserihia coli*, *Salmonella*, *Shigela*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Bacillus* и *Clostridium*. Ефикасност алицина и осталих сумпорних једињења на *Shigella flexneri*, узрочника шигелозе, потврђена је и претклиничким испитивањима. Различитим *in vitro* испитивањима утврђено је да и *Mycobacterium tuberculosis*, ацидо-резистентна бактерија, испољава осетљивост на сумпорна једињења присутна у белом луку, као и да алицин испољава синергистичко деловање са стрептомицином и хлорамфениколом на овај бактеријски сој. Сматра се да је развој резистенције на  $\beta$ -лактамске антибиотике много бржи и лакши него на алицин, па се због тога алицин, односно бели лук препоручује као додатна терапија у наведеним инфекцијама. Даља испитивања указала су на то да су сумпорна једињења ефикасна и против *Helicobacter pylori*, узрочника чира на

желуцу. Обзиром на то да су наведени патогени сојеви способни да врло брзо развију резистентност на антибиотике који се користе у терапији, као и да су метицилин-резистентни *Streptococcus aureus* и ванкомицин-резистентни *Enterococcus faecalis* водећи узрочници назокомијалних инфекција широм света, широк спектар антимикуробног деловања превасходно сумпорних једињења белог лука представља значајан потенцијал за фармацеутску индустрију.

Поред тога, сумпорна једињења и екстракти на бази белог лука испољавају и снажну антифунгалну активност и инхибицију синтезе микотоксина као што је афлатоксин, који продукује *Aspergillus parasiticus*. Утврђено је и да концентровани екстракт белог лука (34% алицина, 44% укупних тиосулфината и 20% винилдитиина) испољава снажну фунгицидну активност, као и синергистичко деловање са амфотерицином Б против *Cryptococcus neoformans*. Такође је утврђена *in vitro* ефикасност алицина на различите плесни и гљивице као што су *Candida*, *Cryptococcus*, *Trichophyton*, *Epidermophyton* и *Microsporum* и високу антикандидијалну активност. Ђин и Тсао потврдили су деловање екстракта белог лука на *Aspergillus niger*, *A. flavus* и *A. fumigatus*. Тачан механизам деловања није утврђен, али је алицин испољио инхибиторни ефекат на нивоу герминације спора и раста хифа.

## 2.7 Методе истраживања

Предложено истраживање је експериментална студија на микроорганизмима *in vitro*.

Биљни материјал у овом истраживању који би био коришћен у овом истраживању сакупљен је са различитих локалитета на територији Шумадије у периоду месеца јула 2011. године. Врста *Alium Sativum L.* (форма озимог типа) прикупљена је у зрелом облику.

У зависности од таксона, узорци биљака које су сакупљени детерминисаће се помоћу дихотомних кључева за детерминацију и биће депоновани у Хербаријуму Департмана за биологију и екологију Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу. Називи таксона усклађени су са таксономском поделом датом у Флори Европе односно најновијом литературом која се бави систематиком рода *Alium*. Сви узорци биљног материјала (целе биљке да не би дошло до великог губитка испарљивих једињења) чувају су у двоструким папирним џаковима на тамном и сувом месту до момента екстракције (не дуже од 30 дана).

Сушење ће се обавити на природан начин, прострто у танком слоју, на промајном месту, заштићеном од светлости, уз свакодневно превртање. Након сушења 20 грама свеже уситњеног подземног изданка биљке- луковице прелићемо са 400 ml пречишћене воде. Суд ћемо поклопити. После 60 мин, приступићемо филтрацији и цеђењу, а добијени екстракт ћемо добити након упаравања на

ротационом вакуум упаривачу на температури од око 40°C. Узорак ће након тога бити пренет у вакуум ексикатор ради сушења на собној температури до константне масе. Добијени екстракт ћемо измерити на ваги и на тај начин добити принос који би изразили процентуално у односу на суву масу.

Метод:

У студији ће бити коришћена диск-дифузиона метода за одређивање осетљивости микроорганизама на антибиотике. Антимикробна активност супстанци N-ацетил-цистеин,  $\gamma$ -Gly- цистеин, S-метил цистеин, S-етил цистеин, S-пропил цистеин, N-бензил-цистеин, цистеин (произвођач компанија Sigma Aldrich, USA, дистрибутер Uni-Chem, Београд) које су растворне у води а такође су и састојци *Alium Sativum L.* се одређује *in vitro* према микроорганизмима *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* и *Candida albicans*.

На површину Muller-Hinton агар подлоге (произвођач Liofilchem, Italy, дистрибутер Uni-Chem, Београд) засејане културом микроорганизама поставља се резервоар са активном супстанцом. Испитивана антимикробна супстанца или екстракт дифундује из диска у храњљиву подлогу. Кружно око диска настаје опадајући градијент концентracије, који зависи од коефицијента дифузије, растојања од диска као и од укупне количине супстанце у диску уколико ефекат постоји. Способност раста и размножавања соја засејаног на агарну плочу зависи од његове осетљивости, тако да се око диска гради бистра провидна зона кружног облика у којој нема раста. Величина зоне инхибиције је сразмерна осетљивости микроорганизама. Код неосетљивих сојева микроорганизама зоне инхибиције су мале или их уопште нема и они расту непосредно поред диска. Ако су сви услови стандардизовани (густина инокулима, састав и дебљина подлоге, рН подлоге, време инкубације), онда је површина зоне инхибиције изражена у % пропорционална концентрацији антимикробне супстанце. Ако је засејана бактерија или квасница осетљива на деловање супстанце она неће порастати у зони његове активности. Анализираће се антимикробно деловања мерењем величине полупречника зоне инхибиције и мерењем површине зоне инхибиције. Стандардни антибиотик, гентамицин концентracија 4  $\mu\text{g/ml}$ , 0,4  $\mu\text{g/ml}$ , 0,04  $\mu\text{g/ml}$  и 0,01  $\mu\text{g/ml}$  користи се као референтна супстанца тј. контрола сензитивности тестираних бактерија.

Употребити ћемо дискове од филтер хартије (произвођач компанија Wathman, Usa) димензија пречника 11 mm на које се наноси тачно одређена концентracија гентамицина и различите концентracије испитиваних супстанци алицина, N-ацетил-цистеина,  $\gamma$ -Gly-цистеина, S-метил цистеина, S-етил цистеина и S-пропил цистеин, N-бензил-цистеина, цистеина и воденог раствора сувог екстракта од 100 mg/ml, 10 mg/ml, 3 mg/ml, 1 mg/ml, 300  $\mu\text{g/ml}$ , и 100  $\mu\text{g/ml}$ . Испитиване супстанце и гентамицин се растварају у води. Храњљиву подлогу претходно засејемо са 1 ml суспензије густине  $10^6$  cfu/ml (јединица која формира колонију; од *eng. colony forming unit*) бактеријских ћелија чисте културе испитиваног соја (инокулума). рН вредност подлоге је неутрална. Затим стављамо дискове из којих гентамицин, односно испитиване супстанце дифундују у подлогу. После инкубације бактерија од 18 до 24 сата на 35-37 °C читавају се површине колонија и полупречници око

диска са испитиваним супстанцама-екстрактом и рачуна евентуална зона инхибиције (ако постоји). Као слепу контролу употребићемо диск са растварачем - водом. Све Петри шоље са агар плочом су димензија 90 mm и дебљина Muller-Hinton агара је до 4 mm. МИС, минимална инхибиторна концентрација би се одређивала екстраполацијом регресионе линије концентрација активне супстанце/пречник или површина инхибиције раста микроорганизама. Прво читавање резултата се обавља након 18 сати, а коначни резултати након 24 сата. Преглед и читавање површина колонија и полупречника евентуалне зоне инхибиције се обавља са микроскопом SFC 28 и камером Moticam 1000, 1.3MP Live Resolution (произвођач компанија Motic, Canada дистрибутер Superlab, Београд). Свако тестирање се обавља у осам понављања а затим се користећи микроскоп, камеру и софтвер Motic Images Plus 2.0ML читавају полупречници евентуалне зоне инхибиције испитиваних супстанци-екстракта и површина без раста колонија микроорганизама око дискова са нанетим супстанцама-екстракта .

Независне варијабле: различите концентрације воденог екстракта белог лука и горе наведених активних принципа (100 mg/ml, 10 mg/ml, 3 mg/ml, 1 mg/ml, 300 µg/ml, и 100 µg/ml)

Зависне варијабле:

- Полупречник зоне инхибиције раста микроорганизама
- Површина без раста колонија микроорганизама око дискова са нанетим супстанцама

Израчунавање узорка:

Пошто се у раду тражи корелација између концентрације активне супстанце и величине зоне инхибиције раста микроорганизама, величину групе одређујем на основу коефицијента корелације. Минимална вредност коефицијента корелације која има значај у овим истраживањима је  $R = 0.4$ . Жељена снага студије је 80%, а вероватноћа грешке типа 1 алфа = 0.05. Из таблица за израчунавање величине узорка излази да је потребно 47 мерења укупно. Пошто ће бити за сваку супстанцу испитивано 6 различитих концентрација, ефекат сваке концентрације треба мерити у 8 различитих експеримената.

### **Статистика**

Коришћене концентрације супстанци ће бити логаритамски трансформисане за основу 10, а затим ће се тражити линеарна регресија за тако трансформисане концентрације и полупречнике инхибиције раста микроорганизама, односно површине без раста микроорганизама. Значајност линеарне регресије ће бити проверавана анализом варијансе, а потом ће бити израчунат коефицијент корелације. Линеарном интраполацијом ће бити одређена минимална инхибиторна концентрација и концентрација која изазива 50 % максималне инхибиције ( $EC_{50}$ ) са интервалом поверења 1.96 \* стандардна грешка. Вероватноћа нулте хипотезе која представља граничну вредност за њено одбацивање је  $\leq 0.05$ .

## 2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће екстракт белог лука прикупљеног са подручја Шумадије показати антимикуробну активност против најмање једне врсте бактерија или квасница, као и да ће се иста таква антимикуробна активност забележити код најмање једне од испитиваних чистих супстанци (алицин или неки од сумпорних деривата). Тиме ће се разјаснити који од конституенаса белог лука је одговоран за његову антимикуробну активност, тј. који од њих представља активни антимикуробни принцип.

Уколико се идентификује конституенс белог лука који је одговоран за његову антимикуробну активност, то ће бити основа за израду нових лековитих антимикуробних препарата, као и за проширење индикација постојећих лекова. Нпр. ацетил-цистеин се сада већ користи као муколитик у лечењу респираторних инфекција; уколико би се доказало његово антимикуробно дејство, начин његове примене код респираторних инфекција би се коренито променио, у циљу постизања веће терапијске ефикасности и унапређења безбедности медикаментозне терапије ових инфекција.

## 2.9 Оквирни садржај дисертације

Употреба биљака у лечењу и исхрани стара је колико и само човечанство. У овој студији испитивала би се антимикуробна активност воденог екстракта белог лука, алицина (активног састојка биљне врсте *Alium sativum* L.) као и неких органосумпорних једињења растворних у води (који су такође и конституенси биљке) на неке врсте грам-негативних, грам-позитивних бактерија и на кваснице. Микробиолошка испитивања би обухватила одређивање антибактеријске и антифунгалне активности испитиваног воденог екстракта белог лука као и поменутих супстанци, стандардном диск дифузионом методом. Као референтну супстанцу користили би аминогликозидни антибиотик гентамицин. Један број студија је показао да ова биљка спречава раст и размножавање одређених сојева бактерија и да поседује јако антимикуробно дејство. Данас се већином сматра се да су алицин и остала сумпорна једињења одговорна за ту врсту активности. Поред липосолубилних компоненти сумпора (алицин, ајоени, диалилдисулфид и друге сличне супстанце) јављају се и одређена сумпорна једињења која су растворна у води као што су N-ацетил-цистеин,  $\gamma$ -Gly- цистеин, S-метил цистеин, S-етил цистеин, S-пропил цистеин, N-бензил-цистеин, цистеин и друга. Према већини аутора најважнији састојци белог лука али и читавог рода *Alium* су сумпорна једињења односно деривати цистеина. Циљ ове студије је испитивање антимикуробне активности екстракта белог лука гајеног на терену Шумадије, као и утврђивање највероватнијег антимикуробног принципа кроз анализу ефеката горе наведених сумпорних једињења.



## 2.10 Предлог ментора

За ментора се предлаже **проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација.

## 2.11 Научна област дисертације

Експериментална и клиничка фармакологија

## 2.12 Научна област чланова комисије

**1. доц. др Јасмина Миловановић**, председник, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом

**2. проф. др Слободан Јанковић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

**3. доц. др Радмила Величковић Радовановић**, члан, доцент Медицинског факултета у Нишу за ужу научну област Фармација и фармакокинетика

## Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, дипл. хем.-спец.биохем. Милан Новаковић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитује антимикуробно дејство екстракта плодова белог лука (*Allium sativum L.*).

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза дипл. хем.-спец. биохем. Милана Новаковића бити од великог научног и практичног значаја, да се сагледају биолошки ефекти воденог екстракта белог лука (*Allium sativum L.*).

4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **дипл.хем.-спец.биохем. Милана Новаковића** под називом „**Анализа антимикробне активности екстракта белог лука (*Allium sativum L.*)**” и одобри њену израду.

**доц. др Јасмина Миловановић**, председник, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом

---

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

---

**доц. др Радмила Величковић Радовановић**, члан, доцент Медицинског факултета у Нишу за ужу научну област Фармација и фармакокинетика

---

У Крагујевцу, 30.9.2011.