

ОБРАЗАЦ 3

Година		25.07.2025	
Организација	Број	Датум	Место
08	1175		

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ

УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 22.1.2025. године (број одлуке: IV-03-8/18) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Развој нових деривата оксапрозина - синтеза, физичко-хемијска карактеризација и испитивање биолошке активности”, и испуњености услова кандидата **Анђеле Гогих**, **истраживача-приправника** и предложеног ментора **Марине Весовић**, ванредног професора за ужу научну област **Фармацеутска хемија, Факултета медицинских наука у Крагујевцу** за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1.Наслов докторске дисертације:
Развој нових деривата оксапрозина - синтеза, физичко-хемијска карактеризација и испитивање биолошке активности
1.2.Научна област докторске дисертације:
Медицинске науке
1.3.Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера):
1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања Предмет овог истраживања је усмерен на развој нових деривата оксапрозина – синтезу, физичко-хемијску карактеризацију и испитивање биолошке активности. У литератури је познато да су гастроинтестинални нежељени ефекти нестероидних антиинфламацијских лекова повезани са инхибицијом циклооксигеназе 1, јер је овај ензим неопходан за синтезу есенцијалних простагландина одговорних за нормалну функцију слузнице гастроинтестиналног тракта. Са друге стране повећана експресија циклооксигеназе 2 је примећена код карцинома једњака, панкреаса, дебелог црева и простате што отвара могућност испитивања селективних инхибитора циклооксигеназе као потенцијалних антитуморских агенаса. Један од начина развоја

селективних инхибитора циклооксигеназе 2 заснива се управо на дериватизацији карбоксилне групе и формирању естара и амида, који би се уклопили у активно место ензима, формирајући додатне водоничне везе које повећавају стабилност формираног комплекса.

1.3.2. Полазне хипотезе

1. Реакцијом оксапрозина и естара аминокиселина синтетисани су одговарајући амидни деривати оксапрозина.
2. Новосинтетисани деривати оксапрозина су окарактерисани различитим методама.
3. Новосинтетисани деривати оксапрозина показују велики афинитет везивања за активне центре циклооксигеназе 1 и циклооксигеназе 2.
4. Примењени деривати оксапрозина показују значајан цитотоксички ефекат на малигне ћелије (СТ26, 4Т1, НСТ116, МСF7) *in vitro*.
5. Примењени деривати оксапрозина индукују преваходно апоптотску смрт малигнућ ћелија.

1.3.3. План рада

Амидни деривати оксапрозина биће синтетисани у реакцији оксапрозина и одговарајућих метил естара различитих алифатичних и ароматичних аминокиселина у присуству диметилформамида и одговарајућих агенаса за купловање. Процес синтезе биће спроведен у лабораторији за Фармацеутску хемију Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Физичко-хемијска карактеризација новосинтетисаних једињења биће спроведена на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду. Анализа цитотоксичког ефекта и механизма смрти туморских ћелија биће спроведена у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

1.3.4. Методе истраживања

1. Хемијска синтеза.

У синтези деривата оксапрозина, као полазно једињење биће коришћен нестероидни антиинфламацијски лек, оксапрозин, који се додатком метил естра различитих алифатичних и ароматичних аминокиселина растворених у диметилформаמידу (DMF) и у присуству 1-етил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида (ЕСС) и хидроксibenзотриазола (НОВТ) преводи у одговарајући амид. Одабир одговарајућих аминокиселина за процес синтезе биће извршен на основу доступне литературе. Ток реакције биће праћен применом хроматографије на танком слоју, док ће пречишћавање једињења бити спроведено применом препаративне хроматографије на танком слоју.

2. Структурна анализа.

Структурна анализа синтетисаних једињења биће извршена одређивањем температуре топљења и спектроскопским методама: ATR-FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS/MS (*Tandem Mass Spectrometry*) и одређивањем тачних маса. Одређивање температуре топљења биће спроведено на апарату *Boetius PHMK 05 (Radebeul, Немачка)*. Спектроскопске анализе биће извршене на апаратима: *NMR BRUKER AVANCE III 400 (Bruker Biospin GmbH, Rheinstetten, Немачка)*, ATR-FTIR спектрофотометар *Nicolet iS10 (Thermo Fisher Scientific Inc., Madison, WI, САД)*, течни хроматограф спрегнут са триплквадриполским масеним детектором (*Thermo Fisher Scientific Inc., Madison, WI, САД*) и течни хроматограф спрегнут са масеним детектором тачних маса *Agilent 6210 Time-of-Flight (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, САД)*.

3. Испитивање инхибиторне активности према циклооксигенази 1 и циклооксигенази 2.

Инхибиторна активност биће процењена применом ензимских флуориметријских китова. Наведени тестови су базирани на флуориметријској детекцији

производа каталитичке активности ензима. У циљу *in silico* процене афинитета везивања новосинтетисаних једињења за циклооксигеназне ензиме биће спроведена студија молекулског докинга.

4. Испитивање цитотоксичког ефекта новосинтетисаних деривата оксапрозина. Испитиване ћелијске линије

- Ћелијска линија мишјег карцинома дојке 4T1 (American Type Culture Collection CRL-2539, ATCC, USA),
- Ћелијска линија мишјег карцинома колоне CT26 (American Type Culture Collection CRL-2638, TCC, USA),
- Ћелијска линија хуманог колоректалног карцинома HCT 116 (American Type Culture Collection ATCC® CCL-247™ USA),
- Ћелијска линија хуманог карцинома дојке MCF7 (American Type Culture Collection ATCC® HTB-22™ USA),
- Мишје мезенхималне матичне ћелије (mMSC; Gibco Catalog number S1502-100) изоловане из коштане сржи C57BL/6 мишева

За култивацију наведених линија малигнућ ћелија миша користиће се *Dulbecco's modified Eagle's medium* (DMEM) у који је додат *Fetal Bovine Serum*, *L-glutamine*, *penicillin/streptomycin* и неесенцијалне аминокиселине. Малигне ћелије ће се узгајати у инкубатору на 37°C са 5% CO₂.

МТТ тест

Вијабилност малигнућ ћелија третираних дериватима оксапрозина биће испитана МТТ тестом. У метаболички активним ћелијама, МТТ се редукује до љубичастих кристала формазана. Како је митохондријална редуктаза (сукцинат дехидрогеназа) активна само у живим ћелијама, тако је редукција првобитног једињења до формазана директно пропорционална броју живих ћелија. Малигне ћелије ће се излагати новосинтетисаним дериватима оксапрозина и оксапрозину као контролном нестероидном антиинфламацијском агенсу током 72 часа у двоструко опадајућим концентрацијама (500µМ-3,9µМ). По истеку инкубационог периода, у свако бунарче ће се додати по 100 µl медијума са 20 % МТТ раствора (5mg/1ml у PBS-у). Плоче ће се инкубирати 4 сата. Оптичку густину (OD) одредићемо на таласној дужини од 595 nm, користећи *MicroplatemultimodedetectorZenyth 3100, AnthosLabtecInstruments, Austria*. Експерименти ће се радити у трипликату и поновити три пута. Вијабилност ћелија израчунаће се помоћу формуле:

$$\% \text{ вијабилних ћелија} = (E-K)/(H-K) \times 100$$

Е-ћелије третиране испитиваним једињењима (апсорбанца); К-контрола (апсорбанца); Н- нетретиране ћелије (апсорбанца).

5. Анализа механизма смрти туморских ћелија.

Механизам ћелијске смрти који потенцијално индукују новосинтетисани деривати оксапрозина анализираће се проточном цитометријом, на ћелијама бојеним *Annexin-ом V* и пропидијум-јодид-ом (*PI*). Када ћелије у флашковима достигну конфлуентност од око 70%, медијум ће бити замењен медијумом са додатком испитиваног деривата оксапрозина у концентрацији која одговара вредностима *IC₅₀*. *IC₅₀* вредности ће бити добијене из серије предексперимента (МТТ тест). Контролне ћелије неће бити фармаколошки третиране. Након 24 сата инкубације ћелије ће бити „опране“ комплетним медијумом и ресуспендоване у пуферу. Затим ће се додати по 5µl *Annexin-a V-FITC* (BDPharmingen, SanDiego, California, USA) и 5µl *PI* (50 µg/ml PBS-a) (SigmaAldrich, Немачка). После истека инкубације од 15 минута на собној температури и у мраку, у сваки узорак ће се додати по 400µl 1X пуфера. На проточном цитометру анализираће се 20000 догађаја (*FACS Caliburflowcytometer, BDBiosciences, SanJose, USA*), а подаци ће се обрадити у *FlowJo* програму (TreeStar).

Анализом ће се дефинисати: *AnnexinV* (-) и *PI* (-) као живе ћелије, *AnnexinV* (+) и *PI* (-) као ћелије у раним фазама апоптозе, а *AnnexinV* (+); *PI* (+) као ћелије у касним фазама апоптозе.

6. Анализа експресије про- и анти-апоптотских протеина.

Проточном цитометријом биће анализирана и експресија про-апоптотског протеина *Bax*, анти-апоптотског протеина *Bcl-2* и проценат ћелија које садрже активну каспазу-3. Туморске ћелије биће инкубиране 24 сата у медијуму са додатком новосинтетисаног деривата оксапрозина у концентрацији која одговара вредностима IC_{50} , или у чистом комплетном медијуму (контролне ћелије). Затим, уз инкубацију са одговарајућим моноклонским антителима конјугованим флуоресцентном бојом, анализираће се 20000 догађаја на *FACS Calibur flow cytometer* (BD Biosciences, San Jose, USA) а подаци ће се обрадити у *FlowJo* програму (Tree Star).

7. Анализа експресије Ki67

За анализу експресије *Ki67* у туморским ћелијама које ће бити третиране IC_{50} концентрацијама новосинтетисаног деривата оксапрозина током 24 часа користиће се проточна цитометрија. Након инкубације ћелија са анти- *Ki67* моноклонским антителима конјугованим флуоресцентном бојом анализираће се 20000 догађаја на *FACS Calibur flow cytometer* (BD Biosciences, San Jose, USA) а подаци ће се обрадити у *FlowJo* програму (Tree Star).

8. Анализа ћелијског циклуса

За анализу процентуалне заступљености малигнућ ћелија у одређеној фази ћелијског циклуса биће коришћен кит *Vybrant® DyeCycle™ Ruby stain* (Thermo Fisher Scientific, Inc. USA). Након постизања конфлуентности у флашковима од 70-80%, малигне ћелије ће бити третиране новоиспитиваним дериватом оксапрозина, као и са свежим медијумом (контрола) 24 часа, у стандардним условима. Ћелије ће бити ресуспендоване у густини од 5×10^5 ћелија/ml, а за даљу анализу биће одмерено 0,5ml ћелијске суспензије у коју ће се додати 1µl *Ruby* боје. Узорци ће након тога бити инкубирани 30 минута на температури од 37°C, ван домашаја светлости. За анализу ћелијског циклуса користиће се проточни цитометар *FACS Calibur flow cytometer* (BD Biosciences, San Jose, USA) а подаци ће се обрадити у *FlowJo* програму (Tree Star).

9. Снага студије и величина узорка.

Величина узорка биће израчуната на основу вредности средње инхибиторне концентрације (IC_{50}) испитиваних једињења које ће бити добијене у прелиминарним експериментима. Узорак ће се израчунати узимајући вредност алфа од 0,05 и снагу студије од 0,8 за Student's t тест (два независна узорка) поредећи групе међу собом према статистичком програму G*Power 3.

10. Статистичка обрада података.

За статистичку обраду добијених резултата ће се користити комерцијални програмски пакет SPSS верзија 20. Пре статистичке обраде података биће испитана дистрибуција расподеле добијених података. За вредности које имају правилну расподелу користиће се параметарски студентов *T*-тест, а у случају неправилне расподеле података непараметарски *Mann-Whitney* тест. Резултати експеримента биће изражени као вредност \pm стандардна грешка.

1.3.5. Циљ истраживања

Основни циљ овог истраживања је синтетисати нове деривате оксапрозина, извршити њихову структурну анализу а потом испитати потенцијалну биолошку активност. У складу са основним циљем постављени су следећи експериментални задаци:

1. Синтетисати амидне деривате оксапрозина
2. Спровести структурну анализу
3. Утврдити инхибиторну активност према циклооксигенази 1 и 2 као и начин

везивања за активне центре ових ензима

4. Испитати потенцијалну антитуморску активност

1.3.6. Резултати који се очекују

Очекује се да ће новосинтетисани деривати оксапрозина показати значајни цитотоксички ефекат на малигним ћелијама *in vitro* и индуковати преваходно апоптотску смрт малигнућих ћелија.

1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

Циљ истраживања је да се синтетишу нови амидни деривата оксапрозина, спроведе њихова структурна анализа, утврди инхибиторна активност према циклооксигенази 1 и 2 као и начин везивања за активне центре ових ензима и испита потенцијална антитуморска активност. У овој докторској дисертацији у оквиру увода предвиђена су следећа поглавља: нестероидни антиинфламацијски лекови, оксапрозин, деривати нестероидних антиинфламацијских лекова као антитуморски агенси, инфламација и канцер. У оквиру материјала и метода биће описана синтеза нових амидних деривата оксапрозина и њихова структурна анализа, потом испитивање инхибиторне активности према циклооксигенази 1 и 2 као и *in silico* процена афинитета везивања новосинтетисаних једињења за циклооксигеназне ензиме методом молекулског докинга. У наредним поглављима биће описано испитивање цитотоксичког ефекта новосинтетисаних деривата оксапрозина на малигним ћелијама (СТ26, 4Т1, НСТ116, МСF7) *in vitro* МТТ тестом, анализа механизма смрти туморских ћелија, експресије про- и анти-апоптотских протеина, као и анализа експресије Кi67 и анализа ћелијског циклуса.

Референце

1. Nedeljković N, Nikolić M, Čanović P, Zarić M, Živković Zarić R, Bošković J, Vesović M, Bradić J, Anđić M, Kočović A, Nikolić M, Jakovljević V, Vujić Z, Dobričić V. Synthesis, Characterization, and Investigation of Anti-Inflammatory and Cytotoxic Activities of Novel Thiourea Derivatives of Naproxen. *Pharmaceutics*. 2024;16(1):1. (doi:10.3390/pharmaceutics16010001)
2. Bevilacqua, M. Effects of oxaprozin and other 2-arylpropionic acid derivatives on nuclear factor κB(NF-κB) activation. *Inflammopharmacology*. 2002;10:173-183. (doi.org/10.1163/156856002321168196)
3. Nedeljković N, Dobričić V, Bošković J, Vesović M, Bradić J, Anđić M, Kočović A, Jeremić N, Novaković J, Jakovljević V, Vujić Z, Nikolić M. Synthesis and Investigation of Anti-Inflammatory Activity of New Thiourea Derivatives of Naproxen. *Pharmaceutics*. 2023;16(5):666. (doi: 10.3390/ph16050666)
4. Peesa JP, Atmakuri LR, Yalavarthi PR, Venkata BRM, Rasheed A, Pachava V. Oxaprozin prodrug as safer nonsteroidal anti-inflammatory drug: Synthesis and pharmacological evaluation. *Archiv der Pharmazie*. 2018;351(2):1700256. (doi:/10.1002/ardp.201700256)
5. Zhou XP, Zhang MX, Sun W, Yang XH, Wang GS, Sui DY, Yu XF, Qu SC. Design, synthesis, and in-vivo evaluation of 4,5-diaryloxazole as novel nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2009; 32(12):1986-90. (doi:10.1248/bpb.32.1986)
6. Ianni A, Celenza G, Franceschini N. Oxaprozin: A new hope in the modulation of matrix metalloproteinase 9 activity. *Chem Biol Drug Des*. 2019; 93(5):811-817. (doi: 10.1111/cbdd.13468)

1.4. Веза са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Нестероидни антиинфламацијски лекови су данас најчешће коришћена група агенаса која се примењује у клиничкој пракси у лечењу широког спектра инфламаторних болести. Њихов механизам деловања се преваходно заснива на инхибицији синтезе простагландина посредством најважнијих ензима у инфламаторној каскади, циклооксигеназа. У литератури је познато да су гастроинтестинални нежељени ефекти повезани са инхибицијом COX-1, јер је овај ензим неопходан за синтезу есенцијалних простагландина одговорних за нормалну функцију слузнице GI тракта (1,2). Са друге стране повећана експресија COX-2 је примећена код карцинома једњака, панкреаса, дебелог црева и простате што отвара могућност испитивања селективних инхибитора циклооксигеназе као потенцијалних антитуморских агенаса (3-5). Оксапрозин припада ахиралним диарил-супституисаним дериватима оксазол-пропионске киселине (4,5-дифенил-2 оксазолпропионска киселина). Представља дугodelујући НСАИЛ који се користи у лечењу бројних инфламаторних мишићно-скелетних болести (6). Доступни литературни подаци показују да се увођењем метилсулфонил или аминсулфонил супституента на фенолном језгру оксапрозина добијају једињења која истовремено поседују антиинфламацијску и аналгетску активност а значајно смањену GI токсичност (7). Испитиван је и инхибиторни ефекат оксапрозина на ензим матриксна металопроотеиназа 9, чија је активност наглашена у инфламаторним стањима и карциному, а који је одговоран за физиолошку деградацију екстрацелуларног матрикса и игра важну улогу у ћелијској инвазији, ангиогенези и метастази код тумора (колоректални карцином, карцином дојке, желуца, меланома). *In silico* приступом је показано да оксапрозин интерагује са ензимом, хелацијом каталитичког јона цинка, али и остваривањем хидрофобних интеракција између фенолног прстена и аминокиселина везујућег цепа (8). Један од начина развоја селективних инхибитора COX-2 заснива се на дериватизацији карбоксилне групе и формирању естера и амида, који би се уклопили у активно место ензима COX-2, формирајући додатне водоничне везе које повећавају стабилност формираног комплекса (9,10).

Референце:

1. Al-Saeed A. Gastrointestinal and cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Oman Med J.* 2011; 26(6): 385-91. (doi: 10.5001/omj.2011.101)
2. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical pharmacology.* 2020; 180:114147. (doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147)
3. Sharma V, Bhatia P, Alam O, Javed Naim M, Nawaz F, Ahmad Sheikh A, Jha M. Recent advancement in the discovery and development of COX-2 inhibitors: Insight into biological activities and SAR studies (2008-2019). *Bioorg Chem.* 2019; 89:103007. (doi:/10.1016/j.bioorg.2019.103007)
4. Li S, Jiang M, Wang L, Yu S. Combined chemotherapy with cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in treating human cancers: Recent advancement. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2020; 129:110389. (doi: 10.1016/j.biopha.2020.110389)
5. Pu D, Yin L, Huang L, Qin C, Zhou Y, Wu Q, Li Y, Zhou Q, Li L. Cyclooxygenase-2 inhibitor: a potential combination strategy with immunotherapy in cancer. *Frontiers in Oncology.* 2021; 11:637504. (doi: 10.3389/fonc.2021.637504)
6. Merck Index, An Encyclopedia of Chemical and Pharmaceuticals, 13th ed., Merc & Co. Inc. Whitehouse Station, New Jersey, 2005, pp. 1095.
7. Zhou XP, Zhang MX, Sun W, Yang XH, Wang GS, Sui DY, Yu XF, Qu SC. Design, synthesis, and in-vivo evaluation of 4, 5-diaryloxazole as novel nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 2009; 32(12):1986-90. (doi:10.1248/bpb.32.1986)
8. Ianni A, Celenza G, Franceschini N. Oxaprozin: A new hope in the modulation of matrix metalloproteinase 9 activity. *Chem Biol Drug Des.* 2019; 93(5):811-817. (doi: 10.1111/cbdd.13468)

9. Misra S, Sharma K. COX-2 signaling and cancer: new players in old arena. *Current drug targets*. 2014;15(3):347-59. (doi: 10.2174/1389450115666140127102915)
10. Hashemi Goradel N, Najafi M, Salehi E, Farhood B, Mortezaee K. Cyclooxygenase-2 in cancer: a review. *Journal of cellular physiology*. 2019; 234(5):5683-99. (doi: 10.1002/jcp.27411)

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Нестероидни антиинфламацијски лекови су широко коришћени у лечењу различитих инфламаторних обољења. Развој нових деривата, који задржавају терапеутску ефикасност уз смањење нежељених ефеката, одговара актуелним захтевима медицинске праксе. Поред тога, испитивање НСАИЛ-а као потенцијалних антитуморских агенаса је истраживачки правац са значајним научним и клиничким важностима. Предложена тема докторске дисертације је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно дефинисан и научно образложен, док је методологија јасно описана. Истраживање повезује механизме инфламације и канцерогенезе и укључује улогу ензима циклооксигеназа. Комбинација експерименталних и рачунарских техника омогућава темељан и адекватан приступ у евалуацији биолошке активности новосинтетисаних једињења. Предмет истраживања, циљ студије, постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању, међусобно су усклађени и адекватно одабрани. Потенцијално антитуморско дејство нових деривата представља важан допринос у терапији малигних обољења, јер уколико се предложени деривати покажу ефикасним, могући су даљи кораци ка њиховој клиничкој примени.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Анђела Гогић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Докторске академске студије-медицинске науке
Истраживачко подручје: ИП14 - Истраживање у фармацији, 2021. година

2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):

Анђела Гогић је рођена 17.03.1997. године у Призрену, а основну и средњу школу – Медицинска школа са домом ученика „Сестре Нинковић“, смер-фармацеутски техничар, је завршила у Крагујевцу. Интегрисане академске студије фармације на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, уписала је 2016. године где је и дипломирала 21. јула 2021. године као студенткиња генерације. Студије је завршила са просечном оценом 9,92 (девет и 92/100) и стекла звање магистар фармације. Током петогодишњег студирања била је стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја у периоду од 2017. до 2021. године. Школске 2020/2021. Министарство омладине и спорта - Фонд за младе таленте „Доситеја“ наградило ју је стипендијом, као једну од 990 најбољих студената Републике Србије. У периоду од 2017. до 2021. године проглашавана је најуспешнијом студенткињом у генерацији на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. Докторске академске студије уписала је на Факултету медицинских наука у Крагујевцу школске 2021/2022. године, на истраживачком подручју ИП14 “Истраживање у фармацији”. Изабрана је у звање фацилитатора за ужу научну област Медицинска статистика и информатика, где по уговору активно учествује у извођењу практичне наставе од 04.10.2021. године, док је у мају 2022. године стекла звање истраживач-приправник на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Аутор је пет научних радова који су објављени у реномираним часописима са међународним рецензијама (категорије М21–М23).

Адреса становања: Жарка Зрењанина 11

E-mail адреса: andjelica97@hotmail.com Број телефона: 061-14-99-742
2.4.Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):
Кандидат магистар фармације, Анђела Гогих, као студент докторских академских студија активно учествује у настави и у научно-истраживачком раду Факултета медицинских наука. Учесник је бројних локалних и међународних стручних конгреса у области медицине и фармације. Аутор је или коаутор 5 научно-истраживачких радова објављених у часописима на SCI листи (3 рада категорије M23, 1 рад категорије M22 и један рад категорије M21), као и 7 саопштења на конференцијама домаћег и међународног значаја.
2.5.Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број ¹ , категорија):
Gogic A, Vesovic M, Nedeljkovic N, Nikolic M, Jurisevic M, Zdravkovic N, Zivanovic A. Indomethacin derivatives as potential anticancer agents - Daybreak of new epoch. ChemistrySelect. 2024;9(30):e202402050. doi:10.1002/slct.202402050 M23
2.6.Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
Кандидат је као први аутор објавио један рад у целини у часопису категорије M23, чиме је испунио услов за пријаву докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета.
3. Подаци о предложеном ментору
3.1. Име и презиме предложеног ментора:
Марина Весовић
3.2. Звање и датум избора:
Ванредни професор, 13.07.2023. године
3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
Медицинске науке/Фармацеутска хемија
3.4. НИО у којој је запослен:
Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
<ol style="list-style-type: none"> 1) Bojovic D, Nikolic M, Nedeljkovic N, Vesovic M, Zivanovic A, Karovic M. Medicinal chemistry insights in neuronal nitric oxide synthase inhibitors containing nitrogen heterocyclic compounds: a mini review. Chem Biodivers. 2024;22:e202402637. (doi: 10.1002/cbdv.202402637) (M23) 2) Gogic A, Vesovic M, Nedeljkovic N, Nikolic M, Jurisevic M, Zdravkovic N, Zivanovic A. Indomethacin derivatives as potential anticancer agents - Daybreak of new epoch. ChemistrySelect. 2024;9(30):e202402050. (doi: 10.1002/slct.202402050) (M23) 3) Nedeljković N, Nikolić M, Čanović P, Zarić M, Živković Zarić R, Bošković J, Vesović M, Bradić J, Anđić M, Kočović A, Nikolić M, Jakovljević V, Vujić Z, Dobričić V. Synthesis,

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Characterization, and Investigation of Anti-Inflammatory and Cytotoxic Activities of Novel Thiourea Derivatives of Naproxen. *Pharmaceutics*. 2024; 16(1):1. (doi:10.3390/pharmaceutics16010001) (M21)

- 4) **Vesović M**, Jelić R, Nikolić M, Nedeljković N, Živanović A, Bukonjić A, Mrkalić E, Radić G, Ratković Z, Kljun J, Tomović D. Investigation of the interaction between S-isoalkyl derivatives of the thiosalicylic acid and human serum albumin. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2024;1-14. (doi: 10.1080/07391102.2024.2301745) (M22)
- 5) Nedeljković N, Dobričić V, Bošković J, **Vesović M**, Bradić J, Anđić M, Kočović A, Jeremić N, Novaković J, Jakovljević V, Vujić Z, Nikolić M. Synthesis and Investigation of Anti-Inflammatory Activity of New Thiourea Derivatives of Naproxen. *Pharmaceutics*. 2023;16(5):666. (doi: 10.3390/ph16050666) (M21)
- 6) Nedeljkovic NV, Bojovic DN, Zivanovic AS, **Mijajlovic MZ**, Nikolic MV. Virtual screening of potential in silico hits for the prevention of neuroinflammation: arylalkanoic acid derivatives of NSAIDS as selective dual inhibitors of microsomal prostaglandin E synthase-2 (mPGES-2) and 5-lipoxygenase activating protein (FLAP). *Journal of Computational Biophysics and Chemistry*. 2022;21(7):797-819. (doi: 10.1142/S2737416522500351) (M23)

3.6. Spisak referenci kojima se dokazuje kompetentnost mentora u vezi sa predloženom temom doktorske disertacije (autori, naslov rada, naziv časopisa, volumen, godina objavljivanja, stranice od-do, DOI broj, kategorija):

- 1) Bojovic D, Nikolic M, Nedeljkovic N, **Vesovic M**, Zivanovic A, Karovic M. Medicinal chemistry insights in neuronal nitric oxide synthase inhibitors containing nitrogen heterocyclic compounds: a mini review. *Chem Biodivers*. 2024;22:e202402637. (doi: 10.1002/cbdv.202402637) (M23)
- 2) Gogic A, **Vesovic M**, Nedeljkovic N, Nikolic M, Jurisevic M, Zdravkovic N, Zivanovic A. Indomethacin derivatives as potential anticancer agents - Daybreak of new epoch. *ChemistrySelect*. 2024;9(30):e202402050. (doi: 10.1002/slct.202402050) (M23)
- 3) Nedeljković N, Nikolić M, Čanović P, Zarić M, Živković Zarić R, Bošković J, **Vesović M**, Bradić J, Anđić M, Kočović A, Nikolić M, Jakovljević V, Vujić Z, Dobričić V. Synthesis, Characterization, and Investigation of Anti-Inflammatory and Cytotoxic Activities of Novel Thiourea Derivatives of Naproxen. *Pharmaceutics*. 2024;16(1):1. (doi:10.3390/pharmaceutics16010001) (M21)
- 4) **Vesović M**, Jelić R, Nikolić M, Nedeljković N, Živanović A, Bukonjić A, Mrkalić E, Radić G, Ratković Z, Kljun J, Tomović D. Investigation of the interaction between S-isoalkyl derivatives of the thiosalicylic acid and human serum albumin. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2024;1-14. (doi: 10.1080/07391102.2024.2301745) (M22)
- 5) Nedeljković N, Dobričić V, Bošković J, **Vesović M**, Bradić J, Anđić M, Kočović A, Jeremić N, Novaković J, Jakovljević V, Vujić Z, Nikolić M. Synthesis and Investigation of Anti-Inflammatory Activity of New Thiourea Derivatives of Naproxen. *Pharmaceutics*. 2023;16(5):666. (doi: 10.3390/ph16050666) (M21)
- 6) Nedeljkovic NV, Bojovic DN, Zivanovic AS, **Mijajlovic MZ**, Nikolic MV. Virtual screening of potential in silico hits for the prevention of neuroinflammation: arylalkanoic acid derivatives of NSAIDS as selective dual inhibitors of microsomal prostaglandin E synthase-2 (mPGES-2) and 5-lipoxygenase activating protein (FLAP). *Journal of Computational Biophysics and Chemistry*. 2022;21(7):797-819. (doi: 10.1142/S2737416522500351) (M23)

3.7. Да ли се предложени ментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?

ДА

3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Комисија сматра да предложени ментор, проф. др Марина Весовић, поседује стручне и научне компетенције које су подударне са темом истраживања и испуњава све услове за ментора

докторске дисертације, у складу са Стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама, студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета.

4. Подаци о предложеном коментору

4.1. Име и презиме предложеног коментора:

[унос]

4.2. Звање и датум избора:

[унос]

4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:

[унос]

4.4. НИО у којој је запослен:

[унос]

4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број*, категорија):

[унос]

4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

[унос]

4.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?

[изаберите]

4.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

[унос]

5. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Анђели Гогић одобри израда докторске дисертације под насловом „Развој нових деривата оксапрозина - синтеза, физичко-хемијска карактеризација и испитивање биолошке активности” и да се за ментора именује др Марина Весовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија. [име и презиме коментора], [звање]

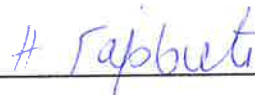
Чланови комисије:

Чланови комисије:

Андриана Букоњић, доцент
Факултета медицинских наука Универзитет у
Крагујевцу,
за ужу научну област Фармацеутска хемија
Председник комисије



Невена Гајовић, доцент
Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу,
за ужу научну област Микробиологија и
имунологија
Члан комисије



Владимир Добричић, ванредни професор
Фармацеутског факултета у Београду,
за ужу научну област Фармацеутска-медицинска
хемија и структурна анализа
Члан комисије