

ОБРАЗАЦ 3

ПРИМЉЕНО		02. 07. 2024	
Број	Број	Број	Број
05	6853		

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 20.5.2024. године (број одлуке: IV-03-380/30) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Ефекат нових амидних деривата кетопрофена на оксидо-инфламацијски статус пацова”, и испуњености услова кандидата **Марка Каровића, магистра фармације** и предложеног ментора **Милоша Николића, ванредног професора за ужу научну област Фармацеутска хемија**, 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 ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1. Наслов докторске дисертације: Ефекат нових амидних деривата кетопрофена на оксидо-инфламацијски статус пацова
1.2. Научна област докторске дисертације: Медицина
1.3. Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера): 1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања Предмет истраживања биће усмерен на синтезу нових амидних деривата кетопрофена, њихову структурну анализу, на испитивање антиинфламацијске активности новосинтетисаних једињења на моделу акутне инфламације едема шапе пацова, као и на испитивање ефекта акутне примене синтетисаних једињења на различите биомаркере локалног и системског оксидационог статуса пацова. Доступни литературни подаци показују да функционализација карбоксилне групе може бити обећавајућа стратегија у синтези нових нестероидних антиинфламацијских лекова који ће имати већу терапијску ширину у поређењу са конвенционалним лековима. У претходним студијама је показана разноврсна биолошка активност амидних деривата кетопрофена, при чему је документована

њихова антиинфламацијска, антиоксидациона и аналгетска активност. У оквиру студија биолошке активности које су предмет овог истраживања, спровешће се испитивање антиинфламацијске активности синтетисаних једињења и одређивање ефекта њихове акутне примене на различите биомаркере оксидационог статуса пацова у условима инфламације са циљем да се објасни утицај ових једињења на оксидо-инфламацијски статус пацова чиме би се стекла додатна сазнања о међусобној повезаности примењених једињења, акутне инфламације и параметара оксидационог стреса.

1.3.2. Полазне хипотезе

1. Реакцијом кетопрофена и естра аминокиселине, а затим хидролизом добијеног производа настају одговарајући амидни деривати кетопрофена.
2. Нека од синтетисаних једињења показују снажнији антиинфламацијски ефекат у поређењу са кетопрофеном.
3. Примењени амидни деривати кетопрофена утичу на вредности параметара оксидационог статуса шапе пацова тако што мењају равнотежу између нивоа прооксиданаса и антиоксиданаса.
4. Примењени амидни деривати кетопрофена утичу на вредности параметара системског оксидационог статуса пацова тако што мењају равнотежу између нивоа прооксиданаса и антиоксиданаса.

1.3.3. План рада

Планирана је синтеза амидних деривата, у којој ће као полазно једињење бити коришћен кетопрофен који се додатком естра различитих аминокиселина а затим хидролизом добијеног производа преводи у одговарајући амидни дериват кетопрофена. Хемијска синтеза биће реализована у лабораторији за Фармацеутску хемију Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Структурна анализа синтетисаних једињења биће извршена на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду. Антиинфламацијска активност синтетисаних једињења биће одређена на моделу карагенаном изазване инфламације шапе *Wistar albino* пацова, док ће се у прикупљеним узорцима ткива шапе пацова, плазме венске крви и испраних еритроцита спектрофотометријским методама одређивати вредности биомаркера оксидационог стреса. Испитивања на лабораторијским животињама биће спроведена у Центру за претклиничка и функционална истраживања Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

1.3.4. Методе истраживања

1. Хемијска синтеза. У синтези ће као полазно једињење бити коришћен кетопрофен, који се додатком естра различитих аминокиселина у присуству *DCC* (дициклохексилкарбодиимида) и *HOBT* (1-хидроксибензотриазола) као растварача преводи у одговарајући амид, а затим се хидролизом добијеног производа у присуству литијум-хидроксида добијају амидни деривати кетопрофена са слободном карбоксилном групом. У синтези амидних деривата биће коришћени метил естри различитих аминокиселина са алифатичним и ароматичним бочним низовима, које ћемо одабрати на основу оствареног приноса реакције синтезе.

2. Структурна анализа. Структурна анализа синтетисаних једињења биће извршена одређивањем температуре топљења и спектроскопским методама: ATR-FTIR, ^1H NMR, ^{13}C 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 триплквдриполским 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 антиинфламацијске активности. Антиинфламацијска активност биће одређена на моделу карагенаном изазване инфламације шапе пацова. У експерименту ће бити коришћено 70 *Wistar albino* пацова мушког пола, старости 6-8 недеља, телесне масе 200-250 g. Свим пацовима биће изазвана инфламација применом 1 ml 0,5% раствора карагенана субплантарно у меко ткиво задње леве шапе. Експерименталну групу чиниће пацови (10 животиња по подгрупи) којима ће амидни деривати кетопрофена, у дози од 10 mg/kg, растворени у 1% DMSO или у физиолошком раствору (у зависности од растворљивости новосинтетисаних деривата), бити апликовани *per os* или парентерално (у зависности од примењеног растварача), 60 минута пре изазивања инфламације. Контролна група биће подељена у две подгрупе (10 животиња по подгрупи): пацови који ће бити третирани 1% раствором DMSO или физиолошким раствором и пацови који ће бити третирани кетопрофеном, у дози од 10 mg/kg, 60 минута пре изазивања инфламације. Примењена доза кетопрофена и његових деривата је израчуната коришћењем једначине која конвертује хуману еквивалентну дозу у анималну дозу. У циљу квантификације антиинфламацијског ефекта синтетисаних једињења биће мерена дебљина ткива шапе пацова у дефинисаним временским интервалима. Дебљина ткива се мери на средини шапе коришћењем дигиталног калипера. Процент инхибиције едема шапе рачуна се према формули: % инхибиције = $100 \times [1 - (Y_t / Y_c)]$, где Y_t представља просечно повећање дебљине шапе у третираној групи пацова између два тренутка мерења, а Y_c просечно повећање дебљине шапе у контролној групи пацова између два тренутка мерења.

4. Испитивање параметара оксидационог стреса. Након 24 сата од примене карагенана, животиње ће бити анестезиране употребом комбинације кетамина и ксилазина, а затим ће се у прикупљеним узорцима ткива шапе пацова, плазме венске крви и испраних еритроцита, спектрофотометријским методама одређивати параметри оксидационог стреса: индекс липидне пероксидације мерен као TBARS, азот моноксид у форми нитрита (NO_2^-), супероксид анјон радикал ($\text{O}_2^{\cdot-}$), водоник пероксид (H_2O_2), антиоксидациона активност ензима каталазе (CAT) и супероксид дисмутазе (SOD), као и вредност редукованог глутатиона (GSH).

5. Снага студије и величина узорка. Прорачун узорка је заснован на резултатима претходно публиковане студије сличног дизајна. За прорачун је коришћен *t*-тест за везани узорак, уз претпоставку алфа грешке од 0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2). Укупан број експерименталних животиња је прорачунат на 70 (по 10 у свакој групи).

6. Статистичка обрада података. Статистичка обрада података биће спроведена коришћењем пакета *GraphPad Prism 8 (Version for Windows, GraphPad Software, La Jolla, CA, САД)* за оперативни ситем *Windows*.

1.3.5. Циљ истраживања

Циљеви овог истраживања су синтеза амидних деривата кетопрофена, њихова структурна анализа, испитивање антиинфламацијске активности новосинтетисаних једињења на моделу акутне инфламације едема шапе пацова, као и испитивање ефекта акутне примене деривата кетопрофена на различите биомаркере локалног и системског оксидационог статуса пацова. У складу са тим постављени су следећи задаци:

1. Спровести синтезу амидних деривата кетопрофена.
2. Извршити структурну анализу новосинтетисаних једињења.
3. Испитати антиинфламацијску активност синтетисаних једињења на моделу акутне инфламације едема шапе пацова.

4. Испитати utицај акутне примене новосинтетисаних амидних деривата кетопрофена на различите биомаркере оксидационог статуса шапе пацова.

5. Испитати utицај акутне примене новосинтетисаних амидних деривата кетопрофена на различите биомаркере системског оксидационог статуса пацова.

1.3.6. Резултати који се очекују

Очекује се да ће нека од новосинтетисаних једињења кетопрофена показати упоредиву антиинфламацијску активност са кетопрофеном и остварити значајан ефекат на оксидо-инфламацијски статус пацова чиме би се стекла додатна сазнања о међусобној повезаности примењених агенаса, инфламације и оксидационог стреса. Резултати овог истраживања могу да буду од практичне важности у идентификацији нових ефикаснијих нестероидних антиинфламацијских лекова који ће имати већу терапијску ширину од лекова који се већ примењују у клиничкој пракси.

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 кетопрофена, да се спроведе њихова структурна анализа, да се испита антиинфламацијска активност новосинтетисаних једињења на моделу акутне инфламације едема шапе пацова, као и да се утврди ефекат акутне примене деривата кетопрофена на различите биомаркере оксидационог статуса пацова. У овој докторској дисертацији у оквиру увода предвиђена су следећа поглавља: нестероидни антиинфламацијски лекови, кетопрофен, амидни деривати нестероидних антиинфламацијских лекова као биолошки активна једињења, инфламација и оксидациони стрес, као и начини испитивања биолошке активности потенцијално фармаколошки активних једињења. У оквиру материјала и метода биће описана синтеза нових амидних деривата кетопрофена и њихова структурна анализа. У наредним поглављима биће описано испитивање антиинфламацијске активности и спектрофотометријско одређивање параметара оксидационог стреса, које ће бити спроведено 24 сата након примене карагенана, у прикупљеним узорцима ткива шапе пацова, плазме венске крви и испраних еритроцита.

Предлог литературе:

1. Theodosios-Nobelos P, Marc G, Rekka EA. Design, Synthesis and Evaluation of Antioxidant and NSAID Derivatives with Antioxidant, Anti-Inflammatory and Plasma Lipid Lowering Effects. *Molecules*. 2024;29(5):1016. doi: 10.3390/molecules29051016.
2. Theodosios-Nobelos P, Papagiouvannis G, Tziona P, Kourounakis PN, Rekka EA. Antioxidant Serine-(NSAID) Hybrids with Anti-Inflammatory and Hypolipidemic Potency. *Molecules*. 2021;26(13):4060. doi: 10.3390/molecules26134060.
3. Kulabaş N, Set İ, Aktay G, Gürsoy Ş, Daniş Ö, Ogan A, Erdem SS, Erzincan P, Helvacıoğlu S, Hamitoğlu M, Küçükgülzel İ. Identification of some novel amide conjugates as potent and gastric sparing anti-inflammatory agents: *In vitro*, *in vivo*, *in silico* studies and drug safety evaluation. *J Mol Struct*. 2023; 1285:135521. doi: 10.1016/j.molstruc.2023.135521.
4. Yu Y, Yang Q, Wang Z, Ding Q, Li M, Fang Y, He Q, Zhu YZ. The Anti-Inflammation and Anti-Nociception Effect of Ketoprofen in Rats Could Be Strengthened Through Co-Delivery of a H₂S Donor, S-Propargyl-Cysteine. *J Inflamm Res*. 2021;14:5863-75. doi: 10.2147/JIR.S333326.
5. Deplano A, Karlsson J, Fowler CJ, Onnis V. The fatty acid amide hydrolase and cyclooxygenase-inhibitory properties of novel amide derivatives of carprofen. *Bioorg Chem*. 2020;101:104034. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104034.
6. Öztürk AA, Kıyan HT. Treatment of oxidative stress-induced pain and inflammation with dexketoprofen trometamol loaded different molecular weight chitosan nanoparticles: Formulation, characterization and anti-inflammatory activity by using *in vivo* HET-CAM

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

Кетопрофен је нестероидни антиинфламацијски лек који се одликује израженим аналгетским, антиинфламацијским и антипиретичким дејством (1). У циљу добијања нових биолошки активних деривата кетопрофена вршена је функционализација његове карбоксилне групе, па су тако синтетисани амидни деривати кетопрофена који су остварили разноврсну биолошку активност у претходним студијама (2,3). *Kulabaş* и сарадници утврдили су да је полихидроксилни амидни дериват кетопрофена показао снажну антиинфламацијску активност, остварујући инхибицију едема шапе од 60,9%, као и готово исту аналгетску активност као ацетилсалицилна киселина и флурбипрофен који су коришћени као стандарди. Додатно, *in vitro* студије ензимске активности показале су да је поменути амидни дериват селективни COX-2 инхибитор (4). Резултати студије *Uludag* и сарадника указују на снажнији антиинфламацијски ефекат пиперидинских амидних деривата кетопрофена на моделу акутне инфламације едема шапе пацова у поређењу са кетопрофеном (5).

Оксидациони стрес игра веома важну улогу у патогенези многих акутних и системских инфламацијских болести, као што реуматоидни артритис (6). Када је реч о утицају нестероидних антиинфламацијских лекова на оксидациони статус, у литератури можемо срести контроверзне податке. Лекови из ове терапијске групе могу да се понашају као антиоксиданси и прооксиданси у различитим испитиваним системима у зависности од примењене дозе и примењеног агенса за индукцију оксидационог стреса. Нестероидни антиинфламацијски лекови преко различитих ензима из групе никотинамид-аденин-динуклеотид оксидаза, липооксигеназа, азот(II)-оксид синтаза, ксантин оксидоредуктаза, цитохром P450 монооксигеназа и циклооксигеназа могу да стварају реактивне кисеоничне врсте у биолошким системима, па се претпоставља да оксидациони стрес лежи у основи механизма настанка нежељених дејстава ових лекова као што су гастроинтестинална токсичност, нефротоксичност и хепатотоксичност (7). Супротно претходно поменутиим закључцима, у неким истраживањима показана је антиоксидациона активност деривата нестероидних антиинфламацијских лекова. Тако је у студијама *Theodosis-Nobelos* и сарадника показано да амидни деривати ибупрофена, кетопрофена (3) и толфенамичне киселине (8), остварују снажну антиоксидациону и антиинфламацијску активност на моделу акутне инфламације шапе *Winstar albino* пацова.

Референце:

1. Atzeni F, Masala IF, Bagnasco M, Lanata L, Mantelli F, Sarzi-Puttini P. Comparison of efficacy of ketoprofen and ibuprofen in treating pain in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Pain and Therapy* 2021;10(1):577-88. doi: 10.1007/s40122-021-00250-3.
2. Deplano A, Karlsson J, Fowler CJ, Onnis V. The fatty acid amide hydrolase and cyclooxygenase-inhibitory properties of novel amide derivatives of carprofen. *Bioorg Chem.* 2020;101:104034. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104034.
3. Theodosis-Nobelos P, Papagiouvannis G, Tziona P, Kourounakis PN, Rekka EA. Antioxidant Serine-(NSAID) Hybrids with Anti-Inflammatory and Hypolipidemic Potency. *Molecules.* 2021;26(13):4060. doi: 10.3390/molecules26134060.
4. Kulabaş N, Set İ, Aktay G, Gürsoy Ş, Daniş Ö, Ogan A, Erdem SS, Erzincan P, Helvacioğlu S, Hamitoğlu M, Küçükgülzel İ. Identification of some novel amide conjugates as potent and gastric sparing anti-inflammatory agents: *In vitro*, *in vivo*, *in silico* studies and drug safety evaluation. *J Mol Struct.* 2023; 1285:135521. doi: 10.1016/j.molstruc.2023.135521.
5. Uludag, MO, Ergun BC, Alkan DA, Ercan N, Ozkan GY, Banoglu E. Stable ester and amide conjugates of some NSAIDs as analgesic and antiinflammatory compounds with improved biological activity. *Turkish Journal of Chemistry* 2011;35(3):427-39. doi: 10.3906/kim-1010-732.
6. da Fonseca LJS, Nunes-Souza V, Goulart MOF, Rabelo LA. Oxidative Stress in Rheumatoid

Arthritis: What the Future Might Hold regarding Novel Biomarkers and Add-On Therapies. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:7536805. doi: 10.1155/2019/7536805.

7. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020;180: 114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147.

8. Theodosios-Nobelos P, Marc G, Rekka EA. Design, Synthesis and Evaluation of Antioxidant and NSAID Derivatives with Antioxidant, Anti-Inflammatory and Plasma Lipid Lowering Effects. *Molecules.* 2024;29(5):1016. doi: 10.3390/molecules29051016.

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Предложена тема докторске дисертације је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно дефинисан и научно образложен, док је методологија јасно описана. Доступни подаци у литератури показују да функционализација карбоксилне групе може бити ефикасна стратегија у синтези нових деривата нестероидних антиинфламацијских лекова који ће имати већу терапијску ширину у поређењу са конвенционалним лековима, при чему је показана антиинфламацијска, антиоксидациона и аналгетска активност амидних деривата кетопрофена. Предмет истраживања је фокусиран на синтезу и структурну анализу амидних деривата кетопрофена, на испитивање њихове антиинфламацијске активности, као и на испитивање ефекта акутне примене синтетисаних деривата на различите биомаркере локалног и системског оксидационог статуса пацова чиме би се стекла додатна сазнања о међусобној повезаности примењених деривата кетопрофена, акутне инфламације и параметара оксидационог стреса. Предмет истраживања, циљ студије, постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању, међусобно су усклађени и адекватно одабрани. Резултати истраживања би могли имати велики практични значај у идентификацији нових деривата нестероидних антиинфламацијских лекова који ће имати већу терапијску ширину од лекова који се већ примењују у клиничкој пракси.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Марко Каровић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Докторска школа – медицинске науке, 2020. године

2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):

Марко Д. Каровић рођен је у Крагујевцу где је завршио основну школу „Јован Поповић“ и Медицинску школу са домом ученика „Сестре Нинковић“. Интегрисане академске студије фармације на Факултету медицинских наука у Крагујевцу уписао је 2015. године, где је и дипломирао 2020. године и стекао звање магистра фармације. Докторске академске студије уписао је на Факултету медицинских наука у Крагујевцу школске 2020/21. године на модулу Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Запослен је у фармацеутској компанији Хемофарм АД са радним искуством од 3 године. Тренутно обавља посао у ЦХЦ тиму, који се бави стручном промоцијом ОТС препарата у региону Крагујевца и Западне Србије. Контакт телефон: 0621452398; email: karovic.marko.kg@gmail.com

2.4. Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):

Кандидат Марко Каровић је организатор и учесник бројних локалних и међународних стручних конгреса у области медицине и фармације. Аутор је једног научно-истраживачког рада објављеног у врхунском часопису националног значаја *Acta Facultatis Medicae Naissensis* који описује дизајн пиразолских деривата вонопразана као потенцијалних инхибитора гастричне

протонске пумпе. Аутор је и једног саопштења са међународног скупа штампаног у изводу на Интернационалној Конференцији Катализе, Хемије и Технологије, која је одржана у Сингапуру 2023. године, као и једног саопштења са међународног скупа штампаног у целини, на Другој Интернационалној Конференцији о напретку науке и технологије (COAST 2023), која је одржана у Херцег Новом.

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 број¹, категорија):

1. **Karović M**, Nikolić B, Nedeljković N, Vesović M, Nikolić M. Design of Vonoprazan Pyrazole Derivatives as Potential Reversible Inhibitors of Gastric Proton Pump: An *In Silico* Molecular Docking Study. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2024;41(1):53-79. doi: 10.5937/afmnai41-43298. (M51)

1.1.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 M51, чиме је испунио услов за пријаву докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета.

Karović M, Nikolić B, Nedeljković N, Vesović M, Nikolić M. Design of Vonoprazan Pyrazole Derivatives as Potential Reversible Inhibitors of Gastric Proton Pump: An *In Silico* Molecular Docking Study. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2024;41(1):53-79. doi: 10.5937/afmnai41-43298. (M51)

2. Подаци о предложеном ментору

2.1. Име и презиме предложеног ментора:

Милош Николић

2.2. Звање и датум избора:

Ванредни професор, 12.07.2022. године

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

Медицина/Фармацеутска хемија

2.4. НИО у којој је запослен:

Факултет медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу

2.5. 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):

1. Nikolic M, Jeremic N, Lazarevic N, Stojanovic A, Milojevic Samanovic A, Novakovic J, Zivkovic V, **Nikolic M**, Nedeljkovic N, Mitrovic S, Jakovljevic V. Sacubitril/valsartan promotes white adipose tissue browning in rats with metabolic syndrome through activation of mTORC1. *Biofactors*. 2024;1-22. doi: 10.1002/biof.2040. (M21)
2. 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)
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. 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)
5. 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)

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

1. 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)
2. 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)
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. (M21)
4. 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)
5. Bukonjić AM, Tomović DLj, **Nikolić MV**, Mijajlović MŽ, Jevtić VV, Ratković ZR, Novaković SB, Bogdanović GA, Radojević ID, Maksimović JZ, Vasić SM, Čomić LjR, Trifunović SR, Radić GP. Antibacterial, antibiofilm and antioxidant screening of copper(II)-complexes with some S-alkyl derivatives of thiosalicylic acid. Crystal structure of the binuclear copper(II)-complex with S-propyl derivative of thiosalicylic acid. *Journal of Molecular Structure* 2017; 1128:330-7. doi: 10.1016/j.molstruc.2016.08.086. (M22)

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

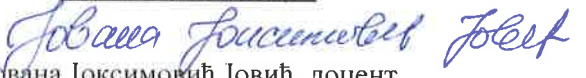
ДА

2.8. 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 Милош Николић, 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.

3. Подаци о предложеном коментору
3.1. Име и презиме предложеног коментора:
[унос]
3.2. Звање и датум избора:
[унос]
3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
[унос]
3.4. НИО у којој је запослен:
[унос]
3.5. 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]
3.6. 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]
3.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?
[изаберите]
3.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
[унос]
4. ЗАКЉУЧАК
<p>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 Марку Каровићу одобри израда докторске дисертације под насловом „Ефекат нових амидних деривата кетопрофена на оксидо-инфламацијски статус пацова” и да се за ментора именује др Милош Николић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија.</p>

Чланови комисије:


Јована Јоксимовић Јовић, доцент

Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу,

за ужу научну област Физиологија

Председник комисије


Иван Срејковић, ванредни професор

Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу,

за ужу научну област Физиологија

Члан комисије


Владимир Добричић, ванредни професор

Фармацеутског факултета у Београду,
за ужу научну област Фармацеутска хемија

Члан комисије