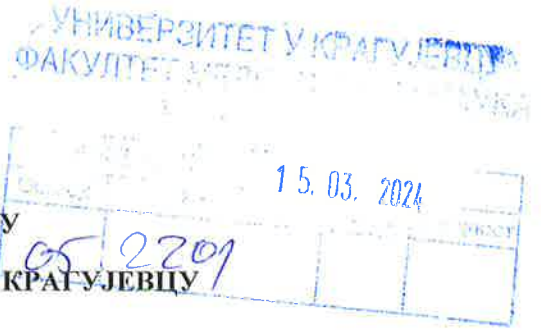


ОБРАЗАЦ 3

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 22.1.2024. године (број одлуке: IV-03-12/22) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „**Карактеризација интеракције луразидона и протеина плазме спектроскопским и методама молекулског симулирања**”, и испуњености услова кандидата **Невене Живковић**, дипломираног мастер биолога и предложеног ментора **др Мирослава Соврлића**, доцента за ужу научну област **Фармацеутска анализа**, 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

<b>1. Подаци о теми докторске дисертације</b>
1.1.Наслов докторске дисертације: Карактеризација интеракције луразидона и протеина плазме спектроскопским и методама молекулског симулирања
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 ове дисертације је истраживање интеракције атипичног антипсихотика луразидона (ЛЗД) и одабраних протеина плазме (хумани серумски албумин-ХСА, трансферин-ТСФ и алфа-1-кисели гликопротеин-АГП) на молекулском нивоу са аспекта афинитета везивања, сила интеракције, локације места везивања и структурних промена протеина у присуству ЛЗД. Истраживање ће се вршити у <i>in vitro</i> условима применом спектроскопских (флуоресцентна и УВ-Вис спектроскопија, циркуларни дихроизам) и метода молекулског симулирања (молекулски докинг). Интеракција лека са протеинима плазме има велики значај у дистрибуцији лека у организму и предмет је великог броја објављених научних чланака и књига. Карактеризација везивања лека за

протеине плазме и ткива представља фундаментални фактор у одређивању укупне фармаколошке активности. Досадашња истраживања су показала да велики број лекова остварује интеракцију са хуманим серумским албумином (ХСА), трансфериним (ТСФ) и алфа-1-киселим гликопротеином (АГП). ХСА, ТСФ и АГП остварују интеракцију са широким спектром лекова преко својих везујућих места. Везивање липофилних лекова за ове протеине, доводи до побољшања растворљивости, а понекад и смањене токсичности. Луразидон (ЛЗД) је атипични антипсихотик који се користи у третману шизофреније и биполарних поремећаја. Лечење луразидоном има мањи ризик од метаболичких нуспојава као што су хиперхолестеролемија, хиперлипидемија, хипергликемија и повећање телесне тежине у поређењу са другим атипичним антипсихотицима као што је оланзапин. Претрагом доступне литературе (*Pubmed, Google Scholar, ScienceDirect*) нису пронађена истраживања и публиковани радови о карактеризацији механизма интеракције луразидона са протеинима плазме који ће бити предмет овог истраживања.

### 1.3.2. Полазне хипотезе

Основне хипотезе докторске дисертације, на основу постављених циљева и досадашњих резултата из подручја истраживања, састоје се од следећих претпоставки:

1. Луразидон се везује за протеине плазме и интеракција се може окарактерисати спектроскопским и методама молекулског моделовања;
2. Луразидон се везује за специфично везујуће место протеина које се може флуориметријски одредити помоћу маркера везујућих места.
3. Везивањем луразидона за протеине плазме долази до структурних промена протеина које се могу идентификовати спектроскопским методама.
4. Промена температуре утиче на степен везивања луразидона за протеина плазме.
5. Не постоји значајна разлика између резултата молекулских симулација и експериментално добијених вредности параметара интеракције луразидона и протеина плазме.
6. Одређивање параметара интеракције луразидона и протеина плазме је од значаја за разумевање фармакокинетику луразидона.

### 1.3.3. План рада

Истраживања планирана у оквиру докторске дисертације биће експериментална и рачунарска. У оквиру експеримената биће коришћене комерцијално набављене супстанце: ЛЗД, ХСА, ТСФ, АГП, фосфатни пуфер и двоструко дестилована вода. Све полазне супстанце ће бити аналитичке чистоће и користити се без даљег пречишћавања. У првој фази експерименталне студије ће бити истраживане промене у флуоресцентним спектрима ХСА, ТСФ и АГП у присуству ЛЗД на различитим температурама помоћу којих ће се утврдити постојање и параметри интеракције лиганд-протеин. Након тога ће се, помоћу маркера везујућих места, флуориметријски одредити везивна места за протеине са више везујућих места. Конформационе промене ХСА/ТСФ/АГП-ЛЗД комплекса ће се истраживати применом циркуларног дихроизма. Снимањем и анализом синхроних флуоресцентних спектра ће се идентификовати промене у просторном распореду аминокиселинских остатака у близини везивања, што је од значаја за разумевање интеракције. Рачунарска истраживања ће обухватати молекулско моделовање-докинг протеина и лиганда, што ће омогућити теоретско предвиђање интеракција између молекула, израчунавање параметара интеракције и компарацију са експериментално добијеним резултатима.

### 1.3.4. Методе истраживања

Кандидат ће за реализацију докторске дисертације користити експерименталне методе у *in vitro* условима и рачунарске методе (*in silico*) молекулског симулирања.

Експерименталне методе обухватају примену флуоресцентне, УВ-Вис и спектроскопије циркуларног дихроизма. Емисиони спектри флуоресценције биће снимани на спектрофлуориметру RF-1501 PC spectrofluorometer (Shimadzu, Japan). Апсорпциони спектри ће бити снимани на апарату Lambda 25 UV/Vis spectrophotometer (Perkin Elmer, USA). Флуоресцентни спектри ће се снимати на три различите температуре (296, 303 и 310 K) на таласним дужинама од 300 до 450 nm при ексцитацији  $\lambda_{ex} = 280$  и 295 nm, док ће апсорпциони

спектри бити снимљени у распону од 200 до 350 nm на собној температури. Везивна места на протеинима ће се идентификовати извођењем компетитивних експеримената са маркерима везујућих места. Синхрони спектри флуоресценције биће коришћени за анализу остатака ароматичних аминокиселина и биће снимани на 298 K подешавањем интервала скенирања од 15 и 60 nm. Структурне промене и формирање комплекса између ЛЗД и протеина плазме ће се истраживати и применом УВ-Вис спектроскопије. Мерења ће се вршити на собној температури на Agilent Cary 300 спектрофотометру коришћењем кварчне ћелије од 1 cm. Циркуларни дихроизам (ЦД) апсорпциони спектри ће бити снимани на температури од 298 K у области од 200 до 260 nm са циљем детектовања карактеристичног сигнала који потиче  $\alpha$ -хеликоидне конформације албумина. Сви експерименти ће бити изведени у три понављања. Резултати ће бити приказани као средње вредности  $\pm$  стандардна девијација три аналитичка мерења. Статистичка обрада података биће изведена употребом стандардног софтверског пакета *Microsoft Excel2003*. За процену статистичке разлике средњих вредности и стандардне девијације три аналитичка мерења користиће се анализа варијансе (АНОВА). За тестирање разлика између средњих вредности група података користиће се *Student T*-тест. У свим статистичким анализама, интервал поверења ће бити 95% са статистичком значајношћу од  $\alpha < 0,05$ .

Молекулски докинг биће обављен коришћењем софтвера *Autodock 4.2*, опремљеног графичким корисничким интерфејсом (GUI) *Auto-DockTools (ADT 1.5.6rc3)*. За визуализацију докинг резултата биће коришћена бесплатна верзија софтвера *Discovery Studio Vizualizer 3.5.0 Accelrys Software Inc.* PEARLS (*Program of Energetic Analysis of Receptor Ligand System*) ће бити коришћен за процену енергетике протеин-лиганди нтеракције. Accessibility Calculation for Proteinver. 1.2. ће се користити за процену доступне површине ХСА, ТСФ и АГП.

#### 1.3.5. Циљ истраживања

Главни циљ истраживања је испитивање интеракције луразидона и одабраних протеина плазме на молекулском нивоу у *in vitro* условима, која укључује анализу врста и јачине веза, стабилност формираних комплекса и структурне промене протеина применом различитих спектроскопских метода и молекулског симулирања. Из главног циља истраживања кандидат је поставио следеће специфичне циљеве:

1. Одређивање константи асоцијације, броја везујућих места и природе везујућих сила између ЛЗД и протеина плазме (ХСА, ТСФ и АГП);
2. Идентификовање доминантних везујућих места луразидона и протеина плазме помоћу специфичних маркера (варфарин и ибупрофен);
3. Идентификовање структурних промена протеина плазме до којих долази при интеракцији са ЛЗД;
4. Одређивање термодинамичких параметара награђених комплекса ЛЗД и протеина плазме;
5. *In silico* истраживање интеракционих места, јачине, стабилности и динамике.

#### 1.3.6. Резултати који се очекују

Резултати овог истраживања могу бити од великог значаја у области молекулрне биологије и фармакологије. Применом спектроскопских метода и молекулског симулирања добиће се резултати који ће пружити детаљан увид у природу и типове интеракција између ЛЗД и испитиваних протеина плазме и боље разумевање ових важних биолошких процеса. Резултати обухватају анализу врста и јачине веза, број везујућих места, стабилност формираних комплекса и структурне промене протеина. Локализоваће се места везивања лека на протеинима и анализирати термодинамички параметри на различитим температурама, укључујући промену енталпије ( $\Delta H$ ), ентропије ( $\Delta S$ ) и Гиббсове слободне енергије ( $\Delta G$ ). Молекулске симулације ће допунити експерименталне податке и допринети у разумевању молекулских основа интеракције. Компарацијом експерименталних резултата са подацима добијеним из компјутерских симулација ће се утврдити конзистентности и/или разлике у информацијама о интеракцији, што може бити од значаја за будућа истраживања из ове области. Поред тога што ће ово истраживање обогатити теоријско разумевање биолошких интеракција, такође може имати и практичну примену у областима медицине и фармације која укључује значајне клиничке и фармаколошке импликације.

Разумевање интеракција луразидона са протеинима плазме може допринети оптималном дозирању и терапијским режимима, што може побољшати ефикасност и безбедност лечења.

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

Кандидат је планирао да докторска дисертација буде реализована кроз следећа поглавља:

1. Увод
2. Теоријске основе
3. Експериментална и рачунарска истраживања
4. Резултати
5. Дискусија добијених резултата
6. Закључак и будући правци истраживања
7. Литература
8. Прилози

У првом поглављу биће изнета уводна разматрања и основне информације о интеракцији лекова са протеинима, истичући значај истраживања интеракције луразидона и протеина плазме. Такође, биће дефинисани циљеви и полазне хипотезе истраживања.

Друго поглавље ће обухватати детаљну анализу литературе и биће дат преглед основних карактеристика и механизма деловања луразидона као и анализа функције протеина плазме и њихове улоге у фармакокинетичким процесима. Такође, биће објашњене основе спектроскопских техника и метода молекулског симулирања које се користе у истраживању интеракција протеина и лиганата.

У трећем поглављу ће бити дат детаљан опис спектроскопских метода коришћених за карактеризацију интеракције и методологије молекулског симулирања, укључујући избор параметара и поступака.

У четвртном поглављу ће се приказати добијени резултати у табеларној и дијаграмској форми.

Пето поглавље ће обухватати анализу и тумачење добијених резултата, поређење са резултатима претходних истраживања и разматрање значаја и практичне примене добијених резултата.

У шестом поглављу ће бити дат кратак осврт на главне тачке истраживања, закључна разматрања и кључни исходи, као и смернице за будућа истраживања у овој области.

Седмо поглавље ће обухватити списак научних радова и ресурса коришћених при изради докторске дисертације.

У оквиру осмог поглавља биће приказани прилози.

Литература:

1. Shamsi A, Al Shahwan M, Ahamad S, Hassan MI, Ahmad F, Islam A. Spectroscopic, calorimetric, and molecular docking insight into the interaction of Alzheimer's drug donepezil with human transferrin: Implications of Alzheimer's drug. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2020; 38(4): 1094-1102. DOI:10.1080/07391102.2019.1595728
2. Nishi K, Yamasaki K, Otagiri M. Serum albumin, lipid, and drug binding. *Subcell. Biochem.* 2020; 94: 383-97. DOI:10.1007/978-3-030-41769-7\_15
3. Sattar KM, Sara ET, Melika KV, Parisa J, Parisa M, Helya Y, Zeinab AT, Mohammad RS, Jamshidkhan C. Novel perspective into the interaction behavior study of cyanidin with human serum albumin-holo transferrin complex: Spectroscopic, calorimetric, and molecular modeling approaches. *J. Mol. Liq.* 2022; 356: 119042. DOI:10.1016/j.molliq.2022.119042
4. Urszula ŚH. Spectroscopic studies of simultaneous binding of cyclophosphamide and imatinib mesylate to human holo-transferrin. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 2021; 252: 119538. DOI:10.1016/j.saa.2021.119538
5. Smith SA, Waters NJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for drugs binding to alpha-1-acid glycoprotein. *Pharm. Res.* 2019; 36(2): 30. DOI:10.1007/s11095-018-2551-x

6. Wang BL, Kou SB, Lin ZY, Shi JH, Liu YX. Insights on the interaction mechanism of brigatinib to human  $\alpha$ -1-acid glycoprotein: Experimental and computational approaches. *Int. J. Biol. Macromol.* 2020; 157: 340-349. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.04.151
7. Kato T, Ishigooka J, Miyajima M, Watabe K, Fujimori T, Masuda T. Double-blind, placebo-controlled study of lurasidone monotherapy for the treatment of bipolar I depression. *Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2020; 74(12): 635-44. DOI:10.1111/pcn.13137
8. Calabrese F, Paola B, Giulia S, Piotr G, Magdalena L, Ewa L. Effect of lurasidone treatment on chronic mild stress-induced behavioral deficits in male rats: the potential role for glucocorticoid receptor signaling. *J. Psychopharmacol.* 2020; 34(4): 420-8. DOI:10.1177/026988111989554
9. Mrkalić E, Jelić R, Stojanović S, Sovrlić M. Interaction between olanzapine and human serum albumin and effect of metal ions, caffeine and flavonoids on the binding: A spectroscopic study. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2021; 249: 119295. DOI:10.1016/j.saa.2020.119295

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

Истраживања везивања лекова за хумане протеине, као што су ХСА, ТСФ и АГП пружила су важне увиде у фармакокинетику и фармакодинамику лекова. Утврђено је да ХСА, ТСФ и АГП поседују одређене домене са специфичним везујућим местима, а сазнања о тим местима омогућавају дизајнирање лекова који су усмерени ка одређеним циљевима (1-2). ХСА и ТСФ поседују више везујућих места у својим доменима преко којих остварују интеракцију са лигандом (3-4). АГП поседује један регион везивања, изграђен од осам антипаралелних ланаца који формирају структуру рачвастог типа, што доприноси разноликости интеракција са различитим лековима (5). Досадашња истраживања интеракције лекова са протеинима плазме коришћењем спектроскопских метода и молекуларног моделирања пружила су детаљне информације о начину на који лекови делују на молекуларном нивоу, као и праћење промена у спектрима протеина приликом интеракције са лековима. Ове промене помажу у идентификацији кључних тачака везивања и карактеризацији молекуларних промена (1,6). Применом спектроскопских метода и молекуларног докинга утврђено да протеини плазме остварују интеракцију са великим бројем антипсихотика (7-8). ЛЗД је атипични антипсихотик друге генерације који је добио значајну пажњу због своје ефикасности у лечењу психијатријских поремећаја. Користи се у третману шизофреније и биполарних поремећаја. Лечење луразидоном има мањи ризик од метаболичких nuspoјава као што су хиперхолестеролемија, хиперлипидемија, хипергликемија и повећање телесне тежине у поређењу са другим атипичним антипсихотикима као што је оланзапин (9,10). Претраживањем постојеће литературе, нису уочена истраживања нити објављени радови који се баве карактеризацијом механизма интеракције луразидона са протеинима плазме, што је предмет планираног истраживања. Ово истраживање имаће за циљ испитивање карактеристика везивања луразидона за ХСА, ТСФ и АГП, обухватајући аспекте афинитета везивања, силе интеракције, локације везивања и структурних промена у протеинима при присуству луразидона.

Референце:

1. Mohammad RA, Saima N, Parvez A, Nida Z, Mohsin VK, Masihuz Z et al. Interaction of anticancer drug clofarabine with human serum albumin and human  $\alpha$ -1 acid glycoprotein: Spectroscopic and molecular docking approach. *J. Pharm. Anal.* 2017; 135: 106-115. DOI: 10.1016/j.jpba.2016.12.001
2. Nazila D, Zahra NS, Sima B, Atena SR, Mohammad RS, Jamshidkhan C. Determining the binding site and binding affinity of estradiol to human serum albumin and holo-transferrin: Fluorescence spectroscopic, isothermal titration calorimetry, and molecular modeling approaches. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2018; 36(7): 1747-1763. DOI:10.1080/07391102.2017.1333460
3. Chugh H, Kumar P, Tomar V, Kaur N, Sood D, Chandra R. Interaction of noscapine with human serum albumin (HSA): A spectroscopic and molecular modelling approach. *J. Photochem. Photobiol.* 2019; 372: 168-176. DOI:10.1016/j.jphotochem.2018.12.001

4. Xiangrong L, Linyu H, Zhizhi S, Ruonan X, Lixia W. Comparative study on the interaction between transferrin and flavonols: Experimental and computational modeling approaches. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 2023; 288: 122128. DOI:10.1016/j.saa.2022.122128
5. Ajmal MR, Almutairi F, Zaidi N, Alam P, Siddiqi MK, Khan MV et al. Biophysical insights into the interaction of clofazimine with human alpha 1-acid glycoprotein: a multitechnique approach. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2019; 37(6): 1390-1401. DOI:10.1080/07391102.2018.1461686
6. Tanzadehpanah H, Mahaki H, Moghadam NH, Salehzadeh S, Rajabi O, Najafi R et al. Binding site identification of anticancer drug gefitinib to HSA and DNA in the presence of five different probes. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2019; 37(4): 823-836. DOI:10.1080/07391102.2018.1441073
7. Zargar S, Wani TA, Alsaif NA, Khayyat AIA. A comprehensive investigation of interactions between antipsychotic drug quetiapine and human serum albumin using multi-spectroscopic, biochemical, and molecular modeling approaches. *Molecules.* 2022; 27(8): 2589. DOI: 10.3390/molecules27082589
8. Amroabadi MK, Taheri-Kafrani A, Saremi LH, Rastegari AA. Spectroscopic studies of the interaction between alprazolam and apo-human serum transferrin as a drug carrier protein. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018;108: 263-271. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2017.11.179
9. Kato T, Ishigooka J, Miyajima M, Watabe K, Fujimori T, Masuda T. Double-blind, placebo-controlled study of lurasidone monotherapy for the treatment of bipolar I depression. *Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2020; 74(12): 635-44. DOI:10.1111/pcn.13137
10. Calabrese F, Paola B, Giulia S, Piotr G, Magdalena L, Ewa L. Effect of lurasidone treatment on chronic mild stress-induced behavioral deficits in male rats: the potential role for glucocorticoid receptor signaling. *J. Psychopharmacol.* 2020; 34(4): 420-8. DOI:10.1177/026988111989554

#### 1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна.

Тема докторске дисертације је фокусирана на истраживање молекуларних аспеката интеракције лека луразидона са протеинима плазме. Овај вид истраживања има потенцијал за дубоко разумевање фармакокинетице и фармакодинамике луразидона, што може бити корисно за фармацеутску индустрију и клиничку примену. Тема је научно заснована јер ово истраживање пружа нове увиде у молекуларне аспекте интеракције луразидона са протеинима плазме и постоји могућност да ће имати значајне импликације за развој нових терапија и боље разумевање фармаколошких аспеката лека. Коришћење спектроскопских техника и метода молекулског симулирања представља научно образложен приступ истраживању интеракција. Истраживање користи валидиране методе и методологија је добро пројектована да одговара постављеним истраживачким питањима, што доприноси научној ригорозности.

## 2. Подаци о кандидату

### 2.1. Име и презиме кандидата:

Невена Живковић

### 2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Докторске академске студије; 2017/18;

### 2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):

Невена Живковић је рођена 22.08.1993 године у Приштини. Основну школу "Вук Караџић" завршила је у Звечану, а Гимназију, природно-математички смер завршила је у Косовској Митровици са одличним успехом. Основне академске студије биологије уписала је школске 2012/2013. године на Природно-математичком факултету, у Институту за биологију и екологију,

које је завршила 2016. године са просечном оценом 8.64. Исте године уписала је Дипломске-мастер академске студије биологије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу . Мастер рад на тему “Процена биолошке активности изабраних врста гљива редова *Agaricales* и *Boletales* одбранила је са максималном оценом. Докторске академске студије уписала је 2017. године на Медицинском факултету у Крагујевцу, изборно подручје Истраживања у фармацији. Положила је све испите који су били предвиђени планом и програмом. Усмени докторски испит под називом Испитивање интеракција атипичних антипсихотика луразидона и пероспирона са хуманим серумским албумином мулти-спектроскопским и методама молекуларног моделовања положила је 14.12.2021. Стипендиста министарства просвете, науке и технолошког развоја је била у периоду од 2020-2022.

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

Досадашњи научно-истраживачки рад и интересовања кандидата превасходно су усмерена на истраживање интеракције лиганата синтетског и природног порекла са протеинима плазме. Такође, истраживачки рад обухвата добијање, испитивање хемијског састава и биолошких активности екстракта добијених из материјала природног порекла. Као аутор или коаутор кандидат је објавио 4 рада у научно-стручним часописима, као и на међународним и домаћим научно-стручним скуповима:

1. Sovrlić M, Mrkalić E, Jelić R, Ćendić Serafinović M, Stojanović S; **Prodanović N**, Tomović J. Effect of caffeine and flavonoids on the binding of tigecycline to HSA: A spectroscopic study and molecular docking. *Pharm.* 2022, 15(3): 266. DOI:10.3390/ph15030266 (M21)
2. **Prodanović N**, Kosanić M, Kocović A, Tomović J, Mrkalić E, Sovrlić M. Assessment of biological activity of selected species mushrooms of the order *Agaricales* and *Boletales*. *Stud. Univ. Babeş-Bolyai Chem.* 2023, 68(1): 131-144. DOI:10.24193/subbchem.2023.1.10 (M23)
3. Mrkalić E, Sovrlić M, Ćendić Serafinović M, Jelić R, **Prodanović N**. (2022) Investigation on the interaction between lurasidone and human serum albumin. 8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry, 01-30 November 2022. Online. (M34)
4. Sovrlić M, Mrkalić E, Jelić R, **Prodanović N**, Ćendić Serafinović M. (2022) Interaction between pimethixene and human serum albumin. 8th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry, 01-30 November 2022. Online. (M34)

#### 2.5.Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број<sup>1</sup>, категорија):

1. **Prodanović N**, Kosanić M, Kocović A, Tomović J, Mrkalić E, Sovrlić M. Assessment of biological activity of selected species mushrooms of the order *Agaricales* and *Boletales*. *Stud. Univ. Babeş-Bolyai Chem.* 2023, 68(1): 131-144. DOI:10.24193/subbchem.2023.1.10 (M23)
2. Sovrlić M, Mrkalić E, Jelić R, Ćendić Serafinović M, Stojanović S; **Prodanović N**, Tomović J. Effect of caffeine and flavonoids on the binding of tigecycline to HSA: A spectroscopic study and molecular docking. *Pharm.* 2022, 15(3): 266. DOI:10.24193/subbchem.2023.1.10 (M21)

#### 2.6.Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Кандидат Невена Живковић испуњава услове за пријаву докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета, уз приложен доказ да је као први аутор објавила оригинални научни рад у часопису категорије M23.

1. **Prodanović N**, Kosanić M, Kocović A, Tomović J, Mrkalić E, Sovrlić M. Assessment of biological activity of selected species mushrooms of the order *Agaricales* and *Boletales*.

<sup>1</sup> Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

### 3. Подаци о предложеном ментору

3.1. Име и презиме предложеног ментора:

Мирослав Соврлић

3.2. Звање и датум избора:

Доцент, 17.09.2021.

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

Фармацеутска анализа

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, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

1. Prodanović N, Kosanić M, Kočović A, Tomović J, Mrkalić E, **Sovrlić M**. Assessment of biological activity of selected species mushrooms of the order *Agaricales* and *Boletales*. Stud. Univ. Babeş-Bolyai Chem. 2023; LXVIII (1): 131-144. DOI:10.24193/subbchem.202 3.1.10 (M23)
2. **Sovrlić M**, Mrkalić E, Jelić; Ćendić Serafinović M, Stojanović S; Prodanović N, Tomović J. Effect of caffeine and flavonoids on the binding of tigecycline to HSA: A spectroscopic study and molecular docking. Pharm. 2022, 15(3): 266. DOI:10.3390/ph15030266 (M21)
3. Mrkalić E, Jelić R, Stojanović S, **Sovrlić M**. Interaction between olanzapine and human serum albumin and effect of metal ions, caffeine and flavonoids on the binding: A spectroscopic study. Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. 2021; 249: 119295, DOI:10.1016/j.saa. m2 020.119295 (M21)
4. **Sovrlić M**, Jelić R, Antonijević M, Marković Z, Tomović J, Mrkalić E. Influence of the caffeine on the interaction between haloperidol and human serum albumin: Spectroscopic and molecular docking approach. Stud. Univ. Babeş-Bolyai, Ser. Chem. 2021; LXVI (4): 7-22. DOI:10.24193/su bbchem.2021.4.01 (M23)
5. Berić J, Stojanović S, Mrkalić E, Matović Z, Milovanović D, **Sovrlić M**, Jelić R. Interaction of haloperidol with human serum albumin and effect of metal ions on the binding. Monatsh. Chem. 2018; 149(12): 2359-68. DOI:10.1007/s00706-018-2310-z (M23)
6. Kočović A, Jeremić J, Bradić J, **Sovrlić M**, Tomović J, Vasiljević P, Andjić M, Draginić N, Grujović M, Mladenović K, Baskić D, Popović S, Matić S, Živković V, Jeremić N, Jakovljević V, Manojlović N. Phytochemical analysis, antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activity of different extracts of *Xanthoparmelia stenophylla* lichen from Stara Planina, Serbia. Plants. 2022; 11: 1624. DOI:10.3390/plants11131624 (M21)
7. Zdravkovic D, Jovanovic M, Papic M, Papic M, Zivanovic, Milojevic Samanovic A, Kocovic A, **Sovrlic M**, Vuletic M, Mistic A, Mladenovic R, Miosavljevic M, Todic J. Application of the Kvaal method in age estimating of the Serbian population based on dental radiographs. Diagnostics. 2022; 12: 911. DOI:10.3390/diagnostics12040911 (M21)
8. Krivokapić M, Jakovljević V, **Sovrlić M**, Bradić J, Petković A, Radojević I, Branković S, Čomić Lj, Andjić M, Kočović A, Tomović M. Biological activities of different extracts from *Allium ursinum* leaves. Acta Pol. Pharm. 2020; 77(1): 121-9. DOI:10.32383/appdr/112429 (M23)



9. Ristić S, Ranković B, Kosanić M, Stamenković S, Stanojković T, **Sovrlić M**, Manojlović N. Biopharmaceutical potential of two *Ramalina* lichens and their metabolites. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2016; 17(7): 651-8. DOI:10.2174/1389201017666160401144825 (M22)
10. Bursać-Mitrović M, Milovanović D, Mitić R, Jovanović D, **Sovrlić M**, Vasiljević P, Tomović J, Manojlović N. Effects of L-ascorbic acid and alpha-tocopherol on biochemical parameters of swimming-induced oxidative stress in serum of guinea pigs. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* 2016; 13(4): 29-33. DOI:10.21010/ajtcam.v13i4.5 (M23)
11. **Sovrlić M**, Vasiljević P, Jušković M, Mašković P, Manojlović N. Phytochemical, Antioxidant and Antimicrobial Profiles of Extracts of *Daphne alpina* (Thymelaeaceae) L Leaf and Twig from Mt Kopaonik (Serbia). *Trop. J. Pharm. Res.* 2015; 14(7): 1239-48. DOI:10.4314/tjpr.v14i7.17 (M23)
12. Janković S, Aleksić D, Bahtijari Z, Jelić A, Klačar A, Kovacević A, Mijailović N, Milovanović O, Petrović A, Radovanović A, **Sovrlić M**, Ružić Zečević D. Risk factors for severe dental anxiety among students of a medical faculty, *Vojnosanit. Pregl.* 2014; 71(1): 16-21. DOI:10.2298 /VSP14 01016J (M23)
13. Manojlović N, Mašković P, Vasiljević P, Jelić R, Jusković M, **Sovrlić M**, Mandić L, Radojković M. HPLC analysis, antimicrobial and antioxidant activities of *Daphne cneorum* L. *Hem. Ind.* 2012; 66(5): 709–16. DOI:10.2298/HEMIND120114029M (M23)

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

1. **Sovrlić M**, Mrkalić E, Jelić; Ćendić Serafinović M, Stojanović S; Prodanović N, Tomović J. Effect of caffeine and flavonoids on the binding of tigecycline to HSA: A spectroscopic study and molecular docking. *Pharm.2022*, 15(3): 266. DOI:10.3390/ph15030266 (M21)
2. Mrkalić E, Jelić R, Stojanović S, **Sovrlić M**. Interaction between olanzapine and human serum albumin and effect of metal ions, caffeine and flavonoids on the binding: A spectroscopic study. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2021; 249: 119295. DOI:10.1016/j.saa.2020.119295 (M21)
3. **Sovrlić M**, Jelić R, Antonijević M, Marković Z, Tomović J, Mrkalić E. Influence of the caffeine on the interaction between haloperidol and human serum albumin: Spectroscopic and molecular docking approach. *Stud. Univ. Babeş-Bolyai, Ser. Chem.* 2021; LXVI (4): 7-22. DOI:10.24193/subb chem.2021.4.01 (M23)
4. Berić J, Stojanović S, Mrkalić E, Matović Z, Milovanović D, **Sovrlić M**, Jelić R. Interaction of haloperidol with human serum albumin and effect of metal ions on the binding. *Monatsh. Chem* 2018; 149(12): 2359-68. DOI:10.1007/s00706-018-2310-z (M23)
5. Kočović A, Jeremić J, Bradić J, **Sovrlić M**, Tomović J, Vasiljević P, Andjić M, Draginić N, Grujović M, Mladenović K, Baskić D, Popović S, Matić S, Živković V, Jeremić N, Jakovljević V, Manojlović N. Phytochemical analysis, antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activity of different extracts of *Xanthoparmelia stenophylla* lichen from Stara Planina, Serbia. *Plants.* 2022; 11: 1624. DOI:10.3390/plants11131624 (M21)

3.7.

ДА

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

Предложени ментор поседује стручне и научне компетенције које су подударне са темом истраживања и испуњава све услове за ментора докторских дисертација, у складу са Стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

#### 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, 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, 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

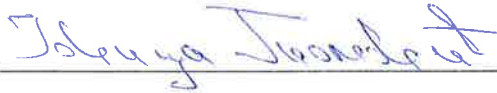
На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Невени Живковић одобри израда докторске дисертације под насловом „Карактеризација интеракције луразидона и протеина плазме спектроскопским и методама молекулског симулирања” и да се за ментора/коментора именује др Мирослав Соврлић, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска анализа /[име и презиме коментора], [звање]

\*Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

**Чланови комисије:**

др Јовица Томовић, доцент  
Факултета медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу  
за ужу научну област Фармацеутска анализа

**Председник комисије**



---

др Ратомир Јелић, редовни професор  
Факултета медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу  
за ужу научну област Неорганска хемија

**Члан комисије**



---

др Јадранка Одовић, ванредни професор  
Фармацеутског факултета Универзитета у  
Београду  
за ужу научну област Аналитичка хемија

**Члан комисије**



---