

Институт сатласа
Д. Станковић

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ПРИМЉЕНО:	21.05.2018		
Орг. јед.	Б. б. б.	ПРИЛОЖИЦИ	
04	370/8	-	-

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
И ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

Наставно-научно веће Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је на седници одржаној 11.04.2018. године донело одлуку број 240/IX-1, којом утврђује предлог за именовање Комисије за писање извештаја о оцени научне заснованости теме за израду докторске дисертације под предложеним насловом „Антиоксидативно деловање екстракта биљне врсте *Viscum album L.* на токсичност инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда код различитих експерименталних модел организама“, и испуњености услова кандидата **Марије Д. Милошевић**, мастер биолога, студента докторских академских студија биологије. На седници Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 16.05.2018. године, донета је одлука број IV-01-352/18 о именовању Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације под наведеним насловом. Комисија је у следећем саставу:

1. Др Бранка Огњановић, редовни професор – **предложени ментор рада**
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу,
ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија;
2. Др Владица Симић, редовни професор – **председник комисије**
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу,
ужа научна област: Екологија, биогеографија и заштита животне средине;
3. Др Зорица Саичић, научни саветник – члан комисије
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду, ужа научна област: Физиологија;
4. Др Павле Машковић, ванредни професор – члан комисије
Агрономски факултет у Чачку, Универзитет у Крагујевцу,
ужа научна област: Хемија;
5. Др Јелена Гаврић, научни сарадник – члан комисије
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитет у Београду, ужа научна област: Физиологија.

На основу увида у достављени материјал Комисија подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације и процена научног доприноса крајњег исхода рада

Хлорпирифос припада групи органофосфорних инсектицида, који се широко примењује у агрикултури у борби против различитих врста инсеката. Токсично дејство ове групе инсектицида испољава се кроз инхибицију ензима ацетилхолинестеразе (кичмењака, инсеката и других бескичмењака) при чему се ацетилхолин нагомилава у синаптичкој пукотини, што доводи до поремећаја у преносу нервних импулса. За један од најважнијих механизма тровања органофосфатима сматра се стварање реактивних врста кисеоника (Reactive Oxygen Species – ROS), што за последицу има стварање оксидативног стреса у циљним ткивима.

Неоникотиноиди су релативно нови, веома распрострањени синтетски инсектициди, који своје ефекте испољавају блокирањем никотинских рецептора на постсинаптичкој мембрани. Према литературним подацима, њихово дејство је селективно и сматрају се мање токсичним за кичмењаке него органофосфати (селективнији су за никотинске рецепторе инсеката него кичмењака). Због ове предности често се користе као њихова замена против различитих штеточина у усевиима. Имидаклоприд је један од најчешће коришћених неоникотиноида.

Viscum album L., европска имела, је хемипаразитска биљка која расте у виду шибља на стаблима различитог дрвећа. Користи се дуги низ година као лековита биљка у медицинске сврхе и поседује софистициране системе за преузимање хранљивих састојака од биљке домаћина. Установљено је да имела има антитуморска, антимицробна, антиоксидативна и антихипертензивна својства. Међу највише описаним фитохемијским супстанцама идентификованим у овој биљци су лектини и вискотоксини, који имају суштинску улогу код третмана канцера, због њихових апоптотских и цитотоксичних ефеката. Поред ових једињења, у имели се налазе и фенолна једињења (фенолне киселине, флавоноиди и фенилпропаноиди), која испољавају антиоксидативна и антиинфламаторна дејства.

Флавоноиди имају широк спектар протективних ефеката на здравље и представљају важну компоненту у медицини, фармацији и козметици. То је захваљујући антиоксидативним, антиинфламаторним, антимулагеним и антиканцерогеним својствима везаних за способност да модулирају кључне функције ензима у ћелији. Такође су познати као јаки инхибитори неколико ензима, попут ксантин оксидазе (ХО) и циклооксигеназе (СОХ). Неки од флавоноида који се налазе у екстрактима имеле су кверцетин, кемферол, рутин, апигенин. Флавоноиди имају способност да смање оштећења узрокована слободним радикалима на различите начине, а један од њих је директно „хватање“ слободних радикала. Реагујући са реактивним једињењима радикала стабилизују ROS. Због високе реактивности хидроксилне групе флавоноида радикали постају инактивирани. Установљено је да су флавоноиди веома ефективни у смањењу липидне пероксидације, која доприноси настанку различитих болести, као што су атеросклероза, дијабетес, хепатотоксичност и инфламација. Студије су показале да флавоноиди попут кверцетина и рутина помажу у смањењу липидне пероксидације инхибирајући продукцију супероксид радикала.

Иако резултати експерименталних и клиничких студија показују да различити екстракти имеле испољавају заштитна дејства, пре свега антитуморска, али и антиоксидативна и друга, још увек је недовољно података који би разјаснили механизме којима се постижу њихови ефекти. У складу с тим, изучавање биолошких активности и ефеката различитих екстраката биљне врсте *Viscum album* L. на токсичност инсектицида допринела би значајно расветљавању комплексног механизма деловања њених секундарних метаболита. Добијени резултати истраживања требало би да, поред научног, имају и шири апликативни значј.

1.1. Веза са досадашњим истраживањима

Претрагом података о инсектицидима установљено је да њихова неконтролисана и прекомерна употреба доводи до разних нежељених последица по водене и копнене екосистеме, а самим тим и испољавања негативних дејстава на нециљне организме. Имела је биљка у којој се налазе различита делотворна једињења, попут рутина, кверцетина, апигенина и аскорбинске киселине. Међутим, постоји недовољно литературних података о дејству имеле, и много неразјашњених питања везаних за дејство њених екстраката. Истраживања о деловању различитих екстраката имеле, проучавања њеног састава и начина деловања појединих компоненти пружила би бољу слику о ефективности ове биљке на различите параметре, као што су параметри крви, биохемијски параметри, утицај на различите ензиме итд. С обзиром да до сада нема података о томе како екстракти имеле утичу на токсичност изазвану инсектицидима, проучавања екстраката имеле дала би значајан научни допринос и омогућила откривање различитих дејстава секундарних метаболита имеле, али и комплетирање истраживања о механизму деловања два инсектицида из различитих класа, хлорпирифоса и имидаклоприда.

2. **Образложење предмета, метода и циља који уверљиво упућује да је предложена тема од значаја за развој науке**

2.1. Предмет, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће

Предмет истраживања докторске дисертације кандидата Марије Д. Милошевић је испитивање дејства различитих екстраката имеле (*Viscum album* L.) на токсичност инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда у *in vivo* и *in vitro* експериментима.

Основни циљ рада је добијање резултата који би омогућили детаљније сагледавање токсичности два инсектицида из различитих класа, као и потенцијалних антиоксидативних и цитопротективних ефеката флавоноида који су највише заступљени секундарни метаболити имеле.

Основне хипотезе дисертације су:

- Добијање екстраката биљне врсте имеле (*Viscum album* L.);
- Квалитативна и квантитативна идентификација полифенолних једињења у испитиваним екстрактима биљке имеле;
- Испитивање биохемијске активности екстраката у *in vivo* и *in vitro* условима (одређивање укупне антиоксидативне активности, одређивање нивоа цитотоксичности у испитиваним екстрактима);
- Испитивање токсичности инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда у *in vivo* и *in vitro* експериментима (одређивање хематолошких и биохемијских параметара,

хистопатолошке анализе одабраних ткива, одређивање оксидативно/антиоксидативног статуса, одређивање цитотоксичности применом МТТ тестова).

Инсектициди испољавају своју улогу сузбијањем штеточина и превенцијом ширења инфективних болести, чиме се повећавају приноси у пољопривреди. Упркос њиховим корисним ефектима против нежељених инсеката, изложеност инсектицидима у прекомерним количинама може бити веома штетна по животиње и човека, путем удисања или уношењем њихових резидуа из пољопривредних производа.

Хлорпирифос је један од најчешће коришћених органофосфорних инсектицида. Студије су показале да овај инсектицид може да узрокује неуротоксичност, генотоксичност, хепатотоксичност, репродуктивну токсичност и хематотоксичност код животиња и човека. Биоактивација хлорпирифоса се одвија уз помоћ P450-посредоване монооксидазе да би се формирао хлорпирифос-оксон, који је веома моћан инхибитор ацетилхолинестеразе. Поред тога, сматра се да, као и други органофосфати, своја токсична дејства испољава кроз прекомерну производњу ROS, што доводи до липидне пероксидације и стварања оксидативног стреса. Сисарске ћелије умањују штетне ефекте липидне пероксидације помоћу ензимских и неензимских антиоксиданата који „хватају“ слободне радикале. Оксидативни стрес настаје када стопа и количина слободних радикала премаши количину ендогених антиоксиданата. Стога, током оксидативног стреса, повећан унос екзогенних антиоксиданата побољшава капацитет ткива да задовољи повећане потребе за антиоксидантима.

Имидаклоприд припада класи неоникотиноида, инсектицидима који су слични структурно и механички никотину. Неоникотиноиди се сматрају заменом за многе класе конвенционалних инсектицида, попут карбамата, пиретроида и органофосфорних инсектицида. Имидаклоприд делује као агонист на постсинаптичким никотинским рецепторима за ацетилхолин (nAChR), што узрокује блокирањем никотинергичког нервног пута и акумулацијом ацетилхолина, а то за последицу има неуротоксичност. Сисарски nAChRs показују мањи афинитет везивања имидаклоприда него код инсеката. Иако се сматрају мање токсичним за сисаре у поређењу са поменутиим конвенционалним инсектицидима, све више новијих студија показује да изложеност неоникотиноидима представља потенцијални ризик за сисаре. Последњих година, неоникотиноиди, као и њихови метаболити, детектовани су у различитим хуманим биолошким узорцима. Такође, експерименталне студије су показале да имидаклоприд испољава поред неуротоксичности и генотоксичност, хепатотоксичност и поремећаје у репродуктивном систему. Поред тога, из литературних података се може видети да постоји веза између имидаклоприда и оксидативног стреса.

Установљено је да су оштећења узрокована продукцијом слободних радикала и стварањем оксидативног стреса главни узрочник многих поремећаја, укључујући канцер, оштећења ткива, неуродегенеративне болести и реуматоидни артритис. Последњих година интензивно су изучавани антиоксиданти пореклом из природних ресурса, највећим делом из биљака, са циљем да се умање оксидативна оштећења. Природни антиоксиданти такође поседују и неке предности у односу на синтетске, а то је да се могу добити лако и економично, уз мало или нимало нежељених ефеката.

Према литературним подацима из студија које су спроведене на пацовима и људима, третмани са екстрактима имеле су показали значајне хепатопротективне, хипогликемијске и антихипертензивне ефекте. С обзиром да имела у свом саставу садржи флавоноиде који имају заштитне ефекте, али и друге биоактивне материје које испољавају различите ефекте, неопходно је знати њен хемијски састав. Сматра се да антиоксидативна и друга заштитна дејства екстракта ове биљке зависе од биљке домаћина, као и од

временског периода у коме се узимају делови имеле, али и који се делови узимају, као и начин саме припреме екстраката.

2.2. Методe истраживања

У дисертацији као експериментални модел системи ће бити коришћени пацови соја *Wistar albino* у *in vivo* истраживањима и MRC-5 ћелијска линија здравих фибробласта плућа у *in vitro* истраживањима. Истраживања ће бити спроведена у Лабораторији за експерименталну физиологију, Института за биологију и екологију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу и Институту за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Универзитета у Београду. Животиње (мушког пола) биће подвргнуте акутном и субхроничном третману инсектицида путем интрагастралне сонде и интраперитонеално ињектиране различитим екстрактима имеле. Да би се утврдила ефикасна концентрација екстраката, вршиће се њихово испитивање *in vitro*.

У узорцима прикупљеним након третмана животиња биће урађена следећа лабораторијска испитивања/анализе:

1. Хематолошки параметри (RBC, WBC, Hct, Hb и Plt);
2. Биохемијска анализа (укупни протеини, албумини, глукоза, холестерол, триглицериди, билирубин, креатинин, уреа нитрат, као и биомаркери јетре (AST, ALT, LDH), холинестераза);
3. Одређивање редокс статуса:
 - анализа параметара оксидативног стреса: супероксид анион радикал ($O_2^{\cdot-}$), водоник пероксид (H_2O_2), азот моноксид (NO) и индекс липидне пероксидације (TBARS);
 - анализа неензимских компонената антиоксидативне заштите (GSH, GSSG и витамин Ц);
 - активност ензима антиоксидативне заштите (супероксид-дисмутаза (SOD), каталаза (CAT), глутатион-пероксидаза (GSH-Px), глутатион-S-трансфераза (GST) и глутатион-редуктаза (GR));
 - Активност ензима AChE;
4. Хистопатолошке анализе одабраних ткива;
5. Прикупљање делова имеле и добијање екстраката;
6. Идентификација биоактивних једињења у имели HPLC-UV анализом;
7. Одређивање DPPH radical-scavenging активности екстраката и
8. Одређивање вијабилности ћелија МТТ тестом и процена цитотоксичности третмана.

Нивои параметара оксидативног стреса, неензимских компоненти и активност ензима антиоксидативне заштите ће бити одређивани спектрофотометријски (UV-Vis спектрофотометрија). Хематолошки и биохемијски параметари би се одређивали у акредитованој биохемијској лабораторији. Хистопатолошке анализе ткива радиле би се у Институту за патологију Факултета медицинских наука у Крагујевцу.

2.3. Оквирни садржај докторске дисертације

Предложена докторска дисертација садржаће следећа поглавља:

- 1) Увод
- 2) Циљ истраживања

- 3) Материјал и методологија истраживања
- 4) Резултати
- 5) Дискусија
- 6) Закључци
- 7) Литература

У Уводу докторске дисертације биће приказани општи подаци везани за тему и предмет истраживања, упоредни преглед литературе, и дефинисан циљ истраживања. У поглављу Материјал и методологија истраживања биће изложени детаљни подаци о методама коришћеним у експерименталном делу истраживања. Статистички обрађени резултати биће табеларно и/или графички приказани. Поглавље Дискусија ће садржати дискусију добијених резултата и упоредну валоризацију са досадашњим литературним подацима. На крају ће бити представљени појединачни и општи закључци на основу резултата истраживања. У поглављу Литература биће дат целокупан преглед литературних извора уско повезаних са истраживањем представљеним у докторској дисертацији.

3. Образложење теме за израду докторске дисертације које омогућава закључак да је у питању оригинална идеја или оригинални начин анализирања проблема

Кандидат Марија Д. Милошевић за израду докторске дисертације поднела је предлог теме „Антиоксидативно деловање екстраката биљне врсте *Viscum album* L. на токсичност инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда код различитих експерименталних модел организама“. На основу увида у документацију и чињенице да су предмет истраживања планиране докторске дисертације пре свега истраживања која ће обухватити и испитивање цитотоксичних ефеката и механизма деловања инсектицида који су базирани на *in vivo* и *in vitro* експериментима у одређеним третманима са различитим екстрактима биљне врсте имеле, Комисија предлаже да се наслов теме дисертације измени у „Ефекти екстраката биљне врсте *Viscum album* L. на токсичност инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда код различитих експерименталних модел система“.

Резултати предложених истраживања у оквиру докторске дисертације имали би јасан научни допринос у дефинисању механизма биотрансформације и деловања испитиваних инсектицида и биљних екстраката имеле у *in vivo* и *in vitro* експериментима, посебно имајући у виду антиоксидативне и цитопротективне ефекте флавоноида који су највише заступљени секундарни метаболити. Тема докторске дисертације као и начин анализирања проблема су оригинални, а очекивани резултати могу бити научно верификовани и публиковани у међународним научним часописима и саопштени на научним скуповима.

4. Усклађеност дефиниције предмета истраживања, основних појмова, предложене хипотезе, извора података, метода анализе са критеријумима науке уз поштовање научних принципа у изради коначне верзије докторске дисертације

Предмет истраживања докторске дисертације под наведеним насловом биће испитивање ефеката биолошки активних материја различитих екстраката из биљне врсте *Viscum album* L. (имела) на токсичност два инсектицида, хлорпирифоса и имидаклоприда

код различитих модел система у *in vivo* и *in vitro* експериментима. Инсектициди, који су у широкој употреби, пре свега у пољопривреди због бољих приноса, испољавају различите штетне ефекте када се користе у прекомерним количинама. Оштећења се огледају у промени параметара у крви, као и у циљним ткивима, највише у јетри (због улоге у детоксикацији и биотрансформацији), али и у бубрезима, нервном и репродуктивном систему. С обзиром да имела садржи различите материје са антиоксидативним својствима, примена екстраката ове биљне врсте показала би њено дејство у комбинацији са инсектицидима и допринела ширем сагледавању њеног значаја и потенцијалне примене у смањењу оштећења од стране инсектицида и других токсиканата.

5. Предложени ментор израде докторске дисертације

За ментора докторске дисертације предлаже се др Бранка Огњановић, редовни професор у Институту за биологију и екологију Природно-математичког факултета у Крагујевцу, ужа научна област Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

Проф. др Бранка Огњановић се активно бави научно-истраживачким радом у области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија и резултате свог научног рада објавила је у укупно 237 библиографских јединица од значаја за развој научне мисли у оквиру те области. Аутор/коаутор је већег броја објављених радова: 40 у међународним научним часописима са SCI листе (M21–M23), 42 рада у часописима националног значаја (M51–M53), 122 саопштења на међународним конгресима и скуповима (M33 и M34) и 33 саопштења на националним скуповима (M63 и M64). Укупан број цитата је већи од 900 (извор SCOPUS), *h*-индекс је 13. У том периоду је у овој области била истраживач на више пројеката (8), ментор 2 докторске дисертације и учествовала у комисијама за одбрану 1 специјалистичког рада, 1 магистарске тезе и 7 докторских дисертација. Аутор је два универзитетска уџбеника и једног практикума.

Имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове докторске дисертације, као и поље истраживања предложеног ментора, сматрамо да др Бранка Огњановић, редовни професор, испуњава Законом и одговарајућим Правилником Универзитета у Крагујевцу предвиђене услове да буде ментор ове докторске дисертације.

6. Научна област дисертације

Истраживања у оквиру докторске дисертације под предложеним насловом су из научне области Биологија, односно, уже научне области Физиологија и молекуларна биологија.

7. Научна област чланова Комисије

Ментор и предложени чланови комисије се баве научним радом у областима релевантним за тему предложене докторске дисертације. Сви чланови комисије имају већи број радова објављених у међународним научним часописима и завидно искуство у образовању научног подмлатка у својим институцијама.

8. Подобност кандидата

8.1. Кратка биографија кандидата

Кандидат **Марија Д. Милошевић**, мастер биолог, рођена је 20.05.1990. године у Чачку (Република Србија). Основну школу и Гимназију, општи смер, завршила је у Горњем Милановцу са одличним успехом. Уписала је Основне академске студије Биологије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу 2009/2010. године. Студије је завршила 2014. године са просечном оценом на Основним академским студијама 8.90 (осам 90/100) и Мастер академским студијама Биологије 9.58 (девет 58/100). Завршни рад под називом „Ефекти витамина Ц и β-глюкана на редокс статус еритроцита пацова акутно третираних парацетамолом“ одбранила је 07.10.2014. са оценом 10 (десет) чиме је стекла звање мастер биолог. Докторске студије Биологије – смер Физиологија и молекуларна биологија уписала је школске 2014/2015. године на Институту за биологију и екологију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу. Дана 14.01.2015. стекла је назив истраживач-приправник. Марија Д. Милошевић, мастер биолог, одслушала је завршну годину студија и положила све испите предвиђене планом и програмом докторских академских студија Биологије на Институту за биологију и екологију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу. У периоду 2015/16. и 2016/17. године ангажована је у извођењу вежби из предмета Општа физиологија (трећа година основних академских студија Биологије) и Биофизички системи и животна средина (мастер академске студије Хемије) 2015/2016.

Кандидат Марија Д. Милошевић, мастер биолог, студента докторских академских студија биологије, успешно се бави научно-истраживачким радом у лабораторији за Експерименталну физиологију животиња Института за биологију и екологију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу и овладала је савременим техникама и методама физиолошко-биохемијских и хематолошких анализа, које су заступљене у тој лабораторији. У оквиру својих истраживања кандидат успешно сарађује са истраживачима у следећим научно-истраживачким институцијама: Одељење за физиологију Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду и Институт за физиологију Факултета медицинских наука у Крагујевцу.

Марија Д. Милошевић је стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја од 01.04.2017. године.

9. Објављени радови кандидата

Кандидат се у Институту за биологију и екологију бави научно-истраживачким радом у области Физиологија и молекуларна биологија. Поседује интересовање и способност за научно-истраживачки рад. У досадашњем експерименталном раду показала је интересовање, висок степен самосталности и кооперативности у тимском раду, као и добре организаторске способности.

Досадашње резултате научно-истраживачког рада кандидат **Марија Д. Милошевић**, мастер биолог, објавила је у 9 библиографских јединица: у часопису од међународног значаја (**M22 – 1 рад**), домаћем часопису (**M52 – 1 рад**) и на међународним научним скуповима (**M34 – 7 саопштења**).

Радови објављени у научним часописима међународног значаја (M20)

Рад објављен у међународном часопису (M22)

1. **Milošević D. Marija**, Paunović G. Milica, Matić M. Miloš, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica. The ameliorating effects of selenium and vitamin C against fenitrothion-induced blood toxicity in Wistar rats. *Environ Toxicol Phar*, **2017**, 56, 204-209.
ISSN: 1382-6689; IF-2.313; M22

Радови објављени у научним часописима националног значаја (M50)

Рад објављен у научном часопису (M52)

1. Matić M. Miloš, **Milošević D. Marija**, Paunović G. Milica, Ognjanović I. Branka, Štajn Š. Andraš, Saičić S. Zorica. Paracetamol-induced changes of haemato-biochemical and oxidative stress parameters in rat blood: protective role of vitamin C and β -glucan. *Kragujevac J Sci*, **2016**, 38, 135-146.
ISSN: 1450-9636

Радови објављени у зборницима међународних научних скупова (M30)

Саопштења на међународним научним скуповима штампана у изводу (M34)

1. **Milošević D. Marija**, Paunović G. Milica, Matić M. Miloš, Ognjanović I. Branka, Štajn, Š. Andraš, Saičić S. Zorica. Acetaminophen-induced changes of haemato-biochemical and oxidative stress parameters in rat blood: Protective role of vitamin C and β -glucan. Third Congress, REDOX MEDICINE: Reactive species signaling, analytical methods, phytopharmacy, molecular mechanisms of disease. Belgrade, Serbia, September 25-26. **2015**, BOOK OF ABSTRACTS, p.66.
2. Matić M. Miloš, Obradović D. Ana, **Milošević D. Marija**, Paunović G. Milica, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica. Neuropeptide Y induces nitrosative stress and inhibits migration in human choriocarcinoma cell line JEG 3. Serbian Biochemical Society, Sixth Conference, Biochemistry and Interdisciplinarity: Transcending the Limits of Field. Belgrade, Serbia, November 18. **2016**, proceedings, p.133.
3. Paunović G. Milica, Matić M. Miloš, **Milošević D. Marija**, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica. Fenitrothion-induced changes of haemato-biochemical and oxidative stress parameters in rat blood: Protective role of selenium and vitamin C. Serbian Biochemical Society, Sixth Conference, Biochemistry and Interdisciplinarity: Transcending the Limits of Field. Belgrade, Serbia, November 18. **2016**, proceedings, p.147.
4. Matić M. Miloš, Obradović D. Ana, Paunović G. Milica, **Milošević D. Marija**, Ušćumlić, Gordana, Božić Biljana, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica. Antiproliferative, antioxidative and antimigratory effects of 3-benzyl-5-isopropyl-5-phenylhydantoin in human choriocarcinoma cell line JEG-3., Joint Meeting of National Physiological Societies: New Perspectives in Physiological Research-Young Investigator Forum. Subotica, Serbia, May 25-27. **2017**, p.83.
5. **Milošević M. Marija**, Paunović G. Milica, Matić M. Miloš, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica. Fenitrothion-induced hepatotoxicity in male rats: Protective effects of antioxidants selenium and vitamin C., Joint Meeting of National Physiological Societies: New Perspectives in Physiological Research-Young Investigator Forum. Subotica, Serbia, May 25-27. **2017**, p.85.

6. Paunović G. Milica, Matić M. Miloš, **Milošević, D. Marija**, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica. Selenium alleviates cisplatin toxicity by preventing oxidative stress and renal damage in rats., Joint Meeting of National Physiological Societies: New Perspectives in Physiological Research-Young Investigator Forum. Subotica, Serbia, May 25-27. **2017**, p.89.

7. Matić M. Miloš, Obradović D. Ana, Paunović G. Milica, **Milošević D. Marija**, Ognjanović I. Branka, Saičić S. Zorica. Neuropeptide Y stimulates proliferation and inhibits migration capacity by downregulating iNOS gene expression in human trophoblast cell line JEG-3. FEBS J, **2017**, 284, 272-273.

Учешће на пројектима и студијама:

Биосенсинг технологије и глобални систем за континуирана истраживања и интегрисано управљање екосистемима (број пројекта ИИИ 43002)

Пројекат Министарства за просвету, науку и технолошки развој Републике Србије. Ангажована је на пројекту као истраживач стипендиста од 2017. године.

ЗАКЉУЧАК

На основу досадашњег научног рада и публикованих радова кандидат **Марија Д. Милошевић**, мастер биолог, студент докторских академских студија Биологије на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу испуњава све услове утврђене Статутом Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу као и Законом о Универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације.

На основу наведених чињеница Комисија је закључила да је предложена тема за израду докторске дисертације „**Ефекти екстраката биљне врсте *Viscum album L.* на токсичност инсектицида хлорпирифоса и имидаклоприда код различитих експерименталних модел система**” актуелна и научно оправдана, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а кандидат **Марија Д. Милошевић**, мастер биолог подобан за њену реализацију.

Комисија, на основу изложеног, сматра да постоје сви услови да се наведена истраживања квалитетно реализују и предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да усвоји Извештај о научној заснованости наведене теме и подобности кандидата **Марије Д. Милошевић**, мастер биолога, и спроведе даљи поступак за реализацију предложене докторске дисертације.

У Крагујевцу,

18. 05. 2018. године

Бранка Огњановић

Др Бранка И. Огњановић, редовни професор,
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу,
ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна
биологија, **(предложени ментор);**

[Својеручни потпис]

Др Владица Симић, редовни професор,
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу,
ужа научна област: Екологија, биогеографија и заштита животне средине
(председник комисије);

[Својеручни потпис]

Др Зорица С. Саичић, научни саветник,
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“,
Универзитет у Београду, ужа научна област: Физиологија;

Павле Машковић

Др Павле Машковић, ванредни професор,
Агрономски факултет у Чачку, Универзитет у Крагујевцу,
ужа научна област: Хемија;

Јелена Гаврић

Др Јелена Гаврић, научни сарадник,
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“,
Универзитет у Београду, ужа научна област: Физиологија.