

Истийти сапасан
Шуксобић

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

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 12.09.2018. године (Одлука бр. 620/IX-2) и седници Већа за природно-математичке науке одржане 10.10.2018. године (Одлука бр. IV-01-775/4) одређени смо у комисију за подношење Извештаја за оцену научне зансованости теме докторске дисертације под називом „Антагонисти естроген рецептора α : Рационални дизајн нових супресаната рака дојке базиран на 3-D QSAR, COMBINEг и 3-D фармакофорним студијама”, односно испуњености услова кандидата **Незрине Миховић**, студента треће године Докторских академских студија хемије – модул Биохемија, за израду исте. 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

Неопходност откривања нових антагониста естроген рецептора α као супресаната рака дојке лежи у чињеници да клинички традиционално употребљавани лекови попут тамоксифена, ралоксифена и других исказују неповољан фармаколошки, фармакокинетички и фармакодинамички профил, склоност ка резистенцији услед дуготрајне примене, те нежељена дејства на суседна ткива.

У клиничким условима данас се користи више врста антагониста естроген рецептора α : селективни регулатори естроген рецептора α (енг. Selective Estrogen Receptor Downregulators, SERDs) као чисти конкуритивни антагонисти естроген рецептора α на бази стероида у свим ткивима, односно селективни модулатори естроген рецептора α (енг. Selective Estrogen Receptor Modulators, SERM) као нестероидни антагонисти естроген рецептора α развијени у три генерације (SERM I, SERM II, SERM III). Тамоксифен (Nolvadex®), трифенилетилен (TPE), диетилстилбестрол (DES), кломофен и торемифен (Fareston®) клинички су лекови SERM I генерације, док је ралоксифен терапеутик SERM II генерације. Регистровани лекови SERM III генерације су нафосидин, ласофоксифен (Fablyn® formerly Oprogia®), оспемифен (Osphena®), и базадоксифен (Duavee®). Дериват тамоксифена, GW5638, антагонист је рака дојке без унакрсне резистенције и представља прилику за развој нових генерација SERMs. Поменути антагонисти естроген рецептора α испољавају бројна нежељена дејства на суседним ткивима. Наставак ових истраживања је управо и предмет ове докторске дисертације, у оквиру које ће бити дефинисани нови потенцијални антагонисти естроген рецептора α , са мање нежељених или без нежељених дејстава.

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ПРИМЉЕНО; 31.10.2018.			
Орг. јед.	Број	ПРИЛОГ	ВРЕДНОСТ
03	790/4	-	-

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

Предмет и хипотезе ове дисертације обухватају следеће:

- Дефинисање тренинг сета ко-кристализованих антагониста естроген рецептора α , природног и мутираног типа, преузимањем кристалних структура са Protein Data Bank (PDB);
- Дефинисање тест сета антагониста естроген рецептора α преузимањем литературних података;
- Коришћење биофизичких информација депонованих у комплексима антагониста естроген рецептора α са одговарајућим нативним рецептором, и дефинисање 3-D QSAR, COMBINER и 3-D фармакофорних модела који ће дати одговор посредством којих интеракција лиганди антагонирају естроген рецептор α ;
- Дефинисање правила за репродукцију експерименталних биоактивних конформација антагониста естроген рецептора α у комплексу са одговарајућим нативним рецептором на основу поравнања биомолекула базираног на структури молекулске мете (енг. Structure-Based Alignment Assesment), односно на основу поравнања базираног на међусобној сличности ко-кристализованих антагониста естроген рецептора α (енг. Ligand-Based Alignment Assesment);
- Примена генерисаних правила за поравнање антагониста естроген рецептора α са одговарајућим нативним рецептором, за дефинисање биоактивне конформације антагониста естроген рецептора α који чине тест сет;
- Екстерна валидација 3-D QSAR, COMBINER и 3-D фармакофорних модела;
- Дизајнирање нових антагониста естроген рецептора α на основу резултата 3-D QSAR, COMBINER и 3-D фармакофорних студија;
- Виртуелно скенирање (енг. Virtual Screening) базирано на структури молекулске мете (енг. Structure-Based Virtual Screening), односно на основу поравнања базираног на међусобној сличности ко-кристализованих антагониста естроген рецептора α (енг. Ligand-Based Virtual Screening), комерцијално доступних природних ароматичних једињења на основу правила проистеклих из 3-D QSAR, COMBINER и 3-D фармакофорних студија;
- Синтеза нових компетитивних антагониста естроген рецептора α и структурна модификација виртуелно скенираних антагониста естроген рецептора α на основу резултата 3-D QSAR, COMBINER и 3-D фармакофорних студија;
- Спектроскопска карактеризација новосинтетисаних антагониста естроген рецептора α помоћу стандардних метода (IR, ^1H , ^{13}C , ^{15}N и ^{17}O NMR, MS);
- Потврда антагонистичког потенцијала новосинтетисаних деривата на нивоу естроген рецептора α ;
- Тестирање антиканцерогене активности новосинтетисаних деривата *in vitro* на нивоу ћелијских линија рака дојке;

- Дефинисање потенцијала индуковања апоптозе или некрозе новосинтетисаних деривата на нивоу ћелијских линија;
- Дефинисање механизма антиканцерогене активности новосинтетисаних деривата на нивоу сигналне трансдукције;
- Дефинисање антиканцерогене активности новосинтетисаних деривата *in vivo* на нивоу лабораторијских животиња;
- Дефинисање потенцијала индуковања апоптозе или некрозе новосинтетисаних деривата на нивоу лабораторијских животиња;
- Дефинисање механизма антиканцерогене активности новосинтетисаних деривата на нивоу сигналне трансдукције након апликације на лабораторијским животињама;
- Дефинисање токсиколошког профила новосинтетисаних деривата на нивоу серума, унутрашњих органа и генома у *in vitro* и *in vivo* условима;
- Дефинисање фармакологије евентуалне токсичности применом *in silico* метода.

Циљеви докторске дисертације:

1. Рационални дизајн потенцијалних антагониста естроген рецептора α ;
2. Синтеза нових конкуритивних антагониста естроген рецептора α ;
3. Потврда антагонистичког потенцијала новосинтетисаних деривата на нивоу естроген рецептора α ;
4. Испитивање антиканцерогене активности и механизма дејства новосинтетисаних деривата *in vitro* на нивоу ћелијских линија рака дојке;
5. Дефинисање антиканцерогене активности и механизма дејства новосинтетисаних деривата *in vivo* на нивоу лабораторијских животиња;
6. Дефинисање токсиколошког профила новосинтетисаних деривата на нивоу серума, унутрашњих органа и генома у *in vitro* и *in vivo* условима;
7. Дефинисање фармакологије евентуалне токсичности применом *in silico* метода;
8. Одређивање механизма генотоксичности односно антигенотоксичности на нивоу генома јетре и бубрега.

Методе истраживања

Фармаколошки приступ размевању антагонизма ко-кристализованих антагониста естроген рецептора α :

- Успостављање тродимензионалне корелације између активности и структуре ко-кристализованих антагониста естроген рецептора α генерисањем:
 - 3-D QSAR студија помоћу програма Python реинкарнације програма 3-D QSAutogrid/R назване Py_3-D_QSAR.py
 - COMBINEr студија Py_COMBINE.py
 - 3-D фармакофорних студија помоћу програма LigandScout
- Дефинисање правила за репродукцију биоактивних конформација ко-кристализованих антагониста естроген рецептора α на основу структуре молекулске мете помоћу програма:

- AutoDock
 - AutoDock Vina
 - DOCK6
 - PLANTS
 - Surflex-Dock
- Дефинисање правила за репродукцију биоактивних конформација ко-кристализованих антагониста естроген рецептора α на основу структуре биомолекула помоћу програма:
 - Obconformer/Open3DALIGN
 - Balloon/Shaep
 - Omega/Rocs
 - Surflex-Sim
 - Виртуелно скенирање нових антагониста естроген рецептора α унутар National Cancer Institute базе података на основу структуре молекулске мете односно структуре ко-кристализованих биомолекула;
 - Дефинисање правила за рационални дизајн нових антагониста естроген рецептора α на основу структуре молекулске мете односно структуре ко-кристализованих биомолекула;
 - Рационални дизајн нових антагониста естроген рецептора α на основу структуре молекулске мете односно структуре ко-кристализованих биомолекула.

Предвиђање фармаколошког профила дизајнираних антагониста естроген рецептора α :

- Дефинисање биоактивних конформација дизајнираних антагониста естроген рецептора α на основу структуре молекулске мете помоћу програма:
 - AutoDock
 - AutoDock Vina
 - DOCK6
 - PLANTS
- Дефинисање биоактивних конформација дизајнираних антагониста естроген рецептора α на основу структуре молекулске мете помоћу програма:
 - Obconformer/Open3DALIGN
 - Balloon/Shaep
 - Omega/Rocs
- Потврђивање предложеног механизма антагонизма дизајнираних антагониста естроген рецептора α молекулском динамиком;
- Предвиђање активности дизајнираних антагониста естроген рецептора α :
 - 3-D QSAR студијама
 - COMBINEr студијама

- 3-D фармакофорним студијама.

Синтеза и фармаколошки профил дизајнираних антагониста естроген рецептора α :

- Синтеза нових конкуритивних антагониста естроген рецептора α , као супресаната рака дојке, базирана на рационалном дизајну, применом:
 - Конвенционалних протокола;
 - Протокола у условима микроталасног зрачења.
- Структурна модификација виртуелно скенираних конкуритивних антагониста естроген рецептора α , као супресаната рака дојке, базирана на рационалном дизајну, применом:
 - Конвенционалних протокола;
 - Протокола у условима микроталасног зрачења.
- Спектроскопска карактеризација новосинтетисаних антагониста естроген рецептора α помоћу стандардних метода (IR, ^1H , ^{13}C , ^{15}N и ^{17}O NMR, MS).

Фармаколошки профил дизајнираних антагониста естроген рецептора α in vitro:

- Испитивање антагонистичког потенцијала виртуелно скенираних и синтетисаних деривата на нивоу естроген рецептора α :
 - ELISA есејом.
- Испитивање антипролиферативног и антитуморског ефекта виртуелно скенираних и синтетисаних деривата:
 - МТТ есејом.
- Утврђивање апоптотичног ефекта виртуелно скенираних и синтетисаних деривата:
 - ANNEXIN V- FITC методом;
 - Флуоресцентном микроскопијом.
- Дефинисање ћелијског циклуса након администрације виртуелно скенираних и синтетисаних деривата:
 - Проточном цитометријом.
- Анализа експресије анти-апоптотичних и про-апоптотичних протеина након администрације виртуелно скенираних и синтетисаних деривата:
 - Western blot методом.
- Дефинисање настанка генетских оштећења у туморским ћелијама након администрације виртуелно скенираних и синтетисаних деривата:
 - Анализом хромозомске аберације;
 - Микронуклеус тестом;
 - Комет тестом;
 - Изменом сестринских хроматида (енг. Sister chromatid exchange, SCE).

Фармаколошки профил дизајнираних антагониста естроген рецептора α in vivo:

- Индукција канцера дојке на лабораторијским животињама Wistar соја;

- Администрација новосинтесаних антагониста естроген рецептора α на лабораторијским животињама Wistar соја;
- Испитивање акутне токсичности виртуелно скенираних и синтетисаних антагониста естроген рецептора α :
 - OECD 425 протоколом.
- Одређивање процента редукције тумора након администрације виртуелно скенираних и синтетисаних антагониста естроген рецептора α на волумен тумора;
- Утврђивање вредности хематолошких параметара након администрације виртуелно скенираних и синтетисаних антагониста естроген рецептора α :
 - Концентрација црвених крвних зрнаца;
 - Концентрација белих крвних зрнаца;
 - Концентрација тромбоцита;
 - Концентрација хемоглобина;
 - Концентрација леукоцита;
 - Концентрација гранулоцита;
 - Концентрација лимфоцита.

Токсиколошки профил потенцијалних антагониста in vivo:

- Одређивање каталитичке активности AST, ALP, ALT и γ -GT из крвног серума пацова UV-Vis колориметријском методом након администрације виртуелно скенираних и синтетисаних антагониста естроген рецептора α ;
- Одређивање концентрације укупног билирубина из крвног серума пацова Jendrassik-Grof колориметријском методом након администрације виртуелно скенираних и синтетисаних антагониста естроген рецептора α ;
- Одређивање маркера индукованог оксидативног стреса колориметријским методама из хомогената јетре пацова након администрације виртуелно скенираних и синтетисаних антагониста естроген рецептора α :
 - Концентрација редукованог глутатиона методом по Ellman-у;
 - Концентрација тиобарбитурна киселина-реагујућих супстанци методом по Ohkawa-и;
 - Концентрација укупних протеина методом Lowry-ју;
 - Каталитичка активност каталазе методом по Góth-у;
 - Каталитичка активност супероксид дисмутазе методом по Misra-и.
- Одређивање генотоксичне и антигенотоксичне активности на нивоу јетре и бубрега применом Comet методе након администрације виртуелно скенираних и синтетисаних антагониста естроген рецептора α ;
- Одређивање хистопатолошких промена на јетри и бубрезима након администрације виртуелно скенираних и синтетисаних антагониста естроген рецептора α .

Оквирни садржај докторске дисертације

Садржај дисертације треба да буде организован у складу са методологијом објављивања резултата и да садржи следећа поглавља:

1. Увод
2. Општи део-преглед литературе
3. Материјал и методе
4. Резултати и дискусија
5. Закључци
6. Литература
7. Преглед референци у којима су публиковани резултати дисертације
8. Прилози

У Општем делу докторске дисертације биће приказан механизам хормонске регулације физиолошких процеса при развоју дојке, хормонски изазвани процеси који доводе до канцера дојке, утицај сигналне трансдукције, активатора, коактиватора, репресора и ко-репресора на развој канцера, значај и недостаци клиничких терапеутика у лечењу рака дојке, као и потреба за проналаском нових потпуних антагониста естроген рецептор α регулатора као супресаната канцера дојке.

У Експерименталном делу дисертације биће детаљно описани кораци за дефинисање правила рационалног дизајна нових антагониста естроген рецептора α , методе виртуелног скенирања и синтезе једињења, методе за њихову структурну карактеризацију, методе за евалуацију антиканцерогене активности у *in vitro* и *in vivo* условима, као и есеји за одређивање токсиколошког профила тестираних једињења.

У делу дисертације који се доноси на Резултате и дискусију детаљно ће бити приказани резултати рационалног дизајна, синтезе и структурне карактеризације нових антагониста естроген рецептора α , као и резултати добијени испитивањем њихове антиканцерогене активности и токсичности.

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

На основу увида у научна истраживања кандидата **Незрине Миховић**, Комисија је донела закључак да је предложена тема докторске дисертације „**Антагонисти естроген рецептора α : Рационални дизајн нових супресаната рака дојке базиран на 3-D QSAR, COMBINEr и 3-D фармакофорним студијама**” резултат оригиналног научног рада из области биохемије и медицинске хемије, јер ће по први пут научној јавности представити концепте дизајна нових молекула анализом биофизичких закона који доводе до антагонизма естроген рецептора α ко-кристализованим антагонистима на нивоу саме молекулске мете.

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

Имајући у виду чињеницу да канцер дојке континуирано третиран терапеутским агенсима попут тамоксифена, ралоксифена и осталих антагониста естроген рецептора α , показује резистентност на терапију, као и да терапеутици показују неселективност према канцеру дојке, циљ предложене докторске дисертације јесте да се изврши рационални дизајн и синтеза нових, селективних антагониста естроген рецептора α , који ће показивати већу биолошку активност и мању токсичност у односу на клинички употребљаване антагонисте естроген рецептора α .

У циљу синтезе нових антагониста естроген рецептора α са жељеним фармаколошким, фармакокинетичким и фармакодинамичким особинама, у овој дисертацији биће описан дизајн нових антагониста естроген рецептора α помоћу 3-D QSAR, COMBINEg и 3-D фармакофорних студија, синтеза и детаљна спектроскопска и биолошка токсиколошка карактеризација нових потенцијалних терапеутика.

5. Предложени ментор израде докторске дисертације

Институт за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ментора ове докторске дисертације предложио је др Милана Младеновића, доцента на Природно-математичком факултету у Крагујевцу за ужу научна област Биохемија.

Образложење: Доц. др Милан Младеновић се активно бави научно-истраживачким радом из области биохемије, аутор је и коаутор 30 научних радова публикованих у научним часописима са SCI листе, од којих је сагласно класификацији Министарства за науку Републике Србије, 6 из категорије M21a, 11 из категорије M21, 9 из категорије M22 и 4 из категорије M23. Такође, Доц. др Милан Младеновић ментор је једне одбрањене докторске дисертације из уже научне области Биохемија, те први аутор једне универзитетске збирке задатака и једног универзитетског уџбеника из уже научне области Биохемија. На основу наведених чињеница, а имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове дисертације, сматрамо да доцент др Милан Младеновић, испуњава све услове за ментора ове докторске дисертације.

Научна област дисертације

Предложена тема за докторску дисертацију „Антагонисти естроген рецептора α : Рационални дизајн нових супресаната рака дојке базиран на 3-D QSAR, COMBINEg и 3-D фармакофорним студијама” припада области хемије, ужа научна област биохемија. Очекивани резултати су од значаја за разумевање биолошких активности нових потенцијалних антагониста естроген рецептора α чиме се проширују знања из хемије, биохемије и медицинске хемије ових секундарних биомолекула.

Такође, резултати ове докторске дисертације допринеће даљем развоју канцерогенезе као научне дисциплине у медицини.

Научна област чланова комисије

Чланови Комисије се баве истраживањима из ужих научних области Биохемија и Медицинска хемија.

Председник Комисије, др Марина Митровић, ванредни професор на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу бави се истраживањима канцера у оквиру уже научне области Биохемија. Професор Рино Рањо, редовни професор на Факултету за фармацију и медицину, Sapienza Универзитета у Риму, Република Италија, бави се хемоинформатиком и рационалним дизајном биоактивних молекула у оквиру уже научне области Медицинска хемија. Ментор ове дисертације, др Милан Младеновић, доцент на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, бави се хемоинформатиком и рационалним дизајном биоактивних молекула у оквиру уже научне области Биохемија.

6. Кратка биографија кандидата

Незрина Миховић рођена је 30.07.1990. године у Новом Пазару. Основну школу „Стефан Немања” завршила је 2005. године, а средњу Медицинску школу у Новом Пазару 2009. године, са одличним успехом. Хемијско-технолошки факултет Универзитета у Новом Пазару, смер Хемија, уписала је школске 2010/2011, где је дипломирала 2014. године. Дипломски рад под називом „*Антибактеријско дејство комплексних једињења прелазних метала који у свом саставу садрже антибиотике*“, одбранила је јула 2014. године код др Тање Солдатовић, ванредног професора. Мастер академске студије хемије – смер Професор хемије уписала је школске 2014/2015 године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Мастер рад под називом „*Синтеза и карактеризација динуклеарних комплекса платине (II) са азот-донорским лигандима*“, одбранила је јула 2015. године код др Биљане Петровић, ванредног професора. Докторске академске студије хемије – модул Биохемија уписала је школске 2015/2016 године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу под менторством др Милана Младеновића, доцента на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Кандидат је студент треће године докторских студија и до сада је положила све испите планом и програмом предвиђене са просечном оценом 10.00, и члан је Српско биолошког друштва и Српско хемијског друштва. У истраживачко звање, истраживач-приправник за научну област Хемија у Институту за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу, изабрана је 29.06.2016. године, број одлуке 660/XIII-1. Од 21.12.2017. године Незрина Миховић засновала је радни однос са Природно-математичким факултетом у Крагујевцу, као истраживач-приправник на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, евиденциони број ИИИ 43004.

У досадашњем периоду Незрина Миховић била је ангажована у настави школске 2016/2017 године на предмету Примењена биохемија микроорганизама на Институту за

хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу у оквиру уже научне области Биохемија, где је показала смисао за наставно-педагошки рад, за који је од студената добила високе оцене:

- Школске 2016/2017 године је оцењена просечном оценом 5.00, на скали од 1 до 5.

У току досадашњих студија и рада, Незрина Миховић је показала смисао за бављење научно-истраживачким радом у области хемије природних производа, биохемије и медицинске хемије. Предмет њеног истраживања је рационални дизајн нових супресаната рака дојке базиран на 3-D QSAR, COMBINEr и 3-D фармакофорним студијама, њихова последична синтеза и евалуација у *in vitro* и *in vivo* условима са аспекта фармакологије и токсикологије. Такође, Незрина Миховић је коаутор 2 научна рада публикована у међународним научним часописима (категирија **M21**), 7 саопштења на међународним научним конференцијама штампаних у изводу (**M34**) и 2 саопштења на националним скуповима штампаних у изводу (**M64**). Пре ангажовања на Пројекту, кандидат Незрина Миховић радила је као наставник хемије у основним школама у периоду:

2014-2015. ОШ „Мур“, Нови Пазар, Србија

2014-2015. ОШ „Вук Караџић“, Нови Пазар, Србија

2015-2016. ОШ „Ћамил Сијарић“, Нови Пазар, Србија

2015-2017. ОШ „Авдо Међедовић“, Нови Пазар, Србија

7. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

На основу библиографских података кандидата, сматрамо да је Незрина Миховић у досадашњем раду показала интересовање, способност и самосталност за научно-истраживачки рад. До сада је објавила укупно 2 научна рада у познатим међународним часописима из категорије **M21**, 7 саопштења на међународним научним конференцијама штампаних у изводу (**M34**) и 2 саопштења на националним скуповима штампаних у изводу (**M64**). Пише и говори на енглеском језику.

7.1. Научни радови публиковани у врхунским часописима међународног значаја (**M21**)

1. D. Simijonović, E.-E. Vlachou, Z. D. Petrović, D. J. Hadjipavlou-Litina, K. E. Litinas, N. Stanković, **N. Mihović**, M. P. Mladenović, Dicoumarol derivatives: Green synthesis and molecular modelling studies of their anti-LOX activity, *Bioorganic Chemistry* 80 (2018) 741-752.

ISSN: 0045-2068

doi: [10.1016/j.bioorg.2018.07.021](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.07.021)

Категорија: **M21**

(IF₂₀₁₇ = 3.929; област: Biochemistry & Molecular Biology; 78/292)

2. M. Mladenović, B. B. Arsić, N. Stanković, **N. Mihović**, R. Ragno, A. Regan, J. S. Milićević, T. M. Trtić-Petrović, R. Micić, The targeted pesticides as Acetylcholinesterase inhibitors: comprehensive cross-organism molecular modelling studies performed to anticipate the pharmacology of harmfulness to humans *in vitro*, *Molecules*, 23 (2018) 2192.

ISSN: 1420-3049

doi: [10.3390/molecules23092192](https://doi.org/10.3390/molecules23092192)

Категорија: **M21**

(IF₂₀₁₆ = 2.861; област: Chemistry, Organic; 17/59)

7.2. Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34)

1. J. Katanić, T. Boroja, V. Mihailović, S. Matić, N. Stanković, **N. Mihović**, M. Mladenović, V. Stanković, Protective effects of *Filipendula ulmaria* extracts on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats, The International Bioscience Conference and the 6th International PSU-UNS Conference-IBSC 2016, 19-21 September 2016, Novi Sad, Serbia, p. 256-257.
Нема ISBN броја
2. T. Boroja, V. Mihailović, J. Katanić, G. Rosić, D. Selaković, J. Joksimović, V. Stanković, M. Mladenović, N. Stanković, **N. Mihović**, Nephroprotective effects of *Satureja hortensis* L. against cisplatin-induced toxicity, The International Bioscience Conference and the 6th International PSU-UNS Conference-IBSC 2016, 19-21 September 2016, Novi Sad, Serbia, p. 268-269.
Нема ISBN броја
3. J. Katanić, T. Boroja, San-Po Pan, S. Nikles, R. Bauer, V. Mihailović, M. Mladenović, N. Stanković, **N. Mihović**, *Lunnaria annua* L. (annual honesty) as a new antioxidant and anti-inflammatory agent, XXIV Congress of Chemists and Technologists of Macedonia, 11-14 September 2016, Ohrid, Republic of Macedonia, p. 82.
ISBN 978-9989-760-13-6
4. T. Boroja, V. Mihailović, J. Katanić, G. Rosić, D. Selaković, J. Joksimović, M. Mladenović, N. Stanković, **N. Mihović**, Hepatoprotective efficacy of summer savory against cisplatin-induced oxidative damage in rats, XXIV Congress of Chemists and Technologists of Macedonia, 11-14 September 2016, Ohrid, Republic of Macedonia, p. 84.
ISBN 978-9989-760-13-6
5. **N. Mihović**, S. Matić, S. Stanić, N. Stanković, M. Mladenović, DNA conservation by hesteretin: the mechanism of inhibition of EMS-induced alkylation, 1st Congress of Molecular Biologist of Serbia (CoMBoS), Belgrade 2017, p. 59.
ISBN:978-86-7078-136-8

6. **N. Mihović**, S. Matić, M. Mladenović, N. Stanković, S. Stanić, Rino Ragno, *Salvia sclarea* L. essential oil as possible natural antimicrobial and antigenotoxic agent, 3rd International Conference on Plant Biology (22nd SPPS Meeting), 9-12 June 2018, Belgrade, Serbia, PP4-21.

ISBN 978-86-912591-4-3

7. **N. Mihović**, S. Matić, M. Mladenović, N. Stanković, S. Stanić, Rino Ragno, Antimicrobial and antigenotoxic activity of *Ocimum basilicum* L. essential oil, 3rd International Conference on Plant Biology (22nd SPPS Meeting), 9-12 June 2018, Belgrade, Serbia, PP4-22.

ISBN 978-86-912591-4-3

7.3. Саопштења са националних скупова штампана у изводу (M64)

1. **N. Mihović**, S. Matić, M. Mladenović, N. Stanković, S. Stanić, Rino Ragno, Antimikrobna i antigenotoksična aktivnost etarskog ulja vrste *Anthemis mixta* L., Drugi kongres biologa Srbije (IIKBS), 25-30 Septembar 2018, Kladovo, Srbija, Knjiga sažetaka str. 74.

ISBN 978-86-81413-08-1

2. **N. Mihović**, S. Matić, M. Mladenović, N. Stanković, S. Stanić, Rino Ragno, *In vitro* antimikrobna i antigenotoksična aktivnost etarskog ulja biljke *Thymus vulgaris* L., Drugi kongres biologa Srbije (IIKBS), 25-30 Septembar 2018, Kladovo, Srbija, Knjiga sažetaka str. 75.

ISBN 978-86-81413-08-1

ЗАКЉУЧАК

Кандидат **Незрина Миховић** студент је треће године докторских академских студија, смер Хемија, модул Биохемија, на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. У току досадашњих студија испунила је све обавезе предвиђене наставним планом и усвојила знања и вештине неопходне за бављење научно-истраживачким радом. Резултати досадашњег научно-истраживачког рада кандидата објављени су у виду **2** (два) научна рада у међународним научним часописима из категорије **M21**. Такође, кандидат је презентовао своје резултате у виду **7** (седам) саопштења на међународним саопштењима и **2** саопштења на националним скуповима штампаних у изводу (**M64**).

Предложена тема докторске дисертације **„Антагонисти естроген рецептора α : Рационални дизајн нових супресаната рака дојке базиран на 3-D QSAR, COMBINEr и 3-D фармакофорним студијама”** припада ужој научној области Биохемија и има научни и апликативни значај са циљем да се дефинишу нови антагонисти који би се примењивали у лечењу рака дојке. Планирана истраживања су заснована на савременим научним сазнањима, а њихова реализација на примени савремених компјутационих и биохемијских метода.

На основу свега изложеног, Комисија тему за израду докторске дисертације **„Антагонисти естроген рецептора α : Рационални дизајн нових супресаната рака дојке базиран на 3-D QSAR, COMBINEr и 3-D фармакофорним студијама”** оцењује као актуелну и научно засновану, а кандидата **Незрину Миховић** као подобног за њену реализацију. Комисија предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу да усвоји извештај комисије и спроведе даљи поступак за реализацију предложене докторске дисертације.

17.10.2018. године
У Крагујевцу и Риму

КОМИСИЈА



др Марина Митровић,
ванредни професор
Факултет медицинских наука
Универзитет у Крагујевцу
ужа научна област: *Биохемија*
-председник Комисије-



Професор Рино Рањо (Prof. Rino Ragno),
редовни професор
Факултет за фармацију и медицину
Sapienza Универзитет у Риму
Република Италија
ужа научна област: *Медицинска хемија*
-члан Комисије-



др Милан Младеновић,
доцент
Природно-математички факултет
Универзитет у Крагујевцу
ужа научна област: *Биохемија*
-ментор-