

Г. ИМЕНО: 26.12.2016			
Ориј. јед.	Број:	ПРИЛОГ:	ВРЕДНОСТ:
03	1220/12	-	-

Испитивању сагласан
М. Ђорђевић

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

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, одржаној 30. 11. 2016. године донета је Одлука бр. 1070/XII-1, као и на седници Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу од 14. 12. 2016. године (одлука број IV-01-1185/16), којима смо одређени за чланове Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације: "**Испитивање антиоксидативне и прооксидативне активности одабраних једињења фенолног типа**" кандидата Јелена Ђорђевић. На основу података којима располажемо достављамо следећи

ИЗВЕШТАЈ

Комисија се у потпуности слаже са предложеним насловом, предметом и хипотезама докторске дисертације: "**Испитивање антиоксидативне и прооксидативне активности одабраних једињења фенолног типа**".

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

Многа природна полифенолна једињења се сматрају добрым антиоксидантима. Од када је уочено да играју кључну улогу у одбрамбеном механизму биолошких система, њима се придаје још већи значај. Иако се у природи може наћи широк спектар једињења овог типа, због различитих људских потреба јавља се све веће интересовање за специфичнијим антиоксидантима фенолног типа, због чега се на њиховој синтези данас интензивно ради. Међутим, иако се показало да синтетички антиоксидантни показују изузетне особине и имају значајну примену (нпр. у прехрамбеној индустрији), мора се водити рачуна о њиховом потенцијалном штетном ефекту и тестирати их у том смислу.

У последњој декади се значајна пажња посвећује расветљавању дуалистичког антиоксидативно-прооксидативног понашања природних и синтетичких фенолних и полифенолних једињења. Наиме, показало се да се под одређеним условима нека фенолна и полифенолна једињења, понашају као добри антиоксиданти, док се у ћелији понашају на другачији начин. У ћелијској средини ова једињења, најчешће, испољавају прооксидативно дејство, тј. индукују хиперпродукцију активних кисеоничних врста, пре свега супероксидног радикал анјона. План израде ове докторске дисертације је предвидео упоредну анализу антиоксидативне и прооксидативне активности синтетисаних фенолних једињења. У циљу експерименталног испитивања антиоксидативне активности ових једињења коришћени су DPPH тест и инхибиција ензима липоксигеназа, док је њихова прооксидативна активност тестирана *in vitro* на ћелијским линијама примарног канцера дебelog црева и секундарног канцера дојке, као и на здравим ћелијама MRC-5. Механизми антиоксидативног деловања ових једињења, такође, нису до краја расветљени и та чињеница је, такође, отварила простор за наша истраживања. Сматрамо да ће добијени резултати дати значајан научни допринос разјашњењу дуалистичког понашања и утицаја фенолних једињења на људско здравље.

Веза са досадашњим истраживањима

Група у којој кандидат ради, поред осталог, успешно се бави и синтезом различитих једињења фенолног типа и испитивањем њиховог антиоксидативног и прооксидативног деловања. Рад у оквиру израде ове тезе омогућава кандидату континуитет у раду, што омогућава остваривање циља, односно детаљнију анализу и расветљавање појединих аспекта проблематике у поменутој области истраживања.

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

Предмет, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће:

- Синтеза једињења фенолног типа која ће садржати и фрагмент са азотом
- За испитивање синтетисаних једињења користиће се, поред елементалне анализе, савремене спектроскопске методе: UV-Vis-спектрофотометрија, IC- и NMR-спектроскопија

- За прелиминарно испитивање антиоксидативне активности користиће се DPPH тест и инхибиција ензима липоксигеназа, праћена UV-Vis спектрофотометријски
- Анализирање могућих механизама антиоксидативног, односно антирадикалског деловања биће урађена коришћењем теорије функционала густине (Density Functional Theory) у оквиру програмског пакета Gaussian 09
- Испитивање прооксидативног утицаја синтетисаних једињења вршиће се на ћелијама канцера дојке и дебelog црева (MDA-MB-231 и HCT-116), као и на здравим ћелијама (MRC-5)
- Анализа механизма антирадикалског деловања галне киселине као представника природног једињења фенолног типа

Методе истраживања

За добијање експерименталних резултата у оквиру ове докторске дисертације користиће се класичне методе, као што су ^1H NMR спектроскопија, IC спектроскопија и UV-vis спектрофотометрија, као и DPPH тест. За добијање теоријских резултата, вршиће се оптимизација геометрија основних молекула, радикал катјона, анјона и радикала коришћењем теорије функционала густине (Density Functional Theory), у оквиру програмског пакета Gaussian 09.

Оквирни садржај докторске дисертације

У оквиру Општег дела ове докторске дисертације биће приказани досадашњи публиковани резултати из поменуте области, са посебним освртом на широк спектар њихове примене. Фармаколошка испитивања су показала да нека фенолна једињења поседују антиинфламаторне, антивирусне и антифунгальне особине, као и да имају антипсолиферативно дејство на ћелије тумора. Многи од ових биолошких ефеката су повезани са антиоксидативним својствима ових једињења. У Нашим радовима биће приказани и дискутовани оригинални резултата који дају допринос у испитивању дуалистичког понашања фенолних једињења. На крају ће бити дат приказ коришћене литературе.

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

Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације "Испитивање антиоксидативне и прооксидативне активности одабраних једињења фенолног типа" кандидата Јелене Ђоровић оригинална идеја.

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

Оксидативни стрес се сматра узрочником канцера, кардиоваскуларних болести, и неких неуролошких поремећаја, укључујући Паркинсонову и Алцхајмерову болест. Фенолним једињењима се приписује велики значај од када је уочено да играју кључну улогу у одбрамбеном механизму биолошких система и да показују значајни ефекат инхибиције мутагенезе и карциногенезе. Ова докторска дисертација ће дати приказ структура синтетисаних једињења фенолног типа које су испитиване најсавременијим експерименталним и теоријским методама, као и приказ резултата добијених *in vitro* испитивањем њихове биолошке активности, уз пуно поштовање одговарајућих научних принципа. Резултати теоријских испитивања антирадикалске активности ових једињења, као антирадикалске активности галне киселине (као представника природних фенолних једињења) ће, такође, бити детаљно дискутовани. Пошто су недавне научне студије показале да је биолошко дејство полифенолних једињења контролерско, односно да се полифенолни антиоксиданти под одређеним условима, понашају и као прооксиданти, део докторске дисертације ће садржати и резултате који се тичу *in vitro* прооксидативног деловања синтетисаних фенолних једињења на здраве и малигне ћелије. Сматрамо да ће овај део истраживања помоћи бољем разумевању дуалистичког биолошког понашања неких фенолних и полифенолних једињења.

5. Предложени ментор израде докторске дисертације

Институт за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је за ментора ове докторске дисертације предложио професора др Зорицу Петровић, редовног

професора на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Образложење: професор др Зорица Петровић бави се истраживањима из уже научне области органска, односно биоорганска и метал-органска, хемија и до сада је објавила велики број радова у реномираним научним часописима са SCI листе, као и велики број саопштења на међународним и националним конференцијама. Бави се синтезом органских једињења, као и синтезом комплексних једињења испитујући њихову каталитичку и биолошку активност. На основу горе наведеног, а имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове дисертације, сматрамо да професор др Зорица Петровић испуњава све услове за ментора ове докторске дисертације.

Научна област дисертације

Предложена докторска дисертација припада ужој научној области органска (биоорганска) хемија.

Научна област чланова комисије

Чланови комисије се баве истраживањем у области Органске хемије, Фармацеутске анализе и Биологије. Др Зорица Петровић је редовни професор на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Остали чланови комисије, др Зоран Марковић, редовни професор на Државном универзитету у Новом Пазару, др Недељко Манојловић, ванредни професор на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, др Марко Живановић, научни сарадник на Природно-математичком факултету у Крагујевцу и др Владимира Петровић, научни сарадник на Природно-математичком факултету у Крагујевцу објавили су значајан број научних радова у најпознатијим часописима са SCI листе.

6. Кратка биографија кандидата

Јелена Ђоровић је рођена 11.12.1985. године у Крагујевцу. Основну школу завршила је 2000. године у Крагујевцу, а Прву крагујевачку гимназију 2004. године. На Природно-математички факултет, студијска група хемија, Универзитета у Крагујевцу уписала се школске 2004/2005. године. Дипломски рад је одбранила априла 2010. године са оценом 10, а ментор рада је била професорка др Зорице Петровић. Студије је завршила са просечном оценом 8,43. Докторске академске студије је започела на Државном универзитету у Новом Пазару (школске 2011/2012. године), а наставила их школске

2014/2015. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу (смер Органска хемија). Од 01. марта 2011. године запослена је у Истраживачко-развојном центру за биоинжењеринг – БиоИРЦ, у Крагујевцу, прво као истраживач-приправник, а сада ради као истраживач-сарадник. У звање истраживач-сарадник изабрана је на Природно-математичком факултету 23. марта 2016. године (Одлука бр.: 310/ X-1.). У периоду од 01. 06. 2012. до 31. 05. 2013. године, Јелена Ђоровић је радила као истраживач-приправник на иновационом пројекту Министарства науке и технолошког развоја под називом “Развој софтверско-хардверског система за биомеханичку анализу спортиста“ (евиденциони бр. 451-03-0065/2012-16/186, руководилац проф. др. Ненад Филиповић). Од 01. 09. 2013. године па до данас ради као истраживач-сарадник на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије под називом “Методе моделирања на више скала са применама у биомедицини“ (број пројекта: 174028, руководилац проф. др. Милош Којић). Јелена Ђоровић је учествовала на билатералном пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије између Србије и Француске под називом “Развој теоријских методологија за процену антиоксидативне активности полифенола: пут ка применама у реалном животу“ (руководилац проф. др. Зоран Марковић), који је трајао од 01. 01. 2014. до 31.12.2015. године. Тренутно је учесник на билатералном пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије између Србије и Хрватске под називом “Испитивање хемизма и антиоксидативне активности комплекса полифенолних једињења са есенцијалним металима“ којим руководи проф. др Светлана Марковић. Јелена Ђоровић је три пута остварила студијски боравак у истраживачкој групи професора Chrisa Oostenbrinka на Институту за молекулско моделовање и симулацију (MMS) на Универзитету природних ресурса и науке о животу у Бечу (01.10.2013. – 31. 10. 2013., 01. 04. 2015. – 30. 06. 2015., 01. 02. 2016.-28. 02. 2016.), при чему је била корисник WUS стипендије и стипендије републике Аустрије. Током ових студијских боравака радила је на испитивању узрока настанка атеросклерозе применом молекуске динамике.

7. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

На основу података датих у оквиру тачке 6 као и на основу личног познавања кандидата сматрамо да је кандидат Јелена Ђоровић у досадашњем раду показала интересовање, способност и самосталност у научно-истраживачком раду. Кандидат говори и пише на енглеском језику, што је неопходно за научни рад.

Објављени радови кандидата:

7.1. Jelena Đorović, Jasmina M. Dimitrić-Marković, Višnja Stepanić, Nebojša Begović, Dragan Amić, Zoran Marković

"Influence of different free radicals on scavenging potency of gallic acid", *Journal of Molecular Modeling*, 20 (7), 2345 (2014); ISSN: 1610-2940; DOI: 10.1007/s00894-014-2345-y; (IF = 1.736 за 2014. годину). M22

7.2. Zorica D. Petrović, Jelena Đorović, Dušica Simijonović, Vladimir P. Petrović, Zoran S. Marković

"Experimental and theoretical study of antioxidative properties of some salicylaldehyde and vanillic Schiff bases", *RSC Advances*, 5 (31), 24094-24100 (2015); ISSN: 2046-2069; DOI: 10.1039/c5ra02134k; (IF = 3.840 за 2014. годину). M21

7.3. Zoran Marković, Jelena Đorović, Zorica D. Petrović, Vladimir P. Petrović, Dušica Simijonović

"Investigation of the antioxidative and radical scavenging activities of some phenolic Schiff bases with different free radicals", *Journal of Molecular Modeling*, 21 (11), 293 (2015); ISSN: 1610-2940; DOI: 10.1007/s00894-015-2840-9; (IF = 1.736 за 2014. годину). M22

7.4. Vladimir P. Petrović, Marko N. Živanović, Dušica Simijonović, Jelena Đorović, Zorica D. Petrović, Snežana D. Marković

"Chelate N,O-palladium(II) complexes: synthesis, characterization and biological activity" *RSC Advances*, 5 (105), 86274-86281 (2015); ISSN: 2046-2069; DOI: 10.1039/c5ra10204a; (IF = 3.840 за 2014. годину). M21

7.5. Јелена Ђоровић, Зорица Петровић, Зоран Марковић

"Синтетичка фенолна једињења и њихова антиоксидативна активност" *Хемијски преглед*, 57 (3), 72-78 (2016); YU ISSN: 04406826, UDC: 54.011.93. M53

ЗАКЉУЧАК

На основу свега изложеног, комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације "Испитивање антиоксидативне и прооксидативне активности одабраних једињења фенолног типа" кандидата Јелене Ђоровић оригинална идеја, интересантна и значајна са научне тачке гледишта. Такође, сматрамо да кандидат испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме.

У Крагујевцу,

22. 12. 2016. год.

Комисија

З. Ђоровић

-
1. др Зорица Петровић, редовни професор, ментор рада
Природно-математички факултет,
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Органска хемија

З. Марковић

-
2. др Зоран Марковић, редовни професор, председник
Департман за хемијско-технолошке науке,
Државни универзитет у Новом Пазару
Ужа научна област: Органска хемија

Н. Манојловић

-
3. др Недељко Манојловић, ванредни професор
Факултет медицинских наука,
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Фармацеутска анализа

М. Живановић

-
4. др Марко Живановић, научни сарадник
Природно-математички факултет,
Универзитет у Крагујевцу
Научна област: Биологија

В. Петровић

-
5. др Владимир Петровић, научни сарадник
Природно-математички факултет,
Универзитет у Крагујевцу
Научна област: Хемија