

Институти сајласан
Јаковљевић

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ПР. БРОЈ:	13.02.2018
ОП. БРОЈ:	03
ОП. БРОЈ:	130/16
ОП. БРОЈ:	-
ОП. БРОЈ:	-

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ
ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу одржаној 27.12.2017. године (одлука број: 960/ХП-1) одређени смо у Комисију за писање извештаја о испуњености услова др Ивана Јаковљевића за стицање звања *научни сарадник*, за научну област Хемија. На основу приложене документације о научно-истраживачком раду кандидата, сагласно критеријумима за стицање научних звања, утврђеним *Правилником о поступку и начину вредновања и квантитативном исказивању научно-истраживачких резултата истраживача* надлежног Министарства, а у складу са *Законом о научно-истраживачкој делатности* („Службени гласник РС”, бр. 110/05 и 50/06-исправка), подносимо Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографски подаци

Иван Јаковљевић рођен је 09.05.1982. године у Крагујевцу. Основну школу и средњу Другу крагујевачку гимназију завршио је у Крагујевцу. На Природно-математички факултет у Крагујевцу, група Хемија, смер истраживање и развој, уписао се 2002. године, а дипломирао 2008. године са просечном оценом 8,93. Докторске студије, смер Аналитичка хемија, на Природно-математичком факултету у Крагујевцу уписао је школске 2008/2009 под менторством проф. др Предрага Ђурђевића, редовног професора Природно-математичког факултета у Крагујевцу. Докторску дисертацију под насловом „Проучавање биоспецијације неких микроелемената у присуству флуорохинолона” одбранио је 26.09.2017. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Као одличан студент, од јануара 2009.године био је стипендиста Министарства за науку и технолошки развој Републике Србије, а потом по истом основу од 2011. године има статус запосленог на Природно-математичком факултету у Крагујевцу уз учешће на пројектима Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

Изабран је у звање истраживач-приправник фебруара 2010. године, а 28. августа 2013. године у звање истраживач-сарадник на Природно-математичком

факултету у Крагујевцу. У звање истраживач-сарадник на Природно-математичком факултету у Крагујевцу је реизабран 31. августа 2016. године.

У периоду од 2010. године до данас, Иван Јаковљевић је радио као истраживач-приправник, а затим као истраживач-сарадник на следећим пројектима Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (НИО-Природно-математички факултет, Крагујевац) и међународним пројектима:

- а. Пројекат број 142013, „Биоактивни комплекси р и d јона метала са лигандима фармакотерапијског значаја” (период ангажовања: 2008 – 2010; руководилац проф. др Предраг Ђурђевић).
- б. Пројекат број 172016 „Синтеза, моделовање, физичко-хемијске и биолошке особине органских једињења и одговарајућих комплекса метала” (период ангажовања 2011 – тренутно; руководилац проф. др Срећко Трифуновић).
- в. ТЕМПУС пројекат број 511044, „Modernisation of postgraduate studies in chemistry and chemistry related programmes” (период ангажовања 2011 – 2013).
- г. ЕРАСМУС пројекат број 573885-EPP-1-2016-1-RS-EPPKA2-SВHE-JP (2016 - 2586/ 001 - 001): "ICT Networking for Overcoming Technical and Social Barriers in Instrumental Analytical Chemistry Education" (2016-).

Кандидат је до сада објавио два поглавља у монографијама међународног значаја (**M14**), девет научних радова у познатим часописима међународног значаја, осам радова из категорије **M22**, један рад из категорије **M23**, два саопштења на међународним (**M34**) и два на националним научним конференцијама штампана у изводу (**M64**) као и два саопштења на националним научним конференцијама штампана у целини (**M63**).

Иван Јаковљевић активно учествује у раду са студентима и до сада је изводио вежбе из више предмета у оквиру уже научне области Аналитичка хемија, где је показао смисао за наставно-педагошки рад, за који је од студената добијао високе оцене (награда за најбоље оцењеног истраживача). До сада, ангажован је на вежбама из предмета Аналитичка хемија 1, Аналитичка хемија 2, Семимикро и микро методе анализе, Аналитичка хемија 3, Инструментална аналитичка хемија 1, Хемија природних и отпадних вода, Равнотеже у аналитичкој хемији у Институту за хемију, Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу.

Б. Библиографија

Др Иван Јаковљевић се активно бави научно-истраживачким радом у области аналитичке хемије. Предмет његових истраживања јесу проучавања биоспецијације микроелемената (Mn^{2+} , Fe^{3+} , Fe^{2+} , Pb^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+} , Y^{3+} , Gd^{3+} ...) у хуманој крвној плазми. Такође, проучавају се поменуте биоспецијације јона метала под утицајем различитих лиганата (EDTA-типа, хинолонског типа - флуорохинолонски антибиотици, флавоноиди и новосинтетисани фармацеутски производи) при физиолошким условима.

1. Докторска дисертација (M71)

Иван Јаковљевић „Проучавање биоспецијације неких микроелемената у присуству флуорохинолона“

Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, 2017.

2. Списак научних радова

2.1. Научни радови публиковани у истакнутим часописима међународног значаја (M22)

1. Predrag Djurdjevic, **Ivan Jakovljevic**, Ljubinka Joksovic, Nevena Ivanovic, Milena Jelikic-Stankov, „The Effect of Some Fluoroquinolone Family Members on Biospeciation of Copper(II), Nickel(II) and Zinc(II) Ions in Human Plasma”, *Molecules*, 19 (2014), 12194-12223.
IF₂₀₁₅= 2,465, DOI:10.3390/molecules190812194, ISSN 1420-3049
2. **Jakovljevic Ivan**, Petrovic Djordje, Joksovic Ljubinka, Lazarevic Ivan, Jelikic-Stankov Milena, Djurdjevic Predrag, „Complex formation equilibria between aluminum(III), gadolinium(III) and yttrium(III) ions and some fluoroquinolone ligands. Potentiometric and spectroscopic study”, *J. Coord. Chem.*, 68(24), 2015, 4272-4295.
IF₂₀₁₂ = 2,012; DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/00958972.2015.1089535>; ISSN 0095-8972
3. Mirjana Cvijovic; Vesna Kilibarda; Milena Jelikic-Stankov; Ivan Lazarevic; **Ivan Jakovljevic**; Ljubinka Joksovic; Predrag Durdevic „ESI-MS study of speciation

in hydrolyzed aluminum chloride solutions'', *J. Braz. Chem. Soc.* 6, (2012), 1087-1097.

IF₂₀₁₁ = 1,434, DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-50532012000600013>
ISSN 0103-5053

4. Z.D. Matović, M.S. Jeremić, R.M. Jelić, M. Zlatar, **I. Jakovljević**; „Configurational, LFDFT and NBO analysis of chromium(III) complexes of EDTA-type ligands'', *Polyhedron*, 55 (2013), 131–143.

IF₂₀₁₃ = 2,047 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2013.02.079>, ISSN: 0277-5387

5. Stefan D. Stojanovic, Slobodan M. Jankovic, Zoran D. Matovic, **Ivan Ž. Jakovljevic**, Ratomir M. Jelic, „Interaction between tigecycline and human serum albumin in aqueous solution'', *Monatsh Chem*, 146, (2015), 399-409.

IF₂₀₁₄ = 1,222 DOI: 10.1007/s00706-014-1330-6, ISSN 1434-4475

6. Jelic Ratomir, Tomovic Marina, Stojanovic Stefan, Joksovic Ljubinka, **Jakovljevic Ivan**, Djurdjevic Predrag, „Study of inclusion complex of beta-cyclodextrin and levofloxacin and its effect on the solution equilibria between gadolinium(III) ion and levofloxacin'', *Monatsh Chem*, 146, (2015), 1621-1630.

IF₂₀₁₄ = 1,222, DOI: 10.1007/s00706-015-1482-z, ISSN 1434-4475

7. Petrovic Djordje, **Jakovljevic Ivan**, Joksovic Ljubinka, Szecsenyi Katalin Meszaros, Djurdjevic Predrag, Study of the hydrolytic properties of the trivalent Y-ion in chloride medium, *Polyhedron*, 105, (2016), 1-11.

IF₂₀₁₅ = 2,108 DOI: 10.1016/j.poly.2015.11.047, ISSN 0277-5387

8. **Ivan Jakovljević**, Đorđe Petrović, Ljubinka Joksović, Ivan Lazarević, Predrag Đurđević, „Computer Simulation of Speciation of Trivalent Aluminum, Gadolinium and Yttrium Ions in Human Blood Plasma'', *Acta Chim. Slov.* 6 (2013), 861-869.

IF₂₀₁₂ = 1,135, ISSN 1318-0207

2.2. Научни радови публиковани у часописима међународног значаја (M23)

1. Violeta Marković, Milan D. Joksović, Svetlana Marković, **Ivan Jakovljević**; „Influence of anthraquinone scaffold on E/Z isomer distribution of two thiosemicarbazone derivatives. 2D NMR and DFT studies'', *J. Mol. Struct.* 1058, (2014), 291-297.

IF₂₀₁₅ = 1,599, DOI: 10.1016/j.molstruc.2013.11.025, ISSN 0022-2860

2.3. Поглавља у монографијама (M14)

1. **Ivan Ž. Jakovljević**, Djordje Ž. Petrović, Milica S. Cvijović, Ljubinka G. Joksović, Predrag T. Djurdjević, Influence of Yttrium(III) ion on Calcium(II) and Zinc(II) biospeciation in human blood plasma by computer simulation, у књизи: Editor: Sherri Alexander, "Computer Vision and Simulation", Nova Science Publishers, Inc, New York, 2016, 93-106.
ISBN:978-1-63485-790-1
2. Andrija Ciric, **Ivan Jakovljevic**, Milica Cvijovic, Milena Jelikić-Stankov, Predrag Djurdjevic, "Metal complexes of Kaempferol and Their Speciation in Human Plasma" у књизи: Editors: G. Villers and Y. Fougere, "Kaempferol Chemistry, Natural Occurrences and Health Benefits", Nova Science Publishers, Inc, New York, 2013, 187-202.
ISBN:978-1-62618-516-6

3. Списак научних саопштења на међународним и националним конференцијама

3.1. Саопштења на националним научним конференцијама штампана у изводу (M64)

1. **Ivan Jakovljević**, Ljubinka Joksović, Slobodan Nikolić, Milena Jelikić-Stankov, Ivan Lazarević, Predrag Đurđević, Complex formation equilibria between Cu(II)-ion and some fluoroquinolone antibiotics, *LI Savetovanje srpskog hemijskog društva, 5-7 Jun 2014, Niš, Knjiga izvoda radova, strana 17.*
2. Đorđe Ž. Petrović, **Ivan Jakovljević**, Predrag Đurđević, "Hydrolysis behavior of yttrium", *LI Savetovanje srpskog hemijskog društva, 5-7 Jun 2014, Niš, Knjiga izvoda radova, strana 18.*

3.2. Саопштења на мађународним научним конференцијама штампана у изводу (M34)

1. **Ivan Ž. Jakovljević**, Predrag Đurđević, Ljubinka Joksović, " Study on speciation of Gd(III)-ion in human blood plasma by computer simulation", *Šesti simpozijum Hemija i zaštita životne sredine- EnviroChem 2013, 21-24 maj 2013, Vršac, Knjiga izvoda radova, strana 328.*

2. **Ivan Ž. Jakovljević**, Predrag Đurđević, Ljubinka Joksović, " Speciation of Al(III)-ion in human blood plasma by computer simulation" , *Šesti simpozijum Hemija i zaštita životne sredine- EnviroChem 2013, 21-24 maj 2013, Vršac, Knjiga izvoda radova, strana 380.*
- 3.3. **Саопштења на националним научним конференцијама штампана у целини (M63)**
 1. **Ivan Ž. Jakovljević**, Predrag Đurđević, Ljubinka Joksović, Andrija Ćirić, Ivan Lazarević, Ratimir Jelić, "Ravnотеже комплексiranja Gd(III)-jona sa nekim fluorohinolonima" *XLIX Savetovanje srpskog hemijskog društva, 13-14 Maj 2011, Kragujevac, Knjiga izvoda radova, strana 11.*
 2. Ivan T. Lazarević, **Ivan Jakovljević**, Andrija Ćirić, Ratimir Jelić, Milena Jelikić-Stankov, Predrag Đurđević " Computer modeling of human blood plasma" *XLIX Savetovanje srpskog hemijskog društva, 13-14 Maj 2011, Kragujevac, Knjiga izvoda radova, strana 17.*

В. Приказ радова

1. Приказ докторске дисертације

У оквиру ове дисертације, испитивана је способност флуорохинолона (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, ломефлоксацин, флероксацин и ципрофлоксацин) за мобилизацију испитиваних метала (Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+} , Y^{3+} и Gd^{3+}) у крвној плазми. Ово испитивање вршено је коришћењем РМІ индекса који се дефинише као однос укупне концентрације LMMM у присуству лека и укупне концентрације LMMM у нормалној крвној плазми . У циљу израчунавања РМІ индекса, испитиване су киселинско-базне и равнотеже комплексирања Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+} , Y^{3+} и Gd^{3+} јона и флуорохинолона (левофлоксацин, моксифлоксацин, ломефлоксацин, флероксацин, ципрофлоксацин и офлоксацин) (27 система), у 0,15 mol/L NaCl на 310 K. Проучавање комплексирања вршено је потенциометријским, спектрофотометријским, флуориметријским и ESI-MS методама, а биоспецијација ових јона у физиолошким условима у хуманој крвној плазми проучавана је компјутерском симулацијом, програмом HySS²⁰⁰⁹.

Циљ ових испитивања је проучавање утицаја флуорохинолона на биоспецијацију Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+} , Y^{3+} и Gd^{3+} јона у хуманој крвној плазми. На основу мерења комплексирања у испитиваним системима, проучаван је утицај флуорохинолона на биоспецијацију Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+} , Y^{3+} и Gd^{3+} јона коришћењем програма HySS²⁰⁰⁹, након чега је израчунат плазма мобилизациони индекс испитиваних флуорохинолона у присуству метала.

На основу добијених експерименталних резултата и њиховом математичком анализом, дошло се до следећих закључака:

- 1) Константе протоновања флуорохинолона одређене су потенциометријским и спектрофотометријским методама у 0,15 mol/L NaCl средини на 310 K. Израчунате константе протоновања крећу се у опсегу $\log\beta_1 = 7,9-9,27$ и $\log\beta_2 = 13,68-15,58$.
- 2) Комплексирање у системима Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+} , Y^{3+} и Gd^{3+} - флуорохинолон, проучавано је потенциометријским, спектрофотометријским, спектрофлуориметријским и ESI-MS мерењима у 0,15 mol/L NaCl средини на 310 K. Обрадом добијених експерименталних резултата нађено је да се формирају мононуклеарни протоновани, обични и мешовити хидролитички комплекси. Константе стабилности доминантних комплекса двовалентних јона метала опште формуле $[\text{M}(\text{HQ})_2]$ крећу се у опсегу $\log\beta = 23,87-29,89$. Код тровалентних јона метала најдоминантнији су комплекси типа $[\text{M}(\text{HQ})_3]$ са константом стабилности у интервалу $\log\beta = 36,09-44,87$.
- 3) Биоспецијација метала у хуманој крвној плазми вршена је употребом компјутерског програма HySS²⁰⁰⁹. Модел крвне плазме је укључивао 9 јона метала и 43 лиганда и садржавао укупно 6541 комплекса. Константе стабилности комплекса узете су из литературних података где мерења нису вршена, а у случају да се одговарајуће вредности нису могле наћи у базама, коришћени су литературни извори. За добијање поузданих резултата узете су вредности константи стабилности које су блиске онима у физиолошким условима ($T=310$ K и $I=0,15$ mol/L NaCl). Ради проучавања утицаја флуорохинолона на Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+} , Y^{3+} и Gd^{3+} - јоне, у модел хумане крвне плазме унети су комплекси израчунати програмом Hyperquad²⁰⁰⁶.

4) Проучавањем биоспецијације Cu^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Al^{3+} , Y^{3+} и Gd^{3+} -јона компјутерском симулацијом у присуству флуорохинолона нађени су доминантни комплекси испитиваних метала у крвној плазми.

5) На основу добијених резултата дошло се до закључка да је утицај флуорохинолона на биоспецијацију микрометала дозно и рН зависан. РМІ индекси мобилизације бакра прате следећи редослед флуорохинолона: ципрофлоксацин > моксифлоксацин > левофлоксацин > офлоксацин, док мобилизација цинка иде по низу: офлоксацин > левофлоксацин > ципрофлоксацин > моксифлоксацин. У случају мобилизације никла, флуорохинолонима имају следећи редослед: левофлоксацин > ципрофлоксацин > офлоксацин > моксифлоксацин. Мобилизација алуминијума флуорохинолонима на основу израчунатих РМІ индекса, показује да највећи индекс има левофлоксацин, а остали прате низ: левофлоксацин >> моксифлоксацин > лемефлоксацин > флероксацин > ципрофлоксацин > офлоксацин. Мобилизација итријума флуорохинолонима прати редослед: ципрофлоксацин > моксифлоксацин > левофлоксацин > лемефлоксацин, док мобилизација гадолинијума има следећи низ флуорохинолона: моксифлоксацин > ципрофлоксацин > левофлоксацин > офлоксацин.

6) Добијени комплекси су значајно стабилни али недовољно да би у ниским концентрацијама извршили извлачење јона метала из њихових протеинских комплекса или променили физиолошку биоспецијацију. Међутим, левофлоксацин чак и при нижим концентрацијама од унетих утиче на мобилизацију алуминијума, док на остале јоне метала не утиче битно. Међутим, при концентрацијама већим од 0,1 mmol/L долази до јасног испољавања утицаја ових лиганата на биоспецијацију што се може видети из њихових израчунатих РМІ дијаграма. Како у физиолошким условима, препоручене дозе флуорохинолона у плазми не прелазе 0,04 mmol/L, њихов утицај на биоспецијацију испитиваних метала је занемарљив. То је повољна околност јер указује да су ове супстанце безбедне, у погледу метал-лиганд интеракција, за хуману употребу.

2. Приказ научних радова

2.1. Приказ научних радова из категорије M22

Рад 2.1.1. Проучавана је специјација Cu^{2+} , Ni^{2+} и Zn^{2+} јона у присуству флуорохинолона (FQs) моксифлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина у хуманој крвној плазми при физиолошким условима компјутерском симулацијом. Специјација је рачуната програмом Hyss2009, користећи надограђени модел хумане крвне плазме са преко 6000 комплекса. Идентитет и стабилност метал-FQ комплекса су одређени потенциометријски (310 K, 0,15 mol/L NaCl), спектрофотометријски, флуориметријски, ESI-MS и $^1\text{H-NMR}$ мерењима. У случају јона бакра, концентрација главних комплекса са молекулама мале масе се незнатно мења са свим флуорохинолонима. Флуорохинолони показују много већи утицај на Ni^{2+} и Zn^{2+} - комплексе: $(\text{Ni}(\text{His})_2)$ и $\text{Zn}(\text{Cys})\text{Cit}$. Левофлоксацин поседује највећи утицај на фракцију никал-комплекса, $(\text{Ni}(\text{His})_2)$, чак при концентрацији 3×10^{-5} mol/L. Исти ефекат је примећен и код главних комплекса цинка, $\text{Zn}(\text{Cys})\text{Cit}$. Израчунати плазма мобилизациони индекси указују на то да ципрофлоксацин поседује највећи мобилизациони капацитет према јону бакра, док је левофлоксацин најутицајнији на никал и цинк јоне. Добијени резултати указују да су проучавани лекови безбедни у погледу мобилизације есенцијалних метала при физиолошким условима. Ефекат флуорохинолона се објашњава равнотежним компетитивним реакцијама између флуорохинолона и јона метала.

Рад 2.1.2. Равнотеже комплексирања Al^{3+} , Gd^{3+} и Y^{3+} -јона са флуорохинолонима моксифлоксацином, офлоксацином, флероксацином, ломефлоксацином, левофлоксацином и ципрофлоксацином проучаване су у воденим растворима потенциометријским и спектроскопским методама. Идентитет и стабилност метал-флуорохинолон комплекса су одређени из података потенциометријских титрација (310 K, $\mu = 0.15$ M NaCl, pH опсег = 2 -11, $C_L/C_M = 1 : 1$ до $3 : 1$, $C_M = 1.0$ mM) применом програма Nurequad2006. Главне врсте које се формирају у раствору могу се формулисати као $\text{M}_p\text{H}_q\text{L}_r$ ($p = 1$, $q = -2$ до 2 , $r = 1-3$, L = анјон флуорохинолона). Стабилност комплекса углавном зависи од особина металног јона (јонизациони потенцијал, јонски радијус) стварајући делимично јонски

карактер координационе везе. Комплекси су такође окарактерисани спектроскопским мерењима: флуориметрија NMR, ESI-MSI. Флуориметријски подаци су обрађени програмом HypSpec2014 указујући на формирање ML_r ($r = 1-3$) комплекса са кумулативном условном константом нешто нижом од термодинамичке. NMR и ESI-MSI подаци прате потенциометријски одређену специјацију. Израчунати плазма мобилизациони индекс прати следећи ред: левофлоксацин > моксифлоксацин > ципрофлоксацин при концентрацији лиганда вишој или једнакој 10^{-4} M.

Рад 2.1.3. Раствор $AlCl_3$ анализиран је у концентрационом опсегу 0,03-5,0 mmol/L и pH интервалу од 3,5 до 6,0 користећи електроспреј-масену спектрометрију. Масени спектри су упоређени са спектрима добијених магнетном резонанцом са ^{27}Al и потенциометријом. Хидролитички комплекси алуминијума који су присутни у раствору имају наелектрисање углавном +1 са n бројем везаних молекула воде ($n=1-3$). Анализом спектра полимерних комплекса са +2 и +3 наелектрисањем (при већој концентрацији Al и при вишој pH) утврдило се присуство хлоридног јона. Уопштено, масени спектри у великој мери зависе од инструменталних параметара као што су проток растварача, температура јонизационог извора, капиларни и напон на конусу. Стога је приступљено фином подешавању параметара инструмента. Напон на конусу узорка није прелазео 50 V како би се добило најбоље слагање са потенциометријским, NMR и масеним резултатима.

Рад 2.1.4. Нови хексадентатни комплекс хрома $Na[Cr(1,3-pd3ap)] \cdot 3H_2O$ који садржи асиметрични лиганд EDTA-типа, 1,3-propanediamine-N,N,N'-triacetate-N'-3-пропионатни јон (1,3-pd3ap), је синтетисан, хроматографски одвојен и окарактерисан. Само је један [trans(O_5)] од два могућа геометријска изомера изолован. У овом изомеру два петочлана глицинато прстена (R прстен) заузимају транс-аксијалну локацију, док један глицинато прстен и један β -аланинато прстен леже у екваторијалној равни са два диаминска азота (G прстен). Ови резултати потврђују резултате добијене помоћу DFT теорије, IR и UV-Vis спектроскопске анализе. Спектрални подаци и распоред електронских прелаза је дискутован у поређењу са познатим комплексима хрома и лиганда EDTA-типа познате конфигурације. Стехиометрија и стабилност формираних комплекса између хрома и испитиваног лиганда је одређена потенциометријски на 25 C у 0,1 M NaCl јонској

средини. Постојање $\text{Cr}(\text{H}_n\text{L})$, $n = 0, 1, 2$ и 3 , комплекса је утврђено. Формирање $\text{Cr}(\text{OH})\text{L}$ комплекса је нађено при вишим рН вредностима. Израђен је и дистрибуциони дијаграм насталог комплекса.

Рад 2.1.5. Проучаване су интеракције између водених раствора тигецилина и хуманог серума албумина при физиолошким условима методама флуориметрије, спектрофотометрије и молекуларног докинга. Резултати спектрофотометријских и флуорометријских мерења показују да флуоресцентно гашење албумина је резултат формирања комплекса тигецилина са албумином. Константа везивања (K_a), места везивања (n) и термодинамички параметри (ΔH , ΔS и ΔG) су израчунати. Термодинамички параметри су открили да је процес везивања спонтан и хидрофобне интеракције биле су главна сила која стабилизује комплекс. Растојање r између донатора (албумина) и акцептор (ТГЦ) молекула је одређено према Фо'рстеровој теорији не-радијацијске енергије трансфера. Осим тога, испитиван је утицај неких металних јона (Ca^{2+} , Cu^{2+} и Fe^{3+}) на константе везивања између тигецилина и албумина. На крају, везивање тигецилина са албумином моделовано је методом молекуларног докинга.

Рад 2.1.6. Формирање инклузионог комплекса левофлоксацина и β -циклодекстрина проучавано је флуориметријски у пуферованом раствору рН=7,4 на 298 К. Експериментални подаци указују на постојање 1:1 инклузионог комплекса левофлоксацина са β -циклодекстрином. Константа асоцијације β -CD инклузионог комплекса је добијена Бенеси-Хилдебрандовом једначином. Формирање инклузионог комплекса потврђено је и IR и ^1H NMR техникама. Равнотеже комплексирања Gd(III)-јона и левофлоксацина су проучаване у воденом раствору у присуству и одсуству β -циклодекстрина. Стехиометрија и константе стабилности формираног комплекса су приказане као и дистрибуција различитих комплекса у функцији од рН. Испитан је и утицај β -циклодекстрина на константу дисоцијације левофлоксацина и константу стабилности Gd-левофлоксацин комплекса. Након тога, процењен је утицај левофлоксацина на специјацију гадолинијум јона у хуманој крвној плазми компјутерском симулацијом.

Рад 2.1.7. Реакције хидролизе воденог раствора YCl_3 проучаване су потенциометријским титрацијама на 310 К у рН интервалу 3-9 и при укупној концентрацији Y^{3+} -јона од 0.5 до 10 mmol/L. Експериментални подаци одбрађени

су помоћу програма Hyperquad2006, који указује на формирање следећих хидролитичких комплекса ($\log \beta_{p,q}$ је дефинисана као $\beta_{p,q} = M_p(OH)_q[H]^q/[M]^p$): $Y(OH)^{2+}$ (-7,71(2)); $Y(OH)_2^+$ (-16,42(2)); $Y(OH)_3$ (-26,01(3)); $Y_2(OH)_2^{4+}$ (-14,23(4)); $Y_3(OH)_5^{2+}$ (-34,20(4)); $Y_4(OH)_6^{2+}$ (-37,10(5)). Хидролиза Y^{3+} -јона проучавана је и ESI-MS техником у рН интервалу 2,63-7,10. Утицај напона на конусу доста утиче на фрагментацију и није занемарљив тако да је напон подешен на 70 V за катјонски а 100 V за анјонски спектар. Катјонски и анјонски ESI-MS спектри раствора итријума указују на присуство различитих мономерних и полимерних хидролитичких комплекса. Хлоридни јон се показао као веома јак конкурент хидроксилних јона у осмо-језгарним комплексима. Проучаване су и реакције таложења са NaOH или уреом, где су талози окарактерисани потенциометријском техником, елементалном и термалном анализом (TG-DSC), инфрацрвеном спектроскопијом, X-гау дифракцијом и SEM техником. Хидротермална синтеза талоба у аутоклаву на 420 K и P=10 bar са NaOH као таложним средством резултирала је кристалном талогу у форми хексагоналних иглица (P6/m група). На атмосферском притиску ствара се само аморфни талог са оба таложна реагенса. Производ растворљивости талоба, $K_{so}^* [Y(OH)_3]$, одређен је из потенциометријских података и износи $\log K_{so}^* = -22.85(4)$. Талог добијен са NaOH има састав $Y(OH)_3 \times 2H_2O$, док аморфни талог има састав $Y_2(OH)_2(CO_3)_2 \times 3H_2O$.

Рад 2.1.8. Специјација Al^{3+} , Gd^{3+} и Y^{3+} јона у хуманој крвној плазми проучавана је компјутерском симулацијом користећи програм HySS2009. Литературни модел крвне плазме је надограђен и садржи 9 јона метала, 43 ллиганда и преко 6100 комплекса. Овом моделу додате су константе стабилности јона испитиваних метала и лиганда крвне плазме. Специјација молекула мале масе везаних за алуминијум зависи од изабраног равнотежног модела метал-фосфат и метал-цитрат система. Компјутерском симулацијом специјација молекула мале масе и алуминијума доминантне врсте су: $AlPO_4Cit$ (40.7%), $AlPO_4CitOH$ (22.9%), $AlCitOH$ (19.2%) и $AlPO_4(OH)$ (12.7%) (% укупног [Al]); за Gd^{3+} јон: $GdAspCit$ (30%) и $GdCit(OH)_2$ (20%) (% укупног [Gd]) и за Y^{3+} јон: $YCit$ (48%), $Y(CO_3)_2$ (32%) и $Y(CO_3)$ (11%) (% укупног [Y]). Цитрат показује главни везујући лиганд за све јоне метал, док су диминантне врсте, тернарни комплекси.

2.2. Приказ радова из категорије (M23)

Рад 2.2.1. Испитивана је расподела могућих изомера и таутомера два облика таутомерних антрахинона-тиосемикарбазона са израженим цитотоксичним потенцијалом коришћењем 2D NMR и DFT техника. Конформациона анализа Е и З изомера оба тиосемикарбазона изведена је да се пронађе најстабилнија конформација за сваки молекул. Утврђено је да се добија супериорна стабилност Е-изомера од десетчланске интрамолекуларне водоничне везе између тиосемикарбазона N2H и карбонилне групе антрахинона. Ова водонична веза је јача од оне између тиосемикарбазона N2H и кисеоникаестра, захваљујући великом делимичном негативном наелектрисању на кисеонику антрахинона.

Г. Цитираност

Према бази Science Citation Index 5 радова др Ивана Јаковљевића цитирани су 20 пута у међународним часописима (не рачунајући аутоцитате, извор ISI Web of Knowledge).

Списак цитата:

Рад 2.1.1. Ratomir Jelić, Marina Tomović, Stefan Stojanović, Ljubinka Joksović, **Ivan Jakovljević**, Predrag Đurđević, Study of inclusion complex of β -cyclodextrin and levofloxacin and its effect on the solution equilibria between gadolinium(III) ion and levofloxacin, *MonatshChem*, 146 (2015), 1621-1630.

Цитиран је у:

1. Le-Deygen, I (Le-Deygen, Irina M.); Skuredina, A (Skuredina, Anna A.); Uporov, IV (Uporov, Igor V.); Kudryashova, EV (Kudryashova, Elena V.) Thermodynamics and molecular insight in guest-host complexes of fluoroquinolones with beta-cyclodextrin derivatives, as revealed by ATR-FTIR spectroscopy and molecular modeling experiments. ANALYTICAL AND BIOANALYTICAL CHEMISTRY Volume: 409 Issue: 27 Pages: 6451-6462 DOI: 10.1007/s00216-017-0590-5
2. Le-Deygen, IM (Le-Deygen, I. M.); Skuredina, AA (Skuredina, A. A.); Kudryashova, EV (Kudryashova, E. V.) Title: Drug delivery systems for fluoroquinolones: New prospects in tuberculosis treatment Source: RUSSIAN JOURNAL OF BIOORGANIC CHEMISTRY Volume: 43 Issue: 5 Pages: 487-501 DOI: 10.1134/S1068162017050077
3. Bicer, E (Bicer, Ender); Nuertayi, P (Nuertayi, Parouke) Title: Voltammetric, Spectroscopic and Thermal Investigations of the Interaction of Levofloxacin

with Cysteine at Physiological pH Source: RUSSIAN JOURNAL OF ELECTROCHEMISTRY Volume: 53 Issue: 5 Pages: 469-478 DOI: 10.1134/S1023193517050044

4. DeBord, MA (DeBord, Michael A.); Southerland, MR (Southerland, Marie R.); Wagers, PO (Wagers, Patrick O.); Tiemann, KM (Tiemann, Kristin M.); Robishaw, NK (Robishaw, Nikki K.); Whiddon, KT (Whiddon, Kyle T.); Konopka, MC (Konopka, Michael C.); Tessier, CA (Tessier, Claire A.); Shriver, LP (Shriver, Leah P.); Paruchuri, S (Paruchuri, Sailaja); Hunstad, DA (Hunstad, David A.); Panzner, MJ (Panzner, Matthew J.); Youngs, WJ (Youngs, Wiley J.) Title: Synthesis, characterization, in vitro SAR and in vivo evaluation of N, N' bisnaphthylmethyl 2-alkyl substituted imidazolium salts against NSCLC Source: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS Volume: 27 Issue: 4 Pages: 764-775 DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.01.035
5. Le-Deygen, I.M.; Skuredina, A.A.; Kudryashova, E.V. Title: Fluoroquinolones Drug Delivery Systmes: New Perspective in Tuberculosis Treatment Source: Russian Journal of Bioorganic Chemistry Volume: 43 Issue: 5 Pages: 464-480 DOI: 10.7868/S0132342317050086

Рад 2.1.2. Ivan Jakovljević, Đorđe Petrović, Ljubinka Joksović, Ivan Lazarević, Milena Jelikić-Stankov, Predrag Đurđević, Complex formation equilibria between aluminum(III), gadolinium(III) and yttrium(III) ions and some fluoroquinolone ligands. Potentiometric and spectroscopic study, Journal of Coordination Chemistry, 68 (2015), 4272-4295.

Цитиран је у:

1. Ballistreri, FP (Ballistreri, Francesco P.); Brancatelli, G (Brancatelli, Giovanna); Demitri, N (Demitri, Nicola); Geremia, S (Geremia, Silvano); Guldi, DM (Guldi, Dirk M.); Melchionna, M (Melchionna, Michele); Pappalardo, A (Pappalardo, Andrea); Prato, M (Prato, Maurizio); Tomaselli, GA (Tomaselli, Gaetano A.); Sfrassetto, GT (Sfrassetto, Giuseppe Trusso) Title: Recognition of C-60 by tetra- and tri-quinoxaline cavitands Source: SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY Volume: 28 Issue: 5-6 Special Issue: SI Pages: 601-607 DOI: 10.1080/10610278.2016.1150594

Рад 2.1.3 Predrag Đurđević, Ivan Jakovljević, Ljubinka Joksović, Nevena Ivanović, Milena Jelikić-Stankov, The Effect of Some Fluoroquinolone Family Members on Biospeciation of Copper(II), Nickel(II) and Zinc(II) Ions in Human Plasma, Molecules, 19 (2014), 12194-12223.

Цитиран је у:

1. Rusu, A (Rusu, Aura); Hancu, G (Hancu, Gabriel); Toth, G (Toth, Gergo); Vancea, S (Vancea, Szende); Toma, F (Toma, Felicia); Mare, AD (Mare, Anca Delia); Man, A (Man, Adrian); Nitulescu, GM (Nitulescu, George)

Mihai); Uivarosi, V (Uivarosi, Valentina) Title: New silver complexes with levofloxacin: Synthesis, characterization and microbiological studies Source: JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE Volume: 1123 Pages: 384-393 DOI: 10.1016/j.molstruc.2016.07.035

2. Bretti, C (Bretti, Clemente); Cigala, RM (Cigala, Rosalia Maria); De Stefano, C (De Stefano, Concetta); Lando, G (Lando, Gabriele); Sammartano, S (Sammartano, Silvio) Title: Understanding the bioavailability and sequestration of different metal cations in the presence of a biodegradable chelant S,S-EDDS in biological fluids and natural waters Source: CHEMOSPHERE Volume: 150 Pages: 341-356 DOI: 10.1016/j.chemosphere.2016.02.023
3. Spiewak, K (spiewak, K.); Brindell, M (Brindell, M.) Title: Impact of low- and high-molecular-mass components of human serum on NAMI-A binding to transferrin Source: JOURNAL OF BIOLOGICAL INORGANIC CHEMISTRY Volume: 20 Issue: 4 Pages: 695-703 DOI: 10.1007/s00775-015-1255-5
4. Turel, I (Turel, Iztok) Title: Special Issue: Practical Applications of Metal Complexes Source: MOLECULES Volume: 20 Issue: 5 Pages: 7951-7956 DOI: 10.3390/molecules20057951
5. Fazary, A.E., Bani-Fwaz, M.Z., Fawy, K.F., Abd-Rabboh, H.S.M. Levaquin drug complexing property towards platinum and palladium metal ions: Thermodynamic studies in aqueous solutions (2018) Journal of Molecular Liquids, 253, pp. 178-187. DOI: 10.1016/j.molliq.2018.01.036

Рад 2.1.4. Ivan Jakovljević, Đorđe Petrović, Ljubinka Joksović, Ivan Lazarević and Predrag Đurđević, Computer Simulation of Speciation of Trivalent Aluminum, Gadolinium and Yttrium Ions in Human Blood Plasma, Acta Chimica Slovenica, 6 (2013), 861-869.

Цитиран је у :

1. Bretti, C (Bretti, Clemente); Cigala, RM (Cigala, Rosalia Maria); De Stefano, C (De Stefano, Concetta); Lando, G (Lando, Gabriele); Sammartano, S (Sammartano, Silvio) Title: Thermodynamic solution properties of a biodegradable chelant (MGDA) and its interaction with the major constituents of natural fluids Source: FLUID PHASE EQUILIBRIA Volume: 434 Pages: 63-73 DOI: 10.1016/j.fluid.2016.11.027
2. Tweedle, MF (Tweedle, Michael F.) Title: Gadolinium deposition: Is it chelated or dissociated gadolinium? How can we tell? Source: MAGNETIC RESONANCE IMAGING Volume: 34 Issue: 10 Pages: 1377-1382 DOI: 10.1016/j.mri.2016.09.003

Рад 2.1.5. Mirjana Cvijović, Vesna Kilibarda, Milena Jelikić-Stankov, Ivan Lazarević, Ivan Jakovljević, Ljubinka Joksović, Predrag Đurđević, ESI-MS study of speciation in hydrolyzed aluminum chloride solutions, Journal of the Brazilian Chemical Society, 23 (2012), 1087-1097

Цитиран је у :

1. Casas, JS (Casas, Jose S.); Castano, MV (Victoria Castano, M.); Couce, MD (Couce, Maria D.); Sanchez, A (Sanchez, Agustin); Sordo, J (Sordo, Jose); Torres, MD (Dolores Torres, M.); Lopez, EMV (Vazquez Lopez, Ezequiel M.) Title: New diorganolead(IV) sulfanylpropenoates: Synthesis, characterization and analysis of their evolution in DMSO solution Source: JOURNAL OF ORGANOMETALLIC CHEMISTRY Volume: 789-790 Pages: 29-39 DOI: 10.1016/j.jorgchem.2015.04.036
2. He, MF (He, Meng-Fu); Fu, HQ (Fu, Hong-Quan); Su, BF (Su, Ben-Fang); Yang, HQ (Yang, Hua-Qing); Tang, JQ (Tang, Jin-Qiang); Hu, CW (Hu, Chang-Wei) Title: Theoretical Insight into the Coordination of Cyclic beta-D-Glucose to $[Al(OH)(aq)](2+)$ and $[Al(OH)(2)(aq)](1+)$ Ions Source: JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY B Volume: 118 Issue: 48 Pages: 13890-13902 DOI: 10.1021/jp5060099
3. Bogatko, S (Bogatko, Stuart); Cauet, E (Cauet, Emilie); Geerlings, P (Geerlings, Paul) Title: Improved DFT-Based Interpretation of ESI-MS of Aqueous Metal Cations Source: JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY FOR MASS SPECTROMETRY Volume: 24 Issue: 6 Pages: 926-931 DOI: 10.1007/s13361-013-0617-x
4. Balmaev, B.G., Tuzhilin, A.S., Kirov, S.S., Shebalkova, A.Yu. Mathematical modelling and optimization of aluminium hydroxychloride obtaining process (2017) Tsvetnye Metally, (3), pp. 57-62. Cited 1 time. DOI: 10.17580/tsm.2017.03.09
5. Batygina, M.V., Dobrynkin, N.M., Noskov, A.S. Synthesis of nano-sized boehmite by hydrolysis of aluminum chloride hexahydrate under hydrothermal conditions (2017) Tsvetnye Metally, (2), pp. 51-55. DOI: 10.17580/tsm.2017.02.08
6. Leiviskä, T., Rämö, J., Lanzani, G., Huhtakangas, S., Laasonen, K., Pehkonen, S.O. Quasi-quantitative determination of elemental relationships and surface properties in aqueous aluminium-silicon systems (2014) Journal of Water Process Engineering, 1, pp. 54-63. DOI: 10.1016/j.jwpe.2014.03.005
7. Kuroki, S., Kameda, T., Yasunaga, H. Applications of nuclear shielding (2014) Nuclear Magnetic Resonance, 43, pp. 81-158. DOI: 10.1039/9781849738125-00081

Д. Мишљење и предлог Комисије

Научни допринос др Ивана Јаковљевића је значајан са хемијског и медицинског становишта. Применљивост резултата се огледа кроз допринос у анализи биоспецијације јона метала у крвној плазми у присуству антибиотика флуорохинолонског типа. На основу тако утврђене специјације могуће је разматрати утицај хинолона на биоспецијацију јона микрометала као и на њихову (токсичну) кинетику у хуманом организму. Ово је од нарочитог значаја при паралелној терапији хинолонским антибиотцима и једињењима на бази метала (антациди) и терапеутским средствима која садрже јоне метала (парентерални нутрициенси, радиофармацеутици, контраст реагенси итд).

Др Иван Јаковљевић је до сада објавио два поглавља у монографијама међународног значаја (М14), девет научних радова у познатим часописима међународног значаја, осам радова из категорије М22, један рад из категорије М23, два саопштења на међународним (М34) и два на националним научним конференцијама штампана у изводу (М64) као и два саопштења на националним научним конференцијама штампана у целини (М63). Укупна вредност коефицијента М за до сада постигнуте резултате износи 60,4.

Имајући у виду целокупне научне резултате др Ивана Јаковљевића, његову научну компетентност за избор у звање научни сарадник карактеришу следеће вредности индикатора:

Ознака групе	Укупан број радова	Вредност индикатора	Укупна вредност
М14	2	4	8
М21	0	8	0
М22	8	5	40
М23	1	3	3
М34	2	0,5	1
М51	0	2	0
М63	2	1	2
М64	2	0,2	0,4
М71	1	6	6
Укупна вредност коефицијента М			60,4

КРИТЕРИЈУМИ ЗА ИЗБОР У НАУЧНО ЗВАЊЕ НАУЧНИ САРАДНИК

Потребан услов	Остварено
Укупно: 16	Укупно: 60,4
$M_{10}+M_{20}+M_{31}+M_{32}+M_{33}+M_{41}+M_{42} \geq 10$	$M_{10}+M_{20}+M_{31}+M_{32}+M_{33}+M_{41}+M_{42} = 43$
$M_{11}+M_{12}+M_{21}+M_{22}+M_{23}+M_{24} \geq 5$	$M_{11}+M_{12}+M_{21}+M_{22}+M_{23}+M_{24} = 43$

На основу свега изложеног може се донети следећи:

Ђ. Закључак

На основу анализе приложене документације, може се закључити да је др Иван Јаковљевић својим досадашњим научноистраживачким радом дао значајан оригинални научни допринос у области аналитичке хемије. Применљивост резултата се огледа кроз допринос у анализи биоспецијације јона метала у крвној плазми у присуству различитих лиганата (антибиотика-флуорохинолонског типа, флавоноида и новосинтетисаних производа). На основу тако утврђене специјације могућно је разматрати утицај нових лекова на биоспецијацију јона микрометала као и на њихову (токсичну) кинетику у хуманом организму. Одбранио је докторску дисертацију из области аналитичке хемије и до сада је објавио два поглавља у монографијама међународног значаја (M14), девет научних радова у познатим часописима међународног значаја, осам радова из категорије M22, један рад из категорије M23, два саопштења на међународним (M34) и два на националним научним конференцијама штампана у изводу (M64) као и два саопштења на националним научним конференцијама штампана у целини (M63).

Имајући у виду целокупне научне резултате др Ивана Јаковљевића, његову научну компетентност за избор у звање **научни сарадник** карактерише укупна вредност коефицијента **М** од **60,4** поена. Показао је смисао и способност за самостално бављење научно-истраживачким радом у области аналитичке хемије. Поред тога, др Иван Јаковљевић је показао смисао да стечено знање са успехом преноси на студенте и млађе колеге. На основу претходно изнетих чињеница, а у складу са са **Законом о научно-истраживачкој делатности** („Службени гласник РС”, бр. 110/05 и 50/06-исправка), може се закључити да је др Иван Јаковљевић, испунио све услове за избор у звање *научни сарадник*.

Сходно томе, Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу да прихвати предлог за избор кандидата др Ивана Јаковљевића у научно звање *научни сарадник* и упути га надлежној комисији Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије.

У Крагујевцу
12.02.2018. год.

К о м и с и ј а



-
1. **Др Јубинка Јоксовић**, доцент
Природно-математички факултет, Крагујевац
Ужа научна област: Аналитичка хемија



-
2. **Др Милена Јеликић-Станков**, редовни професор
Фармацеутски факултет, Београд
Ужа научна област: Аналитичка хемија у фармацији



-
3. **Др Ратомир Јелић**, редовни професор
Факултет медицинских наука, Крагујевац
Ужа научна област: Неорганска хемија