

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ	
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ	
ПРИМЉЕНО: 18. 05. 2020	
Opr. řd.	Б
03	170/8
-	-

Испитују се
Држиш

**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 26. фебруара 2020. године (број одлуке: 120/XVI-2) и на седници Већа за природно-математичке науке одржаној 11. марта 2020. године (број одлуке: IV-01-206/8), именовани смо као чланови Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата **Соње Ж. Ђурић** за израду докторске дисертације под насловом: **“Синтеза, карактеризација и антимикробна активност полинуклеарних комплекса сребра(I) са ароматичним азот-донорским лигандима”**.

На основу приложених података достављамо следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Медицинска неорганска хемија је област бионарханске хемије, која се веома брзо развија након Розенберговог (B. Rosenberg) открића антитуморске активности цисплатине (*cis*-[PtCl₂(NH₃)₂]), 1964. године. Један од кључних аспекта изучавања у оквиру медицинске неорганске хемије подразумева примену комплекса метала, самих или у комбинацији са неким органским једињењима, у медицини како у лечењу, тако и при дијагнози различитих болести. Поред примене у медицини као антитуморских агенаса, комплекси појединих прелазних метала се испитују као потенцијални агенси за лечење бактеријских, гљивичних, вирусних и паразитских инфекција. Поред тога, неки комплекси прелазних метала се испитују као потенцијални агенси за лечење кардиоваскуларних и инфламаторних болести, дијабетеса, артритиса и неуролошких оболења. Комплекси сребра(I) су веома заступљени у области синтезе нових комплекса који се испитују као потенцијални терапеутски агенси. Тако се полинуклеарни комплекс сребра(I) са сулфадиазином већ примењује у медицини као антибактеријски агенс за лечење бактеријских инфекција у случају тежих опекотина.

Имајући у виду наведене чињенице, у оквиру предложене теме за докторску дисертацију предвиђена је синтеза различитих комплекса сребра(I) са ароматичним хетероцикличним једињењима која садрже азот у прстену. Очекивани резултати у оквиру ове дисертације могу бити од значаја за синтезу нових комплекса сребра(I) као терапеутских агенаса, који би се потенцијално примењивали за лечење мултирезистентних бактеријских инфекција и различитих врста тумора.

Веза са досадашњим истраживањима

Соња Ж. Ђурић је члан истраживачке групе за Неорганску хемију у оквиру Института за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу, која се већ дужи низ година бави синтезом, карактеризацијом и испитивањем биолошке активности комплекса злата(III), сребра(I), бакра(II), паладијума(II) и платине(II) са пептидима и различitim хетероцикличним једињењима која садрже азот у прстену. Истраживања у оквиру ове дисертације су саставни део истраживања које финансира Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије. Резултати постигнути у току израде ове докторске дисертације биће од значаја за даљи развој медицинске неорганске хемије.

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 комплекса сребра(I) са различитим ароматичним хетероцикличним лигандима који садрже азот у прстену (1,5-нафтиридин, 1,10-фенантролин, 5,6-епокси-5,6-дихидро-1,10-фенантролин, 1,2-bis(4-пиридил)етан и 1,2-bis(4-пиридил)етен). Различите AgX соли ($X = \text{NO}_3^-$, CF_3SO_3^- и CF_3COO^-) користиће се за синтезу комплекса сребра(I) у циљу испитивања утицаја контра-анјона на структуру и биолошку активност комплекса.
- Синтетисани комплекси сребра(I) биће окарактерисани применом различитих спектроскопских (^1H и ^{13}C NMR, IR и UV-Vis) и кристалографских метода (дифракција X-зрака са кристала).

- Применом UV-Vis и NMR спектроскопије испитиваће се стабилност синтетисаних комплекса у раствору.
- Комплекси ће бити испитивани као потенцијални антимикробни агенси према различитим сојевима бактерија и гљива, који могу узроковати инфекције коже, меких ткива и рана, као и респираторне и нозокомијалне (интрахоспиталне) инфекције.
- Антитуморска активност синтетисаних комплекса биће одређена на основу *in vitro* испитивања цитотоксичности на различитим ћелијским линијама тумора. У циљу одређивања терапеутског потенцијала ових комплекса испитиваће се њихова антиплиферативна активност према нормалној ћелијској линији фибробласта плућа.
- Испитиваће се интеракција комплекса са биолошки значајним молекулима, нуклеинским киселинама (ДНК) и протеинима (албумин говеђег серума).
- Испитиваће се ембриотоксичност комплекса сребра(I) *in vivo* на моделу зебрица (*Danio rerio*).

Методе истраживања

- Основне методе истраживања у оквиру ове докторске дисертације обухватају синтезу различитих полинуклеарних комплекса сребра(I) са ароматичним азот-донорским лигандима. За карактеризацију синтетисаних комплекса, користиће се елементална микроанализа, спектроскопске (UV-Vis, NMR и IR) и кристалографске методе. Стабилност синтетисаних комплекса у раствору испитиваће се применом UV-Vis и NMR спектроскопије. Испитиваће се антимикробна и антитуморска активност синтетисаних комплекса сребра(I), а у циљу дефинисања терапеутског потенцијала ових комплекса испитиваће се њихова антиплиферативна активност према нормалној ћелијској линији фибробласта плућа и ембриотоксичност на моделу зебрица (*Danio rerio*). Испитиваће се интеракција комплекса са биолошки значајним молекулима, нуклеинским киселинама (ДНК) и протеинима (албумин говеђег серума).

Оквирни садржај докторске дисертације

У Општем делу докторске дисертације биће приказан значај комплекса различитих метала у медицини са посебним освртом на комплексе сребра(I) и њихову примену за лечење микробних инфекција, као и значај ароматичних хетероцикличних једињења који садрже азот у прстену као лиганада за синтезу биолошки активних комплекса. У Експерименталном делу дисертације биће детаљно описаны поступци за синтезу комплекса и методе за њихову структурну карактеризацију и биолошко испитивање. У делу дисертације који се односи на Дискусију резултата биће детаљно приказани резултати спектроскопске и кристалографске карактеризације синтетисаних комплекса, као и резултати добијени испитивањем њихове биолошке активности (антимикробне и антитуморске) и токсичности, као и испитивањем њихових интеракција са биолошки значајним молекулима, нуклеинским киселинама и протеинима.

3. Образложение 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 Соње Ж. Ђурић, комисија је донела закључак да је предложена тема докторске дисертације “Синтеза, карактеризација и антимикробна активност полинуклеарних комплекса сребра(I) са ароматичним азот-донорским лигандима” резултат оригиналног научног рада кандидата из области медицинске неорганске хемије.

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

Комплексна једињења сребра(I) имају већу антимикробну активност у односу на просте соли сребра(I), јер је у случају комплекса, отпуштање Ag(I) јона у организму, при физиолошким условима, спорије током времена. Избор лиганда у синтези сребро(I) комплекса може допринети бољим физичко-хемијским и биолошким особинама ових комплекса. Ово се може објаснити чињеницом да је Ag(I) јон мека Луисова киселина и боље се координује за донорске атоме, који представљају меке Луисове базе, као што су сумпор и фосфор. Међутим, до сада су синтетисани различити комплекси сребра(I) са ароматичним хетероцикличним једињењима која садрже атом азота у прстену. Нађено је да

су такви комплекси мање стабилни у односу на комплексе овог јона метала са сумпор- и фосфор-донорским лигандима, због чега показују већу биолошку активност услед лакшег отпуштања Ag(I) јона.

У циљу синтезе нових комплекса метала који ће имати већу активност и мању токсичност у односу на агенсе који се примењују у медицини за лечење тумора и мултирезистентних микробних инфекција, у овој дисертацији биће описана синтеза, спектроскопска (NMR, IR, UV-Vis) и кристалографска карактеризација комплекса сребра(I) са ароматичним азот-донорским лигандима. Применом UV-Vis и NMR спектроскопије, испитиваће се стабилност комплекса у раствору. Активност комплекса биће испитана према различитим сојевима бактерија и гљива, као и према различитим ћелијским линијама тумора. У циљу одређивања терапеутског потенцијала комплекса испитиваће се њихова антиплиферативна активност према нормалној ћелијској линији фибробласта плућа и ембриотоксичност *in vivo* на моделу зебрица (*Danio rerio*). Испитиваће се интеракција комплекса са биолошки значајним молекулима, нуклеинским киселинама (ДНК) и протеинима (албумин говеђег серума).

5. Предложени ментор израде докторске дисертације

Институт за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је за ментора ове докторске дисертације предложио др Биљану Ђ. Глишић, доцента Природно-математичког факултета у Крагујевцу.

Образложение: Др Биљана Ђ. Глишић се бави истраживањем из уже научне области Неорганска хемија и до сада има 38 публикованих радова у међународним научним часописима са SCI листе, као и већи број саопштења на међународним и националним научним конференцијама. Предмет њеног истраживања је синтеза и структурна карактеризација комплекса злата(II), сребра(I), бакра(II) и цинка(II) и испитивање њихових антитуморских и антимикробних својстава. На основу наведених чињеница, а имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове дисертације, сматрамо да др Биљана Ђ. Глишић испуњава све услове за ментора ове докторске дисертације.

Научна област дисертације

Предложена докторска дисертација припада ужој научној области Неорганска хемија.

Научна област чланова комисије

Чланови комисије се баве истраживањима из ужих научних области Неорганска хемија и Молекуларна биологија. Ментор ове дисертације, др Биљана Ђ. Глишић је доцент на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Остали чланови комисије, др Милош И. Ђуран (председник комисије), дописни члан САНУ и редовни професор у пензији на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу, др Јасмина Никодиновић-Рунић, научни саветник у Институту за молекуларну генетику и генетичко инжењерство Универзитета у Београду, др Зоран Матовић, редовни професор на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу и др Биљана Петровић, ванредни професор на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу су признати научници у областима истраживања којима се баве и објавили су већи број научних радова у најпознатијим часописима са SCI листе.

6. Кратка биографија кандидата

Соња Ж. Ђурић је рођена 28. марта 1988. године у Косовској Митровици. Основну школу „Јован Цвијић“ и гимназију „Григорије Божовић“, природно-математички смер, завршила је у Зубином Потоку са одличним успехом. На Природно-математички факултет Универзитета у Крагујевцу, група хемија, смер професор хемије, уписала се школске 2007/08. године, где је дипломирала 7. октобра 2011. године, са просечном оценом 8,50. Мастер академске студије на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу, смер професор хемије, уписала је школске 2011/12. године, које је завршила 21. септембра 2012. године са просечном оценом 9,67. Докторске академске студије уписала је школске 2012/13. године на Природно-математичком факултету у Крагујевцу, модул неорганска хемија.

Бави се истраживачким радом у области бионаорганске и медицинске неорганске хемије. Предмет њеног истраживања су синтеза, карактеризација и испитивање антимикробне активности комплекса сребра(I) са ароматичним хетероцикличним једињењима која садрже азот у прстену. До сада је објавила два научна рада у часописима међународног значаја (један рад из категорије M21 и један рад из категорије M22), шест радова саопштених на националним конференцијама и један рад саопштен на међународној научној конференцији.

Од 6. фебруара 2012. у сталном је радном односу на радном месту професора хемије у средњој школи „Григорије Божовић“ у Зубином Потоку.

7. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

На основу података датих у оквиру тачке 6, као и на основу личног познавања кандидата, сматрамо да је Соња Ж. Ђурић у досадашњем раду показала интересовање, способност и самосталност за научно-истраживачки рад. До сада је објавила два научна рада у познатим међународним часописима са импакт фактором, на којима је први аутор.

7.1. Научни радови публиковани у међународним часописима

- 7.1.1. S. Đurić, S. Vojnovic, A. Pavić, M. Mojicevic, H. Wadeohl, N. D. Savić, M. Popsavin, J. Nikodinovic-Runic, M. I. Djuran and B. Đ. Glišić**

New polynuclear 1,5-naphthyridine-silver(I) complexes as potential antimicrobial agents:
The key role of the nature of donor coordinated to the metal center

Journal of Inorganic Biochemistry, **203** (2020) 110872.

DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2019.110872

ISSN: 0162-0134

IF = 3,224 за 2018. годину; 11/45; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear

Категорија: **M21**

- 7.1.2. S. Ž. Đurić, M. Mojicevic, S. Vojnovic, H. Wadeohl, T. P. Andrejević, N. Lj. Stevanović, J. Nikodinovic-Runic, M. I. Djuran and B. Đ. Glišić**

Silver(I) complexes with 1,10-phenanthroline-based ligands: The influence of epoxide function on the complex structure and biological activity

Inorganica Chimica Acta, **502** (2020) 119357.

DOI: 10.1016/j.ica.2019.119357

ISSN: 0020-1693

IF = 2,433 за 2018. годину; 16/45; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear

Категорија: **M22**

7.2. Радови саопштени на научним скуповима

7.2.1. N. S. Drašković, D. M. Gurešić, S. Đurić, D. D. Radanović and M. I. Djuran

Synthesis and spectroscopic characterization of nickel(II) complexes with some diaminopolycarboxylate ligands

51st Meeting of the Serbian Chemical Society and 2nd Conference of Young Chemists of Serbia, Niš, Serbia, June 5-7, 2014, NH P06, p.49

Категорија: **M64**

7.2.2. S. Ž. Đurić, A. Pavic, H. Wadeohl, N. D. Savić, M. Mojićević, S. Vojnovic, B. Đ. Glišić, J. Nikodinovic-Runic and M. I. Djuran

Polynuclear silver(I) complexes with 1,5-naphthyridine as efficient antifungal agents

55th Meeting of the Serbian Chemical Society, Novi Sad, Serbia, June 8-9, 2018, NH 03, p46.

Категорија: **M64**

7.2.3. A. Pavic, S. Ž. Đurić, B. Đ. Glišić, H. Wadeohl, N. D. Savić, M. I. Djuran, M. Mojicevic and J. Nikodinovic-Runic

Improvement of antifungal potential of itraconazole drug after its coordination to silver(I)
International Summer School, Supramolecular chemistry in Medicine and in Technology, Advances and Challenges, Albena (near Varna), Bulgaria, August 30 – September 3, 2018, poster 1.

Категорија: **M34**

7.2.4. T. P. Andrejević, S. Ž. Đurić, J. Nikodinović-Runić and B. Đ. Glišić

Synthesis, structural characterization and antimicrobial activity of silver(I) complexes with aromatic nitrogen-containing heterocycles

Sixth Conference of the Young Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, October 27, 2018, HS03 PE 1, p. 49.

Категорија: **M64**

7.2.5. S. Ž. Đurić, T. P. Andrejević, B. Đ. Glišić and M. I. Đuran

Polynuclear silver(I) complex with 2,2'-biquinoline: synthesis and structural properties
Sixth Conference of the Young Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, October 27, 2018,
HS07 PE 5, p. 53.

Категорија: **M64**

7.2.6. S. Ž. Đurić, M. Mojićević, S. Vojnović, T. P. Andrejević, H. Wadeohl, N. Lj. Stevanović, J. Nikodinović-Runić, M. I. Djuran and B. Đ. Glišić

Structural analysis and antimicrobial activity of silver(I) complexes with 1,10-phenanthroline based ligands

56th Meeting of the Serbian Chemical Society, Niš, Serbia, June 7-8, 2019, NH P9, p56.

Категорија: **M64**

7.2.7. T. P. Andrejević, S. Ž. Đurić, N. Lj. Stevanović and B. Đ. Glišić

DNA and BSA binding study of polynuclear silver(I) complexes with 1,2-bis(4-pyridyl)ethane/ethene

Seventh Conference of the Young Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, November 2, 2019, MC PP 02, p. 116.

Категорија: **M64**

ЗАКЉУЧАК

Соња Ж. Ђурић има звање мастер хемичар, професор хемије. Школске 2012/13. године уписала је докторске студије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу на студијској групи хемија и до сада је са успехом положила све програмом предвиђене испите са просечном оценом 10. Активно ради на експерименталној изради докторске дисертације и до сада је објавила два научна рада у часописима са SCI листе у којима је први аутор и који се директно односе на истраживања предложена у оквиру теме за докторску дисертацију (један рад из категорије **M21** и један рад из категорије **M22**). На основу наведених чињеница, комисија је закључила да је предложена тема за докторску дисертацију под насловом:

“Синтеза, карактеризација и антимикробна активност полинуклеарних комплекса сребра(I) са ароматичним азот-донорским лигандима”

научно интересантна и да ће реализација истраживања у оквиру ове теме представљати значајан допринос у области медицинске неорганске хемије. Такође, комисија сматра да **Сонja Ж. Ђурић** испуњава све услове за пријаву теме за израду докторске дисертације и да ће са успехом реализовати сва предложена истраживања у оквиру наведене теме. За ментора докторске дисертације предлаже се др Биљана Ђ. Глишић, доцент Природно-математичког факултета у Крагујевцу.

У Крагујевцу,

16. март 2020. године

ЧЛНОВИ КОМИСИЈЕ

Биљана Глишић

др Биљана Ђ. Глишић, доцент – **ментор**

Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу

Ујса научна област: Неорганска хемија

Милош Ђуран
др Милош И. Ђуран, редовни професор у пензији и дописни члан САНУ – **председник комисије**

Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу

Ујса научна област: Неорганска хемија

Јасмина Никодиновић-Рунић
др Јасмина Никодиновић-Рунић, научни саветник – **члан комисије**
Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство,
Универзитет у Београду

Ујса научна област: Молекуларна биологија

Зоран Матовић
др Зоран Д. Матовић, редовни професор – **члан комисије**
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
Ујса научна област: Неорганска хемија

Биљана Петровић
др Биљана Петровић, ванредни професор – **члан комисије**
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
Ујса научна област: Неорганска хемија