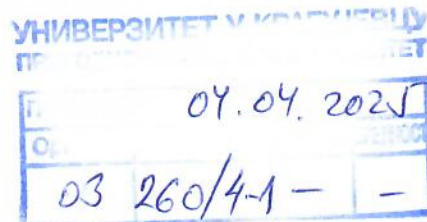


ОБРАЗАЦ 6



НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 19.3.2025. године (број одлуке: IV-01-150/7) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Структура и биолошка активност комплекса бакра(II), сребра(I) и злата(III) са азолима као антифунгалним агенсима”, кандидата Невене Љ. Стевановић, студента докторских академских студија хемије, за коју су именовани коментори др Биљана Ђ. Глишић, ванредни професор и др Јакоб Кљун, доцент.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1.Наслов докторске дисертације:
Структура и биолошка активност комплекса бакра(II), сребра(I) и злата(III) са азолима као антифунгалним агенсима
1.2.Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација Невене Стевановић је написана на 141 страници и садржи 90 слика, 23 табела и 274 референци. Састоји се из следећих целина: Апстракт, Општи део, Предмет истраживања, Експериментални део, Дискусија резултата, Закључак, Литература, Прилог и Биографија са подацима о досадашњем раду. Текст дисертације је технички исправан и у складу са Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације. Дисертација је из научне области Хемија, уже научне области Неорганска хемија.
1.3.Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
У оквиру докторске дисертације, синтетисани су један комплекс бакра(II), два комплекса сребра(I) и осам комплекса злата(III) са азолима (имидазол, 1-изопропилимидазол, 1-фенилимидазол, флуконазол, итраконазол, миконазол, клотримазол, еконазол, тиоконазол и вориконазол). Комплекси су окарактерисани применом спектроскопских метода и рендгенске структурне анализе. Испитивана је њихова антимикробна, антитуберкуозна и антипролиферативна активност ембриотоксичност и интеракције са биомолекулима.

1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

Једна од полазних хипотеза ове докторске дисертације јесте да се применом одговарајућег азола и соли метала (бабра(II), сребра(I) и злата(III)) могу синтетисати комплексна једињења која ће потенцијално имати значајну антимикробну активност. Идеја је била да се синтетишу комплекси метала са побољшаном активношћу у односу на полазне соли метала и клинички коришћене лекове. Испитивања у оквиру ове дисертације су показала да нека од синтетисаних једињења имају изражену антимикробну активност, због чега представљају и добру основу за детаљнија будућа испитивања. Имајући у виду дате чињенице, Комисија сматра да су полазне хипотезе одговарајуће и да су испуњени предвиђени циљеви ове докторске дисертације.

1.5.Анализа примењених метода истраживања:

У оквиру ове докторске дисертације примењиване су стандардне експерименталне методе хемијске синтезе и карактеризације синтетисаних комплексних једињења, испитивања њихове антимикробне и антитуберкулозне активности и цитотоксичности, као и испитивања њихових интеракција са биолошки значајним молекулима, ct-DNA, и говећим серум албумином, BSA, у одсуству и присуству маркера. Реакције добијања комплексних једињења бабра(II), сребра(I) и злата(III) са азолима као лигандима извршене су применом класичних метода неорганске синтезе. Синтетисани комплекси су окарактерисани применом спектроскопских (NMR, IR и UV-Vis), електрохемијских и кристалографских метода, као и применом масене спектрометрије и мерењем моларне проводљивости. Антимикробна и антитуберкулозна активност синтетисаних комплекса је поређена са њиховом цитотоксичношћу на здравој хелијској линији фибробласта плућа (MRC-5). Поред тога, испитивана је ембриотоксичност на *in vivo* моделу зебра рибица (*Danio rerio*). DFT прорачуни су коришћени за дефинисање структуре синтетисаних комплекса у раствору. У циљу дефинисања афинитета синтетисаних комплекса према биолошки значајним молекулима, испитиване су њихове интеракције са ct-DNA и BSA у одсуству и присуству маркера, еозина Y, ибупрофена и дигитоксина, применом флуоресцентне емисионе спектроскопије. Структурне особине и антимикробна активност синтетисаних комплекса поређене су са одговарајућим особинама структурно сличних комплекса. У складу са овим резултатима, сматрамо да су све коришћене методе адекватне и одговарајуће за постизање циљева ове докторске дисертације.

1.6.Анализа испуњености циља истраживања:

У оквиру докторске дисертације Невене Јб. Стевановић, синтетисани су и структурно окарактерисани комплекси бабра(II), сребра(I) и злата(III) са имидазолима (имидазол, 1-изопропилимидазол и 1-фенилимидазол) и азолима који се користе као антифунгални агенси (итраконазол, миконазол, еконазол, клотримазол, тиоконазол и вориконазол). Структурне особине и антимикробна активност синтетисаних комплекса поређене су са одговарајућим особинама структурно сличних комплекса. Испитивањем антимикробне активности синтетисаних комплекса на различитим сојевима бактерија и гљивица, утврђено је да су ова једињења, у већој или мањој мери, активна према њима. Комплекс бабра(II) са флуконазолом утиче на смањење количине ергостерола код *Candida albicans* соја при субинхибиторним концентрацијама. Комплекс сребра(I) са итраконазолом је показао бољу антифунгалну активност од итраконазола. Услед координације клинички коришћених азола за злато(III) јон, долази до побољшања антифунгалне активности, при чему комплекси злата(III) инхибирају раст *Candida* сојева. Комисија сматра да су постигнуте задате циљеви докторске дисертације.

1.7.Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Синтетисани комплекси бакра(II), сребра(I) и злата(III) са азолима су окарактерисани применом спектроскопских и кристалографских метода. Комплекс бакра(II) са флуконазолом је инхибирао филаментацију и формирање биофилма код *Candida albicans* соја. Комплекс сребра(I) са итраконазолом је показао повољнији терапеутски профил од клинички коришћеног итраконазола, док је комплекс сребра(I) са миконазолом бољу анти tubеркулозну активност од миконазола. Поред тога, већина синтетисаних комплекса злата(III) су показали бољу антифунгалну активност у односу на одговарајући азол. Резултате докторске дисертације Невена Љ. Стевановић је публиковала у међународним научним часописима, два категорије M21 и два категорије M22:

1. N. Lj. Stevanović, I. Aleksic, J. Kljun, S. Skaro Bogojevic, A. Veselinovic, J. Nikodinovic-Runic, I. Turel, M. I. Djuran, B. Đ. Glišić, Copper(II) and zinc(II) complexes with the clinically used fluconazole: comparison of antifungal activity and therapeutic potential, *Pharmaceuticals*, **14** (2021) 24, DOI: 10.3390/ph14010024, M21
2. N. Lj. Stevanović, B. Đ. Glišić, S. Vojnovic, H. Wadepohl, T. P. Andrejević, S. Ž. Đurić, N. D. Savić, J. Nikodinovic-Runic, M. I. Djuran, A. Pavic, Improvement of the anti-*Candida* activity of itraconazole in the zebrafish infection model by its coordination to silver(I), *Journal of Molecular Structure*, **1232** (2021) 130006, DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.130006, M22
3. N. Lj. Stevanović, J. Kljun, I. Aleksic, S. Skaro Bogojevic, D. Milivojevic, A. Veselinovic, I. Turel, M. I. Djuran, J. Nikodinovic-Runic, B. Đ. Glišić, Clinically used antifungal azoles as ligands for gold(III) complexes: the influence of the Au(III) ion on the antimicrobial activity of the complex, *Dalton Transactions*, **51** (2022) 5322-5334, DOI: 10.1039/D2DT00411A, M21
4. N. Lj. Stevanović, J. Kljun, S. Skaro Bogojevic, D. Sriram, M. Zlatar, J. Nikodinovic-Runic, I. Turel, M. I. Djuran, B. Đ. Glišić Silver(I) and gold(III) complexes with miconazole: The influence of the metal ion on the antimicrobial activity of the coordinated azole, *Inorganica Chimica Acta*, **574** (2025) 122393, DOI: 10.1016/j.ica.2024.122393, M22

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

На основу Правилника о поступку провере на плагијаризам на Универзитету у Крагујевцу дана 29. јануара 2025. извршена је провера на плагијаризам докторске дисертације кандидата Невене Љ. Стевановић. Као што је наведено у Извештају о провери на плагијаризам докторске дисертације, софтвером којим је извршена провера оригиналности ове докторске дисертације пронађено је подударање текста у износу од 15%. Овај степен подударности искључиво је последица цитата, библиографских података о коришћеној литератури, општих података (ознаке, формуле, називи метода, уређаја и хемикалија) и претходно публикованих резултата који су проистекли из теме докторске дисертације, а уредно су цитирани у складу са академским правилима. Увидом у публиковане научне радове кандидата Невене Љ. Стевановић, изјављујемо да ова докторска дисертација представља оригинално научно дело.

1.9. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Услед прекомерне примене антифунгалних агенаса, значајно се повећао број фунгалних сојева који су постали резистентни на азоле. С обзиром на ту чињеницу, неопходно је синтетисати и испитивати нова једињења у циљу проналажења активнијих антифунгалних агенаса. Један од веома атрактивних приступа у савременој медицинској хемији јесте координација клинички коришћеног органског једињења за јон метала, при чему настаје нови комплекс метала са потенцијално другачијим механизмом деловања у односу на полазно органско једињење. На основу наведених чињеница, у оквиру ове докторске дисертације, синтетисани су комплекси бакра(II), сребра(I) и злата(III) са азолима. Резултати у оквиру ове дисертације су од значаја у медицинској неорганској и координационој хемији јер омогућавају боље разумевање хемијских и биолошких особина комплекса сребра(I), бакра(II) и злата(III). Добијени резултати се могу применити за синтезу и дизајн комплекса метала са азолима у циљу проналажења нових

антифунгалних агенаса, који имају другачији механизам деловања и могућност превазилажења појаве резистентности у односу на клинички коришћене лекове.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Докторска дисертација под насловом „Структура и биолошка активност комплекса бакра(II), сребра(I) и злата(III) са азолима као антифунгалним агенсима” кандидата Невене Љ. Стевановић урађена је под менторством др Биљане Ђ. Глишић, ванредног професора Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу и др Јакоба Кљуна, доцента Факултета за хемију и хемијску технологију, Универзитета у Љубљани. Докторска дисертација обухвата синтезу комплекса бакра(II), сребра(I) и злата(III) са азолима који се користе као антифунгални агенси, њихову карактеризацију и испитивање биолошке активности. Квалитет добијених резултата је потврђен њиховим публикавањем у међународним научним часописима и то два рада категорије M21 и два рада категорије M22. Имајући у виду наведене чињенице, сматрамо да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за одбрану наведене докторске дисертације.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Структура и биолошка активност комплекса бакра(II), сребра(I) и злата(III) са азолима као антифунгалним агенсима”, кандидата Невене Љ. Стевановић, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:


Академик Милош И. Буран, редовни професор у пензији

Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу

Ужа научна област: Неорганска хемија

Председник комисије

Изток Турел, редовни професор

Факултет за хемију и хемијску технологију,
Универзитет у Љубљани

Ужа научна област: Неорганска хемија

Члан комисије

Сања Шкаро Богојевић, научни сарадник

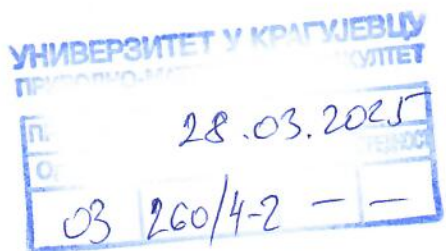
Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Универзитет у Београду

Научна област: Биолошке науке

Члан комисије

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
И
ВЕЋУ КАТЕДРЕ ИНСТИТУТА ЗА ХЕМИЈУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Структура и биолошка активност комплекса бакра(II), сребра(I) и злата(III) са азолима као антифунгалним агенсима” кандидаткиње **Невене Љ. Стевановић**, задовољава критеријуме прописане Законом о високом образовању, Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, Правилником о докторским академским студијама на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу.



Шеф студија Института за хемију



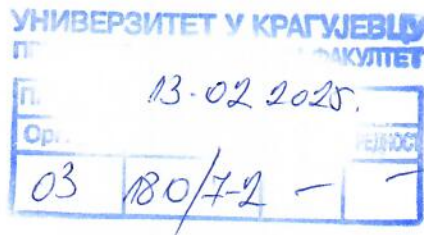
Електронски потписано

Vladimir Petrović 39136580022160
22.03.2025 19:55:09

др Владимир Петровић

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ



ОЦЕНА МЕНТОРА О ИЗВЕШТАЈУ О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ ОДНОСНО ДОКТОРСКОГ УМЕТНИЧКОГ ПРОЈЕКТА

НАЗИВ ДИСЕРТАЦИЈЕ	СТРУКТУРА И БИОЛОШКА АКТИВНОСТ КОМПЛЕКСА БАКРА(II), СРЕБРА(I) И ЗЛАТА(III) СА АЗОЛИМА КАО АНТИФУНГАЛНИМ АГЕНСИМА	
Кандидат	Невена Стевановић	
Коментори	др Биљана Ђ. Глишић и др Јакоб Кљун	
Датум пријема потпуног извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта	29. јануар 2025.	

1. Изјављујемо да је ова докторска дисертација оригинално дело. Она представља резултат рада докторанда Невене Стевановић.
2. Изјављујемо да су у наведеној докторској дисертацији поштована академска правила цитирања и навођења извора.
3. Софтвером којим је извршена провера оригиналности ове докторске дисертације пронађено је подударане текста у износу од 15%. Овај степен подударности искључиво је последица цитата, библиографских података о коришћеној литератури, општих термина и података и претходно публикованих резултата који су проистекли из теме докторске дисертације, а уредно су цитирани. Ставке са највећим процентом подударности (укупно 11%, извори 1, 3, 5, 6, 7 и 8) односе се на радове у којима су публиковани резултати докторске дисертације, при чему су ови радови цитирани у складу са академским правилима, као и на библиографске податаке о коришћеној литератури. Проценат подударности од укупно 5% (извори 2 и 4) односи се на општа места и термине, на захвалницу и биографију аутора, као и на библиографске податаке о коришћеној литератури, док се проценат подударности од 1% (извор 9) односи на библиографске податаке о коришћеној литератури.

На основу свега наведеног, изјављујемо да извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за одбрану може наставити (позитивна оцена).

Датум

30. јануар 2025.

ПОТПИС МЕНТОРА