

ОБРАЗАЦ 6

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА

03.07.2024

Орг. 03 200/1 - -

Изглед сав
ЈМ

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 20.3.2024. године (број одлуке: IV-01-183/6) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Антиоксидативни потенцијал новосинтетисаних бензохидразидских деривата 4-хидроксикумарина”, кандидата **Марка Антонијевића**, студента докторских академских студија хемије, за коју је именован ментор **Зоран Марковић**, редовни професор и **Едина Авдовић**, виши научни сарадник.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1.Наслов докторске дисертације:
Антиоксидативни потенцијал новосинтетисаних бензохидразидских деривата 4-хидроксикумарина
1.2.Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикана, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација под насловом "Антиоксидативни потенцијал новосинтетисаних бензохидразидских деривата 4-хидроксикумарина" је написана на 199 страна и садржи 162 библиографске јединице, 91 слику, 10 шема и 35 једначина. Текст је подељен на више целина, и то на Општи део, Експериментални део, Резултати и дискусија и Закључак. Приложени текст дисертације је технички исправан и у складу са Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације, докторског уметничког пројекта Универзитета у Крагујевцу. УДК број докторске дисертације је 547 (Органска хемија).
1.3.Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
У овој докторској дисертацији описана је синтеза нових бензохидразидских деривата 4-хидроксикумарина, као и испитивање антиоксидативне активности базирано на различитим експерименталним и рачунарским методама. Посебан акценат је стављен на расветљавање новог механизма антирадикалског дејства (SPLET-RRC), који описује понашање испитиваних једињења у организму. Поред тога, у оквиру ове докторске дисертације испитани су и фармакокинетички и токсиколошки профил новосинтетисаних једињења, са посебним фокусом на транспорт албумином.

1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

Једна од полазних хипотеза истраживања у оквиру докторске дисертације кандидата Марка Антонијевића, и у сагласности са главним циљем исте, јесте да се комбинацијом природних једињења која поседују одређени антиоксидативни потенцијал могу добити једињења са побољшаним антиоксидативним потенцијалом и адекватним фармакокинетичким и токсиколошким особинама.

Методама које подлежу принципима зелене синтезе, у реакцији између различитих ароматичних хидразида и 3-ацил-4-хидроксикумарина добијена је серија бензохидразиских деривата 4-хидроксикумарина са побољшаним антиоксидативним капацитетом у односу на полазне супстанце. На овај начин нису добијена само једињења са бољом антиоксидативном активношћу, већ и једињења са смањеном потенцијалном токсичношћу и побољшаном дистрибуцијом у организму.

Да би се објаснило повећање антиоксидативног потенцијала, детаљно је испитана структура синтетисаних једињења. Добијени резултати указују на то да изражена антиоксидативна активност добијених једињења потиче од повећане способности делокализације неспареног електрона. За повећану делокализацију неспареног електрона заслужна је планарност и ароматичност хемијских врста које настају када бензохидразидски деривати 4-хидроксикумарина реагују са слободним радикалима. Наиме, иако испитивана једињења нису планарна у неутралној форми, у анјонској и радикалској форми заузимају планарну конформацију, која доприноси њиховом високом антиоксидативном потенцијалу. Ово се огледа и у чињеници да са порастом рН вредности, антиоксидативни потенцијал чак и потенцијално најмање активних бензохидразидских деривата 4-хидроксикумарина значајно расте услед појаве анјонске врсте која даље иницира реакције са слободним радикалима. Ова чињеница је довела до постулатије новог механизма антирадикалског деловања (SPLET-RRC) који је први пут описан у оквиру ове докторске дисертације. Интересантно је нагласити, да осим смањене токсичности у организму, продукти који настају као резултат реакције испитиваних једињења показују још мању потенцијалну токсичност, како у организму тако и у животној средини, што их чини добрим антиоксидативним агенсима.

Имајући у виду наведене чињенице, комисија сматра да су полазне хипотезе у оквиру ове докторске дисертације биле адекватне и да су циљеви испуњени.

1.5.Анализа примењених метода истраживања:

У оквиру докторске дисертације кандидата Антонијевић Марка примењиване су експерименталне и рачунарске методе које су у општеприхваћене и у складу са модерним научним истраживањем.

Методе коришћене за структурну карактеризацију биле су рендгенска структурна и елементална анализа, NMR, UV-Vis и IR спектроскопија, као и рачунарске методе базиране на Теорији функционала густине. За испитивање антиоксидативног потенцијала коришћени су стандардни тестови антиоксидативне активности: DPPH, ABTS и FRAP, док је механизам дејства испитиван рачунарским методама. Испитивање редокс статуса вршено је на ћелијским линијама колоректалног карцинома (HTC-116), мерењем концентрације супероксид радикал-анјона, глутатиона и малоналдехида. За испитивање механизма антиоксидативног дејства (термодинамички и кинетички приступ) коришћен је DFT/M06-2X/6-311++G(d,p) ниво теорије, док су за опис структуре поред M06-2X функционала коришћени и B3LYP-D3BJ i APFD. Спектрофлуориметријским мерењима испитивано је везивање испитиваних једињења за албумин, а добијени резултати су детаљније објашњени методама молекулског докинга (AutoDock4.2) и молекулске динамике (AMBER22). За процену токсиколошког и фармаколошког профила испитиваних једињења коришћени су ADMETlab2.0, SwissADME, ProTOX-II сервери.

Све наведене методе сматрају се општеприхваћеним и често се користе у истраживањима у којима се испитују нови антиоксидативни агенси, због чега се може закључити да дају проверљиве и прецизне резултате. Стога се методологија примењена у оквиру ове докторске дисертације може сматрати адекватном сходно циљевима истраживања предвиђеним почетним хипотезама.

1.6.Анализа испуњености циља истраживања:

Један од главних циљева докторске дисертације кандидата Марка Антонијевића, био је развој нових бензохидразидских деривата 4-хидроксикумарина са високим антиоксидативним потенцијалом, али и са адекватним фармакокинетичким и токсиколошким особинама за примену у фармацеутској и прехранбеној индустрији.

У оквиру ове докторске дисертације спроведена су истраживања утемељена на добијању једињења са високим антиоксидативним потенцијалом и одговарајућим фармакокинетичким и токсиколошким особинама, а за реактанте су изабрани деривати природних једињења која су већ поседовала одређени антиоксидативни потенцијал. Синтеза одабраних бензохидразидних деривата 4-хидроксикумарина остварена је под еколошки прихватљивим условима, а добијени производи су показали повећани антиоксидативни капацитет у поређењу са полазним супстанцама. Значајно побољшање антиоксидативне способности опажено је код једињења са катехолском и пирогалоском јединицом. Поред тога, сва изолована једињења су показала и смањену токсичност и побољшану биодоступност. Детаљним испитивањем кинетичких параметара који описују реакције новосинтетисаних једињења са слободним радикалима дошло је до постулатије SPLET-RRC механизма. Постулатија новог механизма представља значајан допринос у области хемије, биологије и фармакологије. Овај механизам отвара нове могућности за развој нових антиоксидативних агенаса и проширује разумевање ефеката постигнутих присуством испитиваних једињења у организму. Такође, важно је напоменути, да осим смањене токсичности у организму, продукти који настају као резултат реакције бензохидразидских деривата 4- хидроксикумарина са слободним радикалима показују мању потенцијалну токсичност у односу на полазне супстанце, како у организму тако и у животној средини, што их чини важним кандидатима за примену у фармацеутској и прехранбеној индустрији.

Имајући у виду наведене чињенице, комисија сматра да су полазне хипотезе у оквиру ове докторске дисертације биле адекватне и да су циљеви истраживања у потпуности испуњени.

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):

Резултати докторске дисертације кандидата Марка Антонијевића објављени су у врхунским међународним часописима категорија M21a (2 рада) и M21 (1 рад):

1. Marko Antonijević, Dušica Simijonović, Edina Avdović, Andrija Ćirić, Zorica Petrović, Jasmina Dimitrić-Marković, Višnja Stepanić, Zoran Marković, Green One-Pot Synthesis of Coumarin-Hydroxybenzohydrazide Hybrids and Their Antioxidant Potency, *Antioxidants*, 10, 1106, 2021. DOI: 10.3390/antiox10071106, M21a

2. Marko Antonijević, Edina Avdović, Dušica Simijonović, Žiko Milanović, Ana Amić, Zoran Marković, Radical Scavenging Activity and Pharmacokinetic Properties of Coumarin-Hydroxybenzohydrazide Hybrids, *International Journal of Molecular Sciences* 23(1), 490, 2022. DOI: 10.3390/ijms23010490, M21

3. Marko Antonijević, Edina Avdović, Dušica Simijonović, Žiko Milanović, Milan Žižić, Zoran Marković, Investigation of novel radical scavenging mechanisms in the alkaline environment: Green, sustainable and environmentally friendly antioxidative agent(s). *Science of The Total Environment*, 169307, 2023. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.169307, M21a.

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 Универзитету у Крагујевцу, на основу Правилника о поступку провере на плагијаризам

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

докторских дисертација, дана 02.02.2024. године, извршена је провера на плагијаризам докторске дисертације кандидата Антонијевић Марка. Као што је наведено у Извештају, програм за проверу плагијаризма на Универзитету у Крагујевцу је пронашао укупно подударане од 10% које је у највећем обиму (укупно 6%) последица навођења општих појмова и општеприхваћених правила писања која су у широкој употреби за одговарајуће методе истраживања. У оквиру ових 6% нашла су се и подударанја са документацијом и формуларима неопходним за пријаву и одбрану докторске дисертације, затим подударанја у оквиру биографије кандидата, подударанја у називима једињења, њихових идентификационих бројева, итд. Укупно је пронађено 4% подударанја са научним публикацијама на којима је кандидат Марко Антонијевић први аутор и оне су део ове докторске дисертације.

Увидом у радове наведене у претходном тексту и детаљним прегледом текста докторске дисертације и релевантне литературе, можемо закључити да је наведена докторска дисертација оригинално научно дело кандидата Антонијевић Марка.

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

Испитивање штетног деловања реактивних радикалских врста и утицаја у етиологији многих болести условила је синтезу нових и испитивању антиоксидативног потенцијала постојећих једињења. Развој синтетичке органске хемије омогућио је настанак нових деривата који се базирају на комбинацији два или више једињења са стандардно добрим антиоксидативним активностима. Управо из тог разлога, научни садржај једног дела докторске дисертације био је усмерен на синтезу и свеобухватну структурну карактеризацију бензохидразидских деривата 4-хидроксикумарина. Научни садржај докторске дисертације усмерен је и на вишестепено испитивање антиоксидативне активности различитих новосинтетисаних деривата базирано на савременим експерименталним спектроскопским и софистицираним рачунарским методама. Посебна пажња усмерена је ка испитивању антиоксидативног потенцијала нових једињења са фокусом на механизам њиховог деловања под физиолошким условима, не само до инактивације најактивнијих хемијских (радикалских) врста већ до формирања неутралног производа. Као што је већ напоменуто, ово истраживање је довело до постулирања новог механизма што представља значајан допринос у области хемије антиоксиданата.

Део истраживања у оквиру ове докторске дисертације се односи не само на антиоксидативне особине поменутих једињења већ и на њихову потенцијалну токсичност, али и транспорт и дистрибуцију у организму. Свеукупни значај ове докторске дисертације огледа се у добијању деривата 4-хидроксикумарина са израженим антиоксидативним капацитетом који представљају важне кандидате за будућа испитивања у циљу добијања статуса потенцијалних антиоксидативних агенаса и суплемената у фармаколошкој и прехранбеној индустрији. На основу свега наведеног, комисија констатује да су у овој дисертацији представљени резултати добијени истраживањем актуелне области у склопу органске хемије и хемије антиоксиданата, а који могу бити корисни не само у овим, већ и другим научним гранама.

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

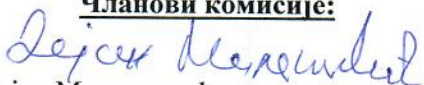
Докторска дисертација под називом "Антиоксидативни потенцијал новосинтетисаних бензохидразидских деривата 4-хидроксикумарина" кандидата Марка Антонијевића, урађена је под коменторством др Зорана Марковића, редовног професора Државног универзитета у Новом Пазару и др Едине Авдовић, вишег научног сарадника Института за информационе технологије, Универзитета у Крагујевцу. Докторска дисертација обухвата синтезу и структурну карактеризацију новосинтетисаних деривата 4-хидроксикумарина, као и вишестепено испитивање њихове антиоксидативне активности базирано на савременим инструменталним и рачунарским методама, укључујући и постулирање новог механизма антирадикалске активности. Квалитет добијених резултата потврђен је публикацијом више научних радова, у врхунским међународним часописима, и то: два рада из категорије M21a, једног рада из категорије M21, чији је укупан импакт фактор 23,075.

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 „Антиоксидативни потенцијал новосинтетисаних бензохидразидских деривата 4-хидроксикумарина”, кандидата **Марка Антонијевића**, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.


Чланови комисије:


Дејан Миленковић, научни саветник

Универзитет у Крагујевцу, Институт за информационе технологије

Научна област: Хемија

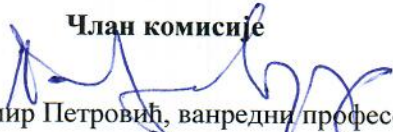
Председник комисије


Душица Симијонович, виши научни сарадник

Универзитет у Крагујевцу, Институт за информационе технологије

Научна област: Хемија

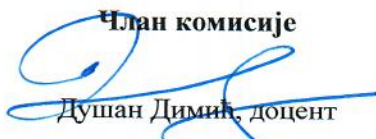
Члан комисије


Владимир Петровић, ванредни професор

Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет

Ужа научна област: Органска хемија

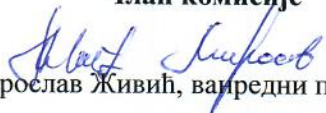
Члан комисије


Душан Димић, доцент

Универзитет у Београду, Факултет за физичку хемију

Ужа научна област: Физичка хемија-
спектрохемија

Члан комисије


Мирослав Живић, ванредни професор

Универзитет у Београду, Биолошки факултет

Ужа научна област: Биопхизика

Члан комисије