

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног родитеља и име	Денић (рођено Аксић) Мирољуб Јелена
Датум и место рођења	19.09.1994. Гњилане

Основне студије

Универзитет	Универзитет у Нишу
Факултет	Природно-математички факултет у Нишу
Студијски програм	Основне академске студије - хемија
Звање	Хемичар
Година уписа	Школска 2013/14.
Година завршетка	2016.
Просечна оцена	9,57

УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ			
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ У НИШУ			
ПРИМЉЕНО 21.11.2025.			
ОРИЈЕНТАЦИЈА	БРОЈ	ОЦЕНА	ЗНАЧЕЊЕ
01	2869		

Мастер студије, магистарске студије

Универзитет	Универзитет у Нишу
Факултет	Природно-математички факултет у Нишу
Студијски програм	Мастер академске студије – хемија (модул Истраживање и развој)
Звање	Мастер хемичар
Година уписа	Школска 2016/17.
Година завршетка	2018. година
Просечна оцена	9,50
Научна област	Хемија
Наслов завршног рада	Хемијски састав и биолошка активност етарских уља биљне врсте <i>Helichrysum italicum</i> (Roth) G. Don (Asteraceae)

Докторске студије

Универзитет	Универзитет у Нишу
Факултет	Природно-математички факултет у Нишу
Студијски програм	Докторске академске студије – хемија
Година уписа	Школска 2018/19.
Остварен број ЕСПБ бодова	150
Просечна оцена	10,00

НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације	Нови хибриди фироцена са различитим тија-аза хетероциклусима: синтеза, спектрална карактеризација и биолошка активност
Наслов теме докторске дисертације на енглеском језику	New ferrocenyl-thiaza heterocycle-containing hybrids: synthesis, spectral characterization and biological activity
Име и презиме ментора, звање	Марија Генчић, ванредни професор
Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације	8/17-01-008/21-013 у Нишу, 30.08.2021.

ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна	293
Број поглавља	10
Број слика (шема, графикона)	64
Број табела	12
Број прилога	107

ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације				
Р. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице		Категорија	
1	J.M. Aksić, M.S. Genčić, N.S. Radulović, M.V. Dimitrijević, Z.Z. Stojanović-Radić, T. Ilić Tomić, M.V. Rodić. Bioisosteric ferrocenyl 1,3-thiazolidine-4-carboxylic acid derivatives: <i>In vitro</i> antiproliferative and antimicrobial evaluations. <i>Bioorg. Chem.</i> (2023) 139: 106708.		M21a	
	У овом раду је приказана синтеза и детаљна спектрална и кристалографска карактеризација тринаест метил- <i>N</i> -ацил-2-фероценил-1,3-тијазолидин-4-карбоксилата, фероценских аналога ALC67 (дијастереомерна смеша етил-2-фенил-3-пропиолил-1,3-тијазолидин-4-карбоксилата), са циљем унапређења антипролиферативне активности <i>lead</i> једињења. Присуство фероценске јединице омогућило је високу стереоселективност <i>N</i> -ациловања ка <i>cis</i> -дијастереомеру, што је резултирало добијањем оптички чистих једињења погодних за биолошка испитивања. Деривати са хлорацетил и бромацетил групама у положају <i>N</i> -3 показали су цитотоксичност у ниском микромоларном опсегу, упоредиву са ALC67 и референтним леком цисплатином, док је неколико једињења испољило и умерену антимикробну активност. Ови резултати пружају вредне смернице за даљи развој потенцијалних дуалних антимикробних и антитуморских агенаса.			
2	J. Aksić, M. Genčić, N. Stojanović, N. Radulović, D. Zlatković, M. Dimitrijević, Z. Stojanović Radić, J. Sribljanović, T. Štajner, Lj. Jovanović. New iron twist to chloroquine upgrading antimalarials with immunomodulatory and antimicrobial features. <i>J. Med. Chem.</i> (2023) 66: 2084–2101.		M21a+	
	У овом раду развијени су нови деривати хлорохина способни да превазиђу резистенцију <i>Plasmodium</i> паразита, као и да сузбију прекомерни имуни одговор и ризик од бактеријемје. Синтетисано је и потпуно спектрално окарактерисано дванаест фероцен-хлорохин хибрида, повезаних тија-аза хетероциклом (1,3-тијазолидин-4-он, 1,3-тијазинан-4-он или 5-метил-1,3-тијазолидин-4-он). Иако је само један хибрид био активнији од хлорохина према хлорохин-резистентном соју <i>P. falciparum</i> (Dd2), више једињења показало је знатно побољшану антимикробну и имуномодулаторну активност. Добијени закључци о односу структуре и активности могу бити од значаја за развој нових <i>multitarget</i> лекова за лечење маларије и других инфективних болести праћених резистенцијом, коинфекцијама и поремећајима у раду имуног система.			
3	J.M. Aksić, M.S. Genčić, S. Radulović. Recent updates in the development of metallocenes with antimalarial activity. <i>Facta Universitatis, Series: Physics, Chemistry and Technology</i> (2020) 18: 1–37.		M51	
	Све учесници резистенција <i>Plasmodium</i> паразита на постојеће хемотерапеутике поново истиче потребу за развојем нових терапијских стратегија. Стога је у овом прегледном раду детаљно представљен напредак у дизајну нових органометалних антималярика у периоду од 2012. до 2020. године. Током тог периода синтетисано је више од 200 нових металоценских једињења, која су спектрално окарактерисана и испитана на активност према хлорохин-сензитивним и/или хлорохин-резистентним сојевима <i>Plasmodium falciparum</i> . Примена молекулске хибридизације металоцена, посебно фероцена, са конвенционалним антималярицима показала се као најперспективнији приступ. Ипак, само се неколицина синтетисаних металоценских деривата показала активнијом у односу на хлорохин, ферохин и/или артемизинин.			
4	J.M. Aksić, M.S. Genčić, I.R. Palić. Ferokin, jedinstveni organometalni antimalarik: od otkrića do kliničke upotrebe. <i>Hemijski pregled</i> (2020) 61: 102–110.		M53	
	У овом раду описани су откриће ферохина, његова антималяријска активност, актуелне хипотезе о механизму деловања и резултати клиничких испитивања. Ферохин, фероценски аналог хлорохина, представља јединствен органометални кандидат за лечење маларије, активан и против хлорохин-сензитивних и хлорохин-резистентних сојева <i>Plasmodium falciparum</i> , и то у изузетно ниским концентрацијама. Механизам којим задржава ефикасност према резистентним сојевима још увек није у потпуности разјашњен, али се претпоставља да интрамолекулска водонична веза, редокс потенцијал и природа металоцена играју кључну улогу. Услед успеха ферохина, синтетисани су бројни аналози ради повезивања структуре и активности, као и бољег разумевања механизма деловања.			
НАПОМЕНА: уколико је кандидат објавио више од 3 рада, додати нове редове у овај део документа				
ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ				
Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.			ДА	НЕ
Кандидат је положио све испите на Докторским академским студијама – Хемија и има објављене научне радове из области и теме докторске дисертације у часописима категорије M21a+ (1 рад), M21a (1 рад), M51 (1 рад) и M53 (1 рад), при чему је остварен индекс научне компетентности већи од 6 (шест) поена према критеријумима ресорног Министарства. Првопотписани је аутор сва четири горе наведена рада међу којима је и научни рад објављен у часопису чији је издавач Универзитет у Нишу. При провери софтвером за детекцију плагијата утврђено је укупно поклапање од 25%, од чега се 22% односи на преклапање са сопственим објављеним радовима који садрже експерименталне делове ове дисертације; Комисија оцењује да је ово академски прихватљиво и без утицаја на оригиналност и научни допринос.				
ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ				
Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)				
Докторска дисертација у целини одговара Упутству за обликовање, објављивање и достављање докторских дисертација у Нишу.				
У поглављу <i>Увод</i> и <i>циљеви рада</i> истакнута је предност <i>multitarget</i> приступа у дизајну терапеутика за лечење				

комплексних обољења, попут маларије и канцера, који подразумева синтезу једињења активних на више молекулских мета, а која се може постићи и путем молекулске хибридизације. Циљеви докторске дисертације јасно су дефинисани и обухватају синтезу три библиотеке једињења (хибрида) у којима су повезане одабране фармакофоре, њихову потпуну спектралну карактеризацију и испитивање биолошке активности.

Општи део садржи преглед до сада синтетисаних деривата фероцена са привилегованим структурама који показују антималаријску, антипролиферативну или антимикробну активност. Посебна пажња посвећена је открићу ферохина и фероцифена, до сада најефикаснијих фeroценских хибрида, као и актуелним хипотезама о њиховим механизмима деловања.

У поглављу **Експериментални део** представљена је методологија примењена током истраживања у оквиру докторске дисертације. Обухваћени су поступци синтезе и хроматографског пречишћавања једињења, као и методе спектралне и структурне карактеризације: једно- и дводимензиона ^1H и ^{13}C NMR спектроскопија, инфрацрвена и ултраљубичаста спектроскопија, масена спектрометрија, рендгенска структурна анализа, мерење оптичке ротације и циклична волтаметрија. Детаљно су описани поступци испитивања биолошке активности (антимикробне, имуномодулаторне и антипролиферативне), проучавања механизма деловања, као и примењене статистичке анализе резултата. Такође су наведене коришћене хемикалије и описана методологија спинске симулације.

У поглављу **Резултати и дискусија** представљени су синтеза, карактеризација и биолошка испитивања синтетисаних хибрида фероцена, уз анализу утицаја присутних фармакофора на њихову биолошку активност.

У оквиру библиотеке КБ-1 синтетисано је дванаест хибрида повезивањем 4-аминохинолинске фармакофоре и фeroценске јединице 1,3-тијазолидин-4-оном, 5-метил-1,3-тијазолидин-4-оном или 1,3-тијазинан-4-оном уз варирање дужине линкера. Неколико хибрида инхибирало је раст клорохин-резистентног Dd2 соја *P. falciparum* у субмикромоларним концентрацијама, при чему је један био активнији од клорохина. Инхибиција стварања хемозоина није значајно допринела њиховој антиплазмодијалној активности. Више деривата испољило је изражену антиинфламаторну активност кроз дозно-зависну инхибицију продукције NO радикала при нецитотоксичним концентрацијама, делимично услед смањене експресије iNOS ензима, као и имуномодулаторни ефекат путем повећане адхезије макрофага. Поједини хибриди показали су снажну антимикробну активност (8–32 пута већу од клорохина), укључујући инхибицију формирања биофилма и синергизам са антибиотикима.

У оквиру библиотеке КБ-2 синтетисано је тринаест нових *N*-ацилованих метил-(2-фeроценил-1,3-тијазолидин-4-карбоксилата), дизајнираних по узору на *lead* једињење ALC67. Модификације су обухватиле биоизостерну замену фенил-групе фeроценском и увођење бочних *N*-ацил-група различитих електрофилних својстава. Фeроценска јединица повећала је стереоселективност *N*-ациловања ка *cis*-дијастереомеру и омогућила испитивање биолошке активности оптички чистих једињења. Деривати са *N*-хлорацетил и *N*-бромацетил групама показали су изражену цитотоксичност према хепатоцелуларним (HepG2) ћелијама у ниском микромоларном опсегу, упоредиву са ALC67 и дисплатином, али без селективности. Неколико једињења испољило је и умерену антимикробну активност.

У оквиру библиотеке КБ-3 синтетисано је једанаест нових 3-фeроценилтетрахидро-3*H*-тијазоло[3,4-*a*]пиразин-5,8-диона са различитим *N*-7 алкил- и алкил-арил-групама. Хибриди са хинолинском фармакофором показали су снажно и селективно дејство према Грам-позитивним бактеријама, вероватно због синергистичког ефекта присутних фармакофора (фeроцена, 4-амино-7-хлорхинолина и тијазоло[3,4-*a*]пиразин-5,8-диона) у молекулу. Испитивања антиинфламаторне активности указала су на скроман инхибиторни ефекат ових хибрида на липооксигеназу.

У **Закључку** тезе су концизно изложени кључни резултати и доприноси докторске дисертације, са посебним нагласком на корелацију структуре и активности, као и на значај синтетисаних хибрида као потенцијалних *multitarget* терапеутских агенаса.

ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације (до 200 речи)

У оквиру докторске дисертације остварени су следећи постављени циљеви:

1. Синтеза, хроматографско пречишћавање и спектрална карактеризација библиотеке хибрида (КБ-1) који повезују 4-аминохинолинску фармакофору и фeроценску јединицу са следећим тија-аза хетероциклусима: 1,3-тијазолидин-4-оном, 5-метил-1,3-тијазолидин-4-оном и 1,3-тијазинан-4-оном. При синтези поменуте библиотеке једињења варирана је и дужина алкил-линкера који повезује 4-аминохинолин са датим хетероциклусима;
2. Тестирање свих хибрида из библиотеке КБ-1 на *in vitro* антиплазмодијалну, антимикробну и антиинфламаторну активност;
3. Синтеза, хроматографско пречишћавање и спектрална карактеризација библиотеке (КБ-2) *N*-ацилованих метил-(2-фeроценил-1,3-тијазолидин-4-карбоксилата). У њихову структуру су уведени различити *N*-ацил-фрагменти који могу или да испоље алкилујућа својства (нпр. $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OPh}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$) или да утичу на промену липофилности молекула (нпр. $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{Ph}$);
4. Испитивање *in vitro* антипролиферативне активности свих хибрида из серије КБ-2, као и антимикробног дејства за већину једињења (укупно 11) ове библиотеке;
5. Синтеза, хроматографско пречишћавање и спектрална карактеризација библиотеке (КБ-3) 3-фeроценилтетрахидро-3*H*-тијазоло[3,4-*a*]пиразин-5,8-диона код којих су у положају *N*-7 уведене различите алкил- и алкил-арил-групе;

6. Одређивање *in vitro* антимикубног дејства свих хибрида из серије КБ-3, као и антиинфламаторне активности за два одабрана хибрида.

На основу континуираног праћења спроведених експеримента, као и анализе докторске дисертације и објављених радова са резултатима истраживања, Комисија утврђује да је кандидат успешно остварио све циљеве постављене у оквиру дисертације.

Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације (до 200 речи)

Резултати ове докторске дисертације представљају оригиналан научни допринос у области медицинске хемије, посебно у дизајну и синтези једињења са вишеструким (*multitarget*) деловањем, намењених лечењу комплексних обољења као што су маларија и канцер. Истраживање се темељи на примени молекулске хибридизације, савремене стратегије која омогућава обједињавање више фармакофора у једној молекулској структури, са циљем превазилажења ограничења класичних лекова. Синтетисане су три библиотеке нових деривата фeroцена (укупно њих 36) са јединственим структурним и електронским особинама, што представља значајан допринос органометалној хемији. Показано је да функционализација хлорохина фeroценском јединицом и одабраним малим тија-аза хетероциклом побољшава антимикубна и/или имуномодулаторна својства, делимично захваљујући новим механизмима деловања или промени физичко-хемијских карактеристика полазног антimalарика. Такође је утврђено да увођење фeroценске јединице у структуру ALC67 (молекула са широким спектром антипролиферативног дејства) омогућава добијање оптички чистих деривата чија се цитотоксичност повећава у присуству одређених електрофилних група у положају N-3. Обједињавање три фармакофоре (фeroцен, хлорохин и тијазоло[3,4-*a*]пиразин-5,8-дион) довело је до хибрида са снажним и селективним антимикубним деловањем према Грам-позитивним бактеријама. Рад је допринео разумевању односа између структуре, електронских својстава и уочене биолошке активности, као и развоју нових синтетских приступа за добијање стабилних хибрида фeroцена, постављајући чврсту основу за даљи развој ефективних *multitarget* терапеутика.

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Током израде докторске дисертације, кандидат је стекао релевантно знање и показао висок ниво стручности и самосталности у планирању, спровођењу и анализи експерименталних и теоријских истраживања, као и у изради саме дисертације. Остварени резултати су систематизовани, обрађени и критички интерпретирани, а потом и публиковани у релевантним научним часописима.

ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

На основу целокупне анализе докторске дисертације, вредновања њених делова, остварених резултата и објављених научних радова, Комисија закључује да кандидат Јелена Денић испуњава све услове прописане Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Нишу и Статутом Природно-математичког факултета у Нишу за одбрану докторске дисертације под називом: „Нови хибриди фeroцена са различитим тија-аза хетероциклусима: синтеза, спектрална карактеризација и биолошка активност“.

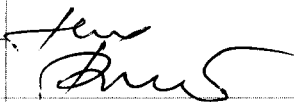
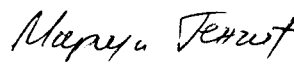
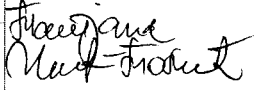
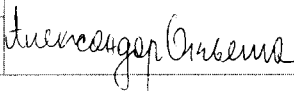
КОМИСИЈА

Број одлуке Научно-стручног већа за природно-математичке науке о именовању Комисије

817-01-11/25-11

Датум именовања Комисије

19. 11. 2025.

Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	др Нико Радуловић, редовни професор	председник	
	Хемија УНО Органска хемија и биохемија	Природно-математички факултет у Нишу, Универзитет у Нишу	
2.	др Марија Генчић, ванредни професор	ментор, члан	
	Хемија УНО Органска хемија и биохемија	Природно-математички факултет у Нишу, Универзитет у Нишу	
3.	др Зорица Стојановић Радић, редовни професор	члан	
	Биологија УНО Експериментална биологија и биотехнологија	Природно-математички факултет у Нишу, Универзитет у Нишу	
4.	др Татјана Илић Томић, научни саветник	члан	
	Биологија	Институт за молекуларну генетику и генетичко инжињерство, Универзитет у Београду	
5.	др Александар Окљеша, ванредни професор	члан	
	Хемија УНО Органска хемија	Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду	

Датум и место:

Нови Сад, 20. 11. 2025.

Београд, 20. 11. 2025.

Ниш, 21. 11. 2025.