

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног
родитеља и име Милица Драган Нешић (рођена Стевановић)
Датум и место рођења 09.11.1992. Ниш

Основне студије

Универзитет Универзитет у Нишу
Факултет Природно-математички факултет у Нишу
Студијски програм Основне академске студије - Хемија
Звање Хемичар
Година уписа Школска 2011/2012.
Година завршетка 2014.
Просечна оцена 9,67

УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ У НИШУ

Примљено: 26.8.2025.			
Орг. јед.	Број	Прилог	Вредност
01	1461		

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 2014/2015.
Година завршетка 2016.
Просечна оцена 9,85
Научна област Хемија
Наслов завршног рада Аутооксидација тетрахидрофурана као корисна синтетска трансформација

Докторске студије

Универзитет Универзитет у Нишу
Факултет Природно-математички факултет у Нишу
Студијски програм Докторске академске студије – Хемија
Година уписа Школска 2016/2017.
Остварен број ЕСПБ бодова 150
Просечна оцена 10

НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације Секундарни метаболити одабраних врста рода *Bupleurum* L. (Apiaceae): изоловање, идентификација и биолошка активност

Наслов теме докторске дисертације на енглеском језику Secondary metabolites of selected taxa of the genus *Bupleurum* L. (Apiaceae): isolation, identification and biological activity

Име и презиме ментора, звање др Нико Радуловић, ред. проф.

Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације 8/17-01-006/20-008 од 16.07.2020.

ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна 276
Број поглавља 9
Број слика (шема, графикана) 55 слика; 9 шема
Број табела 26

**ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА
који садрже резултате истраживања из области докторске дисертације**

Р. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице	Категорија
1	Radulović N., Stevanović, M., Nešić, M., Stojanović, N., Randelović, P., Randelović, V., Constituents of <i>Bupleurum praealtum</i> and <i>Bupleurum veronense</i> with Potential Immunomodulatory Activity, <i>J. Nat. Prod.</i> , 2020, 83, 2902-2914. У овом раду описано је хроматографско раздвајање диетил-етарских екстраката двеју европских једногодишњих врста рода <i>Bupleurum</i> (<i>B. praealtum</i> и <i>B. veronense</i>) које је резултовало изоловањем нових природних производа (естара полинезасићених алкохола, лактона, макролида, лигнана и деривата ацилфлороглуцинола). Сва изолована једињења детаљно су спектрално окарактерисана, укључујући и симулацију ¹ H NMR-спектра, док су апсолутне конфигурације појединих једињења одређене анализом NMR-спектра синтетисаних Mosher-ових естара. Имуномодулаторна активност неколико изолованих једињења испитивана је <i>in vitro</i> на изолованим спленцитима и перитонеалним макрофагима пацова.	M21a
2	Nešić, M.D., Nešić, M.S., Raca, I.Lj., Bukleski, M., Radulović, N.S., Unmasking the Aliphatic Repertoire: New Polyunsaturated Metabolites in <i>Bupleurum falcatum sensu lato</i> Provide Chemotaxonomic Insights, <i>Plants</i> , 2025, 14, 1432. У овом истраживању извршена је хемијска анализа диетил-етарских екстраката четири балканске популације врсте <i>Bupleurum falcatum</i> , укључујући <i>B. falcatum</i> subsp. <i>falcatum</i> (синоним <i>B. falcatum</i>) и <i>B. falcatum</i> subsp. <i>cernuum</i> (синоним <i>B. sibthorpiatum</i>), у циљу прикупљања нових хемотаксономских информација зарад разјашњења таксономских недоумица. Применом гасне хроматографије са масеном спектрометријом (GC-MS) и једнодимензионалне и дводимензионалне NMR-спектроскопије идентификована су 3 нова полинезасићена естра и нови угљоводоник са диентринским системом. Добијени резултати указују на изражену хемотипску варијабилност и представљају прво систематично истраживање слабо поларних секундарних метаболита у оквиру таксона <i>B. falcatum</i> .	M21
3	Nešić, M.D., Nešić, M.S., Dimitrijević, M.Ž., Radulović, N.S., Essential Oil Composition of <i>Bupleurum praealtum</i> and <i>Bupleurum affine</i> : New Natural Constituents, <i>Plants</i> , 2024, 13, 2076. У овом раду описана је анализа хемијског састава етарских уља врста <i>Bupleurum praealtum</i> и <i>B. affine</i> , које се су мало или нису уопште проучаване у овом погледу. Методом GC-MS идентификовано је 230 састојака, при чему су хемијски профили испитиваних врста били јасно различити. Перил-2-метилбутаноат први пут је идентификован у врсти <i>B. affine</i> , а његов идентитет потврђен је синтезом. У уљу исте врсте детектовани су 4-децил-ацетат и 4-ундецил-ацетат, који представљају нова природна једињења. Ови резултати значајно доприносе разумевању фитохемијске разноврсности унутар рода <i>Bupleurum</i> и указују на потенцијалне разлике у еколошкој адаптацији или генетски утврђеним различитим биосинтетским путевима између различитих врста.	M21
4	Nešić, M.D., Raca, I., Radulović, N., Essential-oil composition of plant species of the genus <i>Bupleurum</i> , <i>Facta universitatis - series: Physics, Chemistry and Technology</i> , 2023, 21, 1-26. У овом раду дат је преглед резултата досадашњих истраживања на тему анализе састава етарских уља четрдесет биљних врста рода <i>Bupleurum</i> , од којих је десет једногодишњих, а тридесет вишегодишњих. Приказан је хемијски састав етарских уља добијених из различитих биљних органа, наведени су приноси етарских уља и проценат идентификованих састојака. Издвојени су најзаступљенији састојци свих етарских уља и дате су структуре најзаступљенијих монотерпена, сесквитерпена, фенилпропаноида, као и алифатичних алдехида, алкохола, естара и других једињења. Поређење хемијског састава етарских уља која су више пута анализирана приказано је табеларно.	M52

НАПОМЕНА: уколико је кандидат објавио више од 3 рада, додати нове редове у овај део документа

ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСKE 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 теме докторске дисертације у часописима категорије M21a (1 рад), M21 (2 рада) и M52 (1 рад), при чему је остварен индекс научне компетентности већи од 6 (шест) поена према критеријумима ресорног Министарства. Првопотписани је аутор три од горе наведених радова, међу којима је и научни рад објављен у часопису чији је издавач Универзитет у Нишу. Докторска дисертација је показала степен поклапања од 19% при провери софтвером за детекцију плагијата, што је оцењено као академски прихватљиво и без утицаја на оригиналност и научни допринос рада.

ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације

Докторска дисертација у целини одговара Упутству за обликовање, објављивање и достављање докторских дисертација за дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу.

У поглављу *Увод и циљеви рада* истакнута је велика разноврсност и значај врста рода *Bupleurum* L., како са таксономског, тако и са фитохемијског и фармаколошког аспекта. Јасно су дефинисани циљеви докторске дисертације, који обухватају анализу екстраката и етарских уља одабраних представника овог рода, са посебним фокусом на карактеризацију хемијског састава и идентификацију потенцијално биолошки активних једињења.

Општи део садржи свеобухватни преглед савремених фитохемијских истраживања врста рода *Bupleurum*, са назнаком на класификацију, хемијску разноврсност и биолошки/фармаколошки значај врста и појединих метаболита овог рода.

У поглављу *Експериментални део* детаљно је представљена методологија коришћена током истраживања у оквиру докторске дисертације и то: узорковање биљног материјала, изоловање секундарних метаболита (хидродестилација по *Clevenger*-у, екстракција), хроматографија (колонска, *dry-flash*, Sephadex LH20), спектралне и структурне карактеризације (једно- и дводимензионална ^1H - и ^{13}C -NMR, инфрацрвена спектроскопија (IR), ултраљубичаста-видљива спектроскопија (UV-Vis) и масена спектрометрија (MS)), синтезе модел једињења, као и тестирање имуномодулаторне активности одабраних једињења (тестови цитотоксичности са MTT и NR, као и активности ензима MPO). Такође, наведене су коришћене хемикалије, уз објашњење методе спинске симулације.

Поглавље *Резултати и дискусија* представља резултат свеобухватне анализе хемијског састава и биолошке активности диетил-етарских екстраката и етарских уља више таксона рода *Bupleurum*. Анализирани су диетил-етарски екстракти таксона *B. praealtum* L., *B. veronense* Turra, *B. sibthorpiatum* Sm. (синоним *B. falcatum* subsp. *cernuum* (Ten.) Arcangeli) и *B. falcatum* L. (синоним *B. falcatum* subsp. *falcatum*), као и етарска уља врста *B. praealtum* и *B. affine* Sadler.

Из надземних делова и шизокарпијума врсте *B. praealtum* изоловано је шест једињења, међу којима су четири нова полинезасићена естра (преалтаестри A–D), један нови γ -бутиролактон (преалталактон) и нови лигнан 7-оксоарцитин. Нови естри представљају деривате тетрадека-5,7,9,11-тетраен-1-ола, естерификованог различитим (хидрокси)киселинама. Њихова структура потврђена је комбинацијом GC-MS и 1D/2D NMR-анализа, као и симулацијом ^1H NMR-спектара. Геометрија коњугованих система и апсолутна конфигурација одређене су спинском симулацијом, применом *Mosher*-ове методе и анализом деривата.

Одабрана једињења испитивана су на примарним културама имуних ћелија пацова. Установљено је да естри са тетраенском групом имају двојак дејство – стимулативно при нижим концентрацијама и потенцијално цитотоксично при вишим. Лигнан (+)-арцитин испољио је имуностимулативну активност без знакова цитотоксичности, док је преалталактон показао израженије цитотоксично дејство.

Из екстракта врсте *B. veronense* изолована су три нова једињења: макролидни дериват хомодихидрофалкаринолид, полинезасићени естар сродан преалтаестрима (веронаестар) и дериват флороглуцинола, као и два позната лигнана (изојатеин и ларицирезинол). Присуство деривата флороглуцинола, као и појава једињења насталих његовом дехидратацијом и циклизацијом, први пут су документовани код ове врсте.

Узорци таксона *B. falcatum* и *B. sibthorpiatum*, прикупљени са четири локалитета, подвргнути су хемијској анализи ради испитивања инфраспецијске варијабилности у оквиру комплекса *B. falcatum sensu lato*. Изолована су три нова полинезасићена естра, као и нови полинезасићени угљоводоник, сродан фалкаринолу. У популацији са Галичице откривено је до сада непознато једињење – (E,E)-

хептадекадиентрин, док су узорци са Шар-планине и Суве планине садржавали различите количине познатих полинезасићених алкохола и њихових ацетата. Њихова структура потврђена је синтезом. Хемијски профили показали су јасне разлике између популација, у складу са морфолошким обележјима, што указује на потенцијал за хемотаксономско разграничавање подврста.

Поред тога, извршена је детаљна анализа етарских уља врста *B. praealtum* и *B. affine*. Укупно је идентификовано 230 једињења, а по први пут у природи је детектован перил-2-метилбутаноат, чији је идентитет потврђен синтезом.

У Закључку тезе сумирани су најважнији резултати који се односе на хемијски састав анализираних врста, идентификацију нових природних производа и фармаколошки потенцијал одабраних секундарних метаболита.

ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације

У оквиру докторске дисертације остварени су следећи постављени циљеви:

1. Добијање диетил-етарских екстраката надземних делова биљних врста *B. praealtum*, *B. veronense*, *B. sibthorpiatum* и *B. falcatum* и етарских уља врста *B. praealtum* и *B. affine*;
2. Препаративно хроматографско раздвајање екстраката и детаљна анализа добијених фракција и етарских уља помоћу GC-MS-a;
3. Одређивање структуре једињења комбиновањем већег броја спектралних метода, као и хемијским трансформацијама;
4. Одређивање апсолутне конфигурације Mosher-овом методом;
5. Детаљна интерпретација NMR-спектралних података (потпуна асигнација ^1H и ^{13}C NMR-сигнала) изолованих или синтетисаних једињења и потпуна ^1H NMR спинска симулација;
6. Тестирање имуномодулаторне активности (вијабилност макрофага и активност мијелопероксидазе макрофага у култури са додатим једињењима) одабраних секундарних метаболита;
7. Упоредно састава екстраката таксона *B. sibthorpiatum* и *B. falcatum* у циљу утврђивања разлика у секундарном метаболизму и добијања додатних аргумената за њихово потенцијално разликовање.

Континуираним праћењем спроведених експеримената, као и анализом докторске дисертације и публикованих радова који садрже резултате истраживања, Комисија констатује да је кандидат успешно остварио све задате циљеве докторске дисертације.

Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације

На основу обимног експерименталног рада и примене савремених аналитичких техника, у оквиру ове докторске дисертације по први пут је систематично истражен хемијски састав етарских уља и мање поларних метаболита ретко проучаваних врста рода *Bupleurum*, при чему је посебна пажња посвећена врстама које су распрострањене на подручју Балканског полуострва. Успешно је изолован и структурно идентификован велики број једињења, укључујући и нова једињења за хемију, полинезасићени естри, γ -бутиролактон, лигнан, макролид, дериват ацилфлороглуцинола, итд.

Посебан допринос представља изоловање и идентификација једињења која се могу користити као хемотаксономски маркери, што омогућава боље разумевање филогенетских односа између сродних таксона. Истраживања су потврдила висок степен хемијске разноврсности унутар рода *Bupleurum*, као и специфичне профиле секундарних метаболита, који су вероватно у корелацији са географским пореклом и еколошким условима станишта.

Поред детаљне хемијске анализе, спроведена су и биолошка испитивања, која су укључивала процену имуномодулаторне активности одабраних чистих једињења. Ови резултати су указали на интересантан имуностимулативни потенцијал неких састојака, што је у складу са традиционалном употребом врста рода *Bupleurum* у народној медицини. Добијени резултати представљају значајан допринос фитохемијском и фармаколошком познавању овог рода и пружају основу за даља истраживања усмерена ка развоју нових имуномодулаторних агенаса.

Оцена самосталности научног рада кандидата

Током израде докторске дисертације, кандидат је, након стицања релевантног знања, показао висок степен самосталности у планирању и спровођењу експерименталних и теоријских истраживања, као и у самој изради дисертације. Добијени експериментални резултати су, након систематизације, обраде података и њиховог тумачења, преточени у научне радове од значаја.

ЗАКЉУЧАК

На основу целокупне анализе докторске дисертације, вредновања њених делова, остварених резултата и објављених научних радова, Комисија закључује да кандидат Милица Нешић 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: „Секундарни метаболити одабраних врста рода *Bupleurum* L. (Apiaceae): изоловање, идентификација и биолошка активност“.

КОМИСИЈА

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

817-01-7/25-15

Датум именовања Комисије

25.08.2025.

Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	др Милан Декић, ванредни професор	председник	Милан Декић
	Хемија, Органска хемија и биохемија	Државни Универзитет у Новом Пазару	
2.	др Марија Генчић, ванредни професор	члан	Марија Генчић
	Хемија, Органска хемија и биохемија	Природно-математички факултет у Нишу, Универзитет у Нишу	
3.	др Ирена Раца, научни сарадник	члан	Ирена Раца
	Биологија	Природно-математички факултет у Нишу, Универзитет у Нишу	
4.	др Павле Ранђеловић, ванредни професор	члан	Павле Ранђеловић
	Медицина, Физиологија	Медицински факултет, Универзитет у Нишу	
	др Нико Радуловић, редовни професор	ментор, члан	Нико Радуловић
	Хемија, Органска хемија и биохемија	Природно-математички факултет у Нишу, Универзитет у Нишу	

Датум и место:

26.08.2025. у Новом Пазару и Нишу