

Република Србија
УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ
ФАКУЛТЕТ

Бр. 1038/1-01

Датум 29.11.2012.

-Ниш-

Наставно-научно веће Природно-математичког факултета у Нишу на седници одржаној дана 28.11.2012. године, након разматрања пријаве са предлогом теме докторске дисертације кандидата **Ненада Крстића, дипломираног хемичара, студента докторских студија**, а сагласно одредби чл. 84. Став 2. Статута ПМФ-а, доноси

ОДЛУКУ

о образовању комисије за оцену научне заснованости предложене теме докторске дисертације

I

ОБРАЗУЈЕ СЕ КОМИСИЈА за оцену научне заснованости предложене теме докторске дисертације кандидата **Ненада Крстића, дипломираног хемичара, студента докторских студија**, под називом: "Испитивање интеракције М(II) јона биометала у модел системима са неким фармацеутским препаратима и суплементима типа киселина као потенцијалним лигандима", у саставу:

1. Др Ружица Николић, ред. проф. ПМФ-а у Нишу (ментор),
2. Др Милорад Цакић, ред. проф. Технолошког фак. у Лесковцу,
3. Др Горан Николић, ванр. проф. Медицинског фак. у Нишу,
4. Др Татјана Анђелковић, ванр. проф. ПМФ-а у Нишу,
5. Др Драган Ђорђевић, доцент ПМФ-а у Нишу.

II

Комисија има задатак да након увида у приложена документа и научне радове и њихове стручне анализе, да;

- оцену да ли кандидат испуњава услове за одобрење предложене теме докторске дисертације прописане законом и Статутом Факултета;
- оцену научне заснованости предложене теме докторске дисертације под напред наведеним називом.

III

Комисија ће задатке из тачке II ове одлуке обавити на описан начин тако што ће сачинити извештај који ће садржати:

- а) основне податке о кандидату

б) образложење које ће садржати

- прецизирање метода истраживања, значаја и циља теме са становишта актуелног става у тој научној дисциплини,
- преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области,
- очекиване резултате докторске дисертације,
- применљивост и корисност резултата у пракси,
- начин презентирања резултата широј научној јавности.

в) Приликом одређивања назива теме докторске дисертације неопходно је да тема буде прецизна и јасна.

г) Образложење по напред наведеним чињеницама треба да буде сажето и конкретно и да по обиму не пређе 2-3 стране куцаног текста.

IV

Извештај са оценама чињеница из тачке II и III ове одлуке, Комисија је дужна да сачини и достави у року од 45 дана од дана пријема ове одлуке.

V

За рад, сходно овој одлуци, члановима Комисије исплатиће се припадајуће накнаде утврђене општим актом Факултета.

VI

О реализацији ове одлуке стараће се продекан за науку Факултета и управник Департмана за хемију.

VIII

Одлуку доставити: члановима комисије, продекану за науку, стручном сараднику за специјалистичке академске и докторске студије, досијеу кандидата и архиви Секретаријата Факултета.

НАСТАВНО-НАУЧНО ВЕЋЕ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА

Председник наставно-научног већа

Декан Факултета

Проф. др Драган Ђорђевић



Примљено : 19.6.2013.			
Орг. јед.	Број	Трилог	Вредност
01	1895		

**Научно-наставном већу
Природно-математичког факултета
Универзитета у Нишу**

Одлуком Научно-наставног већа Природно-математичког факултета у Нишу број 608/1-01 од 12.06.2013. године, одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану урађене докторске дисертације кандидата Ненада Крстића, студента Докторских студија хемије, Природно-математичког факултета у Нишу, под називом: **„Испитивање интеракције М(II) јона биометала у модел системима са фармацеутским препаратима и суплементима типа киселина као потенцијалним лигандима“**. После прегледане докторске дисертације подносимо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

Докторска дисертација под називом: **„Испитивање интеракције М(II) јона биометала у модел системима са фармацеутским препаратима и суплементима типа киселина као потенцијалним лигандима“** написана је на 209 страна и садржи 48 табела, 128 слика и 142 литературна цитата.

Дисертација је подељена у 8 поглавља: Увод (3 стране), Теоријски део (46 страна), Експериментални део (12 страна), Резултати и дискусија (86 страна), Закључак (2 стране), Summary (2 стране), Литература (12 страна) и Прилог (20 страна).

У **Уводу** је образложена важност испитивања интеракције М(II) јона биометала (Cu, Co, Mn, Zn, Ca) и токсичног Cd(II) јона са O-донор лигандима типа карбоксилата, фармацеутским препаратом ибупрофеном, као и суплементима (лигандима) који се користе као лекови или се у свакодневnoj употреби преко хране уносе у организам; млечна, сирћетна и липонска киселина, у циљу сагледавања и ближег дефинисања истих у модел и биолошким системима које доприносе њиховој равномернијој дистрибуцији у организму, у неким случајевима бољој искоришћености, ефикаснијој детоксикацији, а некад и нежељеним дејствима.

У **Теоријском делу** детаљно су изложени и размотрени литературни подаци везани за хемијска, биолошка и токсиколошка својства испитиваних метала и лиганата.

Описане су и интеракције, на основу литературних података, које испитивани М(II) јони метала могу да остварују са О-донор лигандима типа карбоксилата. Такође су описане и методе и технике које се могу применити у испитивању продуката интеракције метал-лиганд (UV/VIS, FTIC, ESI-MS, ESR).

У **Експерименталном делу** описани су детаљи експерименталног рада на модел системима, као и *in vivo* и *in vitro* испитивањима.

У поглављу **Резултати и дискусија**, графички и табеларно су приказани документовани резултати свих експерименталних испитивања интеракције М(II) јона метала (Cu, Co, Mn, Zn, Ca и Cd) са О-донор лигандима типа карбоксилата (ибупрофен, млечна киселина, сирћетна киселина и липонска киселина).

Резултати докторске дисертације указују да:

- долази до интеракција М(II) јона биометала (Cu, Co, Mn, Zn, Ca) и њима сличног токсичног Cd(II), јона на моларном, милимоларном и микромоларном нивоу.
- издвојени чврсти продукти интеракције су испитивани FTIC и ESR техником, при чему су добијени подаци о директној интеракцији и типу координације.
- лиганди типа киселина, карбоксилатни анјони, се у неким системима понашају као монодентатни, у неким као бидентатни, а у неким као мост лиганди у полинуклеарним комплексним фрагментима, што је утврђено FTIC и ESR испитивањима. Утврђен је релативни однос јачина ових интеракција метала према лигандима појединачно.
- *in vitro* испитивањима утврђене су интеракције млечне и сирћетне киселине са минералним ткивом зуба и појединачним јонима М(II) метала као и везе преко којих се иста остварује.
- липонска киселина у оксидованом облику даје продукт интеракције са Cu(II) јоном и понаша се као монодентатни лиганд. Иста у редукованом облику даје продукт интеракције Cu(II)-DHLA, понаша се као бидентатни лиганд и координацију остварује преко S-донор атома –SH група.
- *in vivo* испитивања су показала да липонска киселина, значајно смањује негативне ефекте токсичности Cu(II) и Cd(II) јона праћене преко вредности еритроцитне групе хематолошких параметара, при чему вероватно интеракцију остварују преко О-донор атома карбоксилне групе, што је и потврђено на испитиваним модел системима (FTIC).

У поглављу **Закључак** сумирани су резултати до којих се дошло испитивањем интеракција М(II) јона са О-донор лигандима типа киселина, фармацеутским препаратом и суплементима који се у току свакодневне исхране уносе у организам или се у процесу метаболизма синтетишу у њему.

У поглављу **Литература** дат је списак цитараних радова.

У поглављу **Прилог** приказани су неки литературни подаци о компонентама испитиваних система као и директно добијени ESI-MS спектри за испитиване модел системе.

Кандидат је, непосредно из области докторске дисертације објавио три рада у часописима категорије M₂₀, при чему су у раду 1.1. приказани FTIC резултати *in vitro* испитивања интеракције Са(II) јона из хидроксиапатита коштаног зубног ткива са карбоксилним киселинама и њихова комплексирајућа својства. У раду 2.1. приказани су резултати спектроскопских испитивања продуката интеракције М(II) јона биометала у модел систему са анти-инфламаторним леком. У раду 3.1. испитиване су *in vivo* интеракције М(II) јона метала са лигандом карбоксилатног типа, липонском киселином. Поред осталог испитивани су и ефекти протективне улоге липонске киселине у случају интоксикације бакром и кадмијумом. Коаутор је и већег броја радова категорије M₂₀ као и M₅₀, M₃₀ и M₆₀.

1. Рад у часопису категорије M₂₁:

- 1.1. R. Nikolić, B. Kaličanin, N. Krstić, The release of zink, copper, lead, and cadmium from the mineral tissue of teeth under the influence of soft drinks and sour-tasting food. *Connective Tissue Research*, 53(3) (2012) 229-235, doi: 10.3109/03008207.2011.629765
- 1.2. M. Stanković, N. Krstić, I. Slipper, J. Mitrović, M. Radović, D. Bojić, A. Bojić, Chemically modified Lagenaria Vulgaris as an biosorbent for the removal Cu(II) from water. *Australian Journal of Chemistry*, 66(2) (2012) 227-236, doi: 10.1071/CH12422.

2. Rad u tematskom broju vrhunskog međunarodnog časopisa kategorije M_{21.1}¹:

- 2.1. R.S. Nikolić, G.M. Nikolić, **N.S. Krstić**, Spectroscopic study of paracetamol-biometal (M²⁺) ion complexes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **44(1)** (2011) 188-189, doi:10.1016/j.ejps.2011.08.002
- 2.2. J. Jovanović, R. Nikolić, **N. Krstić**, G. Kocić, Monitoring of lipoic acid protective role by liver endonucleases activity in acute intoxicity with cadmium and lead. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **44(1)** (2011) 186-187, doi:10.1016/j.ejps.2011.08.002

3. Rad u časopisu kategorije M₂₂:

- 3.1. R.S. Nikolić, J.M. Jovanović, **N.S. Krstić**, G.M. Kocić, T.P. Cvetković, N. Radosavljević-Stevanović, Monitoring the toxic effects of Pb, Cd and Cu on hematological parameters of Wistar rats and potential protective role of lipoic acid and glutathione. *Toxicology and Industrial Health*, 0748233712469652, first published on January 4, 2013, 1-8, doi:10.1177/0748233712469652

4. Rad u časopisu kategorije M₂₃:

- 4.1. J.M. Jovanović, R.S. Nikolić, G.M. Kocić, **N.S. Krstić**, M.M. Krsmanović, Glutathione protects liver and kidney tissue from cadmium- and lead-provoked lipid peroxidation. *Journal of Serbian Chemical Society*, **77(0)** (2012) 1–17, doi: 10.2298/JSC120214053J.
- 4.2. M.S. Marković, D.V. Pavlović, S.M. Tošić, V.P. Stankov-Jovanović, **N.S. Krstić**, S.M. Stamenković, T.Lj. Mitrović, V.Lj. Matković, Chloroplast pigments in post-fire grown cryptophytes on Vidlič Mountain (Southeastern Serbia). *Archives of Biological Sciences*, **64(2)** (2012) 531-538, doi: 10.2298/ABS1202531M
- 4.3. D.M. Đorđević, M.N. Stanković, M.G. Đorđević, **N.S. Krstić**, M.A. Pavlović, A.R. Radivojević, FTIR spectroscopic characterization of bituminous limestone: Maganic Mountain (Montenegro). *Studia UBB Chemia*, **LVII(4)** (2012) 39-54.
- 4.4. R.S. Nikolić, J.M. Jovanović, G.M. Kocić, T. P. Cvetković, S.R. Stojanović, T.D. Anđelković, **N.S. Krstić**. Praćenje efekata izloženosti olovu i kadmijumu u radnoj i životnoj sredini preko parametara standardne biohemijske analize krvi i aktivnosti

¹Према Министарству просвете, науке и технолошког развоја (2010) - бројеви часописа који носе ознаку Sp., Iss, или Suppl. и нису редовни бројеви обележавају се као M_{21.1}, M_{21.2} ..., и бодови и IF вредности наведених резултата урачунавају се са пола вредности од вреднованих у редовном броју.

endonukleaza jetre. *Hemijska industrija*, 65(4) (2011) 403–409, doi: 10.2298/HEMIND110308027N

- 4.5. P.I. Premović, J. Ciesielczuk, B.Ž. Todorović, D.M. Đorđević, **N.S. Krstić**, Geochemistry of Fe³⁺ in the hydrothermal dickite from Jedlina Zdroj (Lower Silesia, Poland). *Journal of Serbian Chemical Society*, 74(12) (2009) 1477–1489, doi: 10.2298/JSC0912477P

5. Rad u časopisu od nacionalnog značaja kategorije M₅₃:

- 5.1. R. Nikolić, **N. Krstić**, Biološki značaj gvožđa. *Hemijski pregled*, 52(1) (2011) 19-26.
- 5.2. R.S. Nikolić, J.M. Jovanović, **N.S. Krstić**, M.N. Stanković, G.M. Kocić, Examination of glutathione protective role in acute intoxicity by lead and cadmium via activity of the liver endonucleases. *Macedonian Pharmaceutical Bulletin*, 57 (2011) 156-157.

На основу претходно изложеног, Комисија доноси следећи

ЗАКЉУЧАК

У докторској дисертацији **Испитивање интеракције М(II) јона биометала у модел системима са фармацеутским препаратима и суплементима типа киселина као потенцијалним лигандима** испитане су интеракције М(II) јона биометала (Cu, Co, Mn, Zn, Ca) и токсичног Cd(II) јона са O-донор лигандима типа карбоксилата, фармацеутским препаратом ибупрофеном, као и суплементима млечном, сирћетном и липонском киселином у модел и биолошким системима UV/VIS, FTIC, ESI-MS, ESR техникама. Кандидат је реализовао постављене циљеве истраживања.

Добијени оригинални резултати испитивања интеракције М(II) јона метала са лигандима карбоксилатним ањонима су научно утемељени и значајни у теорији координационих једињења; како са аспекта проучавања координације метал–O-донор лиганди, тако и поређења активности М(II) биометала у сличним системима.

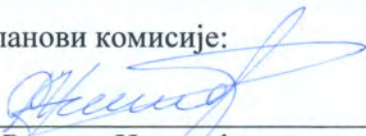
Ови резултати могу бити од значаја у биомедицинским и фармаколошким испитивањима при проучавању дистрибуције и фармакокинетице лекова одговарајуће структуре, њихове искоришћености, синергистичког деловања сличних типова молекула који се иначе свакодневно уносе са храном или настају у организму као

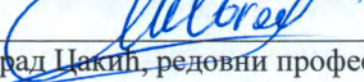
продукт нормалне физиолошке активности, екскреције метала са једне и лигананда са друге стране, потенцијалне протективне улоге у случајевима интоксикације.

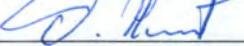
Део резултата ове докторске дисертације је верификован публиковањем радова у међународним часописима категорије M₂₀ и презентовањем радова на међународним и националним научним скуповима.

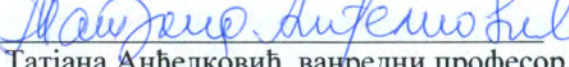
Комисија је оценила да докторска дисертација **Испитивање интеракције М(II) јона биометала у модел системима са фармацеутским препаратима и суплементима типа киселина као потенцијалним лигандима** представља оригиналан самосталан научни рад и предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу да прихвати овај Извештај и да кандидату Ненаду Крстићу, студенту Докторских студија хемије, одобри јавну одбрану докторске дисертације.

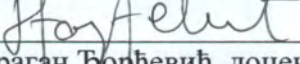
Чланови комисије:

1. 
др Ружица Николић, редовни професор
Природно-математичког факултета,
Универзитета у Нишу

2. 
др Милорад Цакић, редовни професор
Технолошког факултета у Лесковцу,
Универзитета у Нишу

3. 
др Горан Николић, ванредни професор
Медицинског факултета,
Универзитета у Нишу

4. 
др Татјана Анђелковић, ванредни професор
Природно-математичког факултета,
Универзитета у Нишу

5. 
др Драган Борђевић, доцент
Природно-математичког факултета,
Универзитета у Нишу

У Нишу и Лесковцу,
19.06.2013. године

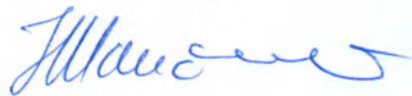
На основу члана 30. став 3. и 6. Закона о високом образовању («Службени гласник РС» број 76/2005, 100/2007 – аутентично тумачење, 97/2008, 44/2010 и 93/2012), члана 106. став 3. Статута Универзитета у Нишу ("Гласник Универзитета у Нишу", број 5/10, 4/11, 5/11 и 6/12) и члана 11. Правилника о поступку давања сагласности на одлуку о усвајању теме докторске дисертације и на одлуку о усвајању извештаја о урађеној докторској дисертацији ("Гласник Универзитета у Нишу", број 2/09), **НАУЧНО-СТРУЧНО ВЕЋЕ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ** на седници одржаној 24.12.2012. године, донело је следећу

О Д Л У К У

1. Даје се сагласност на Одлуку о усвајању теме докторске дисертације Ненада Крстића под називом „Испитивање интеракције М(II) јона биометала у модел системима са фармацеутским препаратима и суплементима типа киселина као потенцијалним лигандима“ на Природно-математичком факултету у Нишу.
2. Одлуку доставити Ненаду Крстићу, Природно-математичком факултету у Нишу и архиви Универзитета у Нишу.

НСВ број 8/17-01-011/12-007
У Нишу, 24.12.2012. године

ПРЕДСЕДНИК НАУЧНО-СТРУЧНОГ
ВЕЋА ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ
НАУКЕ



Проф. др Иван Манчев

РЕКТОР УНИВЕРЗИТЕТА У НИШУ



Проф. др Драган Антић