

Истичући сагласан
М. Јоксовић

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ	
ПР	22. 11. 2018
С:	
03	840/15 — —

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
У КРАГУЈЕВЦУ
ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У
КРАГУЈЕВЦУ**

Предмет: Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације **Наде Д. Савић**
На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу одржаној 24. октобра 2018. године (број одлуке 750/XVI-2) и седници Већа за природно-математичке науке одржаној 14. новембра 2018. године (број одлуке IV-01-895/8) донете су одлуке о именовању Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом:

**„Синтеза, карактеризација и биолошка активност
комплекса сребра(I) и злата(III) са ароматичним хетероцикличним једињењима
која садрже азот у прстену”**

кандидата **Наде Д. Савић**, мастер хемичара за истраживање и развој.

Нада Д. Савић је предала рукопис докторске дисертације Наставно-научном већу Природно-математичког факултета на оцену и проверу. Чланови Комисије су имали детаљан увид у поменути рукопис, пажљиво га прочитали, прегледали и проценили научни квалитет докторске дисертације, при чему су дали сугестије, предложили корекције и на тај начин побољшали квалитет научног материјала и добијених резултата у оквиру докторске дисертације. Кандидат је прихватио све сугестије чланова Комисије чиме су се стекли услови да Комисија поднесе Наставно-научном већу Природно-математичког факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Медицинска неорганска хемија је област бионеорганске хемије која се веома брзо развија након открића антитуморске активности цисплатине. Основни циљ истраживања

у области медицинске неорганске хемије је проналажење нове биолошки активне супстанце која би имала већу активност, шири спектар деловања, мању резистентност и мању токсичност у односу на клинички коришћене агенсе. Различити комплекси прелазних метала се испитују као потенцијални терапеутски агенси за лечење многих болести, бактеријских, гљивичних, вирусних и паразитских инфекција, кардиоваскуларних и инфламаторних болести, различитих врста тумора, дијабетеса, артритиса и многих неуролошких болести. Ранија испитивања су показала да један од већих проблема данашњице представљају инфекције, које изазивају различити микроорганизми и које за последицу имају настанак и ширење многих болести. Бактеријемија је највећи узрочник компликација код пацијената са канцером, док је инвазивна кандидијаза четврти најчешћи узрочник инфекција крви са високом стопом смртности од 40%.

Комплекси метала представљају нову класу антимикуробних агенаса због њихове веће реактивности и липофилности у односу на клиничка употребљивана органска једињења и потенцијално другачијег механизма деловања. Комплекси сребра(I) и злата(III) су веома заступљени у области синтезе нових комплекса метала који се испитују као потенцијални терапеутски агенси. Полинуклеарни комплекси сребра(I) са сулфадиазином и 2-меркаптобензоевом киселином се примењују у медицини као антимикуробни агенси, док комплекси злата(III) са различитим лигандима који садрже азот, као што су полиамини, порфирини, фенантролини, деривати фенантролина, бипиридина и терпиридина, показују активност према различитим туморским ћелијским линијама и значајну антимикуробну активност.

Истраживања у овој дисертацији су усмерена на синтезу и структурну карактеризацију комплекса сребра(I) и злата(III) са различитим ароматичним хетероцикличним једињењима која садрже азот у прстену и испитивању њихове биолошке активности. За синтезу комплекса сребра(I) употребљени су пиридазин, пиримидин, пиразин, хиноксалин, феназин, фталазин, хиназолин, 1,7-фенантролин и 4,7-фенантролин као лиганди. Поред тога, коришћене су различите соли сребра(I), као што су AgNO_3 , AgClO_4 , AgBF_4 , AgCF_3SO_3 , AgCF_3COO и AgSbF_6 , у циљу испитивања утицаја контра-анјона на структуру и биолошку активност комплекса. За синтезу комплекса злата(III) коришћени су пиридазин, пиримидин, пиразин, хиноксалин, феназин, фталазин, хиназолин, 4,4'-бипиридин, 1,2-bis(4-пиридил)етан, 1,7-фенантролин и 4,7-фенантролин и $\text{K}[\text{AuCl}_4]$, као полазна со злата(III). Поред тога, испитиван је утицај молског односа између $\text{K}[\text{AuCl}_4]$ и одговарајућих *N*-

хетероцикличних лиганата на нуклеарност злато(III) комплекса. Механизам ових реакција и могућност формирања динуклеарних злато(III) комплекса су додатно испитивани применом DFT методе. Сви синтетисани комплекси су структурно окарактерисани у раствору и у чврстом стању, применом различитих спектроскопских метода (^1H и ^{13}C NMR, IR, FIR, UV-vis), масене спектрометрије и електрохемијских метода, док су њихове структуре одређене применом рендгенске структурне анализе. Стабилност комплекса је испитивана применом ^1H NMR и UV-vis спектроскопије одмах након растварања комплекса у одговарајућем растварачу у коме су вршена биолошка испитивања, као и 24 и 48 h након растварања. Поред тога, испитивана је њихова стабилност на светлости и ваздуху. Након тога, испитивана је антимикуробна активност свих синтетисаних комплекса према различитим сојевима Грам-позитивних и Грам-негативних бактерија као и према различитим *Candida* сојевима. У циљу дефинисања механизма деловања комплекса сребра(I), испитиване су њихове интеракције са ДНК применом различитих метода. За комплексе који показују значајну антифунгалну активност, испитиван је хемолитички потенцијал како би се одредило да ли оштећење ћелијске мембране може бити један од механизма деловања ових комплекса, као и инхибиција формирања филаментног раста *C. albicans* соја и формирање реактивних кисеоничних врста. Поред тога, за најактивније комплексе, испитивана је *in vivo* ембриотоксичност на моделу зебрица *Danio rerio*. За комплексе злата(III), испитиване су интеракције са ДНК применом гел електрофорезе и са албумином говеђег серума (БСА) применом флуориметрије. Антиангиогени потенцијал комплекса злата(III) са 1,7- и 4,7-фенантролином је испитиван на моделу зебрица.

2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада

У првом делу дисертације приказана је синтеза, спектроскопска карактеризација и биолошка активност комплекса сребра(I) који настају у реакцијама:

1) AgNO_3 са пиридазином (pydz), пиримидином (pm), пиразином (pz), хиноксалином (qx) и феназином (phz). Ови комплекси су полинуклеарни, при чему њихова геометрија зависи од положаја азота у прстену одговарајућег лиганда.

2) AgNO_3 са хиназолином (qz) и AgBF_4 са фталазином (phtz). У реакцији између AgNO_3 и qz настаје полинуклеарни $[\text{Ag}(\text{NO}_3)(\text{qz})]_n$ комплекс, док у реакцији између AgBF_4 и phtz настаје динуклеарни $[\{\text{Ag}(\text{CH}_3\text{CN})\}_2(\mu\text{-phtz})_2](\text{BF}_4)_2$ комплекс.

3) различитих AgX соли са 1,7-фенантролином (1,7-phen), при чему настају мононуклеарни $[Ag(NO_3-O,O')(1,7-phen-N7)_2]$ и $[Ag(1,7-phen-N7)_2]X$ комплекси ($X = ClO_4^-, CF_3SO_3^-, BF_4^-$ и SbF_6^-). У овим комплексима, 1,7-phen је монодентатно координован за сребро(I) јон преко стерно мање заклоњеног N7 атома азота.

4) различитих AgX соли ($X = NO_3^-, ClO_4^-, BF_4^-, CF_3COO^-, SbF_6^-$) са 4,7-фенантролином (4,7-phen), при чему настају полинуклеарни $[Ag(NO_3-O)(4,7-phen-\mu-N4,N7)]_n$, $[Ag(ClO_4-O)(4,7-phen-\mu-N4,N7)]_n$, $\{[Ag(4,7-phen)][Ag(4,7-phen)(H_2O)](BF_4)\}_n$, $[Ag(CF_3COO-O)(4,7-phen-\mu-N4,N7)]_n$ и динуклеарни $[Ag_2(H_2O)(4,7-phen)_3](SbF_6)_2$ комплекси.

Комплекси су окарактерисани применом спектроскопских метода (1H и ^{13}C NMR, IR, UV-vis), масене спектрометрије и електрохемијских метода (циклична волтаметрија). Структуре синтетисаних комплекса су одређене применом рендгенске структурне анализе. Испитивана је стабилност комплекса у раствору, при чему су комплекси веома стабилни 24 и 48 h након растварања. Поред тога, праћена је стабилност комплекса на светлости и ваздуху, при чему се могла уочити њихова спора фотодеградација.

Синтетисани комплекси сребра(I) су испитивани према различитим сојевима Грам-позитивних (*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis*) и Грам-негативних (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*) бактерија и према различитим *Candida* сојевима (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. krusei*). У циљу одређивања терапеутског потенцијала ових комплекса, испитивана је њихова антипролиферативна активност према нормалној ћелијској линији фибробласта плућа (MRC5). Испитиване су интеракције синтетисаних комплекса са ДНК, при чему су код већине комплекса уочене електростатичке интеракције, највероватније преко малог жлеба. Поред тога, у циљу дефинисања механизма деловања, испитиван је хемолитички потенцијал већине синтетисаних комплекса, при чему је уочено да они узрокују лизу црвених крвних зрнаца, чиме оштећују ћелијску мембрану и омогућавају истицање ћелијских компонената из унутрашњости ћелије у међућелијски простор. Испитивана је могућност инхибиције филamentног раста *C. albicans* синтетисаних комплекса који показују антифунгалну активност, при чему већина комплекса у потпуности инхибира развој хифа. За $[Ag(NO_3-O,O')(1,7-phen-N7)_2]$ комплекс, који показује највећу антифунгалну активност, испитиван је утицај на формирање реактивних кисеоничних врста, што се сматра једним од могућих механизма деловања комплекса сребра(I). Поред тога, за $\{[Ag(NO_3)]_2(\mu-$

$\text{pydz}]_2)_n$ комплекс који је показао највећу активност према *Pseudomonas aeruginosa* бактерији, као и за $[\text{Ag}(\text{NO}_3-O,O')(1,7\text{-phen-N7})_2]$, приказани су резултати испитивања *in vivo* ембриотоксичности на моделу зебрица (*Danio rerio*).

У другом делу дисертације приказана је синтеза, спектроскопска карактеризација и биолошка активност различитих комплекса злата(III) са ароматичним хетероцикличним лигандима који садрже азот у прстену и то:

1) мононуклеарних комплекса злата(III) са диазинима, пиридазином (pydz), пиримидином (pm) и пиразином (pz), диазанафталеном, хиноксалином (qx) и трицикличним ароматима, феназином (phz), 4,7- и 1,7-фенантролином (4,7-phen и 1,7-phen);

2) динуклеарних комплекса злата(III) са 4,4'-бипиридином (4,4'-bipy) и 1,2-bis(4-пиридил)етаном (bpe).

Сви комплекси су окарактерисани применом спектроскопских метода (^1H и ^{13}C NMR, IR, FIR, UV-vis). Структуре синтетисаних комплекса су одређене применом рендгенске структурне анализе. Испитивана је стабилност комплекса у раствору, при чему су они веома стабилни 24 и 48 h након растварања. Поред тога, испитивана је стабилност комплекса на светлости и ваздуху, при чему није уочена њихова фотодеградација. Применом теорије функционала густине (DFT) извршена је оптимизација геометрије синтетисаних комплекса у вакууму и одговарајућем растварачу.

Комплекси злата(III) су испитивани према различитим сојевима Грам-позитивних (*S. aureus*, *L. monocytogenes*, *Micrococcus luteus*) и Грам-негативних (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhimurium*) бактерија и према гљиви *C. albicans*. У циљу одређивања индекса селективности, односно терапеутског потенцијала испитиваних комплекса, минималне инхибиторске концентрације су поређене са њиховом антипролиферативном активношћу на нормалним ћелијским линијама фибробласта плућа MRC5. Испитиване су интеракције комплекса злата(III) са pydz, pm, pz, qx и phz са ДНК применом гел електрофорезе, при чему се већина испитиваних комплекса интеркалира између двоструког ланца ДНК. Применом флуориметријских метода су испитиване интеракције динуклеарних комплекса злата(III) са 4,4'-bipy и bpe са БСА. На основу вредности Стерн-Волмерових константи, може се закључити да оба комплекса имају идентичну тенденцију везивања за БСА. За комплексе злата(III) са 4,7- и 1,7-phen су одређене IC_{50} вредности (μM) на нормалним ћелијским линијама фибробласта плућа (MRC5) и ћелијама тумора грлића материце (HeLa) и аденокарцинома плућа (A549) и поређене су

са одговарајућим вредностима за ауранофин (злато(I) комплекс који се користи за лечење реуматоидног артритиса). Испитивана једињења нису посебно активна према туморским ћелијама, али и не показују токсичност према нормалним ћелијама фибробласта плућа, док је ауранофин изузетно цитотоксичан према свим испитиваним ћелијским линијама. Поред тога, испитивана је *in vivo* ембриотоксичност на моделу зебрица (*Danio rerio*). Због уочене појаве редуковане репне циркулације код зебрица, испитиван је антиангиогени потенцијал комплекса злата(III) са 4,7- и 1,7-phen, при чему су они инхибирали ангиогенезу и показали знатно мању токсичност од ауранофина и метастатског агенса сунитиниба.

3. Преглед остварених резултата рада кандидата

Нада Д. Савић је у досадашњем научно-истраживачком раду постигла значајне резултате из области координационе, бионеорганске и медицинске хемије из чега је проистекао већи број научних публикација у научним часописима међународног значаја (категорије M20). Поред тога, кандидат је учествовао на различитим научним конференцијама, како домаћег, тако и међународног карактера. Резултати досадашњег научно-истраживачког рада Наде Д. Савић су публиковани у међународним научним часописима са импакт фактором (7 радова), у виду саопштења на међународним (8 саопштења) и националним (9 саопштења) научним скуповима, у стручном раду објављеном у националном научном часопису (1 рад) и у оквиру једног предавања по позиву, што укупно чини 26 библиографских јединица.

3.1. Научни радови публиковани у међународним часописима

3.1.1. **N. D. Savić, B. Đ. Glišić, H. Wadepohl, A. Pavić, L. Senerovic, J. Nikodinovic-Runic and M. I. Djuran**

Silver(I) complexes with quinazoline and phthalazine: synthesis, structural characterization and evaluation of biological activities

MedChemComm, 7 (2016) 282-291.

DOI: 10.1039/C5MD00494B

ISSN: 2040-2503

IF = 2,495 за 2015. годину; 27/59; област: Chemistry, Medicinal

Категорија: M22

- 3.1.2. N. D. Savić, D. R. Milivojevic, B. Đ. Glišić, T. Ilic-Tomic, J. Veselinovic, A. Pavic, B. Vasiljevic, J. Nikodinovic-Runic and M. I. Djuran**
 A comparative antimicrobial and toxicological study of gold(III) and silver(I) complexes with aromatic nitrogen-containing heterocycles: Synergistic activity and improved selectivity index of Au(III)/Ag(I) complexes mixture
RSC Advances, **6** (2016) 13193-13206.
 DOI: 10.1039/C5RA26002G
 ISSN: 2046-2069
 IF = 3,840 за 2014. годину; 33/157; област: Chemistry, Multidisciplinary
 Категорија: **M21**
- 3.1.3. B. Đ. Glišić, N. D. Savić, B. Warzajtis, L. Djokic, T. Ilic-Tomic, M. Antić, S. Radenković, J. Nikodinovic-Runic, U. Rychlewska and M. I. Djuran**
 Synthesis, structural characterization and biological evaluation of dinuclear gold(III) complexes with aromatic nitrogen-containing ligands: antimicrobial activity in relation to the complex nuclearity
MedChemComm, **7** (2016) 1356-1366.
 DOI: 10.1039/C6MD00214E
 ISSN: 2040-2503
 IF = 2,495 за 2015. годину; 27/59; област: Chemistry, Medicinal
 Категорија: **M22**
- 3.1.4. B. Warzajtis, B. Đ. Glišić, N. D. Savić, A. Pavic, S. Vojnovic, A. M Veselinović, J. Nikodinovic-Runic, U. Rychlewska and M. I. Djuran**
 Mononuclear gold(III) complexes with L-histidine-containing dipeptides: tuning the structural and biological properties by variation of the N-terminal amino acid and counter anion
Dalton Transactions, **46** (2017) 2594-2608.
 DOI: 10.1039/C6DT04862E
 ISSN: 1477-9226
 IF = 4,177 за 2015. годину; 10/46; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear
 Категорија: **M21**
- 3.1.5. A. Pavic, B. Đ. Glišić, S. Vojnovic, B. Warzajtis, N. D. Savić, M. Antić, S. Radenković, G. V. Janjić, J. Nikodinovic-Runic, U. Rychlewska and M. I. Djuran**
 Mononuclear gold(III) complexes with phenanthroline ligands as efficient inhibitors of angiogenesis: A comparative study with auranofin and sunitinib
Journal of Inorganic Biochemistry, **174** (2017) 156-168.
 DOI: 10.1016/j.inorgbio.2017.06.009
 ISSN: 0162-0134
 IF = 3,348 за 2016. годину; 10/46; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear
 Категорија: **M21**
- 3.1.6. S. Radenković, M. Antić, N. Savić and B. Đ. Glišić**
 The nature of Au—N bond in gold(III) complexes with aromatic nitrogen-containing heterocycles. The influence of Au(III) ion on the ligand aromaticity
New Journal of Chemistry, **41** (2017) 12407-12415.
 DOI: 10.1039/C7NJ02634J
 ISSN: 1144-0546
 IF = 3,277 за 2015. годину; 50/163; област: Chemistry, Multidisciplinary

Категорија: M22

- 3.1.7. **N. D. Savić, S. Vojnovic, B. Đ. Glišić, A. Crochet, A. Pavic, G. V. Janjić, M. Pekmezović, I. M. Opsenica, K. M. Fromm, J. Nikodinovic-Runic, M. I. Djuran**
Mononuclear silver(I) complexes with 1,7-phenanthroline as potent inhibitors of *Candida* growth
European Journal of Medicinal Chemistry, 156 (2018) 760-773.
DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.07.049
ISSN: 0223-5234
IF = 4,816 за 2017. годину; 4/59; област: Chemistry, Medicinal
Категорија: M21a

3.2. **Стручни радови објављени у националним научним часописима**

- 3.2.1. **B. Đ. Glišić, N. D. Savić, M. I. Djuran**
Medicinal uses of silver and its compounds. Silver(I) complexes as antimicrobial and antitumor agents
Hemijski pregled, 3 (2015) 58-64.
ISSN: 0440-6826
Категорија: M53

3.3. **Саопштења на међународним научним конференцијама штампана у изводу (M34)**

- 3.3.1. **D. R. Milivojević, N. D. Savić, B. Đ. Glišić, T. Ilić-Tomić, M. I. Djuran, B. Vasiljević**
Silver(I) and gold(III) complexes with aromatic nitrogen-containing heterocycles: antimicrobial evaluation
Microbiologia Balkanica 2015 organized by the Hellenic Microbiology Society, Thessaloniki, October 22-24, 2015, P9B, p. 188.
- 3.3.2. **N. D. Savić, B. Warzajtis, B. Đ. Glišić, L. Djokić, T. Ilić-Tomić, J. Nikodinović-Runić, U. Rychlewska, M. I. Djuran**
Synthesis and biological evaluation of dinuclear gold(III) complexes with aromatic nitrogen-containing heterocycles
International Summer School, Supramolecular Chemistry, Ideas, Design and Methods for Investigations organized by Bulgarian Academy of Sciences, Borovets, Bulgaria, June 16-18, 2016, P13.
- 3.3.3. **N. D. Savić, B. Đ. Glišić, B. Warzajtis, J. Nikodinović-Runić, U. Rychlewska, M. I. Djuran**
Synthesis and biological evaluation of gold(III) complexes with some L-histidine-containing dipeptides
13th European Biological Inorganic Chemistry Conference organized by Hungarian Chemical Society, Budapest, Hungary, August 28-September 01, 2016, P139, p. 292.
- 3.3.4. **N. D. Savić, B. Đ. Glišić, A. Crochet, S. Vojnovic, A. Pavic, J. Nikodinović-Runić, K. Fromm, M. I. Djuran**
Silver(I) complexes with phenanthroline ligands: structural characterization and biological evaluation

International Spring School Supramolecular Chemistry Ideas, Supramolecular Chemistry, Methods, Concepts and Applications, organized by Bulgarian Academy of Sciences, Plovdiv, Bulgaria, April 19-21, 2017, P7.

- 3.3.5. N. D. Savić, B. Glišić, A. Pavić, M. Đuran, J. Nikodinović-Runić, S. Vojnović**
Metal complexes as a base for new antifungal drugs
International Meeting on Medicinal and Bio(in)organic Chemistry, Vrnjačka Banja, Serbia, August 26-31, 2017, p10.
- 3.3.6. N. D. Savić, B. Đ. Glišić, A. Pavić, B. Waržajtis, S. Vojnović, J. Nikodinović-Runić, U. Rychlewska, M. I. Djuran**
Gold(III) complexes as effective angiogenesis inhibitors
International Meeting on Medicinal and Bio(in)organic Chemistry, Vrnjačka Banja, Serbia, August 26-31, 2017, p14.
- 3.3.7. N. D. Savić, S. Vojnović, B. Đ. Glišić, A. Crochet, I. Opsenica, K. M. Fromm, J. Nikodinović-Runić, M. I. Djuran**
Antifungal silver(I) complexes with 1,7-phenanthroline: possible mechanism of action
International Summer School, Supramolecular chemistry in Medicine and in Technology, Advances and Challenges, Albena (near Varna), Bulgaria, August 30 – September 3, 2018, p. 7.
- 3.3.8. A. Pavić, S. Ž. Đurić, B. Đ. Glišić, H. Wadepohl, N. D. Savić, M. I. Djuran, M. Mojićević, J. Nikodinović-Runić**
Improvement of antifungal potential of itraconazole drug after its coordination to silver(I)
International Summer School, Supramolecular chemistry in Medicine and in Technology, Advances and Challenges, Albena (near Varna), Bulgaria, August 30 – September 3, 2018, p 1.
- 3.4. Саопштења на националним научним конференцијама штампана у изводу (M64)**
- 3.4.1. N. D. Savić, D. R. Milivojević, J. Nikodinović-Runić, B. Đ. Glišić, M. I. Djuran**
Solution study and biological activity of gold(III) complexes with aromatic nitrogen-containing heterocycles
52th Meeting of the Serbian Chemical Society organized by the Serbian Chemical Society, Novi Sad, Serbia, May 29-30, 2015, NH P5, p. 67.
- 3.4.2. N. D. Savić, B. Đ. Glišić, M. I. Djuran**
Synthesis and characterization of dinuclear gold(III) complexes with some aromatic nitrogen-containing heterocycles
Third Conference of Young Chemists of Serbia organized by the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, October 24, 2015, HS P31, p. 58.
- 3.4.3. N. D. Savić, B. Waržajtis, B. Đ. Glišić, M. Antić, S. Radenković, U. Rychlewska, M. I. Djuran**
Synthesis and characterization of gold(III) complexes with tricyclic aromatic nitrogen-containing heterocycles

53th Meeting of the Serbian Chemical Society organized by the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia, June 10-11, 2016, NH O4, p. 55.

- 3.4.4. **S. Radenković, M. Antić, N. D. Savić, B. Đ. Glišić, M. I. Djuran**
The nature of Au-N bond and aromaticity of N-heterocycles coordinated to Au(III) ion
53th Meeting of the Serbian Chemical Society organized by the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia, June 10-11, 2016, TH O1, p. 67.
- 3.4.5. **N. D. Savić, B. Đ. Glišić, M. I. Djuran, A. Crochet, K. Fromm**
Synthesis and characterization of silver(I) complexes with aromatic N-heterocycles
Fourth Conference of Young Chemists of Serbia organized by the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, November 5, 2016, HS P 21.
- 3.4.6. **N. D. Savić, B. Đ. Glišić, A. Crochet, K. M. Fromm, M. I. Djuran**
Silver(I) complexes with phenanthrolines: the influence of ligand and silver(I) salt on the complex nuclearity
54th Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, September 29-30, 2017, NH 03, p38.
- 3.4.7. **S. Ž. Đurić, A. Pavić, H. Wadepohl, N. D. Savić, M. Mojićević, S. Vojnović, B. Đ. Glišić, J. Nikodinović-Runic, M. I. Djuran**
Polynuclear silver(I) complexes with 1,5-naphthyridine as efficient antifungal agents
55th Meeting of the Serbian Chemical Society, Novi Sad, Serbia, June 8-9, 2018, NH 03, p46.
- 3.4.8. **A. Pavić, B. Glišić, N. D. Savić, S. Vojnović, M. Đuran, J. Nikodinović-Runić**
Uvođenje modela infekcije zebrafish-*Candida* u početnoj fazi procesa indentifikacije novih antifungalnih jedinjenja
Drugi kongres biologa Srbije, Kladovo, Srbija, Septembar 25-30, 2018, p231.
- 3.4.9. **A. Pavić, B. Glišić, N. D. Savić, S. Vojnović, M. Đuran, J. Nikodinović-Runić**
Model zebrice (zebrafish) kao platforma za otkrivanje novih efikasnih bezbednih antitumorskih jedinjenja
Drugi kongres biologa Srbije, Kladovo, Srbija, Septembar 25-30, 2018, p257.
- 3.5. **Предавања по позиву на међународним научним конференцијама (M31)**
- 3.5.1. **N. D. Savić, A. Pavić, S. Vojnović, J. Nikodinović-Runic, B. Đ. Glišić**
Metal complexes with potential use in medicine: a case study of gold(III) complexes
8th Conference of The Indian Science Congress Association "Reaching The unreached throught Science and Technology, Nainital, India, October 14-15, 2017.

4. Научни резултати докторске дисертације

Резултати научно-истраживачког рада кандидата **Наде Д. Савић** у оквиру ове докторске дисертације су објављени у врхунским међународним научним часописима (**M21a – 1 рад, M21 – 2 рада**) и водећим међународним часописима (**M22 – 2 рада**). Укупан импакт фактор радова проистеклих из докторске дисертације је 16,994. Поред

тога, кандидат је резултате своје дисертације презентовао у виду саопштења на међународним и националним научним скуповима (11 саопштења), у стручном раду објављеном у националном научном часопису и у оквиру једног предавања по позиву.

4.1. Научни радови публиковани у међународним часописима у оквиру теме за докторску дисертацију

4.1.1. N. D. Savić, B. Đ. Glišić, H. Wadepohl, A. Pavic, L. Senerovic, J. Nikodinovic-Runic and M. I. Djuran

Silver(I) complexes with quinazoline and phthalazine: synthesis, structural characterization and evaluation of biological activities

MedChemComm, 7 (2016) 282-291.

DOI: 10.1039/C5MD00494B

ISSN: 2040-2503

IF = 2,495 за 2015. годину; 27/59; област: Chemistry, Medicinal

Категорија: **M22**

4.1.2. N. D. Savić, D. R. Milivojevic, B. Đ. Glišić, T. Ilic-Tomic, J. Veselinovic, A. Pavic, B. Vasiljevic, J. Nikodinovic-Runic and M. I. Djuran

A comparative antimicrobial and toxicological study of gold(III) and silver(I) complexes with aromatic nitrogen-containing heterocycles: Synergistic activity and improved selectivity index of Au(III)/Ag(I) complexes mixture

RSC Advances, 6 (2016) 13193-13206.

DOI: 10.1039/C5RA26002G

ISSN: 2046-2069

IF = 3,840 за 2014. годину; 33/157; област: Chemistry, Multidisciplinary

Категорија: **M21**

4.1.3. B. Đ. Glišić, N. D. Savić, B. Warzajtis, L. Djokic, T. Ilic-Tomic, M. Antić, S. Radenković, J. Nikodinovic-Runic, U. Rychlewska and M. I. Djuran

Synthesis, structural characterization and biological evaluation of dinuclear gold(III) complexes with aromatic nitrogen-containing ligands: antimicrobial activity in relation to the complex nuclearity

MedChemComm, 7 (2016) 1356-1366.

DOI: 10.1039/C6MD00214E

ISSN: 2040-2503

IF = 2,495 за 2015. годину; 27/59; област: Chemistry, Medicinal

Категорија: **M22**

4.1.4. A. Pavic, B. Đ. Glišić, S. Vojnovic, B. Warzajtis, N. D. Savić, M. Antić, S. Radenković, G. V. Janjić, J. Nikodinovic-Runic, U. Rychlewska and M. I. Djuran

Mononuclear gold(III) complexes with phenanthroline ligands as efficient inhibitors of angiogenesis: A comparative study with auranofin and sunitinib

Journal of Inorganic Biochemistry, 174 (2017) 156-168.

DOI: 10.1016/j.inorgbio.2017.06.009

ISSN: 0162-0134

IF = 3,348 за 2016. годину; 10/46; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear

Категорија: M21

- 4.1.5. **N. D. Savić, S. Vojnovic, B. Đ. Glišić, A. Crochet, A. Pavic, G. V. Janjić, M. Pekmezović, I. M. Opsenica, K. M. Fromm, J. Nikodinovic-Runic, M. I. Djuran**
Mononuclear silver(I) complexes with 1,7-phenanthroline as potent inhibitors of *Candida* growth
European Journal of Medicinal Chemistry, 156 (2018) 760-773.
DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.07.049
ISSN: 0223-5234
IF = 4,816 за 2017. годину; 4/59; област: Chemistry, Medicinal
Категорија: M21a
- 4.2. **Стручни радови објављени у националним научним часописима у оквиру теме за докторску дисертацију**
- 4.2.1. **B. Đ. Glišić, N. D. Savić, M. I. Djuran**
Medicinal uses of silver and its compounds. Silver(I) complexes as antimicrobial and antitumor agents
Hemijski pregled, 3 (2015) 58-64.
ISSN: 0440-6826
Категорија: M53
- 4.3. **Саопштења на међународним научним конференцијама штампана у изводу (M34) у оквиру теме за докторску дисертацију**
- 4.3.1. **D. R. Milivojević, N. D. Savić, B. Đ. Glišić, T. Ilić-Tomić, M. I. Djuran, B. Vasiljević**
Silver(I) and gold(III) complexes with aromatic nitrogen-containing heterocycles: antimicrobial evaluation
Microbiologia Balkanica 2015 organized by the Hellenic Microbiology Society, Thessaloniki, October 22-24, 2015, P9B, p. 188.
- 4.3.2. **N. D. Savić, B. Warzajtis, B. Đ. Glišić, L. Djokić, T. Ilić-Tomić, J. Nikodinović-Runić, U. Rychlewska, M. I. Djuran**
Synthesis and biological evaluation of dinuclear gold(III) complexes with aromatic nitrogen-containing heterocycles
International Summer School, Supramolecular Chemistry, Ideas, Design and Methods for Investigations organized by Bulgarian Academy of Sciences, Borovets, Bulgaria, June 16-18, 2016, P13.
- 4.3.3. **N. D. Savić, B. Đ. Glišić, A. Crochet, S. Vojnovic, A. Pavic, J. Nikodinović-Runić, K. Fromm, M. I. Djuran**
Silver(I) complexes with phenanthroline ligands: structural characterization and biological evaluation
International Spring School Supramolecular Chemistry Ideas, Supramolecular Chemistry, Methods, Concepts and Applications, organized by Bulgarian Academy of Sciences, Plovdiv, Bulgaria, April 19-21, 2017, P7.

- 4.3.4. **N. D. Savić, B. Glišić, A. Pavić, M. Đuran, J. Nikodinović-Runić, S. Vojnović**
Metal complexes as a base for new antifungal drugs
International Meeting on Medicinal and Bio(in)organic Chemistry, Vrnjačka Banja, Serbia, August 26-31, 2017, p10.
- 4.3.5. **N. D. Savić, B. Đ. Glišić, A. Pavić, B. Warzajtis, S. Vojnovic, J. Nikodinovic-Runic, U. Rychlewska, M. I. Djuran**
Gold(III) complexes as effective angiogenesis inhibitors
International Meeting on Medicinal and Bio(in)organic Chemistry, Vrnjačka Banja, Serbia, August 26-31, 2017, p14.
- 4.3.6. **N. D. Savić, S. Vojnovic, B. Đ. Glišić, A. Crochet, I. Opsenica, K. M. Fromm, J. Nikodinovic-Runic, M. I. Djuran**
Antifungal silver(I) complexes with 1,7-phenanthroline: possible mechanism of action
International Summer School, Supramolecular chemistry in Medicine and in Technology, Advances and Challenges, Albena (near Varna), Bulgaria, August 30 – September 3, 2018, p. 7.
- 4.4. **Саопштења на националним научним конференцијама штампана у изводу (M64) у оквиру теме за докторску дисертацију**
- 4.4.1. **N. D. Savić, D. R. Milivojević, J. Nikodinović-Runić, B. Đ. Glišić, M. I. Djuran**
Solution study and biological activity of gold(III) complexes with aromatic nitrogen-containing heterocycles
52th Meeting of the Serbian Chemical Society organized by the Serbian Chemical Society, Novi Sad, Serbia, May 29-30, 2015, NH P5, p. 67.
- 4.4.2. **N. D. Savić, B. Đ. Glišić, M. I. Djuran**
Synthesis and characterization of dinuclear gold(III) complexes with some aromatic nitrogen-containing heterocycles
Third Conference of Young Chemists of Serbia organized by the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, October 24, 2015, HS P31, p. 58.
- 4.4.3. **N. D. Savić, B. Warzajtis, B. Đ. Glišić, M. Antić, S. Radenković, U. Rychlewska, M. I. Djuran**
Synthesis and characterization of gold(III) complexes with tricycle aromatic nitrogen-containing heterocycles
53th Meeting of the Serbian Chemical Society organized by the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia, June 10-11, 2016, NH O4, p. 55.
- 4.4.4. **N. D. Savić, B. Đ. Glišić, M. I. Djuran, A. Crochet, K. Fromm**
Synthesis and characterization of silver(I) complexes with aromatic N-heterocycles
Fourth Conference of Young Chemists of Serbia organized by the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, November 5, 2016, HS P 21.
- 4.4.5. **N. D. Savić, B. Đ. Glišić, A. Crochet, K. M. Fromm, M. I. Djuran**
Silver(I) complexes with phenanthrolines: the influence of ligand and silver(I) salt on the complex nuclearity
54th Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, September 29-30, 2017, NH 03, p38.

4.5. **Предавања по позиву на међународним научним конференцијама (M31) у оквиру теме за докторску дисертацију**

4.5.1. **N. D. Savić, A. Pavic, S. Vojnovic, J. Nikodinovic-Runic, B. Đ. Glišić**

Metal complexes with potential use in medicine: a case study of gold(III) complexes
8th Conference of The Indian Science Congress Association "Reaching The unreached throught Science and Technology, Nainital, India, October 14-15, 2017.

5. **Оцена испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Комисија је закључила да су сви задаци који су предвиђени приликом пријаве теме за израду докторске дисертације под насловом „Синтеза, карактеризација и биолошка активност комплекса сребра(I) и злата(III) са ароматичним хетероцикличним једињењима која садрже азот у прстену” по обиму и квалитету добијених научних резултата у потпуности остварени, као и да резултати приказани у овој дисертацији представљају оригинални научни допринос.

6. **Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Испитивање нових једињења као потенцијалних терапеутских агенаса је дуготрајан процес, који укључује неколико фаза: синтезу, карактеризацију, испитивање биолошке активности, преклиничка и клиничка испитивања. С обзиром на чињеницу да је овај процес изузетно скуп у фазама преклиничких и клиничких испитивања, веома је важно добро осмислити и спровести синтезу, карактеризацију и биолошко испитивање потенцијалних терапеутских агенаса. Имајући у виду те чињенице, добијени резултати у оквиру ове дисертације су од значаја у медицинској неорганској, бионеорганској и координационој хемији и могу се применити у синтези и одређивању механизма деловања нових комплекса сребра(I) и злата(III) као потенцијалних терапеутских агенаса у лечењу мултирезистентних микробних инфекција и тумора. Проучавање механизма деловања комплекса сребра(I) и злата(III) и испитивање њихове токсичности је веома значајно и може допринети синтези нових комплекса, који ће показати бољу активност и мању токсичност, а самим тим и потенцијалну примену у клиничкој пракси у односу на клинички коришћене агенсе.

7. **Начин презентирања резултата научној јавности**

Научни доприноси ове докторске дисертације су потврђени публикавањем научних резултата у облику **пет научних радова** у познатим међународним часописима

(један рад из категорије **M21a**; два рада из категорије **M21** и два рада из категорије **M22**), као и већег броја саопштења на научним конференцијама.

Докторска дисертација је написана на 184 стране и садржи 74 слике, 23 табеле, и 261 литературни податак. Дисертација је подељена на **Скраћенице**, **Извод**, **Summary**, **Општи део** (1-42), **Предмет истраживања** (43-45), **Експериментални део** (46-78), **Дискусију** (79-164), **Закључак** (165-168), **Литературу** (169-182) и **Биографију** (183-184). Поред тога, дисертација садржи списак радова, као и прилог у коме су наведени апстракти радова у којима су штампани резултати докторске дисертације.

Такође, резултати ће бити презентовани и на јавној одбрани докторске дисертације, након прихватања овог извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Поднети рукопис докторске дисертације кандидата **Наде Д. Савић** под насловом: „**Синтеза, карактеризација и биолошка активност комплекса сребра(I) и злата(III) са ароматичним хетероцикличним једињењима која садрже азот у прстену**” представља оригинални научни рад из области координационе, бионеорганске и медицинске хемије, урађен под менторством др Биљане Ђ. Глишић, доцента Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу. Докторска дисертација обухвата синтезу и карактеризацију нових комплекса сребра(I) и злата(III) са различитим хетероцикличним ароматичним једињењима, која садрже азот у прстену, испитивање стабилности синтетисаних комплекса, као и испитивање њихове биолошке активности (антимикробне и антитуморске) и механизма деловања. Добијени резултати у оквиру ове докторске дисертације могу допринети синтези нових комплекса, који ће показати бољу активност и мању токсичност у односу на клинички коришћене агенсе.

Квалитет научних резултата ове докторске дисертације је потврђен њиховом публикацијом у облику **пет научних радова** у часописима са SCI листе (**1** из категорије **M21a**, **2** из категорије **M21** и **2** из категорије **M22**, укупан импакт фактор 16,994) и већег броја саопштења на националним и међународним научним конференцијама. С обзиром на све наведене чињенице, сматрамо да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за прихватање наведене докторске дисертације као оригиналног научног рада. Предлажемо Наставно-научном већу Природно-

математичког факултета и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да кандидату **Нади Д. Савић** одобри јавну одбрану *докторске дисертације* под наведеним насловом.

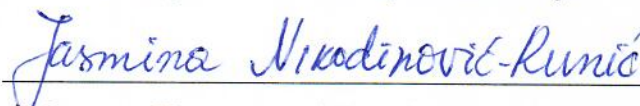
У Крагујевцу и Београду

26. 11. 2018. године

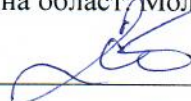
КОМИСИЈА



др Милош И. Ђуран, редовни професор у пензији
дописни члан САНУ
- председник комисије-
Природно-математички факултет
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Неорганска хемија



др Јасмина Никодиновић-Рунић, научни саветник
Институт за молекуларну генетику и
генетичко инжењерство
Универзитет у Београду
Ужа научна област: Молекуларна биологија



др Зоран Д. Матовић, редовни професор
Природно-математички факултет
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Неорганска хемија



др Катарина Анђелковић, редовни професор
Хемијски факултет
Универзитет у Београду
Ужа научна област: Неорганска хемија



др Игор Опсеница, ванредни професор
Хемијски факултет
Универзитет у Београду
Ужа научна област: Органска хемија