

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовao комисију: 14.04.2022. год. Наставно-научно веће Природно-математичког факултета у Новом Саду		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1.	др Милан Вранеш	Ванредни професор
	презиме и име	звање
	Природно-математички факултет у Новом Саду	Аналитичка хемија
	установа у којој је запослен	01.01.2018.
		ужа научна област и датум избора
		Председник
2.	др Слободан Гаџурић	Редовни професор
	презиме и име	звање
	Природно-математички факултет у Новом Саду	Аналитичка хемија
	установа у којој је запослен	09.11.2017.
		ужа научна област и датум избора
		Члан
3.	др Снежана Паповић	Доцент
	презиме и име	звање
	Природно-математички факултет у Новом Саду	Аналитичка хемија
	установа у којој је запослен	08.03.2021.
		ужа научна област и датум избора
		Члан
4.	др Маја Ђурендић Бренесел	Научни сарадник
	презиме и име	звање
	Клинички центар Војводине у Новом Саду	Биохемија
	установа у којој је запослена	28.03.2018.
		ужа научна област и датум избора
		Члан
5.	др Ненад Јанковић	Виши научни сарадник
	презиме и име	звање
	Институт за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу	Органска хемија
	установа у којој је запослен	24.02.2020.
		ужа научна област и датум избора
		Члан
		функција у комисији

<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Име, име једног родитеља, презиме: <b>Марија, Бранислав, Петрин Миличевић</b></li> <li>2. Датум рођења, општина, држава: 10.08.1980. год., Зрењанин, Република Србија</li> <li>3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: Природно-математички факултет, Мастер академске студије хемије – модул аналитичка хемија, Мастер хемичар – аналитичка хемија</li> <li>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2017. Докторске академске студије хемије</li> </ol>
<b>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
Интеракције у воденим растворима одабраних психоактивних супстанци
<b>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
<p>Докторска дисертација написана је на српском језику и латиничном писму на 148 страна у А4 формату и подељена је у 8 поглавља. Садржи 132 библиографске јединице, 67 слика, 33 табела и 1 прилог.</p> <p>Текст докторске дисертације је изложен према следећој структури:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Увод (3 стране)</li> <li>2. Теоријски део (57 страна)</li> <li>3. Експериментални део (10 страна)</li> <li>4. Резултати и дискусија (47 страна)</li> <li>5. Извод (1 страна)</li> <li>6. Summary (1 страна)</li> <li>7. Литература (10 страна)</li> <li>8. Прилог (20 страна)</li> </ol> <p>Пре основног текста дисертације дата је насловна страна и пратећи уводни материјал који садржи: обавезну кључну документацијску информацију на српском и енглеском језику, захвалницу, садржај, изводе на српском и енглеском језику. Након основног текста дисертације дата је литература која је коришћена, прилози, биографија кандидата и план третмана података, у складу са Правилником о отвореној науци.</p>
<b>V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
<p><b>Увод</b></p> <p>У уводу је на три стране концизно и јасно дато образложење о потребама и циљевима истраживања. Потреба истраживања у вези хидратационих особина и физичко-хемијске карактеризације одабраних психоактивних супстанци (ПС) и прекурсора образложена је недостацима разумевања утицаја ових особина на њихову биорасположивост у људском организму и уједно на њихове терапијске потенцијале. У циљу испитавања утицаја структурне организације воде и водених раствора лактозе и ксилитола на интеракције одабраних ПС и прекурсора, приоритет је извршити и испитати физичко-хемијску карактеризацију одабраних двокомпонентних и трокомпонентних система. На основу образложења изнетих у уводу дефинисани су следећи циљеви докторске дисертације:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Испитивање интеракција одабраних ПС и прекурсора са молекулима воде на основу волуметријских и вискозиметријских мерења серије водених раствора различитих концентрација и на различитим температурама. Једињења су одабрана на основу њихове растворљивости у води, као и на основу њиховог терапијског потенцијала и уједно заступљености и популарности код конзументата.</li> </ul>

- Израчунавање одговарајућих параметара које описују интеракције испитиваних једињења у воденим растворима, са посебним акцентом на хидратацију и структурну организацију молекула воде у њиховом окружењу.
- Испитивање интеракција одабраних ПС у воденим растворима лактозе и ксилитола на основу волуметријских и вискозиметријских мерења серије трокомпонентних система са различитим концентрацијама ПС и на различитим температурама.
- Израчунавање одговарајућих параметара које описују интеракције испитиваних једињења у воденим растворима лактозе и ксилитола.
- Поређење израчунатих волуметријских и вискозиметријских параметара испитиваних водених система и двокомпонентних и трокомпонентних система са ксилитолом и лактозом. Ради добијања што више информација о испитиваним системима одабраних ПС супстанци и прекурсора добијени резултати су поређени унутар самих водених система и система са лактозом и ксилитолом, као и између система (поређење резултата испитиваног воденог система одређене ПС са резултатима добијеним у трокомпонентном систему лактозе/ксилитола) за исту ту супстанцу.
- Испитивање хидратационих особина на укус одабраних ПС и прекурсора.
- Теоријско испитивање интеракција у растворима 3,4-метилendioксиметамфетамин хидрохлорида (MDMA-HCl) и *N*-етилпентилона коришћењем рачунарских симулација помоћу адекватних рачунарских пакета. Коришћењем квантно-механичких параметара у виду ДФТ калкулација и молекулске динамике (МД), испитане су интеракције и геометрија како самих једињења, тако и њихове интеракције са водом и говеђим серумским албумином (BSA). Добијене геометрије и израчунати хидратациони бројеви корелирани су са физичко-хемијским и солватационим својствима одабраних ПС и прекурсора добијеним мерењем густина и вискозности њихових разблажених водених раствора.

#### **Теоријски део**

Теоријски део је написан на 57 страна и подељен је у неколико тематских целина. На самом почетку разјашњени су појмови и разлика за термине „психоактивна супстанца“ и „психоактивна контролисана супстанца“ и дата је подела ПС на основу порекла. У следећој целини детаљно су обрађене ПС које су испитиване у овој тези (метамфетамин, MDMA-HCl и *N*-етилпентилон) и то пошевчи од њихових синтеза и нечистоћа које се јављају у току добијања, значају њиховог профилисања, потом су обрађени механизми деловања, метаболизам, штетни ефекти и лечење и уједно је указано и на терапијске потенцијале метамфетамина и MDMA-HCl. У следећој целини описани су прекурсори за производњу ПС са посебним акцентом на ефедрин и фенилсирћетну киселину чија је физичко-хемијска карактеризација и извршена у овој тези. Пошто се ПС конзумирају у облику соли ради растворљивости у води, у наредној целини објашњене су интеракције јонских једињења са водом и њена структура, као и утицај јона на њу. Описан је и утицај солватације на ентропију система и функцију биомолекула и издефинисани су појмови идеалних и реалних раствора, парцијалних и привидних моларних запремина. У оквиру теоријског дела, кандидат вешто користи хетерогену и обимну литературну грађу, коју успешно уклапа у једну целину из које се јасно може сагледати проблематика докторске дисертације.

#### **Експериментални део**

У експерименталном делу који садржи 10 страна, поред основних података о кориштеним једињењима, детаљно су описане примењене експерименталне методе, услови експерименталног рада, као и начин израчунавања и обраде података. Дате су и основне информације о примењеним софтверским пакетима. Такође у овом делу дат је преглед математичких израчунавања термодинамичких параметара.

#### **Резултати и дискусија**

Поглавље Резултати и дискусија садржи укупно 47 стране и подељено је у три целине у

оквиру којих је уз адекватне слике и табеле дат детаљан опис и јасна дискусија резултата истраживања. Цитирани литературни наводи у овом поглављу су актуелни и поткрепљују дискусију резултата ове дисертације.

У првој целини измерене су густине и вискозности разблажених водених раствора одабраних ПС и прекурсора и урађене су рачунарске симулације које су обухватале ДФТ анализу и симулацију молекулске динамике водених система MDMA-HCl и *N*-етилпентилонa. На основу добијених резултата израчунате су вредности волуметријских и вискозиметријских параметара при бесконачном разблажењу и дискутоване су *structure making/breaking* особине испитиваних двокомпонентних система и израчунати су *Hepler*-ови коефицијенти. Уједно, израчунати су хидратациони бројеви за испитивана једињења.

У другој целини измерене су густине и вискозности одабраних ПС и прекурсора у раствору  $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  D-лактозе и  $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  ксилитола. На основу добијених резултата израчунате су вредности волуметријских и вискозиметријских параметара за испитиване трокомпонентне системе и образложене су *structure making/breaking* особине трокомпонентних испитиваних система и њихови *Hepler*-ови коефицијенти.

У последњој целини поређене су волуметријске и вискозиметријске особине следећих испитиваних система:

- MDMA-HCl + вода са MDMA-HCl +  $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  D-лактозе;
- ефедрин-HCl + вода са ефедрин-HCl +  $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  D-лактозе и ефедрин-HCl +  $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  ксилитол;
- тирамин-HCl + вода са тирамин-HCl +  $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  D-лактозе и тирамин-HCl +  $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  ксилитол;
- тирамин-HCl +  $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  D-лактоза са тирамин-HCl +  $0,2 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  лактоза;

Израчуната је и специфична моларна запремина при бесконачном разблажењу за испитиване двокомпонентне водене системе, као и за испитиване трокомпонентне системе са  $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  D-лактозом и  $0,1 \text{ mol}\cdot\text{kg}^{-1}$  ксилитолом и добијене вредности су се користиле као параметри за одређивање укуса и његову квантификацију.

#### **Извод**

У овом поглављу, које садржи 1 страну су на јасан и концизан начин сумирани и истакнути најзначајнији резултати докторске дисертације.

#### **Summary**

Овај део предствала закључак докторске дисертације на енглеском језику и дат је такође на 1 страни.

#### **Литература**

Ово поглавље на 10 страна садржи 132 одабраних литературних навода, који у широком распону годишта обухватају све важније референце релевантне за разматрану проблематику, с тим да је највећи део наведених референци новијег годишта.

Комисија је детаљном анализом извештаја тестирања на плагијаризам који је добијен применом софтвера *iThenticate* и увидом у докторску дисертацију кандидата, закључила да докторска дисертација кандидата Марије Петрин Миличевић јесте оригинално научно дело без елемената плагијаризма.

### **VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ:**

Кандидат је до сада резултате своје докторске дисертације публиковао у следећем часопису категорије M21:

1. **Petrin Miličević M.**, Belić, S., Vraneš, M., Tot, A., Radosavljević Stevanović, N., Rakić, D., Gadžurić, S. (2020): Volumetric properties, viscosity and taste behavior of MDMA-HCl in aqueous binary and (water +D-lactose) ternary mixtures at different temperatures. *Journal of Chemical Thermodynamics*. 142: 106027–106036.

## **VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:**

У оквиру ове дисертације испитивани су следећи системи: метамфетамин-НСl + вода, MDMA-НСl + вода, *N*-етилпентилон + вода, ефедрин-НСl + вода, тирамин-НСl + вода, фенилсирћетна киселина + вода, MDMA-НСl + 0,1 mol·kg<sup>-1</sup> D-лактоза, ефедрин-НСl + 0,1 mol·kg<sup>-1</sup> D-лактоза, тирамин-НСl + 0,1 mol·kg<sup>-1</sup> D-лактоза, тирамин-НСl + 0,2 mol·kg<sup>-1</sup> D-лактоза, ефедрин-НСl + 0,1 mol·kg<sup>-1</sup> ксилитол и тирамин-НСl + 0,1 mol·kg<sup>-1</sup> ксилитол и одређене су њихове волуметријске и вискозиметријске особине. До закључака се дошло из резултата добијених мерењем густине и вискозности разблажених водених раствора као и применом рачунарских симулација.

Из приказаних резултата за све системе добија се увид у типове интеракција који преовладавају у сваком. Израчунати су *Hepler*-ови коефицијенти и *structure making/breaking* особине су презентоване и закључило се да системи метамфетамин-НСl + вода, MDMA-НСl + вода, *N*-етилпентилон + вода, ефедрин-НСl + вода, и фенилсирћетна киселина + вода показују типичне *structure making* особине, а систем тирамин-НСl + вода атипичне *structure making* особине. Овај резултат је за систем MDMA-НСl + вода потврђен и рачунарским симулацијама употребом програма Desmond 14.2.

За систем *N*-етилпентилон + вода, односно из испитивања интеракција и везивања *N*-етилпентилона за одабране биомакромолекуле установљено је да се он ефикасно транспортује и дистрибуира путем крви у ћелије.

Из вредности хидратационих бројева за системе метамфетамин-НСl + вода, MDMA-НСl + вода, *N*-етилпентилон + вода и ефедрин-НСl + вода закључено је да оне опадају са порастом температуре, што је разлог за смањење броја молекула воде из хидратационе сфере раствора, док је за системе фенилсирћетна киселина + вода и тирамин-НСl + вода установљен обрнути тренд.

За испитиване трокомпонентне системе MDMA-НСl + 0,1 mol·kg<sup>-1</sup> D-лактоза, ефедрин-НСl + 0,1 mol·kg<sup>-1</sup> D-лактоза, тирамин-НСl + 0,1 mol·kg<sup>-1</sup> D-лактоза закључено је да сви они показују атипичне *structure making* особине, док за системе ефедрин-НСl + 0,1 mol·kg<sup>-1</sup> ксилитол и тирамин-НСl + 0,1 mol·kg<sup>-1</sup> ксилитол се увиђа да испољавају типичне *structure making* особине.

Сумирањем резултата за све испитиване системе закључено је да је горак укус који је и најзаступљенији последица постојања хидрофобних делова у структури једињења услед чега се ова једињења јаче везују за рецепторе за горак укус. Додатак хидрофилних молекула (лактозе или ксилитола), не сузбија горак укус, већ га додатно појачава због ефекта дехидратације хидрофилних молекула.

Комисија је мишљења да су закључци и резултати истраживања у овој докторској дисертацији приказани јасно, утемељени на принципима научно истраживачког рада и да дају оригиналан научни допринос проблематици истраживања.

## **VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА**

Комисија сматра да је текст докторске дисертације написан у складу са опште прихваћеним принципима писања овакве врсте рада. Кандидат је квалитетно и детаљно приступио обради и анализи великог броја експерименталних и рачунских података. Резултати добијени у овој докторској дисертацији изложени су јасно и систематично, графички и табеларно добро интерпретирани, правилно дискутовани и упоређивани са резултатима доступним из релевантне научне литературе. Изведени закључци дају одговарајуће одговоре на све постављене циљеве и проблематику задату на почетку израде тезе. Стога је начин приказа и тумачења резултата истраживања од стране Комисије позитивно оцењен.

## **IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?

На основу изложених елемената, Комисија сматра да је докторска дисертација написана у

<p>складу са образложењем наведеним у пријави теме.</p> <p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?  Докторска дисертација је резултат самосталног истраживања кандидата, написана је концизно и разумљиво и садржи све битне елементе оригиналног научно истраживачког рада на основу којих би се рад могао поновити.</p> <p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?  У овој докторској дисертацији су презентовани резултати који до сада нису били доступни у научној литератури. На основу комплетног увида у докторску дисертацију, постављених циљева истраживања, прегледа научне литературе, добијених експерименталних резултата и њиховог тумачења, Комисија сматра да ова докторска дисертација даје оригиналан научни допринос у актуелној проблематици разумевања и проучавања транспорта ПС кроз организам и уједно акцентује терапијски потенцијал испитиваних ПС, што се посебно односи MDMA-НС1 за кога се ова испитивања за лечење пост-трауматског стресног поремећаја налазе у трећој фази и врло су близу одобравања за терапијски третман. У овој докторској дисертацији су волуметријске и вискозиметријске карактеристике одабраних ПС и прекурсора по први пут детаљно описане и документоване.</p> <p>4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?  Комисија је мишљења да нема недостатака у истраживању дисертације који би могли утицати на резултате истраживања, а који би последично умањили вредност докторске дисертације.</p> <p><b>X ПРЕДЛОГ:</b>  На основу наведеног, комисија предлаже:  <b>да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана</b></p>
--

Место и датум:  
У Новом Саду  
30.06.2022. год.

---

др Милан Вранеш,  
ванредни професор, председник

---

др Слободан Гаџурић,  
редовни професор, члан

---

др Маја Ђурендић Бренесел,  
научни сарадник, члан

---

др Снежана Паповић,  
доцент, члан

---

др Ненад Јанковић,  
виши научни сарадник, члан