

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ			
1. Датум и орган који је именовао комисију: 14.04.2022. 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 Слободан Гаџурић	Редовни професор	Аналитичка хемија 09.11.2017.
	презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
	Природно-математички факултет у Новом Саду		Председник
	установа у којој је запослен		функција у комисији
2.	др Милан Вранеш	Ванредни професор	Аналитичка хемија 01.01.2018.
	презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
	Природно-математички факултет у Новом Саду		Ментор
	установа у којој је запослен		функција у комисији
3.	др Марија Бештер-Рогач	Редовни професор	Физичка хемија 28.10.2008.
	презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
	Факултет за хемију и хемијску технологију у Љубљани		Члан
	установа у којој је запослена		функција у комисији
4.	др Сергеј Остојић	Редовни професор	Биомедицинске науке у спорту 01.10.2017.
	презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
	Факултет спорта и физичког васпитања у Новом Саду		Члан
	установа у којој је запослен		функција у комисији
5.	др Ненад Јанковић	Виши научни сарадник	Органска хемија 24.02.2020.
	презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
	Институт за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу		Члан
	установа у којој је запослен		функција у комисији

<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Име, име једног родитеља, презиме: <b>Јована, Јово, Панић</b></li> <li>2. Датум рођења, општина, држава: 18.02.1992. Вуковар, Република Хрватска</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: 2016. Докторске академске студије хемије</li> </ol>
<b>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
Утицај организације молекула воде око одабраних биолошки активних једињења и јонских течности на њихове физичко-хемијске особине и метаболичке процесе
<b>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
<p>Докторска дисертација написана је на српском језику и латиничном писму на 318 страна у А4 формату и подељена је у 8 поглавља. Садржи 232 библиографске јединице, 149 слика, 50 табела и 85 прилога.</p> <p>Основни текст докторске дисертације је изложен према следећој структури:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Увод (4 стране)</li> <li>2. Теоријски део (44 стране)</li> <li>3. Експериментални део (38 страна)</li> <li>4. Резултати и дискусија (134 стране)</li> <li>5. Извод (2 стране)</li> <li>6. Summary (2 стране)</li> <li>7. Литература (22 стране)</li> <li>8. Прилог (68 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 пет страна концизно и јасно дато образложење о потребама и циљевима истраживања. Потреба истраживања у области хидратације биолошки активних једињења образложена је недостацима разумевања њихових метаболичких путева. У циљу испитавања утицаја структурне организације воде на интеракције, термодинамичке параметре равнотежних стања одабраних биоактивних једињења и метаболичких процеса у којима учествују, приоритет је испитати хидратацију биоактивних једињења. На основу образложења изнетих у уводу дефинисани су следећи циљеви докторске дисертације:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Испитивање интеракција одабраних комерцијално доступних биолошки активних супстанци са молекулима воде на основу волуметријских и вискозиметријских мерења серије водених раствора различитих концентрација и на различитим температурама. Једињења су одабрана на основу наелектрисања, односа хидрофилног/хидрофобног карактера и типу хемијске везе у једињењу.</li> <li>- Израчунавање одговарајућих параметара и термодинамичких константи које описују</li> </ul>

интеракције испитиваних једињења у воденим растворима, са посебним акцентом на хидратацију и структурну организацију молекула воде у њиховом окружењу.

- Тумачење утицаја присуства молекула воде на метаболичке процесе у којима ти молекули учествују. У циљу добијања потпуније слике о интеракцијама у воденим растворима експериментално добијени резултати ће се поткрепити рачунарским симулацијама при истим експерименталним условима.

- Испитивање како превођење у јонска једињења утиче на промену у интеракцијама органских молекула са молекулима воде. У том циљу синтетисане су јонске течности и соли на бази биолошки активних молекула агматина, лидокаина и прокаина са одговарајућим биолошки активним ањонима (витаминима, комерцијалним лековима). Успешност синтезе је потврђена снимањем ИЦ и НМР спектра.

- Испитивање физичко-хемијских својстава синтетисаних једињења (густина, вискозност, електрична проводљивост, термичка стабилност) као и утицај температуре на наведене особине.

- Теоријско испитивање новосинтетисаних једињења, 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. Добијене геометрије и израчунати параметри (липофилност, енергија везивања, хидратациони број) корелирани су са физичко-хемијским и солватационим својствима новосинтетисаних једињења добијеним мерењем густина и вискозности њихових разблажених водених раствора.

- Успостављање корелације између структуре одабраних и новосинтетисаних биолошки активних једињења и организације воде око њих, са метаболичким процесима у које су укључене из физичко -хемијских параметара водених раствора биолошки активних једињења и новосинтетисаних јонских течности, добијених употребом различитих експерименталних техника, рачунарских симулација, као и токсиколошких испитивања.

### **Теоријски део**

Теоријски део је написан на 44 страна и подељен је у неколико тематских целина. У првој и другој тематској целини се детаљно описује својства воде као и њене интеракције са хидрофилним, хидрофобним и амфибилним молекулима.. Посебна пажња у трећој целини посвећена је значају хидратације и структуре воде на биолошку функцију једињења. У следећој целини су описана одабрана биолошки активна једињења и значај испитивања њихове хидратације. Затим се у наредној целини објаснио појам јонских течности, њихов развој, стратегије за синтезу, и преглед њихових физичко-хемијских својстава и досадашња примена у фармацеутској индустрији. У оквиру ове целине описана су и одабрана биолошки активна једињења који су коришћени за синтезу јонских течности. У оквиру теоријског дела, кандидат веома 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 38 страна, поред основних података о испитиваним 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 134 стране и подељено је у седам целина 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 првих пет целина измерене су густине и вискозности разблажених водених раствора одабраних биолошки активних једињења и урађене су рачунарске симулације које су обухватале ДФТ анализу и симулацију молекулске динамике. На основу добијених резултата израчунате су вредности волуметријских и вискозиметријских параметара при бесконачном разблажењу, а израчунати су хидратациони бројеви за испитивана једињења. На основу добијених резултата дискутовани су следећи утицаји по целинама:

- Утицај организације воде на хидратациона својства хидрофилних биолошких једињења,
- Утицај организације воде на самоагрегацију хидрофобних биолошки активних једињења,
- Утицај хидратационих особина на спонтаност конверзије креатина у креатинин,
- Утицај хидратационих особина аминокиселина на формирање пептидне везе,
- Утицај хидратационих особина на укус јонских једињења.

У шестој целини описана је синтеза 8 нових једињења уз одговарајући шематски приказ. Успешност синтезе је потврђена снимањем и асигнирањем ИЦ и НМР спектра. Пронађена је корелација између енергије везивања катјона и анјона и агрегатног стања једињења. Такође, урађена су токсиколошка испитивања новосинтетисаних једињења на две ћелијске линије и утврђена је њихова нетоксичност са могућом применом у фармацији за испоруку активних супстанци. Измерене су густине и вискозности разблажених водених раствора два одабрана једињења и упоређене су њихове хидратационе особине.

У последњој целини синтетисане су четири јонске течности на бази локалних анестетика и антиинфламаторних лекова. Успешност синтезе је потврђена снимањем и асигнирањем ИЦ и НМР спектра. Измерене су вискозности, густине и електричне проводљивости јонских течности, као и њихова растворљивост у води. Такође, урађене су рачунарске симулације које су обухватале ДФТ анализу и симулацију молекулске динамике. На основу добијених резултата дискутована је структурна уређеност јонских течности и добијени резултати су корелирани са измереним физичко-хемијским и транспортним параметрима. За јонске течности са већом растворљивости у води измерене су густине, вискозности и електричне прводљивости разблажених водених раствора са циљем израчунавања хидратационих параметара и константи асоцијације. Утврђено је да синтетисане јонске течности на бази локалних анестетика и антиинфламаторних једињења имају тенденцију ка спонтаној асоцијацији у воденим растворима. Закључено је да ово својство јонских течности на бази лека може побољшати њихову пропустљивост кроз кожу. Формирање јонских парова омогућава њихову трансдермалну примену јер повећава липофилност лекова довољно да прођу кроз кожу и испоље своје фармаколошко дејство, али смањује њихову способност даље апсорпције у крвоток.

### **Извод**

У овом поглављу, које садржи укупно 2 стране 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 2 стране.

### **Литература**

Ово поглавље на 22 стране садржи 232 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 укључујући и 2022. годину.

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 Панић Јоване јесте оригинално научно дело без елемената плагијаризма.

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

Кандидат је до сада резултате своје докторске дисертације публиковао у следећом часопису категорије M21a:

1. Vraneš, M., **Panić, J.**, Tot, A., Ostojić, S., Četojević-Simin, D., Janković, N., Gadžurić, S. (2019): Synthesis and thermophysical characterization of new biologically friendly agmatine-based ionic liquids and salts by experimental and computational approach, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 7, 12: 10773–10783.

Кандидат је до сада резултате своје докторске дисертације публиковао у следећим часописима категорије M21:

1. Vraneš, M., **Panić, J.**, Tot, A., Papović, S., Ostojić, S., Gadžurić S. (2018): The solvation properties and effect of D-fructose on the taste behavior of Citrus aurantium active components in aqueous solutions. *Food & Function*. 9: 5569–5579.
2. Vraneš, M., **Panić, J.**, Tot, A., Papović, S., Rapaić, M., Gadžurić, S. (2018): Interaction of D-panthenol with water molecules – Experimental and computational study. *The Journal of Chemical Thermodynamics*. 118: 34–42.
3. **Panić, J.**, Vraneš, M., Tot, A., Ostojić, S., Gadžurić S. (2019): The organisation of water around creatine and creatinine molecules. *The Journal of Chemical Thermodynamics*. 128: 103–109.
4. Vraneš, M., **Panić, J.**, Tot, A., Gadžurić, S., Podlipnik, Č., Bešter-Rogač, M. (2020): How the presence of ATP affect caffeine hydration and self-aggregation? *Journal of Molecular Liquids*. 318: 113885.
5. Vraneš, M., **Panić, J.**, Tot, A., Papović, S., Gadžurić, S., Podlipnik, Č., Bešter-Rogač, M. (2021): From amino acids to dipeptide: The changes in thermal stability and hydration properties of  $\beta$ -alanine, L-histidine and L-carnosine, *Journal of Molecular Liquids*. 328:115250.
6. Vraneš, M., **Panić, J.**, Gadžurić, S., Bešter-Rogač, M., Tot, A. (2021): The nature of ions organisation in aqueous solutions of ionic liquids based on local anaesthetic drugs and salicylic acid, *Journal of Molecular Liquids*. 338: 116673.
7. **Panić J.**, Tot, A., Drid, P., Gadžurić, S., Vraneš, M. (2021): Design and analysis of interactions in ionic liquids based on procaine and pharmaceutically active anions, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 166:105966.

Кандидат је до сада резултате своје докторске дисертације публиковао у следећом часопису категорије M22:

1. **Panić J.**, Tot, A., Janković, N., Drid, P., Gadžurić, S., Vraneš, M. (2020): Physicochemical and structural properties of lidocaine-based ionic liquids with anti-inflammatory anions, *RSC Advances*. 10(24):14089–14098.

## VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

У оквиру ове дисертације одређене су хидратационе особине Д-пантенола, кофеина, креатина, креатинина, Л-карнозина,  $\beta$ -аланина, Л-хистидина, као и синефрин-хидрохлорида и октопамин-хидрохлорида у циљу испитивања организације воде око биолошки активних једињења различитог односа хидрофилног/хидрофобног карактера и типа хемијске везе у једињењу. До закључака се дошло из резултата добијених мерењем густине и вискозности разблажених водених раствора као и применом рачунарских симулација.

Из приказаних резултата закључило се да Д-пантенол не испољава своја емолијенсна својства везивањем молекула воде водоничним везама, него уграђивањем молекула воде у структурне шупљине молекула Д-пантенола. Управо је то наведено као разлог високе ефикасности Д-пантенола као емолијенса и последичне широке употребе у козметици.

Резултати добијени из анализираних експерименталних густина и вискозности кофеина у воденим растворима и АТП воденим растворима, као и из рачунарских симулација, указали су да присуство поларних молекула у близини молекула кофеина може да доведе до његове самоагрегације и последичне ниже биолошке активности услед ефекта дехидратације. Исто тако се закључило да је могуће и да присуство других поларних молекула у прехранбеним производима (напицима) у већој концентрацији такође може да умањи ресорпцију кофеина и његов ефекат, услед појаве самоагрегације.

На основу резултата за креатин и креатинин закључило се да је бржа конверзација креатина у креатинин на повишеним температурама последица смањења броја молекула воде у хидратационој сфери креатина, што може да доведе до олакшаног формирања неутралне форме креатина и затим до његове циклизације. Поред тога, од једног молекула креатина настају два молекула: креатинин и вода. Повећање броја молекула доводи до повећања ентропије система и што може бити један од разлога спонтаности овог процеса.

Резултати утицаја воде на формирање пептидне везе показали су да је хидратациони број карнозина мањи од збира хидратационих бројева аминокиселина који га чине –  $\beta$ -аланина и Л-хистидина. Ови резултати указали су да се приликом формирања пептидне везе ентропија система повећава због издвајање молекула из хидратационих сфера слободних аминокиселина, што може да буде покретачка сила за њихово повезивање у дипептид.

Сумирањем резултата за синефрин-хидрохлорид и октопамин-хидрохлорид закључило се да је горак укус последица преовлађивања хидрофобних делова у структури једињења услед чега се јаче везује за рецепторе за горак укус. Додатак хидрофилних молекула (шећера), не сузбија горак укус већ га додатно појачава због ефекта дехидратације хидрофилних молекула.

У оквиру ове дисертације синтетисано је и окарктерисано шест нових биоинспирираних соли агматина, агматинијум-цитрат, агматинијум-аскорбат, агматинијум-глутамат, агматинијум-м-хидрокси-бензоат, агматинијум-нитрат и агматинијум-хлорид, и три јонске течности, агматинијум-ибупрофенат, агматинијум-салицилат и агматинијум-никотинат. Успешна уградња агматина у структуру јонских течности и соли заједно са биорелевантним ањонима пружа ново поље проучавања у припреми биолошки прихватљивих једињења са двоструким дејством, која би могла имати широку примену у пољопривреди и фармацији. Такође, из израчунатих енергија везивања између катјона и ањона за сва једињења, уочене су мање негативне вредности за јонске течности него за синтетисане соли. Пронађена корелација између енергије везивања и агрегатног стања

једињења, може да се искористи за прелиминарну анализу приликом синтезе јонских течности као предиктор да ли ће се искристалисати или наградити јонску течност.

У овој докторској дисертацији успешно су синтетисане и четири јонске течности на бази локалних анестетика, лидокаинијум-ибупрофенат, лидокаинијум-салицилат, прокаинијум-ибупрофенат и прокаинијум-салицилат. Синтетисане јонске течности на бази локалних анестетика и антиинфламаторних једињења имају тенденцију ка спонтаној асоцијацији у воденим растворима. Ово својство јонских течности на бази лека може побољшати њихову пропустљивост кроз кожу. Формирање јонских парова омогућава њихову трансдермалну примену јер повећава липофилност лекова довољно да прођу кроз кожу и испоље своје фармаколошко дејство, али смањује њихову способност даље апсорпције у крвоток.

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 складу са образложењем наведеним у пријави теме.

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.

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 организације молекула воде око одабраних биолошки активних једињења и њеног утицаја на њихова физичко-хемијска својства. У овој докторској дисертацији је по први пут синтетисано и 12 нових биолошки активних једињења у облику јонских течности са побољшаном растворољивошћу и биорасположивошћу. Из физичко-хемијских параметара водених раствора биолошки активних једињења, добијених употребом различитих експерименталних техника, рачунарских симулација, као и токсиколошких испитивања, успостављена је корелација између структуре одабраних биолошки активних једињења и организације воде око њих, као и метаболичких процеса у којима учествују.

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.

**X ПРЕДЛОГ:**

На основу наведеног, комисија предлаже:

**да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана**

Место и датум:

У Новом Саду, Крагујевцу и Љубљани

10.05.2022.

---

Слободан Гацурић, редовни професор,  
председник

---

Милан Вранеш, ванредни професор,  
ментор

---

Марија Бештер-Рогач, редовни професор,  
члан

---

Сергеј Остојић, редовни професор,  
члан

---

Ненад Јанковић, виши научни сарадник,  
члан