

Институт сатмасан  
Мросовић



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

**Предмет:** Извештај комисије за оцену докторске дисертације **Ивана Јаковљевића**

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 08.03.2017.године (број одлуке: 180/XII-1)и на седници Већа за природно-математичке науке одржаној 12.04.2017. године (број одлуке: IV-01-381/14) одређени смо у комисију за подношење извештаја о урађеној докторској дисертацији под насловом:

**"Проучавање биоспецијације неких микроелемената у присуству  
флуорохинолона "**

кандидата **Ивана Јаковљевића**.

**Иван Јаковљевић** је поднео рукопис своје докторске дисертације Наставно-научном већу Природно-математичког факултета на оцену. Чланови комисије имали су детаљан увид у поменути рукопис, пажљиво га прегледали, проценили научни квалитет дисертације и предложили кандидату да преформулише неке сегменте рукописа. Кандидат је прихватио све сугестије комисије, чиме су се стекли услови да поднесемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**1. Значај и допринос докторске дисертације**

Поље истраживања биоспецијација метала у крвној плами велики је изазов већ деценијама. Антибиотици из групе флуорохинолона у хемијском погледу представљају слабе хетероцикличне аминокиселине које садрже флуоровано нафтиридинско или хинолинско језгро. Досадашња истраживања указују да су ове супстанце јаки

комплексирајући агенси за јоне прелазних метала, лантанида и вишевалентних *p* метала. Везивање метала за молекул флуорохинолона битно мења особине ових супстанци као терапеутских средстава у смислу промене њихове биорасположивости, липофилности, места уласка у циркулацију и дејства на микроорганизме. При томе флуорохинолони могу да наруше сложени систем равнотежа, протеин-лиганди мале молекулске масе-јон метала и то тако да повећавају концентрацију есенцијалних микрометала, расположиву за везивање са лигандима мале молекулске масе, чиме могу да фаворизују формирање наелектрисаних комплекса и олакшавају екскрецију јона метала из организма уринарним путем или ако се формирају неутрални комплекси онда олакшавају њихово депоновање у ткивима. Имајући у виду низ ефеката које флуорохинолони испољавају према јонима микрометала, неопходно је детаљније разјашњење специјације микрометала у присуству флуорохинолона.

У оквиру дисертације извучавана су комплексирања у 27 различитих система (метал-флуорохинолон) различитим хемијским методама. Такође, извршена је биоспецијација испитиваних метала у крвној плазми, као и утицај флуорохинолона на биоспецијацију ових јона метала. На основу тако утврђене специјације могућно је разматрати утицај хинолона на биоспецијацију јона микрометала као и на њихову(токсик)кинетiku у хуманом организму. Ово је од нарочитог значаја при паралелној терапији хинолонским антибиотицима и једињењима на бази метала (антациди) и терапеутским средствима која садрже јоне метала (парентерални нутрицијенти, радиофармацеутици, контраст реагенси итд).

## 2. Оцена оригиналности научног рада

Предмет ове дисертације је проучавање биоспецијације металних јона ( $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  и  $\text{Y}^{3+}$ ) у хуманој крвној плазми под утицајем флуорохинолона (ципрофлоксацина, левофлоксацина, ломефлоксацина, флероксацина, офлоксацина и моксифлоксацина). Проучавања комплексирања ових система (27 система) су вршена потенциометријским, спектрофотометријским, спектрофлуориметријским и ESI-MS мерењима у 0,15 mol/L NaCl средине при 37° C. Биоспецијација  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  и  $\text{Y}^{3+}$  јона у физиолошким условима, проучавана је компјутерском симулацијом, употребом програма HySS<sup>2009</sup>.



Проучавањем ових система, наведеним експерименталним техникама и компјутерском симулацијом, добијени су следећи резултати:

- У системима се формирају мононуклеарни протонвани, обични и мешовити хидролитички комплекси.
- Модел крвне плазме развијен је из литературних података и радова кандидата. За изучавање биоспецијација коришћен је компјутерски програма HySS<sup>2009</sup>, на основу овако развијеног модела плазме. Модел је укључио 9 јона метала и 43 лиганда и садржао укупно 6541 комплекс у односу на око 5000 комплекса колико је садржавао најобимнији модел из литературе. Константе стабилности комплекса узете су за око 80% унетих комплекса из JESS-ове базе константи стабилности. Преостале константе стабилности узете су из NIST-ове и IUPAC-ове базе константи стабилности, а у случају да се одговарајуће вредности нису могле наћи у базама, коришћени су литературни извори. За добијање поузданих резултата узете су вредности константи стабилности које су блиске онима у физиолошким условима ( $T=310\text{K}$  и  $I=0,15\text{ mol/L NaCl}$ ). Ради проучавања мобилизације и интеракције флуорохинолона са  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$  и  $\text{Gd}^{3+}$ -јонима, у модел крвне плазме унете су константе стабилности ових система израчунате програмом Hyperquad<sup>2006</sup>.
- Анализом добијених резултата дошло се до закључка да је утицај флуорохинолонана на биоспецијацију микрометала дозно и рН зависан. РМІ индекси мобилизације бакра прате следећи редослед флуорохинолона: ципрофлоксацин > моксифлоксацин > левофлоксацин > офлоксацин, док мобилизација цинка иде по низу: офлоксацин > левофлоксацин > ципрофлоксацин > моксифлоксацин. У случају мобилизације никла, флуорохинолонима имају следећи редослед мобилизације: левофлоксацин > ципрофлоксацин > офлоксацин > моксифлоксацин. Мобилизација алуминијума флуорохинолонима, на основу израчунатих РМІ индекса, показује да највећи индекс има левофлоксацин, а остали прате низ: левофлоксацин > моксифлоксацин > ломефлоксацин > флероксацин > ципрофлоксацин > офлоксацин. Мобилизација итријума флуорохинолонима прати редослед: ципрофлоксацин > моксифлоксацин > левофлоксацин > ломефлоксацин, док мобилизација гадолинијума има следећи низ флуорохинолона: моксифлоксацин > ципрофлоксацин > левофлоксацин > офлоксацин.
- Добијени комплекси су значајно стабилни, али недовољно да би у ниским концентрацијама извршили извлачење јона метала из њихових протеинских комплекса или променили физиолошку биодистрибуцију. Међутим, при

концентрацији већој од 0,1 mmol/L долази до јасног испољавања утицаја ових лиганда на биоспецијацију, што се може видети из њихових израчунатих РМД дијаграма. У физиолошким условима, при терапеутским дозама флуорохинолона, њихова концентрација у плазми не прелази 0,04 mmol/L, тако да је под тим условима њихов утицај на биоспецијацију метала занемарљив. То је повољна околност, што значи да су ове супстанце безбедне у погледу метал-лиганд интеракција, за хуману употребу.

Оригиналност и актуелност резултата из ове докторске дисертације потврђена је објављивањем три научна рада у међународним часописима (трирада из категорије M22) као и једно поглавље у монографији (M14). Из свега наведеног може се закључити да је поднета докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у области Аналитичке хемије.

### 3. Преглед остварених резултата кандидата у области Аналитичке хемије

**Иван Јаковљевић** је до сада постигао значајне резултате у научно-истраживачком раду. Постигнути резултати су представљени у облику 4 научна рада и бсаопштења на научним конференцијама.

#### 3.1. Научни радови у међународним научним часописима

Објављени радови кандидата из дисертације у међународним часописима:

1. **Ivan Jakovljević**, Đorđe Petrović, Ljubinka Joksović, Ivan Lazarević, Predrag Đurđević, „Computer Simulation of Speciation of Trivalent Aluminum, Gadolinium and Yttrium Ions in Human Blood Plasma”, *Acta Chim. Slov.* 6 (2013), 861-869. ISSN 1318-0207, IF=1,135, M22
2. Predrag Djurdjevic, **Ivan Jakovljevic**, Ljubinka Joksovic, Nevena Ivanovic, Milena Jelikic-Stankov, „The Effect of Some Fluoroquinolone Family Members on Biospeciation of Copper(II), Nickel(II) and Zinc(II) Ions in Human Plasma”, *Molecules*, 19 (2014), 12194-12223; doi:10.3390/molecules190812194, ISSN 1420-3049, IF: 2,416, M22
3. **Jakovljevic Ivan**, Petrovic Djordje, Joksovic Ljubinka, Lazarevic Ivan, Jelikic-Stankov Milena, Djurdjevic Predrag, „Complex formation equilibria between aluminum(III), gadolinium(III) and yttrium(III) ions and some fluoroquinolone ligands. Potentiometric and spectroscopic study”, *Journal of Coordination Chemistry*, 68(24), 2015, 4272-4295. <http://dx.doi.org/10.1080/00958972.2015.1089535>, ISSN 0095-8972, IF: 2,012, M22



4. **Ivan Ž. Jakovljević**, Djordje Ž. Petrović, Milica S. Cvijović, Ljubinka G. Joksović, Predrag T. Djurdjević, Influence of Yttrium(III) ion on Calcium(II) and Zinc(II) biospeciation in human blood plasma by computer simulation, у књизи: Editor: Sherri Alexander, "Computer Vision and Simulation", Nova Science Publishers, Inc, New York, 2016, 93-106. ISBN:978-1-63485-790-1, *M14*

**Остали радови кандидата објављени у међународним часописима:**

1. Mirjana Cvijovic; Vesna Kilibarda; Milena Jelikic-Stankov; Ivan Lazarevic; **Ivan Jakovljevic**; Ljubinka Joksovic; Predrag Durdevic „ESI-MS study of speciation in hydrolyzed aluminum chloride solutions”, *J. Braz. Chem. Soc.* 6, (2012), 1087-1097, ISSN 0103-5053, <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-50532012000600013>, IF= 1,283, *M22*
2. Z.D. Matović, M.S. Jeremić, R.M. Jelić, M. Zlatar, **I. Jakovljević**; „Configurational, LFDFT and NBO analysis of chromium(III) complexes of EDTA-type ligands”, *Polyhedron*, 55 (2013), 131–143, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2013.02.079>, ISSN: 0277-5387, IF= 2,047, *M22*
3. Violeta Marković, Milan D. Joksović, Svetlana Marković, **Ivan Jakovljević**; „Influence of anthraquinone scaffold on E/Z isomer distribution of two thiosemicarbazone derivatives. 2D NMR and DFT studies”, *Journal of Molecular Structure* 1058,(2014), 291-297. ISSN 0022-2860, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2013.11.025>, IF=1,599,*M23*
4. Stefan D. Stojanovic, Slobodan M. Jankovic, Zoran D. Matovic, **Ivan Ž. Jakovljevic**, Ratomir M. Jelic, „Interaction between tigecycline and human serum albumin in aqueous solution”, *Monatsh Chem*, 146, (2015), 399-409, DOI 10.1007/s00706-014-1330-6, IF: 1,222, *M22*
5. Jelic Ratomir, Tomovic Marina, Stojanovic Stefan, Joksovic Ljubinka, **Jakovljevic Ivan**, Djurdjevic Predrag, “Study of inclusion complex of beta-cyclodextrin and levofloxacin and its effect on the solution equilibria between gadolinium(III) ion and levofloxacin”, *Monatsh Chem*, 146, (2015), 1621-1630, DOI: 10.1007/s00706-015-1482-z, IF: 1,222, *M22*
6. Petrovic Djordje, **Jakovljevic Ivan**, Joksovic Ljubinka, Szecsenyi Katalin Meszaros, Djurdjevic Predrag, Study of the hydrolytic properties of the trivalent Y-ion in chloride medium, *Polyhedron*, 105, (2016), 1-11. DOI: 10.1016/j.poly.2015.11.047, ISSN 0277-5387, IF: 2,108, *M22*

*Поглавља у монографији*

1. Andrija Ciric, **Ivan Jakovljevic**, Milica Cvijovic, Milena Jelikic-Stankov, Predrag Djurdjevic, "Metal complexes of Kaempferol and Their Speciation in Human Plasma" у књизи: Editors: G. Villers and Y. Fougere, "Kaempferol Chemistry, Natural Occurrences

and Health Benefits”, Nova Science Publishers, Inc, New York, 2013, 187-202. ISBN:978-1-62618-516-6, M14

#### Радови саопштени на конференцијама:

1. **Ivan Ž. Jakovljević**, Predrag Đurđević, Ljubinka Joksović, Andrija Ćirić, Ivan Lazarević, Ratomir Jelić, "Ravnoteže kompleksiranja Gd (III)-jona sa nekim fluorohinolonima" *XLIX Savetovanje srpskog hemijskog društva, 13-14 Maj 2011, Kragujevac, Knjiga izvoda radova, strana 11*
2. Ivan T. Lazarević, **Ivan Jakovljević**, Andrija Ćirić, Ratomir Jelić, Milena Jelikić-Stankov, Predrag Đurđević "Computer modeling of human blood plasma" *XLIX Savetovanje srpskog hemijskog društva, 13-14 Maj 2011, Kragujevac, Knjiga izvoda radova, strana 17*
3. **Ivan Ž. Jakovljević**, Predrag Đurđević, Ljubinka Joksović, "Study on speciation of Gd(III)-ion in human blood plasma by computer simulation", *Šesti simpozijum Hemija i zaštita životne sredine- EnviroChem 2013, 21-24 maj 2013, Vršac, Knjiga izvoda radova, strana 328*
4. **Ivan Ž. Jakovljević**, Predrag Đurđević, Ljubinka Joksović, "Speciation of Al(III)-ion in human blood plasma by computer simulation" *„Šesti simpozijum Hemija i zaštita životne sredine- EnviroChem 2013, 21-24 maj 2013, Vršac, Knjiga izvoda radova, strana 380*
5. **Ivan Jakovljević**, Ljubinka Joksović, Slobodan Nikolić, Milena Jelikić-Stankov, Ivan Lazarević, Predrag Đurđević, Complex formation equilibria between Cu(II)-ion and some fluoroquinolone antibiotics, *LI Savetovanje srpskog hemijskog društva, 5-7 Jun 2014, Niš, Knjiga izvoda radova, strana 17*
6. Đorđe Ž. Petrović, **Ivan Jakovljević**, Predrag Đurđević, "Hydrolysis behavior of yttrium", *LI Savetovanje srpskog hemijskog društva, 5-7 Jun 2014, Niš, Knjiga izvoda radova, strana 18*

#### 4. 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 "**Проучавање биоспецијације неких микроелемената у присуству флуорохинолона**" по обиму и квалитету добијених научних резултата у потпуности остварени, као и да резултати приказани у овој дисертацији представљају оригинални научни допринос.



## 5. Применљивост резултата у теорији и пракси

Резултати постигнути у оквиру ове докторске дисертације представљају резултат оригиналног научног рада кандидата у области Аналитичке хемије. Ова докторска дисертација има значајан допринос са хемијског и медицинског становишта. Применљивост резултата се огледа кроз допринос у анализи биоспецијације јона метала у крвној плазми у присуству антибиотика флуорохинолонског типа. На основу тако утврђене специјације могућно је разматрати утицај хинолона на биоспецијацију јона микрометала као и на њихову (токсичну) кинетику у хуманом организму. Ово је од нарочитог значаја при паралелној терапији хинолонским антибиотцима и једињењима на бази метала (антациди) и терапеутским средствима која садрже јоне метала (парентерални нутрициенси, радиофармацеутици, контраст реагенси итд).

## 6. Начин презентирања резултата научној јавности

Научни доприноси ове докторске дисертације су потврђени публикавањем научних резултата у облику **четири научна рада** у познатим међународним часописима (три рада из категорије **M22** и један рад из категорије **M14**), као и већег броја саопштења на научним конференцијама.

Докторска дисертација је написана на 177 страна и садржи 85 слика, 48 табела, 1 шему и 98 литературна податка. Дисертација је подељена на **Скраћенице, Списак табела, Списак слика, Списак шема, Извод, Summary, Општи део (1-62), Циљ, задатак и методе (63), Експериментални део (65-100), Обрада експерименталних резултата (101-122), Дискусију резултата (123-166), Закључак (167-168), Литературу (169-177), Прилог (179-304)**. Поред тога, дисертација садржи биографију кандидата као и списак објављених радова.

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.

## З А К Л Ј У Ч А К

Поднети рукопис докторске дисертације **Ивана Јаковљевића** под насловом:

### " Проучавање биоспецијације неких микроелемената у присуству флуорохинолона "

урађен под менторством проф. др Предрага Т. Ђурђевића, представља оригинални научни допринос изучавању у области Аналитичке хемије. Докторска дисертација обухвата испитивање комплексирања јона микрометала и флуорохинолона, као и резултате испитивања ових система при физиолошким условима. Такође, обухвата и резултате утицаја флуорохинолона на биоспецијацију ових микрометала.

Добијени резултати су објављени у оквиру **четири научна рада** у познатим међународним часописима (три рада из категорије **M22** и један рад из категорије **M14**), као и 6 саопштења на научним конференцијама.

Имајући у виду претходно наведене чињенице, сматрамо да су испуњени сви услови за прихватање наведене докторске дисертације као оригиналног научног рада. Стога предлажемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да кандидату **Ивану Јаковљевићу** одобри јавну одбрану *докторске дисертације* под наведеним насловом.

У Крагујевцу

13.06.2017.

### К о м и с и ј а

1. др Љубинка Јоксовић, доцент, председник комисије  
Природно-математички факултет, Крагујевац  
*Ужа научна област:* Аналитичка хемија
2. др Милена Јеликић-Станков, редовни професор  
Фармацеутски факултет, Београд  
*Научна област:* Аналитичка хемија у фармацији
3. др Ратомир Јелић, ванредни професор  
Факултет медицинских наука, Крагујевац  
*Научна област:* Фармацеутска хемија