

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ			
1. Датум и орган који је именовео комисију: Наставно-научно веће Природно-математичког факултета у Новом Саду на 9. седници одржаној 18.05.2022. године именовало је Комисију за оцену докторске дисертације под насловом „Карактеризација новосинтетисаних деривата циклоалканспиро-5-хидантоина применом течне хроматографије“ кандидата Кристине Тот.			
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :			
1.	др Ђенђи Ваштаг	редовни професор	Аналитичка хемија 01.10.2014.
	презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
	Природно-математички факултет у Новом Саду		председник
	установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2.	др Тајјана Ђаковић Секулић	редовни професор	Општа хемија 24.09.2008.
	презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
	Природно-математички факултет у Новом Саду		члан (ментор)
	установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3.	др Лидија Јеврић	редовни професор	Технолошко-инжењерске хемије 04.02.2020.
	презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
	Технолошки факултет у Новом Саду		члан
	установа у којој је запослен-а		функција у комисији

## II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме:  
Кристина, Алберт, Тот
2. Датум рођења, општина, држава:  
30.11.1990, Сента, Република Србија
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив:  
Универзитет у Новом Саду, Природно-математички факултет, Департман за хемију, биохемију и заштиту животне средине, Мастер академске студије хемије, мастер хемичар
4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија:  
2014. година, Докторске академске студије хемије

## III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

„Карактеризација новосинтетисаних деривата циклоалканспиро-5-хидантоина применом течне хроматографије“

## IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација Кристине Тот написана је на српском језику латиничним писмом, са неопходном кључном документацијом на српском и енглеском језику, листом скраћеница и изводом на српском и енглеском језику. Докторска дисертација је написана на 189 страна, садржи 7 поглавља, 37 слика (32 у прилогу), 19 табела (11 у прилогу) и 188 литературна навода. Састоји се од следећих поглавља: Увод (2 стране), Општи део (26 страна), Експериментални део (9 страна), Резултати и дискусија (75 страна), Закључак (3 стране), Литература (24 стране), Прилог (39 страна), а након поглавља Прилог следи Биографија кандидата и План третмана података.

## V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

**Увод.** У уводу је дат краћи осврт на област истраживања и тему рада. Истакнут је значај и примена хидантоина у фармацеутској и хемијској индустрији, са освртом на спирохидантоине. С обзиром да су у докторској дисертацији испитивани новосинтетисани деривати, у циљу бољег разумевања својстава и предвиђања биолошке активности нових једињења наглашена је важност липофилности као једног од најзначајнијих физичко-хемијских параметара који је блиско повезан са биолошком активношћу. Као циљеви ове дисертације наведени су: је испитвање ретенционог понашања новосинтетисаних једињења применом течне хроматографије на обрнутим фазама, дефинисање доминатних интеракција које су одговорне за расподелу у самом систему, дефинисање квантитативног односа између хроматографских параметра липофилности и молекулских дескриптора, као и проучавање сличности и разлика између испитиваних једињења и експерименталних услова применом хеометријских метода.

**Општи део.** Општи део докторске дисертације написан је у неколико тематских целина. У првој целини објашњена је хемијска структура самих хидантоинима, а затим и физичка и хемијска својства спирохидантоина. У оквиру ове целине посебна пажња посвећена је биолошкој активности спирохидантоина и њиховој примени у фармацији и медицини. Дат је преглед досадашњих сазнања о механизму деловања хидантоина. Наведени су општи фармакофорни модели који дефинишу међумолекулске интеракције и структурне елементе који су одговорни за биолошку активност спирохидантоина. У другој целини општег дела дисертације описана је липофилност молекула, односно подеони коефицијент  $P$  који се користи за изражавање липофилности и представља значајан параметар за разумевање биолошког понашања испитиваног једињења у организму. Детаљно су описане методе одређивања подеоног коефицијента са акцентом на хроматографским методама. Трећа целина даје преглед хеометријских метода које се примењују за анализу података. Од метода описане су хијерархијска кластер анализа (НСА) и анализа главних компоненти (РСА). Затим, следи преглед математичких модела који се користе како би се дефинисао квантитативни однос између структуре молекула и физичко-хемијских и биолошких својстава потенцијално активних молекула. Дефинисан је појам молекулских дескриптора и дата је њихова подела. Објашњен је LSER (Linear Solvation Energy Relationship) модел којим се анализирају међумолекулске интеракције. Приказан литературни преглед истраживања је актуелан и потпуно усмерен на предмет истраживања.

**Експериментални део.** У експерименталном делу докторске дисертације дат је детаљан опис структуре испитиваних једињења, примењених експерименталних метода и услови експерименталног рада. У овом делу наведени су сви коришћени молекулски дескриптори, као и софтверски пакети помоћу којих су израчунати. Надаље, описане су примењене статистичке методе за обраду и интерпретацију експерименталних резултата.

**Резултати и дискусија.** Ово поглавље се састоји из три целине у оквиру којих кандидат представља резултате до којих је дошао у току својих истраживања. Приказани резултати истраживања су у складу са дефинисаним циљевима истраживања. Резултати су приказани табеларно и графички са јасним тумачењем и детаљном дискусијом. У првој целини дискутовано је ретенционо понашање испитиваних спирохидантоина у условима течне хроматографије на обрнутим фазама. Примењене су две технике течне хроматографије: хроматографија на танком слоју (ТЛС) и течна хроматографија под високим притиском (НПЛС). Код обе хроматографске технике детаљно је разматрано како на ретенцију утиче (а) састав примењених покретних фаза и (б) структура испитиваних једињења. Друга целина посвећена је одређивању липофилности испитиваних деривата спирохидантоина. Осим директно, липофилност је одређена индиректно, применом калибрационих модела. Сви експериментални резултати добијени директним и

индиректним методама поређени су са израчунатим  $\log P$  вредностима које су добијене применом различитих софтверских пакета. Применом методе вишеструке линеарне регресије добијени су одговарајући QSRR модели. Исправност модела проверена је помоћу одговарајућих статистичких параметара и одговарајућим методама валидације. Поред тога, применом LSER методологије установљено је које међумолекулске интеракције доминирају у различитим хроматографским системима и имају утицаја на ретенцију. Трећа целина овог поглавља представља хеометријску анализу добијених резултата. Од метода примењена је хијерархијска кластер анализа (HCA) и анализа главних компоненти (PCA). Резултати PCA и HCA су приказани одговарајућим сликама, на основу којих су дискутоване сличности и разлика између хроматографских параметара липофилности испитиваних једињења, израчунатих  $\log P$  вредности, експерименталних услова и предиктора биолошке активности.

**Закључак.** У оквиру овог поглавља прегледно и систематично су приказани закључци који су дефинисани на основу резултата истраживања и њихове дискусије.

**Литература.** Литература је цитирана на одговарајући начин и обухвата 188 одабраних литературних навода. Избор референци је примерен и релевантан теми истраживања ове дисертације.

Комисија сматра да докторска дисертација у целини има добро систематизовану структуру и план представљања постигнутих научних резултата, који су усклађени са планом и очекиваним резултатима истраживања датим у „Извештају о оцени подобности кандидата, теме и ментора за израду докторске дисертације“. Стога, на основу вредновања појединих делова докторске дисертације Комисија даје позитивну оцену за све делове докторске дисертације

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

Резултати рада на овој докторској дисертацији објављени су до сада у четири научна рада, од чега су два у истакнутим међународним часописима (M22) и два рада у међународним научним часописима (M23). Поред тога, резултати су презентовани на четири међународна научна скупа (једно саопштење је штампано у целини (M33), а три су штампана у изводу (M34)) и два на скуповима националног значаја штампана у изводу (M64). У наставку је списак радова и саопштења.

1. **Kristina Tot**, Anita Lazić, Biljana Božić, Anamarija Mandić, Tatjana Djaković Sekulić. QSAR characterization of new synthesized hydantoin with antiproliferative activity. *Biomedical Chromatography*, 2019, 33(e4539), 1–12. (M22)
2. Tatjana Djaković Sekulić, Svetlana Keleman, **Kristina Tot**, Jadranka Tot, Nemanja Trišović, Gordana Uščumlić. *In Silico* Study of Chromatographic Lipophilicity Parameters of 3-(4-Substituted Benzyl)-5-Phenylhydantoin. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 2016, 19 (6), 437–443. (M22)
3. **Kristina Tot**, Anita Lazić, Tatjana Djaković Sekulić. A comparative study of chromatographic lipophilicity and bioactivity parameters of selected spirohydantoin. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 2020, 43 (19-20), 925–933. (M23)
4. Tatjana Djaković Sekulić, Gyongyi Vastag, **Kristina Tot**, Jadranka Tot, Anita Lazić, Quantitative Structure–Retention Relationships Modeling and Multivariate Data Analysis of Lipophilicity Data of New Spirohydantoin Derivatives, *Journal of Planar Chromatography*, 2016, 29 (4), 281–286. (M23)
5. Tatjana Djaković Sekulić, **Kristina Tot**, Jadranka Tot, Nemanja Trišović, Gordana Uščumlić. Chromatographic characterization of newly synthesized 5-phenylhydantoin. *Proceedings IV International Congress Engineering, Ecology and Materials in the Processing Industry*, March 04-

06., 2015, 1210–1215. (M33)

6. T. Lj. Djaković Sekulić, J. Tot, **K. Tot**, G. S. Uščumlić, N. P. Trišović, Chemometric examination of molecular descriptors related to bioavailability of 5-phenylhydantoins. 16<sup>th</sup> Blye Danybe Symposium on Heterocyclic Chemistry, Hungary, Balatonalmádi, 14-17. June, 2015, 68. (M34)
7. Tatjana Djaković Sekulić, A. Smoliński, **K. Tot**, A. Lazić. Lipophilicity assessment and chromatographic characterization of new spirohydantoin derivatives potential anticonvulsant agents. Conferentia Chemometrica 2017, Gyongyos-Farkasmaly, Hungary, 03-06. September, 2017, 2017. (M34)
8. **Kristina Tot**, Anita Lazić, Tatjana Djaković Sekulić. Examination of new spirohydantoins and their molecular descriptors related to their bioactivity and toxicity. International conference for students of physics and natural sciences, Open readings, 16-19. March, 2021, 399. (M34)
9. **Kristina A. Tot**, Jadranka A. Tot, Tatjana Lj. Djaković Sekulić, Nemanja P. Trišović, Gordana S. Uščumlić, Usporedni pregled molekularskih deskriptora 3-(4-supstituisani benzil)-5-fenil-hidantoina koji se koriste za predviđanje sličnosti sa lekom. Knjiga radova 52. savetovanje Srpskog hemijskog društva, Novi Sad, 29-30. maj, 2015, 6-10. (M64)
10. Jadranka A. Tot, **Kristina A. Tot**, Tatjana Djaković Sekulić, Anita M. Lazić, Gordana S. Uščumlić. Hemometrijska analiza parametara lipofilnosti novosintetisanih spirohidantoina koji su određeni na RP-TLC sa protičnim rastvaračima. Knjiga radova 53. savetovanje Srpskog hemijskog društva, Kragujevac, 10-11. jun, 2016, 34. (M64)

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

На основу добијених резултата истраживања изведени су следећи закључци:

На ретенционо понашање испитиваних деривата спирохидантоина утиче састав покретне фазе и хемијска структуре испитиваних једињења. На основу ретенције може се одредити липофилност испитиваних једињења како TLC, тако и HPLC техником. Линеарна зависност између хроматографских параметара липофилности и рачунских  $\log P$  вредности указује да је течна хроматографија на обрнутим фазама погодна за одређивање и проучавање липофилности новосинтетисаних деривата спирохидантоина.

На основу математичких модела утврђена је веза између структуре испитиваних једињења и хроматографских параметара липофилности. Код већине добијених QSRR модела најзначајнији утицај на хроматографско понашање испитиваних једињења има подеони коефицијент  $\log P$ . Интерном валидацијом добијених модела утврђено је да скоро сви модели имају добре предиктивне способности за предвиђања хроматографских параметара липофилности испитиваних једињења.

Применом LSER методологије дефинисане су присутне интеракције у хроматографским системима. Утврђено је да најзначајнији утицај на ретенцију, па самим тим и на расподелу, имају водоничне везе као и фактор формирања „шупљине“, односно молекулска запремина испитиваних једињења.

Применом правила Липинског закључено је да испитивани спирохидантоини имају добру (теоријску) оралну биодоступност.

Добијени резултати су анализирани применом мултиваријантних статистичких метода, PCA и HCA. Ове методе указују на класификацију испитиваних спирохидантоина на основу њихове липофилности, а у зависности од својстава супституента  $R$  и од величине циклоалкил групе. PCA и HCA анализа је показала да хроматографски параметри липофилности показују велику сличност са израчунатим параметрима липофилностима ( $\log P$ ) те се не може успоставити јасна разлика између њих. Такође, обе хеометријске методе указују да је предиктор биолошке активности BBB, који указује на расподелу кроз крвно-мождану баријеру, веома блиско повезан са хроматографским параметрима липофилности. Ово не изненађује јер се ради о групи једињења која се највише у праксу користе као антиконвулзиви. Како би се ово испитало до краја било би добро урадити додатна биолошка испитивања која би тачно показала да ли се испитивани деривати спирохидантоина могу примењивати као лекови у терапији епилепсије, малигнитета, инфективних болести и других обољена.

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

У овој докторској дисертацији Кристина Тот је систематски и темељно приступила обради и интерпретацији експерименталних и рачунских података. Резултати истраживања су наведени јасно и прегледно, представљени су одговарајућим табелама и илустровани адекватним сликама. Сви резултати су правилно и детаљно дискутовани, дата су аргументована објашњења и упоређени са доступним научним сазнањима из цитиране литературе. Тумачењем и дискусијом добијених резултата изведени су одговарајући закључци који пружају јасно дефинисане одговоре на постављене циљеве докторске дисертације.

Оригиналност ове докторске дисертација је проверена применом програма за детекцију плагијаризма (iThenticate) којим је утврђено индекс сличности ("Similarity Index") од 7%. Овај степен подударности последица је цитата личних имена, библиографских података коришћених у литератури, тзв. општих места и података у вези са темом дисертације, као и претходно публикованих резултата истраживања проистеклих из дисертације. Стога Комисија сматра да је докторска дисертација Кристина А Тот у потпуности оригинална.

<b>IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
<p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?</p> <p>Комисија сматра да је докторска дисертација урађена и написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме. Већина добијених резултата саопштена је на научним скуповима (један М33, три М34 и два М64) и објављена у четири часописа са SCI листе (два М22 и два М23). Од ова четири рада један М23 је цитиран 3 пута, а два по једном.</p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?</p> <p>Комисија оцењује да докторска дисертација садржи све битне елементе оригиналног научно-истраживачког рада.</p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?</p> <p>У докторској дисертацији Кристине Тот приказани су резултати који до сада нису објављени у научној литератури. На основу целокупног увида у докторску дисертацију и релевантих показатеља Комисија сматра да ова докторска дисертација даје научни допринос у разумевању и предвиђању биолошке активности новосинтетисаних једињења спирохидантоина. Оригиналан допринос је дат кроз одређивање липофилности испитиваних једињења као једног од најзначајнијих физичко-хемијских параметара који је блиско повезан са биолошком активношћу. У овој докторској дисертацији су по први пут на основу QSRR и LSER модела, као и применом хемометријских метода, проучаване међумолекулске интеракције и утицај структурних елемената који су одговорни за биолошку активност испитиваних спирохидантоина. Резултати добијени истраживањима пружају научно-засновану подлогу за даља биолошка испитивања нових деривата спирохидантоина и њихову примену као лекова у терапији епилепсије, малигнитета, инфективних болести и других обољена.</p>
<p>4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?</p> <p>Комисија је мишљења да су постављени циљеви у потпуности испуњени и није уочила суштинске недостатке дисертације који би утицали на резултате истраживања.</p>
<b>X ПРЕДЛОГ:</b>
<p>На основу наведеног, комисија предлаже:</p>
<p>а) да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана;  б) да се докторска дисертација врати кандидату на дораду (да се допуни односно измени);  в) да се докторска дисертација одбије.</p>

Место и датум:  
Нови Сад, 25. мај 2022. године

1. др Ђенђи Ваштаг, редовни професор  
\_\_\_\_\_, председник

2. др Татјана Ђаковић Секулић, редовни професор  
\_\_\_\_\_, члан

3. Лидија Јеврић, редовни професор  
\_\_\_\_\_, члан