

Универзитет у Београду – Хемијски факултет
Студентски трг 12-16
11000 Београд, Србија
Наставно-научном већу Хемијског факултета у Београду

Предмет: Извештај о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидаткиње Катарине Котлаја, мастер хемичара.

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Хемијског факултета, одржаној 9. априла 2026. године, изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације кандидаткиње Катарине Котлаја, мастер хемичара, студента докторских академских студија пријављене под насловом:

„Развој фулеросалицилних хибрида са комбинованом антиоксидативном и антиинфламаторном активношћу“

На основу увида у поднету документацију подносимо Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографски подаци о кандидату

Катарина Котлаја је рођена 12. 8. 1999. године у Београду. Основну школу „Никола Тесла“ у Винчи је завршила 2014. године и средњу Фармацеутско-физиотерапеутску школу у Београду 2018. године као носилац Вукове дипломе. Основне академске студије уписала је 2018. године на Универзитету у Београду – Хемијском факултету, студијски програм Хемија, а завршила 2022. године са просечном оценом 9,11 (девет и 11/100) и оценом 10 (десет) на завршном раду под називом „Синтеза фулеропиролидина са две ароматичне подјединице“. Исте године, уписала је мастер академске студије студијског програма хемија на Универзитету у Београду – Хемијском факултету, које је завршила 2023. године за просечном оценом 10,00 (десет и 100/100) и оценом 10 (десет) на мастер раду под називом „Синтеза фулеропиролидина са ванилинском подјединицом и одређивање њихове биолошке активности“. Рад је реализован под менторством проф. др Драгане Милић и научног сарадника др Татјане Коп. Током студија у оквиру организације Отворене лабораторије учествовала је као један од предавача и реализатора радионица хемије за децу. Докторске академске студије уписала је 2023. године, а 2024.

године стиче звање истраживач – приправник. Од јуна 2024. године запослена је као истраживач – приравник на Иновационом центру Хемијског факултета Универзитета у Београду. Користи се енглеским и шведским језиком.

Кандидаткиња Катарина Котлаја се бави научно-истраживачким радом из области органске хемије са фокусом на хемију фулерена. Њен научно-истраживачки рад обухвата синтезу, структурну карактеризацију и нековалентне модификације фулеропиролидина, као и испитивање потенцијалне антиинфламаторне и антиоксидативне активности синтетисаних једињења.

Б. Објављени научни радови и саопштења

М34 Саопштење са међународног скупа штампано у изводу

Željko V. Trifković, Katarina N. Kotlaja, Ivan Ž. Ćurić, Tatjana J. Kop, Dragana R. Milić, „Stable Aqueous Dispersions of Dually Active Fulleropyrrolidines Containing Aromatic Subunits”, 3rd International Conference on Noncovalent Interactions, ICNI-III, 17- 21 June 2024, Belgrade, Serbia, Book of Abstracts PS36.

М64 Саопштење са националног скупа штампано у изводу

Katarina Kotlaja, Željko Trifković, Tatjana Kop, Dragana Milić, „Synthesis and determination of in vitro biological activity of novel fulleropyrrolidines containing vanilin subunit”, 9th Conference of Young Chemists of Serbia, 4th November 2023, Novi Sad, Serbia, Book of abstracts, p. 74. ISBN: 978-86-7132-084-9.

Katarina Kotlaja, Željko Trifković, Tatjana Kop, Dragana Milić, „Mono- and disubstituted fulleropyrrolidines: synthesis and optimization of reaction conditions”, 9th Conference of Young Chemists of Serbia, 4th November 2023, Novi Sad, Serbia, Book of abstracts, p. 75. ISBN: 978-86-7132-084-9.

Željko Trifković, Katarina Kotlaja, Tatjana Kop, Dragana Milić, „Synthesis and determination of in vitro antioxidant activities of novel fulleropyrrolidines containing aromatic subunit”, 9th Conference of Young Chemists of Serbia, 4th November 2023, Novi Sad, Serbia, Book of abstracts, p. 77. ISBN: 978-86-7132-084-9.

Željko Trifković, Katarina Kotlaja, Tatjana Kop, Dragana Milić, „Synthesis and determination of in vitro biological activity of novel fulleropyrrolidines containing phenol subunit”, 9th Conference of Young Chemists of Serbia, 4th November 2023, Novi Sad, Serbia, Book of abstracts, p. 76. ISBN: 978-86-7132-084-9.

Katarina Kotlaja, Sanja Marković, Nenad Filipović, Tamara Todorović, Synthesis and structural characterization of novel Cd (II) complex with Schiff base derivative of 1,3-thiazole, 7th Conference of Young Chemists of Serbia, 2nd November 2019, Serbia, Belgrade Book of abstracts p. 87.

В. Образложење теме

1. Научна област: Хемија

Ужа научна област: Органска хемија

2. Предмет научног истраживања

Предмет научног истраживања ове докторске дисертације обухвата развој и синтезу хибрида фулерена C_{60} и салицилне киселине. Истраживање ће обухватити проналажење оптималних услова за синтезу фулеропиролидина Пратовом реакцијом који би у различитим положајима пиролидинског прстена били супституисани структурним сегментима са салицилном подјединицом, као и синтезу нековалентних агрегата фулерена и деривата салицилне киселине, њихову структурну карактеризацију и испитивање њихове *in vitro* антиоксидативне и антиинфламаторне активности. Такође, истраживањем ће бити обухваћена компаративна анализа активности ковалентних *vs.* нековалентних хибрида, као и свих припремљених узорака са активностима стандардних антиоксиданаса (аскорбинска киселина, бутиловани хидрокситолуен (ВНТ)), односно антиинфламаторних лекова (ибупрофен, диклофенак).

3. Циљ научног истраживања

Циљ ове докторске дисертације обухвата оптимизацију синтезе прекурсора и ковалентних хибрида салицилне киселине и фулерена C_{60} као и њихову потпуну структурну карактеризацију. Посебан фокус биће стављен на солубилизацију добијених деривата у биокомпатибилним системима растварача (као што су водени раствори полиетиленгликола (PEG), поливинилпиролидона (PVP), Tween-20 (T-20), Tween-80 (T-80) и β -циколдекстрина (β -CD) до максималне концентрације 1%) и развој метода за ефикасно добијање нековалентних хибрида који садрже салицилну и фулеренску компоненту. Структуре свих синтетисаних једињења и формираних агрегата биће потврђене применом одговарајућих инструменталних метода. Циљ је да се постигне што већа концентрација фулеросалицилног воденог раствора који би био стабилан у дужем временском периоду. У наставку истраживања ће бити испитане *in vitro* антиоксидативне и антиинфламаторне активности припремљених водених суспензија у функцији времена (биће упоређена активност одмах након припреме и након старења раствора под различитим условима-у мраку или на светлости, на собној или сниженој температури, након лиофилизације и ресуспензије).

4. Методе истраживања

У току израде докторске дисертације главни циљ биће оптимизација реакционих услова синтезе (тип растварача, температура, молски односи реактаната, реакционо време, и сл.) у сврху добијања фулеросалицилних хибрида. Ковалентни фулеросалицилни хибриди биће синтетисани применом Пратове реакције, уз употребу различитих алдехида и аминокиселина, од којих барем један садржи салицилну структурну подјединицу. На тај начин, добијени фулеропиролидини биће супституисани у различитим положајима фулеропиролидинског прстена структурним сегментима салицилне киселине. Потпуна структурна карактеризација синтетисаних једињења биће одређена применом нуклеарне магнетне резонанције (1D NMR (1H и ^{13}C) и 2D NMR), инфрацрвене и ултраљубичасте/видљиве спектроскопије, као и масене спектрометрије. У области рада усмереној ка формирању нековалентних хибрида, примениће се метода споре измене растварача, као и метода мешања чврстих компоненти механохемијским поступком. Метода споре измене растварача подразумева мешање раствора фулерена C_{60} у органском растварачу који је мешљив са водом (пиридин, N-метилпиролидон) и ацетонског или етанолног раствора салицилне

киселине у води или воденом раствору адитива (PEG, PVP, T-20, T-80 или β -CD), након чега се органски растварач постепено уклања дијализом. Механохемијски приступ се заснива на употреби механичке енергије која се ослобађа трећем при мешању и уситњавању чврстих компоненти за њихово преуређивање и успостављање нековалентних интеракција (у овом случају превасходно $\pi \rightarrow \pi$ интеракције). Антиоксидативна и антиинфламаторна активност биће испитане применом ултраљубичасте/видљиве спектроскопије у оквиру стандардних тестова DPPH и β -каротенски тест за антиоксидативну и инхибицију термалне денатурације овалбумина и албумина говеђег серума за антиинфламаторну активност) прилагођених специфичностима фулеренских деривата као испитиваних супстанци (слаба растворљивост и делимично преклапање апсорпционих спектра са спектрима реагенаса).

5. Актуелност проблематике у свету

Последњих година значајно је порасла свест о повезаности оксидативног стреса и инфламације у патофизиолошким процесима, где долази до истовремене производње велике количине слободних радикала и проинфламаторних медијатора изазивајући оштећење ћелија која укључује патогенезу хроничних болести код људи.^[1] Инфламација је природни одбрамбени механизам од патогена. Многе хроничне болести повезане су са већом производњом реактивних кисеоничних врста и повећаним оксидативним стресом. Реактивне кисеоничне врсте индукују интраћелијску каскадну сигнализацију и стимулишу експресију проинфламаторних гена чиме повећавају инфламацију. Док инфламаторни медијатори, као што је циклооксигеназа, доводе до прекомерног оксидативног стреса који узрокује екстремна оштећења ћелија.^[2]

Салицилна киселина и њени деривати поседују изражена антиинфламаторна својства делујући на ниво простагландина и леукотриена. Деривати салицилне киселине нашли су широку примену у третману различитих инфламаторних болести.^[3] Са друге стране, **фулерен C₆₀** и његови деривати показују снажну антиоксидативну способност, што доводи до смањења концентрације слободних радикала, спречавајући оксидативно оштећење ћелија и умерено антиинфламаторно дејство.^[4] Главну препреку у биомедицинској примени фулерена представља веома мала растворљивост у биолошкој средини, као и агрегација у воденим растворима. Превазилажење овог проблема могуће је кроз ковалентну и нековалентну модификацију фулерена.^[5]

In vitro мерења су економична, брза и практична, и спречавају употребу животиња у раним фазама истраживања. За одређивање антиинфламаторне активности користе се тестови денатурације протеина (овалбумина и говеђег серума албумина) који се заснивају на чињеници да се протеини на повишеној температури денатуришу.^[6] DPPH тест и β - каротенски тест користе се за одређивање антиоксидативне активности, и заснивају се на способности антиоксидативних агенаса да уклоне слободне радикале.^[7]

Сходно повећаном интересовању за развој молекула који поседују комбиновану антиоксидативну и антиинфламаторну активност, као и чињеници да постоји јасна веза између оксидативног стреса и инфламације, у оквиру овог рада планирана је синтеза нових ковалентних и нековалентних **фулеросалицилних хибрида са очекиваном комбинованом антиинфламаторном и антиоксидативном активношћу.**

6. Очекивани резултати

Као резултат ових истраживања очекује се синтеза хибрида салицилне киселине и фулерена C₆₀ као и њихових деривата при дефинисаним оптималним условима. Такође, очекује се добијање и успешна карактеризација стабилних и уређених супрамолекулских агрегата салицилне киселине и фулерена C₆₀. Комплетна структурна карактеризација свих синтетисаних једињења биће изведена применом одговарајућих инструменталних метода. Испитаће се *in vitro* антиоксидативна и антиинфламаторна активност добијених хибрида. Посебан фокус биће на солубилизацији у биокомпатибилним системима растварача. Очекује се да ће комбинација салицилне киселине и фулерена C₆₀ показати жељено комбиновано дејство, уз побољшану растворљивост.

7. Литература

1. Marwa M. Abu-Serie, Noha H. Habashy, Wafaa E. Attia: "Antioxidant and anti-inflammatory activities of the combined extracts from Malaysian Ganoderma lucidum and Egyptian Chlorella vulgaris", *BMC Complementary Altern Med*, **2018**, 18, Article 154. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2218-5>
2. Tarique Hussain, Bie Tan, Yulong Yin, Francois Blachier, Myrlene C. Tossou, Najma Rahu: "Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us? ", *Oxid Med Cell Longev*, **2016**, Article 7432797. <https://doi.org/10.1155/2016/7432797>
3. Deniz Ekinci, Murat Şentürk, Ömer İrfan Küfrevioğlu: "Salicylic acid derivatives: synthesis, features and usage as therapeutic tools", *Expert Opin Ther Pat*, **2011**, 21 (12), 1831–1841. <https://doi.org/10.1517/13543776.2011.636354>
4. Tetsu Wakimoto, Kaoru Uchida, Kazuya Mimura, Takeshi Kanagawa, Tzvetozar Roussev Mehandjiev, Hisae Aoshima, Ken Kokubo, Nobuaki Mitsuda, Yasuo Yoshioka, Yasuo Tsutsumi, Tadashi Kimura, Itaru Yanagihara: "Hydroxylated fullerene: a potential antiinflammatory and antioxidant agent for preventing mouse preterm birth", *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **2015**, 213 (5), 708.e1–708.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.017>
5. Tatjana J. Kop, Mira S. Bjelaković, Ljiljana Živković, Andrijana Žekić, Dragana R. Milić: „Stable colloidal dispersions of fullerene C₆₀, curcumin and C₆₀-curcumin in water as potential antioxidants“, *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, **2022**, 648, Article 129379. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.129379>
6. D. S. H. S. Peiris, D. T. K. Fernando, S. P. N. N. Senadeera, C. B. Ranaweera: "Assessment of in vitro anti-inflammatory activity: a comprehensive review of methods, advantages, and limitations", *Asian J Res Biochem*, **2025**, 15 (2), 37–52. <https://doi.org/10.9734/ajrb/2025/v15i2365>
7. Md. Nur Alam, Nusrat Jahan Bristi, Md. Rafiquzzaman: "Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity", *Saudi Pharm J*, **2013**, 21 (2), 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2012.05.002>

Г. Закључак

Предложена тема је научно заснована и актуелна у свету, а очекивани резултати би представљали значајан научни допринос у области хемије фулерена и његове примене у медицинској хемији. У складу са Законом о високом образовању и Статутом Универзитета у Београду – Хемијског факултета, а имајући у виду наведено, сматрамо да кандидаткиња испуњава све потребне услове за одобрење израде докторске дисертације. Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Хемијског факултета да кандидаткињи Катарини Котлаја, мастер хемичару, одобри израду докторске дисертације под предложеним насловом:

„Развој фулеросалицилних хибрида са комбинованом антиоксидативном и антиинфламаторном активношћу“

Комисија за менторе предлаже др Драгану Милић, редовног професора Универзитета у Београду – Хемијског факултета и др Татјану Коп, научног сарадника Универзитета у Београду – Института за хемију, технологију и металургију, института од националног значаја за Републику Србију. Спискови радова предложених ментора из којих се види да испуњавају услове из Стандарда за акредитацију студијских програма докторских студија су дати у **Прилогу 1 и 2**.

У Београду,

24.4.2026

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др Драгана Милић, редовни професор,
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

др Веселин Маслак, редовни професор,
Универзитет у Београду – Хемијски факултет

др Татјана Коп, научни сарадник,
Универзитет у Београду – Институт за хемију, технологију и металургију,
институт од националног значаја за Републику Србију

Прилог 1:

Списак радова предложеног ментора објављених у научним часописима са SCI листе који квалификују менторе за вођење докторске дисертације.

Име и презиме ментора: др Драгана Милић

Звање: Редовни професор

Изабрани радови:

1. Siniša Đurašević, Gorana Nikolić, Ana Todorović, Dunja Drakulić, Snežana Pejić, Vesna Martinović, Dragana Mitić-Ćulafić, **Dragana Milić**, Tatjana J. Kop, Nebojša Jasnić, Jelena Đorđević, Zoran Todorović: "Effects of fullerene C₆₀ supplementation on gut microbiota and glucose and lipid homeostasis in rats" *Food Chem Toxicol*, **2020**, *140*, Article 111302. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111302>
2. Tatjana J. Kop, Dragica M. Jakovljević, Ljiljana S. Živković, Andrijana Žekić, Vladimir P. Beškoski, **Dragana R. Milić**, Gordana D. Gojgić-Cvijović, Mira S. Bjelaković: "Polysaccharide-fullerene supramolecular hybrids: Synthesis, characterization and antioxidant activity" *Eur Polymer J*, **2020**, *123*, Article 109461. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.109461>
3. Varun Singh, Marija R. Zoric, George N. Hargenrader, Andrew J. S. Valentine, Olivera Zivojinovic, **Dragana R. Milić**, Xiaosong Li, and Ksenija D. Glusac: "Exciton Coherence Length and Dynamics in Graphene Quantum Dot Assemblies" *J Phys Chem Lett*, **2020**, *11*, 210-216. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.9b03384>
4. Radoslav Z. Pavlović, Aleksandra Mitrović, William H. Coldren, Mira S. Bjelaković, Cristopher M. Hadad, Veselin Maslak, and **Dragana R. Milić**: "Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides and 1,3-Dienes on the C_{2v}-Symmetrical Pentakisadduct of C₆₀" *J Org Chem*, **2018**, *83*, 2166-2172. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b03083>
5. Radoslav Z. Pavlović, Mira S. Bjelaković and **Dragana R. Milić**: "Diamide-based fullerosteroidal and disteroidal [2]rotaxanes: solvent-induced macrocycle translocation and/or unthreading" *RSC Adv*, **2016**, *6*, 37246-37253. <https://doi.org/10.1039/c6ra03872g>

Прилог 2:

Списак радова предложеног ментора објављених у научним часописима са SCI листе који квалификују менторе за вођење докторске дисертације.

Име и презиме ментора: др Татјана Коп

Звање: Научни сарадник

Изабрани радови:

1. **Tatjana J. Kop**, Mira S. Bjelaković, Ljiljana Živković, Andrijana Žekić, Dragana R. Milić: „Stable colloidal dispersions of fullerene C₆₀, curcumin and C₆₀-curcumin in water as potential antioxidants“, *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, **2022**, 648, Article 129379. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.129379>
2. **Tatjana J. Kop**, Dragana R. Milić, Nataša Terzić-Jovanović, Željko Žižak, Bogdan A. Šolaja: „Iron salt-promoted oxidation of steroidal phenols by m-chloroperbenzoic acid: a route to possible antitumor agents“, *RSC Adv*, **2022**, 12, 20649-20655. <https://doi.org/10.1039/d2ra03717c>
3. Maja D Nešić, Tanja Dučić, Xinyue Liang, Manuel Algarra, Lan Mi, Lela Korićanac, Jelena Žakula, **Tatjana Kop**, Mira Bjelaković, Aleksandra Mitrović, Gordana Gojgić-Cvijović, Milutin Stepić, Marijana Petković: „SR-FTIR spectro-microscopic interaction study of biochemical changes in HeLa cells induced by Levan-C₆₀, Pullulan-C₆₀, and their cholesterol-derivatives“, *Int J Biol Macromol*, **2020**, 165, 2541-2549. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.141>
4. Radoslav Z. Pavlovic, **Tatjana J. Kop**, Marko Nestic, Olivera Stepanovic, Xiuze Wang, Nina Todorovic, Marko V. Rodic, and Biljana M. Smit: „On the Selectivity in the Synthesis of 3-Fluoropiperidines Using BF₃-Activated Hypervalent Iodine Reagents“, *J Org Chem*, **2023**, 88(15), 10946-10959. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00944>
5. **Tatjana Kop**, Jelena Đorđević, Mira Bjelaković, Dragana Milić: „Fullerene bisadduct regioisomers containing an asymmetric diamide tether“, *Tetrahedron*, **2017**, 73(50), 7073-7078. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.10.069>