

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ - ХЕМИЈСКИ ФАКУЛТЕТ

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Извештај о оцени научне заснованости и оправданости теме за израду докторске дисертације мастер хемичара Филипа И. Николића

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду – Хемијског факултета, одржаној 13. 2. 2025. године, изабрани смо за чланове Комисије за подношење извештаја о оцени научне заснованости и оправданости предложене теме за израду докторске дисертације мастер хемичара Филипа И. Николића, пријављене под насловом:

„Специјализовани метаболити иридоидног типа одабраних врста рода *Nepeta* L. и њихове хепатопротективне и фитотоксичне активности“

На основу поднете документације и увида у досадашњи рад кандидата Филипа И. Николића, Комисија подноси Наставно-научном већу Хемијског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографски подаци кандидата

Филип И. Николић рођен је у Београду, 21.09.1998. године. Основну школу „Илија Гарашанин“ завршио је у Гроцкој као одличан ученик. Средњу медицинску школу завршио је у Београду 2017. године. Основне академске студије уписао је школске 2017/2018. године на Хемијском факултету – Универзитета у Београду, на студијском програму Хемија и дипломирао је 2021. године са просечном оценом 8,31. Завршни рад под насловом „Квантификација микроелемената у ткиву штитасте жлезде пацијената са Хашимотовим тиреоидитисом“ одбранио је са оценом 10. Мастер академске студије уписао је школске 2021/2022. године на Универзитету у Београду – Хемијском факултету, на студијском програму Хемија. Мастер академске студије је завршио 2022. године са просечном оценом 10. Завршни мастер рад под насловом “Синтеза и карактеризација аренских комплекса рутенијума (II) са пиридиндикарбоксилним киселинама“ одбранио је са оценом 10. Докторске академске студије уписао је 2022. године на Универзитету у Београду – Хемијском факултету, на студијском програму Хемија. Положио је све испите предвиђене планом и програмом докторских академских студија са просечном оценом 10. Експериментални део докторске дисертације Филип Николић ради у лабораторији Центра за инструменталну анализу на Катедри за органску хемију Универзитета у Београду – Хемијског факултета и на Одељењу за физиологију биљака, Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Института од националног значаја за Републику

Србију, Универзитета у Београду. Од августа 2022. до јула 2023. године радио је у Лабораторији за физичко-хемијска испитивања, у оквиру Сектора за контролу квалитета Института Суперлаб. Током тог периода стекао је вредно искуство у примени различитих хроматографских техника, укључујући HPLC, GC-MS и LC-MS/MS. Кандидат Филип Николић тренутно је запослен као истраживач приправник на Одељењу за физиологију биљака ИБИСС. Кандидат у оквиру аналитичке лабораторије Одељења за физиологију биљака активно учествује у истраживањима у којима примењује савремене аналитичке уређаје, попут GC-MS и UHPLC/Orbitrap-MS/MS. Ангажован је у активностима које подразумевају изоловање, структурну карактеризацију и квантификацију секундарних биљних метаболита, као и обраду метаболомичких података.

Кандидат је био члан организационог одбора међународног научног скупа „5th International conference of Plant Biology (24th SPPS Meeting)“ који је одржан на Сребрном језеру од 3. до 5. октобра 2024. године у организацији Друштва за физиологију биљака Србије. Такође, Филип Николић је активно учествовао у организацији предактивности Европске ноћи истраживача 2024. године у оквиру пројекта “Road to Friday of Science FLOWs - ReFocuS FLOW”, који финансира Европска комисија у оквиру “Horizon Europe” - Програма за истраживање и иновације, потпрограма Марија Склодовска Кири (HORIZON-MSCA-2023-CITIZENS-01 - ReFocuS FLOW - 101161922).

Б. Објављени научни радови и саопштења

Филип Николић је коаутор једног научног рада објављеног у међународном часопису категорије M22. Такође, коаутор је шест саопштења на научним скуповима међународног значаја штампаних у изводу (M34).

Целокупна библиографија докторанда, категорисана према критеријумима Министарства науке, технолошког развоја и иновација дата је у Прилогу 1. овог извештаја.

В. Образложење теме

1. Научна област: Хемијске науке

Ужа научна област: Органска хемија

2. Предмет научног истраживања

Предмет истраживања у оквиру ове докторске дисертације је испитивање специјализованих метаболита иридоидног типа из три врсте рода *Nepeta* L., које су заступљене у флори Србије: *Nepeta cataria* L., *Nepeta nuda* L. и *Nepeta rtanjensis* Diklić & Milojević (породица Lamiaceae), уз процену њихових биолошких активности. Фокус биолошких активности ће бити на хепатопротективним и фитотоксичним својствима. С обзиром да је у оквиру досадашњих фитохемијских испитивања представника овог рода изолован велики број специјализованих метаболита иридоидног типа, који су углавном

иридоидни агликони, ова докторска дисертација ће обухватити изоловање и иридоидних гликозида, њихову идентификацију применом савремених спектроскопских и спектрометријских метода и испитивање њихове биолошке активности.

3. Научни циљ истраживања

Основни циљ докторске дисертације је изоловање, пречишћавање и структурна карактеризација иридоидних једињења из три врсте рода *Nepeta*, са посебним акцентом на иридоидне гликозиде. Изолована једињења биће испитана у погледу њихове хепатопротективне и фитотоксичне активности, с циљем детаљног утврђивања њиховог биолошког потенцијала и механизма деловања.

Посебна пажња биће посвећена испитивању њиховог утицаја на различите врсте корова који су значајни узрочници губитака приноса у пољопривреди, као што су *Amaranthus retroflexus* L., *Chenopodium album* L., *Ambrosia artemisiifolia* L. и *Arabidopsis thaliana* (L.) Heynh.. Циљ докторске дисертације је такође процена утицаја иридоидних једињења на нециљане организме као што су пољопривредни усеви *Solanum lycopersicum* L., *Lactuca sativa* L. и *Lepidium sativum* L., како би се утврдиле могућности њихове потенцијалне примене као биохербицида. Испитивање хепатопротективне активности иридоидних једињења такође представља циљ ове докторске дисертације, као и процена утицаја иридоидних једињења на функцију јетре, липидни профил и механизме који су повезани са инфламацијом и антиоксидативном заштитом, како би се утврдиле могућности њихове потенцијалне примене у развоју нових хепатопротективних препарата. Ово истраживање има за циљ да допринесе бољем разумевању биолошких функција иридоидних једињења и њиховом потенцијалу за примену у пољопривреди, фармакологији и заштити животне средине.

4. Методе истраживања

Први део докторске дисертације обухватаће припрему и грубо раздвајање екстраката поменутих врста рода *Nepeta* применом хроматографских техника. Затим, ће се применом нуклеарне магнетне резонантне (NMR) спектроскопије и масене спектрометрије у комбинацији са течном хроматографијом (LC/MS) добити метаболички профили њихових фракционисаних екстраката. Резултати ^1H NMR спектроскопије и LC/MS хроматографије грубо пречишћених фракција као и тестирања *in vitro* хепатопротективне активности представљаће улазне елементе мултиваријантне анализе применом SIMCA програма. Овако добијени резултати омогућиће поређење метаболичких профила све три испитиване врсте рода *Nepeta*. Екстракти ће затим бити испитивани на хепатопротективне активности. Резултати добијени применом инструменталних техника у комбинацији са резултатима одређивања *in vitro* хепатопротективне активности ће се користити за активношћу вођено изоловање најактивнијих једињења. Примена метода мултиваријантне анализе као што је метода парцијалне регресије најмањих квадрата (*Partial least squares* - PLS) омогућиће

недвосмислену детекцију једињења од интереса. Овако детектована једињења биће предмет додатних пречишћавања и изоловања. За одређивање структура изолованих једињења биће примењене савремене инструменталне технике: 1D (^1H и ^{13}C) и 2D (COSY, NOESY, TOCSY, HSQC, HMBC) NMR, IR, UV, као и комбинације GC/MS и LC/MS. Изолована једињења са најбољим резултатима *in vitro* хепатопротективне активности ће даље бити предмет *in vivo* студије на модел систему гојазних мишева са масном јетром у циљу испитивања њиховог хепатопротективног потенцијала (Етичка дозвола, Решење број: 000390631 2025 од 18. марта 2025. године издата од стране Министарства пољопривреде, шумарства и водопривреде – Управа за ветерину, Република Србија). Најзаступљенији метаболити иридоидног типа ће бити изоловани и детаљно окарактерисани, како би се тестирала фитотоксична активност.

Истраживање биолошких активности ће се обавити у лабораторијама Одељења за физиологију биљака и Одељења за биохемију Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ (ИБИСС). У експерименталном раду, као полазни биљни материјал користиће се биљне врсте *N. nuda* и *N. cataria* сакупљене на одабраним локалитетима у Србији. Биљни материјал врсте *N. rtanjesis*, биће обезбеђен из услова стакленика и са експерименталног поља ИБИСС, јер се ради о крајње угроженој биљној врсти.

Фитотоксична активност ће бити испитана у лабораторијским условима, применом различитих концентрација изолованих чистих једињења и фракција на одабране коровске врсте (*A. retroflexus*, *Ch. album*, *A. artemisiifolia* и *A. thaliana*) и пољопривредне културе (*S. lycopersicum*, *L. sativa* и *L. sativum*). Ефекти фракција и чистих иридоидних једињења са акцентом на иридоидне гликозиде биће процењени праћењем параметара као што су проценат клијања семена, брзина раста клијанаца и развој кореновог система. Ефекти ће такође бити праћени на нивоу антиоксидативних ензима, анализом њихове активности (спектрофотометријски, *Native-PAGE*, *SDS-PAGE*) и експресије (имунодетекција протеина, експресија гена). Концентрација протеина биће одређена флуорометријски (*Qubit*[®] 3.0 *Fluorometer*, *Invitrogen*). Спектрофотометријско одређивање активности ензима антиоксидативног система биће урађено према следећим протоколима: супероксид дисмутаза (Beauchamp and Fridovich, 1971), каталаза (Aebi, 1984), аскорбат пероксидаза (Nakano and Asada, 1981) и гвајакол пероксидаза (Chance and Maehly, 1955). Нативна полиакриламидна гел електрофореза (*Native-PAGE*) и детекција, карактеризација и квантификација ензимске активности биће урађена према следећим протоколима: супероксид дисмутаза (Beauchamp and Fridovich, 1971), каталаза (Woodbury et al., 1971), аскорбат пероксидаза (Mittler and Zilinskas, 1993) и гвајакол пероксидаза (Rothe, 2002). Натријум-додецил сулфат полиакриламид гел електрофореза (*SDS-PAGE*) и имунодетекција заступљености антиоксидативних ензима у биљним органима биће урађена према Dmitrović et al., 2015.

Екстракција РНК из циљаних организама биће извршена модификованом СТАВ методом (Gasic et. al., 2024). Након одређивања концентрације и провере квалитета изоловане РНК спектрофотометријским (нанодроп или спектрофотометар) и флуорометријским (*Qubit*

флуориметар) методама, РНК ће бити чувана на -80 °C. Експресија гена од интереса биће праћена коришћењем методе квантитативни PCR у реалном времену (*quantitative PCR - qPCR*). За потребе ове методе изолована РНК ће бити коришћена као матрица за синтезу комплементарне ДНК. Гени од интереса обухватаће гене који кодирају за ензими антиоксидативног система супероксид дисмутаза (SOD), каталаза (CAT), аскорбат пероксидаза (APX) и гвајакол пероксидаза (GPX).

Хепатопротективни ефекти иридоида ће бити испитани на анималном моделу гојазног миша са масном јетром. Истраживање ће бити спроведено на мужјацима мишева соја C57BL/6J старих 2,5 месеца од којих ће бити формиране три експерименталне групе:

1. Контролна група (n=10) – животиње које ће током 14 недеља бити храњене стандардном комерцијалном храном са 10% масти (D12450B, Research Diets, Inc., NJ, USA);
2. Гојазна група (n=10) – животиње које ће током 14 недеља бити храњене храном са 60% масти (D12492, Research Diets, Inc., NJ, USA)
3. Тест група (n=10) – животиње које ће током 14 недеља бити храњене храном са 60% масти (D12492, Research Diets, Inc., NJ, USA), а последњих 5 недеља третмана добијати оралном гаважом одабраних екстраката.

Храна и вода ће свим животињама бити доступне *ad libitum* током трајања експеримента. Животиње ће бити гајене у стандардним лабораторијским условима који подразумевају дефинисан дневно-ноћни циклус осветљења са сменом на 12 сати и константну температуру од 22±1°C. Током 14 недеља третмана биће мерен унос хране и промене у телесној маси. Три дана пре жртвовања биће урађен интраперитонеални тест оптерећења глукозом (IP-GTT, *Intraperitoneal glucose tolerance test*). Све процедуре са животињама ће бити изведене у складу са препорукама Директиве Европске комисије о добробити животиња (2010/63/EU), уз дозволу Етичке комисије Управе за ветерину, овлашћене институције Министарства пољопривреде, шумарства и водопривреде Републике Србије. Парафински пресеци јетре ће бити анализирани бојењем хематоксилином и еозином уз софтверску морфометријску анализу. Заступљеност гликогена у јетри биће испитана применом PAS бојења, док ће тројним бојењем по *Masson*-у бити испитана фиброза јетре. Концентрације биохемијских и хормонских параметра биће одређене у крвним серумима следећим методама: концентрација глукозе помоћу аутоматског анализатора *Accu-Chek Active*[®], концентрације триглицерида, слободних масних киселина и холестерола комерцијалним колориметријским тестовима. Молекулски механизми укључени у синтезу триглицерида у јетри, развој инфламације и антиоксидативну заштиту биће испитани на нивоу експресије одговарајућих гена методом квантитативног *PCR* у реалном времену (*qPCR*), док ће ниво протеина бити одређен методом *Western blot*-а. Сви резултати ће бити статистички обрађени применом једнофакторијалне анализе варијансе ако расподела података буде нормална (*One-way ANOVA* праћена *Bonferroni post hoc* тестом) или

непараметријским тестом ако расподела буде одступала од нормалне (*Kruskal-Wallis* тест праћен *Mann-Whitney U post hoc* тестом са *Bonferroni* корекцијом).

5. Актуелност проблематике

Род *Nepeta*, који припада потпородици *Nepetoideae* и трибусу *Mentheae*, један је од највећих родова породице *Lamiaceae*. Са више од три стотине познатих врста, род *Nepeta* углавном обухвата зељасте вишегодишње биљке, док су неке врсте и једногодишње. Врсте овог рода покривају широк спектар географских подручја, укључујући Централну и Јужну Европу, Блиски исток, Централну и Јужну Азију, као и делове Африке [1]. У флори Србије род *Nepeta* заступљен је са три врсте: *Nepeta nuda* L., *Nepeta cataria* L. и *Nepeta rtanjensis* Diklić & Milojević. *N. nuda* је широко распрострањена вишегодишња евроазијска врста, шумско-степског типа. На територији Србије се налази на сувим ливадама, као и у светлим листопадним и зимзеленим шумама на брдима и планинским масивима. *N. cataria* најшире је распрострањена и најинтензивније истраживана вишегодишња врста овог рода. Упркос својој евроазијској географској расподели, последњи подаци указују на то да бројност ове врсте на територији Србије опада. *N. rtanjensis* је стеноендемска вишегодишња врста која је у природи присутна само у једној дисјунктној популацији која се састоји од три под-популације на јужним падинама планине Ртањ.

Етарска уља многих врста из рода *Nepeta* показала су изузетно биопестицидно дејство. Етарско уље *N. cataria* се нарочито истиче као ефикасан репелент против комараца из родова *Aedes* и *Culex*, као и против маларичних комараца (*Anopheles gambiae*). Поред тога, репелентна активност етарског уља *N. cataria* доказана је и против смеђег ушног крпеља (*Rhipicephalus appendiculatus*), гриња (*Dermanyssus gallinae*), бубашваба (*Blattella germanica*), као и две врсте мува (*Stomoxys calcitrans* и *Musca domestica*) [2]. Осим репелентних својстава, неколико врста из рода *Nepeta*, као што су *N. rtanjensis*, *N. nuda*, *N. cataria*, *N. meyeri* Benth., *N. curviflora* Boiss., *N. gloeocephalata* Rech.f., *N. flavida* Hub.-Mor. и *N. ispanhica* Boiss., показале су значајне фитотоксичне ефекте против добро познатих коровских врста [1,3]. Експерименти на животињама показали су да етарско уље *N. cataria* значајно смањује оштећење јетре изазвано ацетаминофеном. Испитивања су показала да и водено-алкохолни екстракт ове биљке испољава хепатопротективну активност код акутног оштећења јетре токсичним агенсима. Хепатопротективни ефекти иридоида се углавном приписују њиховој антиоксидативној и анти-инфламаторној активности. У случају болести масне јетре, хепатопротективни капацитет иридоида се огледа у њиховом доприносу на снижавање нивоа холестерола у крви, као и нивоа ензима јетре, аланин аминотрансферазе и аспартат аминотрансферазе [4].

Изоловање вођено биоактивношћу је систематски приступ који се користи у истраживању природних производа за екстракцију и идентификацију биоактивних једињења из различитих извора, првенствено биљака. Овај метод наглашава везу између биолошке активности једињења и процеса њиховог изоловања, омогућавајући истраживачима да се

фокусирају на она једињења која показују значајан терапеутски потенцијал [5]. Мултиваријантна анализа представља скуп статистичких алата и метода намењених да се из огромне количине података математичким путем дође до заједничких именитеља или разлика између испитиваних узорака [6]. Од метода најчешће се користе анализа главних компоненти и PLS. PLS је статистичка метода базирана на регресији главних компоненти која се најчешће користи за проналажење зависности између хемијског састава испитиване серије узорака и њихове биолошке активности.

Широк спектар биолошких активности врста из рода *Nepeta* углавном се приписује иридоидима, најзаступљенијим монотерпенима међу врстама рода *Nepeta*, који се јављају или као прости иридоиди (ИА) или као иридоид гликозиди (ИГ). Карактеристичан представник групе ИА је непеталактон, бициклични монотерпеноид који се искључиво налази у врстама рода *Nepeta* и јавља се у облику различитих диастереоизомера, али и деривата попут 5,9-дехидронепеталактона или непеталне киселине. Иридоидни гликозиди као што су 1,5,9-епидеоксилоганинска киселина, непетариазид и аукубин карактеришу се присуством шећерне компоненте која се обично налази на позицији C-1. Већина до сада истражених биолошких активности примарно се приписује ИА са нагласком на непеталактон као најзаступљенији метаболит. Насупрот томе подаци о биолошким активностима ИГ рода *Nepeta* су изузетно оскудни, посебно када је реч о њиховом хепатопротективном и фитотоксичном дејству. На основу квалитативног састава иридоида, тј. присуства ИГ и/или ИА, представници овог рода могу се поделити у три карактеристична хемотипа: 1) врсте које продукују ИА и ИГ 2) врсте које продукују само ИГ и 3) врсте које уопште не продукују иридоиде. Ове две групе иридоида (ИА и ИГ) у истраживањима се врло ретко изучавају паралелно, пошто њихова идентификација и квантификација подразумева употребу различитих аналитичких метода (GC/MS, UHPLC/HRMS, UHPLC/MS, UHPLC/DAD и др.). Врсте рода *Nepeta* које ће бити анализирани у овој докторској дисертацији припадају групи врста које продукују и ИА и ИГ, мада је *N. nuda* претходно окарактерисана као ниско продуктивна врста у погледу садржаја непеталактона и његових деривата.

Детаљна истраживања показала су да се биосинтеза иридоида код врста из рода *Nepeta* одвија преко непеталактола, и сматра се да је овај део биосинтетског пута исти код свих биљака које продукују иридоиде. Ово једињење, препознато као заједнички прекурсор свих иридоида у биљном царству, настаје од 8-оксогераниала у реакцијама које каталишу ензими иридоид синтаза (IS) и непеталактолу-блиске краткочланчане дехидрогеназе/редуктазе (NEPS) из групе циклaza. Циклазе NEPS типа су одговорне за успостављање стереохемије молекула непеталактола, који се даље конвертују у одговарајуће стереоизомере непеталактона у реакцијама које су посредоване NEPS оксидазама [7]. Међутим, ензими који учествују у каснијим фазама биосинтезе, укључујући и оне одговорне за формирање иридоидних гликозида још увек нису идентификовани.

6. Очекивани резултати истраживања

Очекује се да предложена докторска теза оствари задате циљеве:

Примена хроматографских техника довешће до раздвајања екстраката три врсте рода *Nepeta* (*N. cataria*, *N. nuda* и *N. rtanjensis*).

Применом нуклеарне магнетне резонантне (NMR) спектроскопије и масене спектрометрије у комбинацији са течном хроматографијом (LC/MS) добиће се метаболички профили фракционисаних екстраката. Овако добијени резултати омогућиће поређење метаболичких профила све три испитиване врсте рода *Nepeta*.

Екстракти ће затим бити испитивани на хепатопротективне активности. Резултати добијени применом инструменталних техника у комбинацији са резултатима одређивања *in vitro* хепатопротективне активности ће се користити за биоактивношћу вођено изоловање најактивнијих једињења. Примена метода мултиваријантне анализе као што је метода парцијалне регресије најмањих квадрата (*Partial least squares* - PLS) довешће до детекције једињења од интереса.

Детектована једињења биће додатно пречишћена и изолована, као и потпуно окарактерисана применом инструменталних техника попут 1D и 2D NMR спектроскопије, инфрацрвене спектроскопије и масене спектрометрије.

Изоловани и детаљно окарактерисани најзаступљенији метаболити иридоидног типа биће тестирани на фитотоксичну и хепатопротективну активност.

Праћење морфолошких (проценат клијања семена, брзина раста клијанаца и развој кореновог система на добро познатим врстама корова који су значајни узрочници губитака приноса у пољопривреди, као што су *A. retroflexus*, *Ch. album*, *A. artemisiifolia* и *A. thaliana*, физиолошких (анализа ензимских компоненти антиоксидативне заштите на биохемијском и молекуларном нивоу, интензитет фотосинтезе) и хемијских параметара (садржај антиоксиданаса), обезбедиће податке о фитотоксичној активности различитих фракција и изолованих иридоида са акцентом на иридоидне гликозиде како би се утврдила њихова потенцијална примена као биолошких хербицида.

Резултати деловања различитих фракција и изолованих иридоида три врсте рода *Nepeta* на нециљане организме као што су пољопривредне културе *S. lycopersicum*, *L. sativa* и *L. sativum* осигураће њихову селективност и безбедност у агроекосистемима.

Резултати испитивања хепатопротективног ефекта изолованих иридоида и екстраката три врсте рода *Nepeta* на животињама (моделу гојазних мишева са масном јетром) које ће бити распоређене у три експерименталне групе: контролна група, гојазна група и тест група која ће током последњих пет недеља експеримента примати третман екстрактима, пружиће драгоцене податке третмана на функцију јетре, липидни профил и механизме који су повезани са инфламацијом и антиоксидативном заштитом.

7. Литература

- [1] Formisano, C., Rigano, D., Senatore, F. (2011). Chemical constituents and biological activities of *Nepeta* species. *Chemistry and Biodiversity*, 8:1783–1818. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201000191>
- [2] Birkett, M., Hassanali, A., Hoglund, S., Pettersson, J., Pickett J. (2011). Repellent activity of catmint, *Nepeta cataria*, and iridoid nepetalactone isomers against Afro-tropical mosquitoes, ixodid ticks and red poultry mites. *Phytochemistry*, 72(1):109-114. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2010.09.016>
- [3] Mutlu, S., Atici, O., Esim, N., Mete, E. (2011). Essential oils of catmint (*Nepeta meyeri* Benth.) induce oxidative stress in early seedlings of various weed species. *Acta Physiologiae Plantarum*, 33: 943–951. <https://doi.org/10.1007/s11738-010-0626-3>
- [4] Madrigal-Santillán, E., Madrigal-Bujaidar, E., Álvarez-González, I., Sumaya-Martínez, M. T., Gutiérrez-Salinas, J., Bautista, M., Morales-González, Á., García-Luna y González-Rubio, M., Aguilar-Faisal, J. L., & Morales-González, J. A. (2014). Review of natural products with hepatoprotective effects. *World Journal of Gastroenterology*, 20(40), 14787–14804. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i40.14787>
- [5] Han, J., Zhang J., He W., Huang P., Oyeleye A., Liu X., Zhang L. (2015). Bioassay-Guided Identification of Bioactive Molecules from Traditional Chinese Medicines. In: Hempel, J., Williams, C., Hong, C. (eds) *Chemical Biology. Methods in Molecular Biology*, vol 1263. Humana Press, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2269-7_15
- [6] Farajpour, M., Ebrahimi, M., Sadat-Hosseini, M., Al-Fekaiki D., Baghizadeh A. (2024). Multivariate analysis of the phytochemical composition and antioxidant properties in twenty-five accessions across three *Achillea* species. *Scientific Reports* 14, 11843. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62834-1>
- [7] Lichman, B.R., Kamileen, M.O., Titchiner, G.R., Saalbach, G., Stevenson, C.E.M., Lawson, D.M., O'Connor, S.E. (2019). Uncoupled activation and cyclization in catmint reductive terpenoid biosynthesis. *Nature Chemical Biology*, 15(1):71–79. <https://doi.org/10.1038/s41589-018-0185-2>

Г. Закључак

На основу свих елемената изложених у овом извештају, Комисија сматра да је предложена тема научно заснована и актуелна, а очекивани резултати би представљали значајан допринос у области структурне карактеризације иридоидних једињења из три врсте рода *Nepeta*, са посебним акцентом на иридоидне гликозиде, као и процену њихових хепатопротективних и фитотоксичних активности. Сагласно са Законом о високом образовању и Статутом Универзитета у Београду - Хемијског факултета сматрамо да кандидат испуњава све потребне услове за израде предложене докторске дисертације. На основу свега изложеног, Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у

Београду – Хемијског факултета, да мастер хемичару **Филипу И. Николићу**, одобри израду докторске дисертације под насловом:

„Специјализовани метаболити иридоидног типа одабраних врста рода *Nepeta* L. и њихове хепатопротективне и фитотоксичне активности“.

За менторе предлажемо др Ивану Софренић, доцента Универзитета у Београду - Хемијског факултета и др Јасмину Несторовић Живковић, вишег научног сарадника Универзитета у Београду - Института за биолошка истраживања „Синиша Санковић“ – Института од националног значаја за Републику Србију.

Списак радова предложених ментора из којих се може видети да испуњавају услове из Стандарда за акредитацију студијских програма докторских студија дати су у Прилогу 2. и Прилогу 3.

У Београду,
28.04.2025. године

Комисија:

др Ивана Софренић (ментор), доцент

Универзитет у Београду - Хемијски факултет

др Јасмина Несторовић Живковић (ментор), виши научни сарадник

Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Институт
од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду

др Веле Тешевић, редовни професор

Универзитет у Београду - Хемијски факултет

др Бобан Анђелковић, виши научни сарадник

Универзитет у Београду - Хемијски факултет

др Урош Гашић, научни саветник

Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Институт
од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду

Прилог 1. Библиографија кандидата категорисана према Правилнику о стицању истраживачких и научних звања (Сл. гласник РС, бр. 159/2020-82)

Радови објављени у истакнутом међународном часопису (M22):

1. M. V. Cetiz, M. Isah, G. Ak, K. Bakar, A. A. Himidi, A. Mohamed, J. Glamočlija, **F. Nikolić**, U. Gašić, L. C. Cespedes-Acuna, G. Zengin, Exploring of Chemical Profile and Biological Activities of Three *Ocimum* Species From Comoros Islands. *Cell Biochemistry and Function* (2024), 42(7), e70000

Радови саопштени на скуповима међународног значаја штампани у изводу (M34):

1. **F. Nikolić**, Đ. Nakarada, L. Petrović, B. Šiler, U. Gašić, M. Milutinović, J. Nestorović Živković, M. Todorović, M. Mojović, D. Mišić, Waterlogging and submergence alter water mint (*Mentha aquatica* L.) specialized metabolism. Book of abstracts of the 5th international conference on plant biology, p 57, Silver lake, Serbia, 3–5. October, 2024
2. L. Petrović, D. Mišić, N. Anićić, M. Todorović, D. Matekalo, M. Milutinović, J. Božunović, J. Nestorović Živković, S. Dmitrović, B. Šiler, T. Banjanac, B. Filipović, U. Gašić, **F. Nikolić**, M. Skorić, Waterlogging conditions and H₂O₂ elicitation induce iridoid production in *Nepeta nuda* L. Leaves. Book of abstracts of the 5th international conference on plant biology, p 76, Silver lake, Serbia, 3–5. October, 2024
3. D. Mišić, M. Skorić, B. Šiler, U. Gašić, D. Matekalo, J. Nestorović Živković, S. Dmitrović, T. Banjanac, B. Filipović, M. Milutinović, N. Anićić, J. Božunović, L. Petrović, T. Lukić, M. Todorović, **F. Nikolić**, Biosynthesis of iridoids in catmints (*Nepeta* L.): at the crossroad between diversity and productivity. Book of abstracts of the 5th international conference on plant biology, p 97, Silver lake, Serbia, 3–5. October, 2024
4. I. Davkova, U. Gašić, **F. Nikolić**, I. C. Karanfilova, G. Stefkov, D. Mišić, M. Karapandzova, Phenolic and iridoid profiles in *Verbena officinalis* – insights from the UHPLC-ESI-HRMS/MS analysis. Book of abstracts of the 5th international conference on plant biology, p 155, Silver lake, Serbia, 3–5. October, 2024
5. Davkova, U. Gašić, **F. Nikolić**, A. Trajkovska, I. C. Karanfilova, G. Stefkov, D. Mišić, M. Karapandzova, Insights From UHPLC-ORBITRAP MS Analysis Of *Plantago major* As A Potential Herbal Drug In Wound Healing, Book of abstracts of the 12th Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries, p 58, Izmir, Turkey, 17-19. October, 2024
6. D. Mišić, T. Banjanac, D. Matekalo, B. Šiler, U. Gašić, M. Milutinović, N. Anićić, L. Petrović, T. Lukić, S. Dmitrović, J. Nestorović Živković, B. Filipović, J. Božunović, M. Todorović, **F. Nikolić**, M. Skorić, Exploiting the Diversity of Iridoids within the Genus *Nepeta* L. (subfam. *Nepetoideae*, fam. *Lamiaceae*): from Fundamental Knowledge to Metabolic Engineering, Book of abstracts of the fifth annual conference of the Pan-Balkan alliance of natural products and drug discovery associations (PANDA), p 20, Belgrade, Serbia, 22-23. October, 2024

Прилог 2. Изабрани радови предложеног ментора доц. др Иване Софренић

1. J. Ljujić, Lj. Vujisić, V. Tešević, **I. Sofrenić**, S. Ivanović, K. Simić, B. Anđelković, Critical Review of Selected Analytical Platforms for GC-MS Metabolomics Profiling—Case Study: HS-SPME/GC-MS Analysis of Blackberry's Aroma. *Foods* (2024), 13(8), 1222
<https://doi.org/10.3390/foods13081222>
2. **I. Sofrenić**, B. Anđelković, D. Gođevac, S. Ivanović, K. Simić, J. Ljujić, V. Tešević, S. Milosavljević, Metabolomics as a Potential Chemotaxonomical Tool: Application on the Selected Euphorbia Species Growing Wild in Serbia. *Plants* (2023), 12(2), 262
<https://doi.org/10.3390/plants12020262>
3. M. Aćimović, O. Šovljanski, L. Pezo, V. Travičić, A. Tomić, V. Zheljazkov, G. Četković, J. Švarc-Gajić, T. Brezo-Borjan, **I. Sofrenić**, Variability in Biological Activities of *Satureja montana* Subsp. *montana* and Subsp. *variegata* Based on Different Extraction Methods. *Antibiotics* (2022), 11, 1235
<https://doi.org/10.3390/antibiotics11091235>
4. **I. Sofrenić**, B. Anđelković, N. Todorović, T. Stanojković, Lj. Vujisić, M. Novaković, S. Milosavljević, V. Tešević, Cytotoxic triterpenoids and triterpene sugar esters from the medicinal mushroom *Fomitopsis betulina*. *Phytochemistry* (2021), 181, 112580
<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112580>
5. J. Cilerdzic, **I. Sofrenic**, V. Tesevic, I. Brceski, S. Duletic-Lausevic, J. Vukojevic, M. Stajic, Neuroprotective Potential and Chemical Profile of Alternatively Cultivated *Ganoderma lucidum* Basidiocarps. *Chemistry & Biodiversity* (2018), 15, e1800036
<https://doi.org/10.1002/cbdv.201800036>

Прилог 3. Изабрани радови предложеног ментора др Јасмине Несторовић Живковић (виши научни сарадник):

1. L. Petrović, B. Filipović, M. Skorić, B. Šiler, T. Banjanac, D. Matekalo, **J. Nestorović Živković**, S. Dmitrović, N. Aničić, M. Milutinović, J. Božunović, U. Gašić, D. Mišić, D., Molecular background of the diverse metabolic profiles in leaves and inflorescences of naked catmint (*Nepeta nuda* L.). *Frontiers in Plant Science* (2024), 15, 1452804
<https://doi.org/10.3389/fpls.2024.1452804>
2. N. Aničić, D. Matekalo, M. Skorić, U. Gašić, **J. Nestorović Živković**, S. Dmitrović, J. Božunović, M. Milutinović, L. Petrović, M. Dimitrijević, B. Anđelković, D. Mišić, Functional iridoid synthases from iridoid producing and non-producing *Nepeta* species (subfam. *Nepetoideae*, fam. *Lamiaceae*). *Frontiers in Plant Science* (2024), 14, 1211453
<https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1211453>
3. **J. Nestorović Živković**, N. Aničić, D. Matekalo, M. Skorić, B. Filipović, T. Marković, S. Dmitrović, Polyethylene glycol (PEG)-induced dehydration alters enzymatic and non-enzymatic components of the antioxidant defense system in *Nepeta nervosa* Royle ex Benth. *Horticulturae* (2023), 9, 1277
<https://doi.org/10.3390/horticulturae9121277>
4. N. Aničić, U. Gašić, F. Lu, A. Ćirić, M. Ivanov, B. Jevtić, M. Dimitrijević, B. Anđelković, M. Škorić, **J. Nestorović Živković**, Y. Mao, J. Liu, C. Tang, M. Soković, Y. Ye, D. Mišić, Antimicrobial and Immunomodulating Activities of Two Endemic *Nepeta* Species and Their Major Iridoids Isolated from Natural Sources. *Pharmaceuticals* (2021), 14, 414
<https://doi.org/10.3390/ph14050414>
5. S. Dmitrović, M. Perišić, A. Stojić, S. Živković, J. Boljević, **J. Nestorović Živković**, N. Aničić, M. Ristić, D. Mišić, Essential oils of two *Nepeta* species inhibit growth and induce oxidative stress in ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) shoots *in vitro*. *Acta Physiologiae Plantarum* (2015), 37, 64
<https://doi.org/10.1007/s11738-015-1810-2>