

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО- НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-919/19 од 05.10.2016. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др Дејана Лазића**, под називом:

"Цитотоксичност новосинтетисаних комплекса рутенијума у моделу карцинома колона код мишева"

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник;
2. **Проф. др Живадин Бугарчић**, редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу за ужу научну област Неорганска хемија, члан;
3. **Доц. др Марија Миловановић**, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан;
4. **Доц. др Драгче Радовановић**, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;
5. **Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно научно већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу следећи

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат **др Дејан Лазић** испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Крагујевцу и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Дејан Лазић је рођен 11.12.1971. године у Крагујевцу. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписао је школске 1990/91. године. Дипломирао је 1998. године са просечном оценом 8,51. У својству полазника ШРО Војске Југославије учествовао је у ратним збивањима на простору Косова и Метохије 1999. године. У оквиру хируршког тима Војне болнице Ниш активно је учествовао у збрињавању повређених и оболелих. У сталном је радном односу на Клиници за хирургију КЦ „Крагујевац“ од децембра 1999. године. Специјалистички стаж из области Општа

хирургија започео је априла 2000. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Специјалистички испит је положио јула 2005. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду са одличним успехом и тиме стекао звање специјалисте опште хирургије. У периоду од новембра 2007. до марта 2008. године стручно се усавршавао у КЦ "Војводина" у Новом Саду и ЗЦ „Гере Иштван“ у Сенти из области лапароскопске хирургије жучне кесе. Поседује сертификате базичног и напредних курсева из области лапароскопске хирургије издатих од стране Центра за континуирану медицинску едукацију, Медицинског факултета Универзитета у Београду (2006. године) и Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду (2007. године). Лиценциран је за самостално извођење лапароскопске холецистектомије од стране Југословенског удружења за ендоскопску хирургију и друге интервентне технике 2009. године. Докторске академске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу уписао је школске 2005/2006. године, смер Клиничка и експериментална хирургија. Школске 2009./2010. године је изабран за сарадника у настави на предмету Хирургија, а 2011. године је на истом предмету произведен у звање асистента. Усмени докторски испит је положио септембра 2012. године с највишом оценом. Реизабран је у звање асистента на предмету Хирургија 2014. године. Три године заредом, почев од 2014., акредитовани је предавач из области хирургије на међународним конгресима НАУЗР Србије. Члан је Издавачког одбора Медицинског часописа Српског лекарског друштва, Окружна подружница Крагујевац. Од 2010. године је стални судски вештак Основног и Вишег суда у Крагујевцу. Говори руски и енглески језик.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: "Цитотоксичност новосинтетисаних комплекса рутенијума у моделу карцинома колона код мишева"

Предмет: Ова студија ће се бавити утврђивањем потенцијалног антитуморског ефекта новосинтетисаних комплекса рутенијума *in vitro* коришћењем СТ26 ћелијске линије мишјег карцинома колона и *in vivo* коришћењем експерименталног модела карцинома дебелог црева миша.

Хипотеза: Новосинтетисани комплекси рутенијума у поређењу с оксалиплатином која се користи у оквиру адјувантне хемотерапије узнапредовалог колоректалног карцинома (III стадијум болести) показују израженији антитуморски ефекат *in vitro* на СТ26 ћелијама и *in vivo* у експерименталном моделу карцинома колона.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини у међународном часопису врхунске категорије M21 у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе.

Lazić D, Arsenijević A, Puchta R, Bugarčić ŽD and Rilak A. DNA binding properties, histidine interaction and cytotoxicity studies of water soluble ruthenium(II) terpyridine complexes. Dalton Trans 2016; 45: 4633- 4646 (M21; IF 4,177)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Колоректални карцином (*CRC-colorectal cancer*) је трећи најчешће дијагностиковани рак у мушкој и други по учесталости у женској популацији, са процењених 1,4 милиона нових случајева и скоро 694.000 смртних исхода у 2012. години. Према подацима за Србију, колоректални карцином је други водећи узрок оболевања у женској (иза рака дојке) и мушкој популацији (иза рака плућа).

Прогноза оболелих од CRC зависи од стадијума болести у тренутку дијагностиковања, локалног стадијума тумора, нодалног статуса и постојања удаљених метастаза. Упркос примени правилних хируршких техника, напретку неoadјувантне и адјувантне терапије и усавршених метода одређивања хистопатолошког стадијума, скоро половина оболелих ће развити рецидив болести. Стопа петогодишњег преживљавања оболелих од CRC који имају метастазе (III стадијум болести) износи само 10% што се, између осталог, објашњава развојем резистенције на класичне хемотерапеутике.

Данашње европске (ESMO- *European Society of Medical Oncology*) и светске препоруке као стандардни приступ у лечењу III стадијума колоректалног карцинома наводе дублет састављен од оксалиплатина и 5FU/LV (*5 fluorouracil/ leucovorin*). Комбинација 5FU (*5 fluorouracil*) и оксалиплатина је супериорнија од само 5FU у погледу преживљавања без знакова болести (DFS- *disease free- survival*) и укупног преживљавања (OS- *overall survival*). Упркос чињеници да је клиничка примена оксалиплатина повећала преживљавање оболелих од узнапредовалог карцинома дебелог црева, у 40% случајева долази до развоја терапијске резистенције. Сензорна неуропатија услед кумулативне неуротоксичности и друга нежељена дејства оксалиплатина и развој резистенције на лек су условили развој нових терапијских стратегија у лечењу колоректалног карцинома.

У потрази за лековима који нису на бази платине, рутенијум заузима важно место, нарочито због мање токсичности и веће селективности према ћелијама канцера.

Комплекси рутенијума представљају нову породицу антиканцерогених лекова који показују обећавајући потенцијал антитуморског дејства у односу на комплексе платине уз истовремену мању токсичност. Ови комплекси имају нов механизам деловања, мању вероватноћу развоја резистенције и имају другачији спектар деловања у односу на комплексе платине. Механизам антиканцерогеног деловања комплекса рутенијума заснива се на спречавању настанка метастаза, интеракцији комплекса са ДНК и протеинима, производњи реактивних врста кисеоника, инхибицији активности топоизомеразе и индукцији апоптозе. Такође, истраживања су показала да антиканцерогена активност комплекса зависи од природе и структуре хелатних лигананда који се налазе у координираној сфери комплекса, као и од присуства одлазеће групе која је обично хлорид.

Испитивања су доказала да комплексни рутенијума имају мање нежељених ефеката у поређењу с комплексима платине. Поједине биохемијске и патохистолошке студије су чак показале хепато- и рено-протективно дејство комплекса рутенијума.

С обзиром да рутенијум комплекси показују значајне предности у односу на комплексе платине (другачији механизам антитуморске активности, мања вероватноћа развоја резистенције, другачији спектар дејства, мања токсичност) испитали бисмо

потенцијални цитотоксични ефекат новосинтетисаног рутенијум(II) полипиридил комплекса $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{L}^{\text{tBu}})\text{Cl}_3]$ где $\text{H}_2\text{L}^{\text{tBu}} = 2,6\text{-бис}(5\text{-терт-бутил-1Н-пирозол-3-ил})\text{пиридин}$, *in vitro* на ћелијама мишјег карцинома колона (СТ26) и антитуморски ефекат *in vivo* у моделу карцинома дебелог црева миша.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Значај студије се огледа у томе што би резултати овог истраживања указали на потенцијалну примену новосинтетисаних комплекса рутенијума у наредним претклиничким истраживањима, све у циљу добијања нових хемотерапеутика на бази рутенијума који имају шири спектар дејства, мање нежељених ефеката и нижи проценат развоја резистенције на лек у лечењу узнапредовалог колоректалног карцинома.

Циљ студије

Основни циљ овог истраживања је да се утврди потенцијални антитуморски ефекат новосинтетисаних комплекса рутенијума *in vitro* коришћењем СТ26 ћелијске линије мишјег карцинома колона и *in vivo* коришћењем експерименталног модела карцинома дебелог црева миша.

У складу с основним циљем постављени су и следећи експериментални задаци:

1. Утврдити цитотоксичну активност комплекса рутенијума $[\text{Ru}^{\text{mm}37}]$ на СТ26 ћелијској линији *in vitro*.
2. Утврдити евентуалну цитотоксичну активност тридентатног азот-донорског лиганда из комплекса рутенијума $[\text{Ru}^{\text{mm}37}]$ на СТ26 ћелијској линији *in vitro*.
3. Испитати деловање комплекса рутенијума и посебно лиганда *in vivo* на анималном моделу карцинома колона.
4. Испитати евентуалне нежељене токсичне ефекте (хепато- и рено- токсичност) комплекса рутенијума.
5. Утврдити да ли и у којој мери комплекси рутенијума показују имуномодулаторни ефекат.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Већина скоријих истраживања у области антитуморске активности комплекса прелазних метала фокусирана су на једињења рутенијума. Она постају најинтезивнија након открића два анјонска рутенијум(III) комплексна једињења: NAMI-A, које је синтетисала Алесиова, и KP1019 које је синтетисала Кеплерова група. Оба једињења су успешно прошла прву фазу клиничког испитивања. Касније су истраживања све више била фокусирана на органометална једињења рутенијума која показују добру

антипролиферативну активност у *in vitro* и *in vivo* условима. Претходних година је синтетисана серија нових Ru(II) координационих једињења код којих је арена лиганд замењен “*face-capping*“ лигандом (1,4,7-триациклононан или 1,4,7-триазациклононан) или помоћу три стабилна DMSO лиганда у фацијалној геометрији. Интеракције ових комплекса са дериватима гуанина су врло значајне са биолошке и медицинске тачке гледишта. За антитуморско дејство комплекса рутенијума верује се да је одговорна интеракција комплекса са ДНК молекулима. Међутим, постоји и велики број других биомолекула који могу да реагују са поменутиим комплексима рутенијума. Последњих неколико деценија, многобројна истраживања су усмерена на синтезу рутенијум(II) полипиридил комплекса. Проучавана је њихова способност координовања за ДНК, при чему је пронађено да се већина ових комплекса ковалентно везује за N7 атом гуанина, формирајући монофункционалне производе, а неки од њих стопирају репликацију ДНК. Имајући то у виду било је од значаја усмерити испитивања ка синтези и карактеризацији новог рутенијум(II) комплекса [Ru(H₂L^{tBu})Cl₃] (H₂L^{tBu} = 2,6-бис(5-терт-бутил-1H-пирозол-3-ил)пиридин), и њиховој интеракцији са ДНК нуклеобазама. Велики део овог истраживања је фокусиран на испитивању антитуморске активности новосинтетисаног комплекса рутенијума како у *in vitro*, тако и у *in vivo* условима. Детаљно разумевање механизма понашања комплекса рутенијума у биолошким условима је основа будућих испитивања и развоја нових антитуморских агенаса, као и проналаска алтернативних третмана у терпији канцера. Добијени резултати могу бити корисни као основа за развој и разумевање нових антитуморски активних комплекса рутенијума, као и за целокупно разумевање интеракција између комплекса прелазних метала и молекула од биолошког значаја.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

У питању је експериментална студија на анималним ћелијским културама *in vitro* и експерименталним животињама *in vivo*.

2.7.2. Популација која се истражује

Ћелијска култура: За испитивање *in vitro* ефеката комплекса користиће се стандардно гајена СТ26 ћелијска линија (ATCC® CRL-2638) (RPMI 1640 медијум са 2 mM L-глутамин и 10% феталног говеђег серума).

Експерименталне животиње: Као експерименталне животиње користиће се мишеви соја BALB/с, мушког пола, старости 10-12 недеља. Све процедуре је одобрила Етичка комисија за рад са експерименталним животињама, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

2.7.3. Узорковање

Испитаће се утицај новосинтетисаних комплекса рутенијума добијених са Института за хемију, Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу. $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{L}^{\text{tBu}})\text{Cl}_3]$ је октаедарски комплекс који садржи тридентатни азот-донорски лиганд, 2,6-бис(5-терт-бутил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин, док преостала три координациона места заузимају три хлоро лиганда. Карактеризација комплекса извршена је помоћу елементалне анализе, UV-Vis и IR спектроскопије. Као контролне супстанце користиће се оксалиплатина и тридентатни азот-донорски лиганд, 2,6-бис(5-терт-бутил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин.

Цитотоксично дејство комплекса рутенијума испитиваће се МТТ тестом. СТ26 ћелије ($5 \cdot 10^4$ ћелија/ml) претходно излагане испитиваним комплексима у различитим временским интервалима и концентрацијама изложиће се 15% МТТ раствору 3-(4,5-dimethyliazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid у трајању од 4 сата у микротитар плочама са 96 отвора. Интензитет боје накупљене у ћелијама одређиваће се колориметријски, а интензитет боје је пропорционалан броју живих ћелија.

Процена пролиферативне способности ће се анализирати проточном цитометријом ћелија фиксираних 90% етанолом и обојених KI67 mAb конјугованим FITC-ом, а квантитативно испитивање апоптотске смрти проточном цитометријом третираних ћелија бојених Annexin-om V и пропидијум јодидом (PI).

За анализу дистрибуције ДНК и анализу ћелијског циклуса користиће се ћелије бојене 30 $\mu\text{g/ml}$ PI у присуству 0.5 mg/ml RN-ase у трајању од 30 минута у мраку на собној температури.

Експерименталне животиње ће бити подељене у 8 група. У прве четири групе тумор ће се индуковати апликацијом ћелија мишјег карцинома колона (СТ26) сингеним BALB/с мишевима, старости 10-12 недеља. Туморске ћелије ће се убризгавати субкутано у дози 10^6 у 100 μL медијума, у леву дорзолумбалну регију експерименталне животиње.

Свакодневно ће се пратити раст палпабилног тумора уз истовремено морфометријско одређивање његовог волумена. Волумен тумора ће се израчунавати по формули $V(\text{mm}^3) = L(\text{највећи промер}) \times W^2(\text{најмањи промер}^2) / 2$.

Када примарни тумор постане палпабилан експерименталне животиње ће почети да добијају испитиване комплексе интравенски, 3 пута недељно, у току две недеље и то:

- 1. група- оксалиплатин
- 2. група- комплекс рутенијума $[\text{Ru}^{\text{mm}37}]$
- 3. група- лиганд 2,6-бис(5-терт-бутил-1Н-пиразол-3 ил) пиридин
- 4. група- физиолошки раствор

Групе мишева код којих није индукован тумор ће интравенски добијати испитиване комплексе и то:

- 5. група- оксалиплатин
- 6. група- комплекс рутенијума $[\text{Ru}^{\text{mm}37}]$
- 7. група- лиганд 2,6-бис(5-терт-бутил-1Н-пиразол-3 ил) пиридин
- 8. група- нетретиране животиње

Дозе комплекса које ће се користити за *in vivo* примену израчунаће се на основу *in vitro* испитивања цитотоксичности на ћелијским линијама мишјег карцинома колона СТ26. Пратиће се преживљавање по групама. Мишеви ће се жртвовати 14 дана након почетка примене испитиваних комплекса (или раније ако су присутни знаци патње, смањена покретљивост и/или измењено понашање).

Мишеви ће се жртвовати цервикалном дислокацијом, након чега ће им се узети крв из абдоминалне аорте. Изоловаће се примарни тумор, слезина, плућа, јетра и бубрези. Направиће се парафински препарати од ткива плућа и јетре, те обојити еозин-хаматоксилином (стандардно патохистолошко бојење). Микроскопирањем ће се одредити број и величина метастатских колонија по мишу у плућима и јетри.

У серуму експерименталних животиња ће се одредити ниво јетриних ензима (AST и ALT) који могу указати на евентуалну хепатотоксичност и креатинина који може указати на евентуалну нефротоксичност. Издвојиће се јетра и бубрези за хистопатолошку анализу евентуалних токсичних оштећења.

За процену апоптотског ефекта испитиваних комплекса *in vivo* користиће се TUNEL метода којом ће се анализирати проценат апоптотичних туморских ћелија у исечцима ткива примарног тумора и ткива јетре и плућа, уколико има уочених метастаза.

У процени имуномодулаторних карактеристика комплекса користиће се проточна цитометрија којом ће се анализирати фенотип и функционалне карактеристике Т лимфоцита и NK ћелија у суспензији моноклеарних ћелија изолованих из слезина свих испитиваних група мишева.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

- величина примарног тумора,
- величина и број метастаза,
- параметри који указују на токсичност комплекса,
- проценат апоптотске смрти ћелија,
- фенотип и функционалне карактеристике Т лимфоцита и NK ћелија изолованих из слезине експерименталних животиња.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка израчуната је на основу података о вредностима запремине примарног тумора у студијама сличног дизајна. Студијски узорак је израчунат узимајући алфа као 0.05 и снагу студије од 0.8 за *Student's t* тест (два независна узорка), поредећи групе међу собом (у оба смера), према статистичком програму G*Power3. На основу претпоставке која захтева највећи узорак, односно очекиване најмање разлике у испитиваним параметрима између експерименталних и контролних група, утврђен је број експерименталних животиња према групама и он износи 28 за сваку од група. Овакав студијски узорак претпоставља утврђивање статистички значајне разлике (*Student's t* тест за два независна узорка или *Mann-Whitney* тестом) између две групе животиња, са снагом студије $\geq 80\%$. За статистичку обраду добијених резултата користиће се комерцијални програмски пакет SPSS верзија 18.

2.7.6. Статистичка анализа

Добијени резултати ће бити представљени као средње вредности \pm стандардне грешке. Статистичка значајност ће се одређивати *Student*-овим *t* тестом и ANOVA тестом за узорке који имају нормалну расподелу и *Mann-Whitney* и *Kruskal Wallis* тестом за узорке који немају нормалну расподелу. Праг значајности (α) за сва статистичка израчунавања биће 0,05.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да новосинтетисани комплекси рутенијума у поређењу с оксалиплатином испоље већи антитуморски и антиметастатски ефекат у моделу мишјег карцинома колона уз истовремено мању токсичност.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Истраживање је фокусирано на испитивању антитуморске активности новосинтетисаних комплекса рутенијума како у *in vitro*, тако и у *in vivo* условима. Испитаће се потенцијални цитотоксични ефекат новосинтетисаног рутенијум(II) полипиридил комплекса $[\text{Ru}(\text{H}_2\text{L}^{\text{tBu}})\text{Cl}_3]$ где $\text{H}_2\text{L}^{\text{tBu}} = 2,6\text{-бис}(5\text{-терт-бутил-1Н-пиразол-3-ил})\text{пиридин}$) *in vitro*, на ћелијама мишјег карцинома колона (СТ26) и његов антитуморски ефекат *in vivo*, у моделу карцинома дебелог црева миша. Позитивни резултати овог истраживања би указали на потенцијалну примену новосинтетисаних комплекса рутенијума у наредним претклиничким истраживањима, све у циљу добијања нових хемотерапеутика на бази рутенијума који имају шири спектар дејства, мање нежељених ефеката и нижи проценат развоја резистенције на лек у лечењу узнапредовалог колоректалног карцинома.

3. Предлог ментора

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже **проф. др Драгана Чановића**, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија. Проф. др Драган Чановић испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Проф. др Драган Чановић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом, као и искуство и остварене резултате у развоју научно наставног подмлатка.

Радови предложеног ментора који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Soldatović T, Čanović P, Čanović D, Bugarčić ŽD. Competitive reactions of l-methionine and 5'-GMP towards platinum(II) complexes. *Med Chem* 2005; 1: 547-561.
2. Šmit B, Petrović B, Sovilj S, Čanović D, Bugarčić ŽD. Study of the reactions of cisplatin with ranitidine and nizatidine by means of ¹H NMR spectroscopy in D₂O. *Monatsh Chem* 2008; 139:1197-1202.
3. Jovanović S, Petrović B, Čanović D, Bugarčić ŽD. Kinetics of the substitution reactions of some Pt(II) complexes with 5'-GMP and L-Histidine. *Int J Chem Kinetics* 2010; 99:106.
4. Arsenijević M, Milovanović M, Volarević V, Čanović D, Arsenijević N, Soldatović T, Jovanović S, Bugarčić ŽD. Cytotoxic properties of platinum(IV) and dinuclear platinum(II) complexes and their ligand substitution reactions with guanosine-5'-monophosphate. *Trans Met Chem* 2012; 37:481-488.
5. Janković SM, Đeković A, Bugarčić ŽD, Janković SV, Lukić G, Folic M, Čanović D. Effects of aurothiomalate and gold(III) complexes on spontaneous motility of isolated human oviduct. *Biometals* 2012; 25(5): 919-925.
6. Selimović E, Petrović B, Čanović D, Bugarčić ŽD, Bogojeski J. Kinetic studies on the reactions of [(TLtBu)PtCl]⁺ and [Pt(tpdm)Cl]⁺ complexes with some thiols and thioethers. *Aust J Chem* 2013; 66:534-538.
7. Mijatović A, Šmit B, Rilak A, Petrović B, Čanović D, Bugarčić ŽD. NMR kinetic studies of the interactions between [Ru (terpy) (bipy) (H₂O)]₂⁺ and some sulfur-donor ligands. *Inorg Chim Acta* 2013; 394:552-557.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Клиничка и експериментална хирургија

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник;
2. **Проф. др Живадин Бугарчић**, редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу за ужу научну област Неорганска хемија, члан;
3. **Доц. др Марија Миловановић**, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан;
4. **Доц. др Драгче Радовановић**, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;
5. **Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, **др Дејан Лазић** испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да испита цитотоксичност новосинтетисаних комплекса рутенијума у моделу карцинома колона код мишева.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **др Дејана Лазића** бити од научног и практичног значаја у смислу истраживања потенцијалне примене новосинтетисаних комплекса рутенијума у наредним претклиничким истраживањима, све у циљу добијања нових хемотерапеутика на бази рутенијума који имају шири спектар дејства, мање нежељених ефеката и нижи проценат развоја резистенције на лек у лечењу узнапредовалог колоректалног карцинома.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Дејана Лазића** под кориговним називом "**Цитотоксичност новосинтетисаних комплекса рутенијума у моделу карцинома колона код мишева**" и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник

2. **Проф. др Живадин Бугарчић**, редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу за ужу научну област Неорганска хемија, члан

3. **Доц. др Марија Миловановић**, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан

4. **Доц. др Драгче Радовановић**, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан

5. **Проф. др Данило Војводић**, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Имунологија, члан

У Крагујевцу, 26.10.2016.