

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО:			18.07.17
Бројед	Број	Примљеност	
05	8889/6-6		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број 01-7955/3-2 од 27.06.2017. године именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **маг. фарм. Иване Р. Васић** под називом:

„ЦИТОТОКСИЧНОСТ ДИНУКЛЕАРНИХ КОМПЛЕКСА ПЛАТИНЕ(II) У ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ МОДЕЛУ КАРЦИНОМА КОЛОНА МИША”

Чланови комисије су:

1. **проф. др Марија Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник;
2. **доц. др Гордана Радић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија, члан;
3. **проф. др Тибор Сабо**, редовни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Општа и неорганска хемија, члан;
4. **проф. др Драган Манојловић**, редовни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Аналитичка хемија, члан;
5. **проф. др Вера Дондур**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Физичка хемија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу:

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат маг. фарм. Ивана Р. Васић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Магистар фармације Ивана Р. Васић је рођена 01. 05. 1979. године у Крагујевцу. Основну школу “Светозар Марковић” у Крагујевцу и Другу крагујевачку гимназију, општи смер, завршила је као Носилац Вукове дипломе и ђак генерације. Мастер студије фармације, смер дипломирани фармацеут, на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду уписала је школске 1998/99. године где је и дипломирала 2006. године.

Докторске академске студије уписала је школске 2014/2015. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална фармакологија, где је у септембру 2016. године положила усмени докторски испит. У летњем семестру 2016/2017. године ангажована је као фацитатор на предмету Болничка фармацевтска пракса на Интегрисаним академским студијама фармације Факултета медицинских наука у Крагујевцу.

Од 2006. до 2011. године радила је као комерцијални референт и координатор за стационарне установе на подручју Шумадијског, Рашког, Моравичког, Златиборског и Поморавског округа у оквиру Југохемија-Фармација д.о.о. Београд, чланице "DELTA HOLDING". Од децембра 2011. године запослена је у Клиничком центру Крагујевац, где се од априла 2012. године до данас налази на месту Начелника Службе за фармацевтску здравствену делатност-болничка апотека. Од децембра 2012. до децембра 2015. године обављала је функцију Помоћника директора за јавне набавке лекова и санитетског потрошног материјала Клиничког центра Крагујевац. Успешно је завршила летњу школу менаџмента здравствених установа са темом "Систем интегрисане здравствене заштите-изазов за здравствени менаџмент" и похађала регионалну конференцију "Фармакоекономски аспекти здравствених система југоисточне Европе", у организацији Европског центра за мир и развој (ЕСРД) Универзитета за мир Уједињених нација 2015. године. Члан је Специјалне радне групе за ревизију стандарда за акредитацију у области фармацевтске здравствене делатности-апотека, АЗУС, април-јун 2017. године, Европске асоцијације болничких фармацеута (ЕАНР), као и удружења МЕНСА Србија од 2000. године. Говори течно енглески и познаје италијански језик.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Цитотоксичност динуклеарних комплекса платине(II) у експерименталном моделу карцинома колона миша”

Предмет: Задатак овог истраживања је синтетисати динуклеарне комплексе платине(II) и утврдити њихов потенцијални анитуморски ефекат *in vitro* коришћењем СТ26 ћелијске линије и *in vivo* у експерименталном моделу карцинома колона миша.

Хипотезе: Састав и структура синтетисаних динуклеарних платина(II) комплекса типа $\{[Pt(L)Cl]_2(X)\}Cl_2$ где је L бидентатно координовани диамински лиганд, а X је мостни лиганд пиразин или пиридазин ће бити потврђени на основу резултата елементарне микроанализе, инфрацрвене спектроскопије и нуклеарно-магнетно-резонанционе спектроскопије. Такође, динуклеарни комплекси платине(II) ће показати одређену цитотоксичну и митотску активност на СТ26 ћелијској линији *in vitro*, уз анализу ћелијског циклуса, као и анитуморско деловање *in vivo* на анималном моделу тумора колона миша изазваном субкутаном применом СТ26 ћелија, уз анализу евентуалних нежељених ефеката на бубреге, јетру, плућа и мозак.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је публиковао 2 рада у целости у часописима са рецензијом категорије M52 као први аутор, што указује да је остварен услов за пријаву докторске дисертације.

Vasić IR, Živković MD. Reactions of platinum (II) complexes with sulfur- and nitrogen- containing biomolecules: selective intermolecular migration of the thioether-bound platinum (II) complex to the N7 nitrogen atom of guanosine-5'-monophosphate. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* DOI:10.1515/SJECR-2017-0015. **M52**

Vasić IR, Jelić MD, Janković SM. A Psychometric Development of the Chemotherapy Side Effects Fear Scale. *Acta Facultatis Medicae Naissensis* 2017;34(1):55-64. **M52**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Цисплатина (cis-диаминдихлоридоплатина(II)) се користи већ више од три деценије у хемиотерапији, самостално или у комбинацији са другим антитуморским агенсима. Проблем примене цисплатине је њено токсично дејство, ограничена растворљивост и појава резистенције након дуже примене. У циљу проналажења комплекса мање токсичности, синтетисан је велики број комплекса платине(II) као што су карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, лобаплатина и хептаплатина. Трећој генерацији, поред комплекса платинед(IV), припадају и полинуклеарни комплекси платине(II) који садрже два или више јона метала међусобно повезаних мостним лигандима и према којима туморске ћелије показују мању резистентност. Ови комплекси у раствору постоје у катјонском облику и њихова растворљивост у води је већа у односу на неутралне комплексе, услед чега имају израженију способност интеракције са протеинима у ћелији.

Цисплатина испољава биолошки ефекат везивањем за ДНК и протеине инхибирајући транскрипцију и ДНК репликацију што доводи до апоптозе и/или некрозе ћелија па се користи за лечење различитих тумора. Оксалиплатина (cis-L-диаминциклохексан)оксалатоплатина(II) је боље растворљива у води у поређењу са цисплатином и због тога остварује интензивније интеракције са РНК и протеинима. Данашње смернице као стандардни приступ у лечењу *Dukes C III* стадијума колоректалног карцинома наводе комбинацију оксалиплатина и 5FU/LV (*5-fluorouracil/leucovorin*). Упркос чињеници да је клиничка примена оксалиплатина повећала петогодишње преживљавање оболелих од узнапредовалог карцинома дебелог црева на 35 до 50% као и да смањује појаву метастаза код 20 до 30% лечених пацијената, у 40% случајева долази до развоја резистенције на терапију. Сензорна неуропатија као последица неуротоксичности оксалиплатине, као и развој резистенције на лек су условили развој нових терапијских стратегија у лечењу колоректалног карцинома.

2.5. Значај и циљ истраживања

Након открића антитуморске активности цисплатине, она постаје најчешће употребљавани агенс у хемиотерапији, и заједно са карбоплатином и оксалиплатином чини више од 50% клинички примењених антинеопластика.

У циљу проналажења комплекса са бољим фармаколошким својствима (мања резистентност, боља растворљивост) синтетисани су динуклеарни комплекси платине(II), типа $[\{Pt(L)Cl\}_2(\mu-pz)]Cl_2$ где је L различити бидентантно кординовани диамински лиганд, а X је мостни лиганд пиразин или пиридазин и извршена њихова карактеризација. **Основни циљ** овог истраживања је утврдити потенцијални анитуморски ефекат динуклеарних комплекса платине(II) *in vitro* коришћењем СТ26 ћелијске линије и *in vivo* у експерименталном моделу карцинома колона миша.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Последњих година публикована су бројна истраживања из медицинске неорганске хемије усмерена ка синтези комплексних једињења различитих металних јона са

различитим лигандима у циљу синтезе комплекса који би поред показане цитотоксичне активности показали и бољи фармаколошки профил. Динуклеарни комплекси платине(II), типа $[\{Pt(L)Cl\}_2(\mu\text{-pz})]Cl_2$ где је L различити бидентантно кординовани диамински лиганд, а X је мостни лиганд пиразин или пиридазин испољавају значајнији антитуморски ефекат *in vitro* у поређењу са цисплатином јер се у раствору налазе у катјонском облику и њихова растворљивост у води је већа у односу на неутралне комплексе. Међутим, студије у којима је испитивана активност ових комплекса у експерименталном моделу *in vivo*, испитивања ефекта ових комплекса на развој метастаза нису до сада објављене, што оставља могућност за будућа истраживања.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Експериментална студија на животињама *in vivo* и на материјалу анималног порекла *in vitro*.

Синтезе полазних мононуклеарних $[Pt(L)Cl_2]$ комплекса

Платина(II) комплекси типа $[Pt(L)Cl_2]$ (где је L бидентантно координовани диамински лиганд) биће синтетизовани по модификованом поступку који је раније описан у литератури. Чистоћа и састав комплекса биће проверени помоћу резултата елементарне микроанализе, 1H и ^{13}C NMR спектроскопије.

У 10 cm^3 воде растворити 0,2076 g ($5,0 \cdot 10^{-4}$ mola) $K_2[PtCl_4]$ и додати еквимоларну количину одговарајућег диаминског лиганда L. Добијени раствор закиселити (pH = 3,0) додавањем раствора HCl концентрације 1,0 mol/dm³. Реакциону смешу загревати на 80 °C за време од 2 сата. Сви комплекси кристалишу из мале запремине воденог раствора на собној температури. Издвојене кристале комплекса одвојити цеђењем, испрати са мало хладне воде, а затим етанолом и сушити на ваздуху. Чисти комплекси добиће се прекристализацијом из мале количине топле воде и хлађењем.

Синтезе динуклеарних $\{[Pt(L)Cl]_2(X)\}Cl_2$ комплекса

Комплекси типа $[\{Pt(L)Cl\}_2(\mu\text{-pz})]Cl_2$ (где је L различити бидентантно кординовани диамински лиганд, а X је мостни лиганд пиразин (pz) или пиридазин (pydz) биће добијени од одговарајућих мононуклеарних комплекса типа $[Pt(L)Cl_2]$ по модификованом поступку који је раније описан у литератури.

Мононуклеарни комплекси типа $[Pt(L)(dmf)Cl]NO_3$ (где је dmf диметилформаид), добиће се мешањем одговарајућег хлоридо-комплекса ($[Pt(L)Cl_2]$) са $AgNO_3$ у молском односу 1:0,98 у диметилформиду као растварачу.

У 5 cm^3 диметилформаида растворити 0,0553 g ($3,25 \cdot 10^{-4}$ mola) $AgNO_3$. У овако добијени раствор додати суспензију $[Pt(L)Cl_2]$ комплекса ($3,32 \cdot 10^{-4}$ mola) у 10 cm^3 диметилформаида. Реакциону смешу увити у алуминујумску фолију и оставити преко ноћи уз мешање на собној температури. Издвојени талог $AgCl$ одвојити цеђењем, а бледо

жути раствор $[\text{Pt}(\text{L})(\text{dmf})\text{Cl}]^+$ комплекса у диметилформаиду користи се као полазна супстанца за синтезу одговарајућих динуклеарних $\{[\text{Pt}(\text{L})\text{Cl}]_2(\mu\text{-X})\}\text{Cl}_2$ комплекса.

У раствор који садржи $[\text{Pt}(\text{L})(\text{dmf})\text{Cl}]^+$ комплекс лагано укапати раствор који је добијен растварањем $1,69 \cdot 10^{-4}$ мола пиразина (pz), односно пиридазина (pydz) у 5 cm^3 диметилформаида. Реакциону смешу увити у алуминујумску фолију и оставити уз мешање на собној температури око 12 h. На ротационом вакуум упаривачу испарити диметилформамид, а суви остатак испрати неколико пута етром. Након испаравања етра, суви остатак ће бити растворен у што мањој запремини $0,5 \text{ mol/dm}^3$ LiCl. Добијени раствор оставити у фрижидеру преко ноћи. Добијени $\{[\text{Pt}(\text{L})\text{Cl}]_2(\mu\text{-X})\}\text{Cl}_2$ комплекси биће одвојени цеђењем, испрани метанолом, затим етром и сушени на ваздуху.

Елементална микроанализа

Елементална микроанализа за C, H и N параметре биће извршена на Микроаналитичком одељењу Института за хемију Хемијског факултета, Универзитета у Београду. Анализа ће бити спроведена на апарату Vario III C, H, N, S Elemental Analyzer у CHS моду.

Инфрацрвена спектроскопија

Снимање инфрацрвених спектра биће спроведено на Институту за хемију Природно-Математичког факултета Универзитета у Крагујевцу на спектрофотометру Perkin-Elmer FTIR 31725X.

Нуклеарно-магнетно-резонанционна спектроскопија

Снимање нуклеарно-магнетно-резонанционих спектра (^1H и ^{13}C NMR) комплекса биће спроведено на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу помоћу Varian Gemini-2000 NMR спектрофотометра. За снимање ^1H и ^{13}C NMR спектра употребљени су D_2O и $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ($\text{DMSO-}d_6$) као растварачи и TSP (натријум-3-(триметилсилил)-пропионат-2,2,3,3- d_4) као референтни стандард.

Ћелијска култура и комплекси:

За испитивање *in vitro* ефеката динуклеарних комплекса платине(II) користиће се стандардно гајена (RPMI1640 медијум са 2 mM L-глутамин и 10% феталног говеђег серума) CT26 (ATCC® CRL-2638™) ћелијска линија. Испитаће се антитуморска активност девет различитих динуклеарних комплекса платине(II) типа $\{[\text{Pt}(\text{L})\text{Cl}]_2(\text{X})\}\text{Cl}_2$ где је L бидентатно координовани диамински лиганд, а X је мостни лиганд пиразин или пиридазин, синтетисаних на Институту за хемију, Природно математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу. Као контролне супстанце користити ће се цисплатина и оксалиплатина, произвођача Sigma Aldrich, Немачка.

Тестови цитотоксичности и митотске активности:

MTT тест за испитивање цитотоксичког деловања: СТ26 ћелије ($5 \cdot 10^4$ ћелија/ml) претходно излагане испитиваним комплексима у различитим временским интервалима и концентрацијама изложиће се 15% MTT раствору 3-(4,5-dimethyliazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid у трајању од 4 сата у микротитар плочама са 96 отвора. По истеку инкубације медијум се одлије и у сваки отвор, где се налази продуковани формазан, сипа се по 150 μ L диметилсулфооксида (Sigma Aldrich, Немачка) и 20 μ L глицинског пуфера (pH=10,5). Интензитет боје накупљене у ћелијама одређиваће се колориметријски на таласној дужини од 570 nm. Ефекат испитиване супстанце одређује се поређењем интензитета боје који дају ћелије излагане само медијуму и интензитета који дају ћелије излагане испитиваној супстанци.

Квантитативно испитивање апоптотске смрти: Урадиће се анализа проточном цитометријом третираних ћелија бојених Annexin-om V и пропидијум јодидом (PI). У експоненцијалној фази раста ћелије ће бити пресејане на 9 нових фласкова. Када ћелије прекрију 70% дна флашка, медијум ће бити замењен медијумом са додатком испитиваног комплекса у одговарајућој концентрацији. Контролне ћелије неће бити излагане комплексима, а медијум ће се заменити свежим комплетним медијумом. Након 24 сата изложености комплексима ћелије ће се покупити из фласкова, опрати 2 пута у комплетном медијуму и ресуспендовати у пуферу који омогућава везивање Annexin-a V (10X пуфер: 0.1 M HEPES, pH 7.4; 1.4 M NaCl; 25 mM CaCl₂) до густине 1.000.000 ћелија/ml. У 100 μ l такве суспензије додаће се по 5 μ l Annexin-a V (BD Pharmingen, САД) и 5 μ l PI (50 μ g/ml PBS-a) (Sigma Aldrich, Немачка). После истека 15 минута инкубације на собној температури и у мраку, додаће се по 400 μ l 10X пуфера за везивање. Анализираће се 20000 догађаја на Facscalibur BD проточном цитометру, а подаци ће бити обрађени у Winmdi 2.9 програму.

Процена пролиферативне способности: анализа проточном цитометријом ћелија фиксираних 90% етанолом и обојених KI67 mAb конјугованим FITC-om.

Анализа ћелијског циклуса:

СТ26 ћелије третиране комплексима и бојене PI (30 μ g/ml) у присуству 0,5 mg/ml RNA-se у трајању од 30 минута у мраку на собној температуре ће се користити за анализу дистрибуције ДНК и анализу ћелијског циклуса.

Експерименталне животиње:

Као експерименталне животиње користиће се мишеви соја BALB/c мушког пола, старости од 8 до 10 недеља.

Испитивање антитуморске активности комплекса *in vivo*:

Експерименталне животиње ће бити подељене у 8 група. У прве четири групе тумор ће се индуковати субкутаном применом (у леву дорзолумбалну регију) $5 \cdot 10^5$ СТ26 ћелија, сингених за BALB/C мишеве. Раст палпабилног примарног тумора пратиће се свакодневно уз истовремено морфометријско одређивање његовог волумена. Волумен тумора ће се израчунавати по формули $V(\text{mm}^3) = L$ (највећи промер) $\times W^2$ (најмањи промер²) / 2. Када примарни тумор постане палпабилан експерименталне животиње ће почети да добијају испитиване комплексе интраперитонеално, три пута недељно, у току три недеље, и то:

- 1. група- оксалиплатин
- 2. група- μ -пиразин-бис(диаминхлоридоплатина(II))хлорид,
 $[\{\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2(\mu\text{-pz})]\text{Cl}_2$
- 3. група- μ -пиразин-бис(етилендиаминхлоридоплатина(II))хлорид,
 $[\{\text{PtCl}(\text{en})\}_2(\mu\text{-pz})]\text{Cl}_2$
- 4. група- физиолошки раствор

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

- 5. група- оксалиплатин
- 6. група- μ -пиразин-бис(диаминхлоридоплатина(II))хлорид,
 $[\{\text{PtCl}(\text{NH}_3)_2\}_2(\mu\text{-pz})]\text{Cl}_2$
- 7. група- μ -пиразин-бис(етилендиаминхлоридоплатина(II))хлорид,
 $[\{\text{PtCl}(\text{en})\}_2(\mu\text{-pz})]\text{Cl}_2$
- 8. група- нетретирани животиње

Дозе комплекса које ће се користити за *in vivo* примену израчунаће се на основу *in vitro* испитивања цитотоксичности на СТ26 ћелијској линији. Пратиће се преживљавање по групама, а антитуморски ефекти ће се одредити поређењем величине тумора у третираним и животињама које су уместо комплекса примале физиолошки раствор. У циљу испитивања ефекта комплекса на развој метастаза, три недеље од почетка примене комплекса, мишеви ће се жртвовати первикалном дислокацијом, након чега ће им се узети крв из абдоминалне аорте и изоловаће се плућа, јетра и мозак. Направиће се парафински препарати од ткива плућа, јетре и мозга, обојити еозин-хематоксилинским бојењем (по Heidenhain-у и сагласно препорукама Gurr-a). Светлосним микроскопом (увеличање 10x и 40x) ће се одредити број и величина метастатских колонија по мишу у плућима, јетри и мозгу.

Испитивање токсичности комплекса:

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, плућа и мозак за хистопатолошку анализу евентуалних токсичних оштећења.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да динуклеарни комплекси платине(II) типа $\{[Pt(L)Cl]_2(X)\}Cl_2$ где је L бидентатно координовани диамински лиганд, а X је мостни лиганд пиразин или пиридазин, покажу израженији антитуморски ефекат на ћелије СТ26 карцинома колона *in vitro* и *in vivo* у експерименталном моделу карцинома колона миша у поређењу са цисплатином, као и оксалиплатином као стандардним стандардним леком који се користи за лечење карцинома колона. Постојање цитотоксичне активности омогућило би даља истраживања ових комплекса у циљу проналаaska потенцијалних фармакотерапеутика.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Примена цисплатине и њених деривата је ограничена због слабе растворљивости, токсичног деловања и/или резистенције. Након синтезе комплекса платине(II) типа $\{[Pt(L)Cl]_2(\mu\text{-pz})\}Cl_2$ где је L различити бидентатно координовани диамински лиганд, а X је мостни лиганд пиразин или пиридазин и њихове карактеризације одговарајућим методама, антитуморски ефекат синтетисаних комплекса *in vitro* ће се испитати МТТ тестом, анализом ћелија обојених Annexin-ом V и пропидијум јодидом, анти-KI67 антителом и анализом ћелијског циклуса. Животињама ће примарни тумор бити индукован субкутаном применом СТ26 ћелија у дорзолумбалну регију BALB/c мишева. Испитивани комплекси и контролне супстанце ће се апликовати интраперитонеално три пута недељно у трајању од три недеље од појаве палпабилног тумора. Свакодневно ће се мерити дијаметар насталог тумора и утврдити антитуморски потенцијал испитиваних комплекса *in vivo*, као и евентуални нежељени ефекти на бубреге, јетру, плућа и мозак. Сва истраживања ће бити спроведена у за то референтним установама и уз поштовање одговарајућих протокола. Овим експерименталним радом указали би на динуклеарне комплексе платине(II) који би се могли користити у наредним истраживањима у области координовања платине са лигандима од фармаколошког значаја.

3. Предлог ментора

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже доц. др Марију Д. Живковић, доцента доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Органска хемија.

Доц. др Марија Д. Живковић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и 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

1. Živković MD, Rajković S, Glišić BĐ, Drašković NS, Djuran MI. Hydrolysis of the amide bond in histidine- and methionine-containing dipeptides promoted by pyrazine and pyridazine palladium(II)-aqua dimers: Comparative study with platinum(II) analogues. *Bioorganic Chemistry* 2017; **72**: 190–198.
2. Rajković S, Živković MD, Waržajtis B, Rychlewska U, Djuran MI. Synthesis, spectroscopic and X-ray characterization of various pyrazine-bridged platinum(II) complexes: ¹H NMR comparative study of their catalytic abilities in the hydrolysis of methionine- and histidine-containing dipeptides. *Polyhedron* 2016; **117**: 367–376.
3. Rajković S, Živković MD, Djuran MI. Reactions of dinuclear platinum(II) complexes with peptides. *Current Protein and Peptide Science* 2016; **17**: 95-105.
4. Senerović L, Živković MD, Veselinović A, Pavić A, Djuran MI, Rajković S, Nikodinović-Runić J. Synthesis and Evaluation of Series of Diazine-Bridged Dinuclear Platinum(II) Complexes through in Vitro Toxicity and Molecular Modeling: Correlation between Structure and Activity of Pt(II) Complexes. *Journal of Medicinal Chemistry* 2015; **58**: 1442–1451.
5. Waržajtis B, Glišić BĐ, Živković MD, Rajković S, Djuran MI, Rychlewska U. Different reaction products as a function of solvent: NMR spectroscopic and crystallographic characterization of the products of the reaction of gold(III) with 2-(aminomethyl)pyridine. *Polyhedron* 2015; **91**: 35–41.
6. Damljanović I, Stevanović D, Pejović A, Ilić D, Živković M, Jovanović J, Vukićević M, Bogdanović GA, Radulović NS, Vukićević RD. The palladium(II) complex of *N,N*-diethyl-1-ferrocenyl-3-thiabutanamine: synthesis, solution and solid state structure and catalytic activity in Suzuki–Miyaura reaction. *RSC Advances* 2014; **4**: 43792–43799.
7. Rajković S, Rychlewska U, Waržajtis B, Ašanin DP, Živković MD, Djuran MI. Disparate behavior of pyrazine and pyridazine platinum(II) dimers in the hydrolysis of histidine- and methionine-containing peptides and unique crystal structure of {[Pt(en)Cl]₂(μ-pydz)}Cl₂ with a pair of NH...Cl – ...HN hydrogen bonds supporting the pyridazine bridge. *Polyhedron* 2014; **67**: 279–285.
8. Rajković S, Ašanin DP, Živković MD, Djuran MI. Synthesis of different pyrazine-bridged platinum(II) complexes and ¹H NMR study of their catalytic abilities in the hydrolysis of the *N*-acetylated L-methionylglycine. *Polyhedron* 2013; **65**: 42–47.
9. Ašanin DP, Živković MD, Rajković S, Waržajtis B, Rychlewska U, Djuran MI. Crystallographic evidence of anion...π interactions in the pyrazine bridged {[Pt(en)Cl]₂(μ-pz)}Cl₂ complex and comparative study of the catalytic ability of mononuclear and binuclear platinum(II) complexes in the hydrolysis of *N*-acetylated L-methionylglycine. *Polyhedron* 2013; **51**: 255-262.
10. Rajković S, Ašanin DP, Živković MD, Djuran MI. ¹H NMR study of the reactions between carboplatin analogues [Pt(en)(Me-mal-O,O')] and [Pt(en)(Me₂-mal-O,O')] and various methionine- and histidine-containing peptides under physiologically relevant conditions. *Inorganica Chimica Acta* 2013; **395**: 245-251.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Клиничка и експериментална фармакологија.

5. Научна област чланова комисије

1. **проф. др Марија Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија;
2. **доц. др Гордана Радич**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија;
3. **проф. др Тибор Сабо**, редовни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Општа и неорганска хемија;
4. **проф. др Драган Манојловић**, редовни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Аналитичка хемија;
5. **проф. др Вера Дондур**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Физичка хемија.

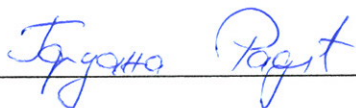
Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове маг. фарм. Иване Р. Васић комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради *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 прикаже синтезу и карактеризацију динуклеарних комплексних једињења платине(II) и покаже њихову потенцијалну цитотоксичност на експерименталном моделу карцинома колона миша *in vitro* и *in vivo*.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза маг. фарм. Иване Р. Васић бити од великог научног, практичног и потенцијално клиничког значаја.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме *докторске дисертације* кандидата маг. фарм. Иване Р. Васић под називом „Цитотоксичност динуклеарних комплекса платине(II) у експерименталном моделу карцинома колона миша“ и одобри њену израду.

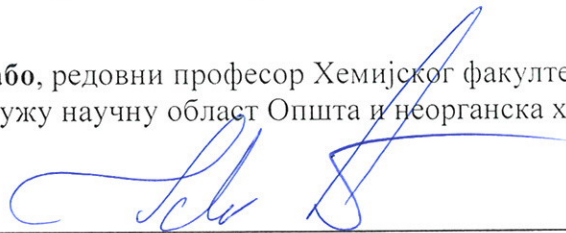
проф. др Марија Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија,
председник



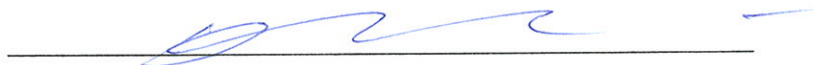
доц. др Гордана Радић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија, члан;



проф. др Тибор Сабо, редовни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду,
за ужу научну област Општа и неорганска хемија, члан;



проф. др Драган Манојловић, редовни професор Хемијског факултета Универзитета
у Београду, за ужу научну област Аналитичка хемија, члан;



проф. др Вера Дондур, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Физичка хемија, члан.



У Крагујевцу, 12. 07. 2017.