

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**  
**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

ПРИЈЕМА ЛИСТ		27. 10. 2023	
Сегмент	Број	Вредност	
05	11737		

### 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-681/56 од 14.09.2023. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Јоване Маринковић** под називом:

**„Синтеза, карактеризација и потенцијална биолошка активност комплекса сребра(I) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине”**

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **доц. др Невена Гајовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник
2. **доц. др Душан Томовић**, доцент Факултета медицинских наука за Универзитета у Крагујевцу ужу научну област Фармацеутска хемија, члан
3. **доц. др Јелена Пољаревић**, доцент Универзитета у Београду - Хемијског факултета за ужу научну област Општа и неорганска хемија, члан

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

### 2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат Јована Маринковић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

#### 2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Карциноми дојке и колоне, упркос добро познатим предностима скрининга и препорукама, представљају водеће узроке смрти од малигнитета код мушкараца и жена са растућом глобалном инциденцом. Лечење захтева исцрпан и мултидисциплинаран приступ који се најчешће састоји од оперативног лечења, радиотерапије, хемиотерапије,

имунотерапије, циљне генске терапије, фотодинамске и потпорне терапије. Међутим, одговор тумора на примењену терапију је непредвидив, узимајући у обзир да малигне ћелије имају способност развоја резистенције на примењене агенсе или из недовољно расветљених разлога не реагују на терапију. Такође, честе су и нежељене реакције које могу имати озбиљне последице на здравље и нарушити квалитет живота пацијента. Све наведено представља основни мотив за проналазак нових лекова који ће имати најбољи однос цитотоксичке ефикасности и безбедности. Соли сребра поседују антимикуробну активност и позната је њихова дугогодишња примену у медицини, а такође је доказано антиинфламацијско и антипролиферативно дејство тиосалицилне киселине и њених деривата што их чини погодним органским лигандима за синтезу комплекса са јонима метала. Последњих година посебно место заузимају комплекси сребра са лигандима из групе нестероидних антиинфламацијских лекова. Комплекси сребра са напроксеном, нифлуминском киселином и пиколином показују значајану цитотоксичку активност на ћелијама хуманог колоректалног карцинома (HT-29), карцинома плућа (A-549) и карцинома дојке (MDA-MB-453). Испитивани комплекси индукују апоптозу туморских ћелија карцинома колоне која је последица деполаризације митохондријске мембране и активације каспазне каскаде. Комплекси сребра са диклофенаком и нифлуминском киселином индукују апоптотску смрт ћелија хуманих карцинома дојке и карцинома колоне, заустављајући ћелијски циклус у суб-G1 фази и активирајући каспазе. Цитотоксички потенцијал тринуклеарних комплекса сребра са напроксеном и 3-пиколином потврђен је на хуманим ћелијама карцинома дојке (MDA-MB-453), плућа (A549) и колоне (HT-29) Прегледом релевантне литературе нису нађени подаци о антимикуробним и цитотоксичким ефектима комплекса сребра(I) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине.

## **2.2. Процена научног доприноса и крајњег исхода**

С обзиром на стални тренд пораста учесталости карцинома у свету, проналазак нових модалитета лечења константно је у фокусу. Разумевање неселективне ефикасности важећих терапијских протокола уз стандардне штетне ефекте примене антитуморских агенаса, представља велики изазов данашњице. Основни циљ је проналазак нових терапијских агенаса који би били ефикасни као конвенционални терапијски приступи, пре свега металохемиотерапеутици и то цисплатина, а притом мање токсични. Предложено истраживање могло би да по први пут расветли антимикуробно дејство и механизме потенцијалног антитуморског ефекта комплекса сребра(I) са дериватима тиосалицилне киселине, као и да покаже утицај новосинтетисаних једињења на прогресију мишићег карцинома дојке али и да укаже на њихову евентуалну будућу улогу у експерименталној терапији.

## **2.3. Наслов, циљ(еви) и хипотеза(е) докторске дисертације**

Наслов: „Синтеза, карактеризација и потенцијална биолошка активност комплекса сребра(I) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине”

Циљеви: Основни циљ овог истраживања је синтеза, карактеризација и испитивање потенцијалне биолошке активности комплекса сребра(I) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине.

У складу са главним циљем, постављени су следећи експериментални задаци:

1. Синтетисати сребро(I) комплексе са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине.
2. Утврдити састав и структуру синтетисаних комплекса на основу резултата елементалне микроанализе, инфрацрвене и нуклеарно-магнетно-резонанционе спектроскопије.
3. Анализа антимикуробне активности *in vitro*, применом микродилуционе методе.
4. Анализа потенцијалног тумороцидног ефекта синтетисаних комплекса сребра(I) *in vitro* на мишјим ћелијским линијама колоректаног карцинома (CT26), карцинома дојке (4T1) и мезенхималних матичних ћелија (mMSCs) и хуманим ћелијским линијама карцинома колона (HCT 116) и карцинома дојке (MDA-MB-468).
5. Анализа релативног односа некротске и апоптотске смрти туморских ћелија изазване испитиваним супстанцама.
6. Анализа утицаја комплекса сребра(I) на пролиферативни потенцијал *in vitro*
7. Анализа утицаја комплекса сребра(I) на раст мишјег карцинома дојке *in vivo* одређивањем величине примарног тумора.
8. Анализа потенцијалних токсичних ефеката (нефротоксичност и хепатотоксичност) комплекса сребра(I) *in vivo*.

Хипотезе:

- синтетисани су комплекси сребра(I) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине
- новосинтетисани комплекси су окарактерисани помоћу елементалне микроанализе и различитих спектроскопских метода (IR,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR).
- новосинтетисани комплекси сребра(I) показују значајну антимикуробну активност
- новосинтетисани комплекси сребра(I) показују значајни цитотоксички ефекат на малигне ћелије (CT26, 4T1, HCT116, MDA-MB-468) *in vitro*
- новосинтетисани комплекси сребра(I) индукује превасходно апоптотску смрт малигних ћелија
- новосинтетисани комплекси сребра(I) успорава миграцију туморских ћелија
- новосинтетисани комплекси сребра(I) инхибира раст мишијег карцинома дојке
- новосинтетисани комплекси сребра(I) испољава малу токсичност

## 2.4. Методе истраживања

### 2.4.1. Врста студије

Истраживање ће бити реализовано као експериментална студија на материјалу анималног и комерцијалном материјалу хуманог порекла *in vitro* и на животињама *in vivo*.

#### *Синтеза комплекса*

Раствору добијеном растварањем 0,5 mmol S-алкил деривата тиосалицилне киселине (алкил: -метил, -етил, -пропил, -бутил, -бензил) у 5 mL дестиловане воде лагано се додаје 5 mL 0,1M раствора натријум-хидроксида. Потом се овако припремљен раствор лиганда постепено додаје у раствор добијен растварањем 0,5 mmol сребро-нитрата у 5 mL дестиловане воде. Реакциона смеша се остави заштићена од светлости на собној температури још 2 сата уз мешање на магнетној мешалици. Настали бели талог комплекса одвоји се цеђењем, испере дестилованом водом и суши на ваздуху.

#### *Карактеризација синтетисаних комплекса*

Карактеризација синтетисаних комплекса биће извршена помоћу елементалне микроанализе и спектроскопских метода (IR,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR).

#### *Елементална микроанализа*

Елементална микроанализа за C, H и S 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.

#### *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-резонанциона спектроскопија*

Снимање нуклеарно-магнетно-резонанционих спектра ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR) комплекса биће спроведено на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу помоћу Varian Gemini-2000 NMR спектрофотометра.

#### *In vitro* антимикуробна активност

Антимикуробна активност новосинтетисаних комплекса сребра(I) биће тестирана одређивањем минималне инхибиторне концентрације (МИК) и минималне микробицидне концентрације (ММК) употребом микродилуционе методе уз помоћ

ресазурина. Користиће се плоча са 96 отвора у које се додаје по 100  $\mu\text{L}$  хранљиве подлоге, Mueller-Hinton бујон за бактерије и Sabouraud dextrose бујон за гљиве. По 100  $\mu\text{L}$  раствора испитиваних једињења се додаје у први ред микротитрационе плоче. Двоструким разблажењем коришћењем мултиканалне пипете добијају су раствори концентрација ранга од 500 до 0,48  $\mu\text{g/mL}$ . Затим се додаје по 10  $\mu\text{L}$  суспензија бактерија или гљива. У сваки бунарић додаје се ресазурин, индикатор ћелијског раста, који у периоду инкубације из плаво-љубичасте боје под утицајем оксидоредуктаза живе ћелије прелази у резорурфин розе флуоросцентне боје. Резултати ће бити читавани визуелно, а као позитивне контроле биће коришћени тетрациклин, доксициклин и флуконазол.

*Цитотоксички ефекат новосинтетисаних комплекса сребра(I) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине in vitro*

#### Ћелијске линије

- Ћелијска линија мишјег карцинома дојке 4T1 (American Type Culture Collection CRL-2539, ATCC, USA),
- Ћелијска линија мишјег карцинома колона CT26 (American Type Culture Collection CRL-2638, TCC, USA),
- Ћелијска линија хуманог колоректалног карцинома HCT 116 (American Type Culture Collection ATCC® CCL-247™ USA),
- Ћелијска линија хуманог карцинома дојке MDA-MB-468 (American Type Culture Collection ATCC® HTB-132™ USA),
- Мишје мезенхималне матичне ћелије (mMSC; Gibco Catalog number S1502-100) изоловане из коштане сржи C57BL/6 мишева

За култивацију наведених линија малигнућ ћелија миша користиће се *Dulbecco's modified Eagle's medium* (DMEM) у који је додат *Fetal Bovine Serum*, *L-glutamine*, *penicillin/streptomycin* и неесенцијалне аминокиселине. Малигнуће ћелије ће се узгајати у инкубатору на 37°C са 5% CO<sub>2</sub>.

#### MTT тест

Вијабилност малигнућ ћелија третираних новосинтетисаним комплексима ће се испитати МТТ тестом. У метаболички активним ћелијама, МТТ се редукује до љубичастих кристала формазана. Малигнуће ћелије ће се излагати новосинтетисаним комплексима сребра(I), или цисплатини као контролном цитотоксичком агенсу на бази метала, током 24 часа и 48 часова у двоструко опадајућим концентрацијама (500 $\mu\text{M}$ -3,9 $\mu\text{M}$ ). По истеку инкубационог периода, у свако бунарче ће се додати по 100  $\mu\text{l}$  медијума са 20 % МТТ раствора (5mg/1ml у PBS-у). Плоче ће се инкубирати 4 сата. Оптичку густину (OD) одредићемо на таласној дужини од 595 nm, користећи *Microplate multimode detector Zenyth 3100, Anthos Labtec Instruments, Austria*. Експреименти ће се радити у трипликату, и поновити три пута.

#### *Анализа механизма смрти туморских ћелија*

Механизам ћелијске смрти који потенцијално индукују новосинтетисани комплекси анализираће се проточном цитометријом, на ћелијама бојеним *Annexin-ом V* и пропиридијум-јодид-ом (*PI*). Када ћелије у флашковима достигну конfluентност од око 70%, медијум ће бити замењен медијумом са додатком испитиваног комплекса сребра у концентрацији која одговара вредностима  $IC_{50}$ . Контролне ћелије неће бити фармаколошки третиране. Након 24 сата инкубације ћелије ће бити „опране“ комплетним медијумом и ресуспендоване у пуферу. Затим ће се додати по 5 $\mu$ l *Annexin-a V-FITC* (BDPharmlngen, SanDiego, California, USA) и 5 $\mu$ l *PI* (50  $\mu$ g/ml PBS-a) (SigmaAldrich, Немачка). После истека инкубације од 15 минута на собној температури и у мраку, у сваки узорак ће се додати по 400 $\mu$ l 1X пуфера. На проточном цитометру анализираће се 20000 догађаја (*FACS Caliburflowcytometer*, BDBiosciences, SanJose, USA), а подаци ће се обрадити у *FlowJo* програму (TreeStar).

#### *Анализа експресије про- и анти-апоптотских протеина*

Проточном цитометријом биће анализирана и експресија про-апоптотског протеина *Bax*, анти-апоптотског протеина *Bcl-2* и проценат ћелија које експримирају активну каспазу-3. Туморске ћелије биће инкубиране 24 сата у медијуму са додатком новосинтетисаног комплекса у концентрацији која одговара вредностима  $IC_{50}$ , или у чистом комплетном медијуму (контролне ћелије). Затим, уз инкубацију са одговарајућим моноклонским антителима конјугованим флуоресцентном бојом, анализираће се 20000 догађаја на *FACS Calibur flow cytometer* (BD Biosciences, San Jose, USA) а подаци ће се обрадити у *FlowJo* програму (Tree Star).

#### *Анализа експресије Ki67*

За анализу експресије *Ki67* у туморским ћелијама које ће бити третиране  $IC_{50}$  концентрацијама новосинтетисаног комплекса сребра(I) током 24 часа користиће се проточна цитометрија. Након инкубације ћелија са анти- *Ki67* моноклонским антителом конјугованим флуоресцентном бојом анализираће се 20000 догађаја на *FACS Calibur flow cytometer* (BD Biosciences, San Jose, USA) а подаци ће се обрадити у *FlowJo* програму (Tree Star).

#### *Анализа ћелијског циклуса*

За анализу процентуалне заступљености малигнућ ћелија у одређеној фази ћелијског циклуса биће коришћен кит *Vybrant® DyeCycle™ Ruby stain* (Thermo Fisher Scientific, Inc. USA). Након постизања конfluентности у флашковима од 70-80%, малигне ћелије ће бити третиране новоиспитиваним комплексом сребра, као и са свежим медијумом (контрола) 24 часа, у стандардним условима. Ћелије ће бити ресуспендоване у густини од 5 $\times 10^5$  ћелија/ml, а за даљу анализу биће одмерено 0,5ml ћелијске суспензије у коју ће се додати 1 $\mu$ l *Ruby* боје. Узорци ће након тога бити инкубирани 30 минута на температури од 37°C, ван домашаја светлости. За анализу ћелијског циклуса користиће се проточни цитометар *FACS Calibur flow cytometer* (BD Biosciences, San Jose, USA) а подаци ће се обрадити у *FlowJo* програму (Tree Star).

### *"Scratch" test*

Тест миграције или *"Scratch"* тест ће се користити за анализу миграције туморских ћелија *in vitro*. У плоче са 6 бунара у трипликату туморске ћелије ће бити засејане и гајене до постизања конфлуентног монослоја. Стерилним наставком за микропипету направити се "повреда" у сваком од бунара. Након тога, ћелије ће бити опране PBS-ом, а затим ће се додати чист медијум, или медијум са испитиваним комплексом сребра(I). Ћелије ће бити третиране новосинтетисаним комплексом у концентрацији која одговара претходно израчунатим  $IC_{50}$  вредностима. Након замене медијума уследиће инкубација у стандардним условима. Промене у ћелијском кретању биће снимане у 0, 4, 20 и 24. часу након замене медијума, помоћу инвертног микроскопа на увећању 10x. Сlike ће бити анализирани уз помоћ софтвера *ImageJ*.

## **2.4.2. Популација која се истражује**

### Експерименталне животиње

Планирано истраживање спровешће се на мишевима соја BALB/c женског пола, старости од 8 до 12 недеља, у виваријуму Центра за молекулску медицину и испитивање матичних ћелија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Чување животиња ће бити према прописаним узгојним условима (храна и вода за пиће *ad libitum*, 12 часовни дневни ритам светла, температуре и ваздуха) све до завршетка експеримента. Целокупан рад са животињама у овој студији ће се обављати уз одобрење Етичке Комисије Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу (01-5301/11, 03.07.2020. године).

## **2.4.3. Узорковање**

### *Експериментални модел карцинома дојке*

Малигне ћелије 4T1 убризгаће се субкутано мишевима соја BALB/C, директно у 4. млечну жлезду десно, у дози од  $5 \times 10^4$  4T1 ћелија ресуспендованих у 50 $\mu$ l DMEM-а. Мишеви ће методом случајног избора бити подељени у три групе. Новосинтетисани комплекс ће се примењивати интраперитонеално у дози од 3 mg/kg, сваког трећег дана у укупно 5 доза. Мишеви друге експерименталне групе биће на третману цисплатином, као референтним хемиотерапеутиком, у дози од 3-6 mg/kg, сваког трећег дана у укупно 5 доза. Трећа група мишева неће бити фармаколошки третирана. Телесна тежина мишева биће мерена на почетку и на крају експеримента. Преживљавање и раст палпабилног примарног карцинома дојке пратиће се уз морфометријско одређивање величине тумора. Тридесет шестог дана после убризгавања малигнућ ћелија, жртвоваће се мишеви (или раније ако су присутни знаци патње, смањена покретљивост или измењено понашање), а исечци јетре и плућа биће бојени хематоксилином и еозином по претходно публикованим протоколима.

### *Испитивање потенцијално токсичних ефеката комплекса сребра*

Мишеви BALB/C соја, експерименталних и контролних група биће жртвовани и биће им узета крв из трбушне аорте која је центрифугирана 20 минута/12000rpm/4°C. Серум ће бити издвојен за сваког појединачног миша ради одређивања концентрације трансминаза (аспартат трансминаза (енгл. *Aspartate transaminase, AST*) и аланин трансминаза (енгл. *Alanine transaminase, ALT*)) као и концентрације урее и серумског креатинина. Концентрације трансминаза, урее и серумског креатинина ће бити одређене помоћу специфичних колориметријских китова: *mouse AST ELISA* кит, *mouse ALT ELISA* кит (Elabscience), *Urea Assay* кит (Abcam) и *Creatinine ELISA* кит (BioSciences).

#### **2.4.4. Варијабле које се мере у студији**

**Независне варијабле:** апликација новосинтетисаних комплекса сребра(I) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине.

**Зависне варијабле:** вијабилност ћелија, примарни тумор дојке (морфометријско одређивање величине тумора), експресија протеина,

#### **2.4.5. Снага студије и величина уорка**

Величина узорка израчуната је на основу података о вредностима запремине примарног тумора у студијама сличног дизајна (*Savic M, et al. Molecules. 2020; 25(20): 4699*). 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 20 за сваку од група.

#### **2.4.6. Статистичка анализа**

Подаци ће бити анализирани коришћењем статистичког програма *SPSS* верзија 20. Пре статистичке обраде података, прво ће се испитати правилност расподеле добијених вредности. Уколико вредности буду пратиле правилну расподелу користиће се параметарски *Student's t* тест, док ће се у супротном користити непараметарски *Mann-Whitney* тест. Резултати експеримента ће се изражавати као вредност  $\pm$  стандардна девијација (SD) или стандардна грешка (SE). Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износи  $p < 0,05$ , док је статистички веома значајна разлика када је  $p < 0,01$ .

## 2.5. Значај истраживања за развој науке

На основу доступне литературе може се закључити да комплекси сребра са различитим лигандима имају значајан цитотоксички ефекат на карциноме дојке, плућа и колона механизмима који, између осталог, подразумевају индукцију апоптозе, заустављање ћелијског циклуса у суб-G1 фази, повећање продукције слободних радикала и смањење потенцијала митохондријске мембране. Синтезом и карактеризацијом до сада неиспитиваних комплекса сребра са са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине по први пут откриће се антитуморски ефекат нових комплекса сребра чији цитотоксички потенцијал би могао да надмаши претходно испитиване комплексе. Ова студија би требало да додатно расветли механизме индукције ћелијске смрти, као и инхибиторни утицај новосинтетисаних комплекса сребра(I) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине на раст мишјег карцинома дојке што се у будућности може искористити за развој ефикаснијих терапијских стратегија. Резултати овог истраживања имају велики потенцијал за публикавање у престижним научним часописима из области координационе хемије, фармакологије и онкологије, и могу бити основа за будућа истраживања сличног циља и дизајна.

## 2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Антитуморски лекови на бази метала су дуги низ година предмет интересовања научних студија са цисплатином као првим и највише истраживаним металотерапеутиком. Међутим, велика баријера у употреби цисплатине, али и других лекова на бази метала, јесте резистенција која се јављала код малигних ћелија, као и нежељене реакције. Све ово подстиче развој нових студија којима је главни циљ синтеза комплекса на бази метала који ће имати значајан туморицидни ефекат, а минималну токсичност. Сребро од давнина има примену у медицини, а у скорије време све више се научне пажње поклања његовом антитуморском ефекту. Међутим, један од највећих недостатака у употреби соли сребра је њихова висока растворљивост у људском серуму у физиолошким условима која је праћена дисоцијацијом. Стога, постоји велико интересовање за развој нових металотерапеутика који садрже сребро, стабилно у хуманом серуму. Један од потенцијалних лиганата погодан за координовање је салицилна киселина, активни метаболит ацетилсалицилне киселине, који поседује антиинфламацијску и антипролиферативну активност. Досадашња истраживања су показала да комплекси сребра са различитим лигандима поседују значајан цитотоксички ефекат и мало нежељених реакција по људски организам.

Студије до сада нису испитивале антимикуробни и антитуморски ефекат комплекса сребра са дериватима тиосалицилне киселине као органским лигандима, те би предложено истраживање могло да осветли нове механизме антитуморских и антимикуробних ефеката ових комплекса сребра али и да потврди њихов инхибиторни утицај на раст тумора дојке у експерименталном мишјем моделу са минималним испољавањем токсичности. Тема дисертације и планирано истраживање су оригинални јер прегледном стручне литературе нису нађени подаци о синтези, карактеризацији и

испитивању биолошке активности комплекса сребра(I) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине.

## 2.7. Кратка биографија и научно истраживачки рад кандидата

Јована Маринковић је школске 2013/2014. године уписала Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, а дана 11.07.2019. године је завршила интегрисане академске студије медицине са просечном оценом 9,62 након чега јој је додељена диплома о стеченом високом образовању и стручном називу доктор медицине. Запослена је у Гарнизонској амбуланти касарне “Цар Лазар“ у Крушевцу од 18.05.2020. године. Докторске академске студије је уписала на Факултету медицинских наука у Крагујевцу у септембру школске 2020/2021. године, изборно подручје Имунологија, инфекција и инфламација. Школске 2022/2023. је уписала трећу годину докторских академских студија. У новембру 2022. године је положила усмени докторски испит са оценом 10. Поседује ECDL сертификат за рад на рачунарима, као и STANAG 6001 сертификат познавања енглеског језика. Јована Маринковић је као први аутор објавила један рад категорије M51, и то:

1. **Marinković J, Tarabar O.** Multiple myeloma and deep vein thrombosis/pulmonary thromboembolism – incidence and risk factors. *Med Pregl* 2022; LXXV (7-8): 230-236. **M51**

## 3. Предлог ментора/коментора

За менторе ове докторске дисертације предлажу се проф. др Марина Весовић (девојачко Мијајловић), ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија и доц. др Милена Јуришевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација. Наведени коментори поседују стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњавају услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

### 3.1. Компетентност ментора

Релевантне референце коментора проф. др Марине Весовић (девојачко Мијајловић) у вези са темом докторске дисертације:

1. Besser Silconi Z, Rosić V, Benazić S, Radosavljević G, **Mijajlović M**, Pantić J, Ratković ZR, Radić GP, Arsenijević A, Milovanović M, Arsenijević N, Milovanović J. The Pt(S-pr-thiosal)2 and BCL1 Leukemia Lymphoma: Antitumor Activity *In Vitro* and *In Vivo*. *International Journal of Molecular Science* 2022; 23(15)8161.
2. Benazic S, Besser Silconi Z, Jevtovic A, Jurisevic M, Milovanovic J, **Mijajlovic M**, Nikolic M, Kanjevac T, Ivan Potočňák, Samořlová E, Ratkovic ZR, Radic G,

- Milovanovic M, Pantic J, Arsenijevic N, Radosavljevic GD. The Zn(S-pr-thiosal)2 complex attenuates murine breast cancer growth by inducing apoptosis and G1/S cell cycle arrest. *Future Med Chem* 2020; 12(10): 897–914.
3. Jovanović S, Bogojeski J, Nikolić MV, **Mijajlović MŽ**, Tomović DL, Bukonjić AM, Knežević Rangelov SM, Mijailović NR, Ratković Z, Jevtić VV, Petrović B. Interactions of binuclear copper (II) complexes with S-substituted thiosalicylate derivatives with some relevant biomolecules. *Journal of Coordination Chemistry*. 2019; 72(10): 1603-20.
  4. Popović A, Nikolić M, **Mijajlović M**, Ratković Z, Jevtić V, Trifunović SR, Radić G, Zarić M, Canović P, Milovanović M, Radisavljević S, Mededović Milica, Petrović B, Jovanović I. DNA binding and antitumor activities of zinc(II) complexes with some S-alkenyl derivatives of thiosalicylic acid. *Transition Metal Chemistry*. 2018; doi: 10.1007/s11243-018-0285-6.
  5. Silconi ZB, Benazic S, Milovanovic J, Jurisevic M, Djordjevic D, Nikolic M, **Mijajlovic M**, Ratkovic Z, Radić G, Radisavljevic S, Petrovic B, Radosavljevic G, Milovanovic M, Arsenijevic N. DNA binding and antitumor activities of platinum(IV) and zinc(II) complexes with some S-alkyl derivatives of thiosalicylic acid. *Transition Metal Chemistry*. 2018;43(8):719-29.

Релевантне референце коментора доц. др Милене Јуришевић у вези са темом докторске дисертације:

1. Jovičić Milić SS, Jevtić VV, Radisavljević SR, Petrović BV, Radojević ID, Raković IR, Petrović ĐS, Stojković DL, **Jurišević M**, Gajović N, Petrović A, Arsenijević N, Jovanović I, Klisurić OR, Vuković NL, Vukić M, Kačanićová M. Synthesis, characterization, DNA interactions and biological activity of new palladium(II) complexes with some derivatives of 2-aminothiazoles. *J Inorg Biochem*. 2022;233:111857.
2. Jovanovic-Stevic S, Cocic D, Puchta R, Bogojeski J, **Jurisevic M**, Gajovic N, Jakovljevic S, Arsenijevic N, Jovanovic I, Petrovic B. Assessment of biological activity of the caffeine-derived Pt(II) and Pd(II) complexes. *Applied Organometallic Chemistry*. 2022;36(2):e6532
3. Petrovic Dj, Jovicic Milic S, Djukic M, Radojevic I, Jelic R, **Jurisevic M**, Radić G, Gajovic N, Arsenijevic N, Jovanovic I, Markovic N, Stojkovic D, Jevtic V. Synthesis, characterization, HSA/DNA binding, cytotoxicity study, and antimicrobial activity of new palladium(II) complexes with some esters of (S,S) propylenediamine-N,N '-di-2-(3-methyl)butanoic acid. *Inorganica Chimica Acta*. 2021;528:120601.
4. Konovalov B, Franich A, Jovanović M, **Jurisević M**, Gajović N, Jovanović M, Arsenijević N, Maric V, Jovanović I, Živković M Rajković S. Synthesis, DNA/BSA-binding affinity and cytotoxicity of dinuclear platinum(II) complexes with 1,6-naphthyridine bridging ligand. *Applied Organometallic Chemistry*. 2021;35(3):e6112.
5. Stojanović MN, Franich AA, **Jurišević MM**, Gajović NM, Arsenijević NN, Jovanović IP, Stojanović BS, Mitrović SL, Kljun J, Rajković S, Živković MD. Platinum (II) complexes with malonic acids: Synthesis, characterization, in vitro and in vivo

#### **4. Научна област дисертације**

Медицина. Изборно подручје: Имунологија, инфекција и инфламација

Предмет истраживања, циљ и постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању су међусобно усклађени, а предложени коментори имају научне компетенције које су подударне са предметом истраживања.

#### **5. Научна област чланова комисије**

1. доц. др **Невена Гајовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник
2. доц. др **Душан Томовић**, доцент Факултета медицинских наука за Универзитета у Крагујевцу ужу научну област Фармацеутска хемија, члан
3. доц. др **Јелена Пољаревић**, доцент Универзитета у Београду - Хемијског факултета за ужу научну област Општа и неорганска хемија, члан

Сви предложени чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Јоване Маринковић имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Јована Маринковић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата **Јоване Маринковић** под називом „Синтеза, карактеризација и потенцијална биолошка активност комплекса сребра(I) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине“ и одобри њену израду.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. доц. др **Невена Гајовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник

*Н Гајовић*

---

2. доц. др **Душан Томовић**, доцент Факултета медицинских наука за Универзитета у Крагујевцу ужу научну област Фармацеутска хемија, члан

*Душан Томовић*

---

3. доц. др **Јелена Пољаревић**, доцент Универзитета у Београду - Хемијског факултета за ужу научну област Општа и неорганска хемија, члан

*Јелена Пољаревић*

---

У Крагујевцу, септембар 2023. године