

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ
ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

| | | | |
|------------------------|------|-------------------|--|
| ПРИМЉЕНО: 29. 04. 2021 | | | |
| Орг. јед. | Број | Програма једаност | |
| 05 | 5100 | | |

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-279/33 од 14.04.2021. године именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Миладина Бошковића под називом:

„Синтеза, карактеризација и потенцијални антитуморски ефекти
1,5-нафтиридинских динуклеарних комплекса паладијума(II)“

Чланови су:

1. Проф. др **Иван Јовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник;
2. Проф. др **Владимир Ђукић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан;
3. Проф. др **Снежана Рајковић**, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неорганска хемија, члан

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

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1.Кратка биографија кандидата

Доктор Миладин Бошковић је рођен 06.02.1975. у Сјеници. Основну школу и гимназију је завршио у Сјеници. Дипломирао на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу 2001. године. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао школске 2005/06., изборно подручје Клиничка и експериментална хирургија. Усмени докторски испит положио 2021. године. Специјалиста опште абдоминалне хирургије од 2015. године. Познаје рад на рачунарима (Word, Excel, PowerPoint, SPSS) и говори два страна језика (енглески, француски).

2.2. Наслов, предмет и хипотеза дисертације

Наслов: Синтеза, карактеризација и потенцијални антитуморски ефекти 1,5-нафтиридинских динуклеарних комплекса паладијума(II)

Предмет: Основни циљ овог истраживања је синтеза комплекса паладијума(II), њихова карактеризација помоћу елементалне микроанализе и спектроскопских метода и испитивање тумороцидног ефекта 1,5-нафтиридинских динуклеарних комплекса паладијума(II) *in vitro*.

Хипотезе:

1. На основу резултата елементалне микроанализе потврђен је састав добијених 1,5-нафтиридинских динуклеарних комплекса паладијума(II), при чему су експериментално добијене вредности заступљености одређених елемената у сагласности са теоријски израчунатим вредностима.
2. Лиганди су бидентатно координовани за јон метала што је закључено на основу инфрацрвених и нуклеарно-магнетно резонанционих спектра
3. Новосинтетисани 1,5-нафтиридински динуклеарни комплекси паладијума(II) дозно-зависано редукују вијабилност мишјих туморских ћелија

4. Новосинтетисани 1,5-нафтиридински динуклеарни комплекси паладијума(II) дозно-зависано редукују вијабилност хуманих туморских ћелија
5. Испитивани 1,5-нафтиридински динуклеарни комплекси паладијума(II) индукују апоптозу и/или некрозу туморских ћелија
6. Испитивани 1,5-нафтиридински динуклеарни комплекси паладијума(II) мењају експресију проапоптотских и антиапоптотских протеина у туморским ћелијама.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат др Миладин Бошковић је публиковао рад у часопису категорије M23, који се објављује на једном од водећих светских језика, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске дисертације:

Bošković M, Franich A, Rajković S, Jovanović M, Jurisević M, Gajović N, Jovanović M, Arsenijević N, Jovanović I and Živković M. Potential antitumor effect of newly synthesized dinuclear 1,5-naphthyridine-bridging palladium(II) complexes. Chemistry Select. 2020;5:10549-10555. M23

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Карциноми и даље представљају један од водећих узрока смрти у свету, упркос деценијским напорима учињеним у пољу развоја антитуморских агенаса. Развој антитуморских лекова на бази метала отпочет је пре више од пола века случајним отрићем цисплатине. Ово једињење једноставне хемијске структуре активно се користи у лечењу карцинома главе и врата, оваријума, тестиса, плућа и бешике. Цитотоксично дејство цисплатине је у највећој мери последица формирања интраланчаних ковалентних адуката са молекулом DNA и то између суседних база гуанина. На овај начин заустављена је репликација и/или транскрипција. Међутим примена овог комплекса платине(II) праћена је бројним нежељеним дејствима потпут нефротоксичности, неуротоксичности, ототоксичности, кардиотоксичности али и све већим развојем

резистенције. У тежњи да се оградничења примене цисплатине превазиђу, синтетисани су бројни комплекси од којих се очекивао бољи цитотоксични капацитет и мања учесталост нежељених дејстава. Поред измене лиганда комплекса платине(II), једна од стратегија била је и замена централног јона метала. Паладијум(II) има сличне хемијске особине као и платина(II), па су и њихова комплексна једињења слична. Први синтетисани комплекси паладијума(II) били су структурни аналози комплекса платине(II), $\text{cis-[PdCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ и $\text{cis-[PdCl}_2(\text{dach})]$. Уочено је да су комплекси паладијума(II) носиоци слабије антитуморске активности у поређењу са одговарајућим комплексима платине(II). За разлику од одговарајућих комплекса платине(II), комплекси паладијума(II) подлежу хидролизи и измени лиганда чак 105 пута брже. Због ове брзе размене, комплекси паладијума(II) не одржавају свој структурни интегритет у биолошким течностима довољно дуго да достигну фармаколошке циљеве. Правилан избор лиганда је кључан, јер они играју важну улогу у модификацији реактивности и липофилности, али и стабилности комплекса. Испитивањем биолошке активности етилендиаминских мононуклеарних комплекса паладијума(II) показано је појачано цитотоксично дејство на хуманој ћелијској линији леукемија (HL-60) у поређењу са одговарајућим комплексима платине(II), али и цисплатином. Такође, показано је да су етилендиамински динуклеарни комплекси паладијума(II) са пиридинским дериватима носиоци антитуморске активности и да редукују вијабилност хуманих туморских ћелија карцинома цервикса (HeLa).

2.5. Значај и циљ истраживања

Динуклеарни комплекси паладијума(II), са 1,5-нафтиридином као мостним лигандом, ће бити синтетисани по први пут. Комплекси ће бити окарактерисани на основу резултата елементарне микроанализе и различитих спектроскопских метода, помоћу којих можемо потврдити структуру самог комплекса. Сви комплекси паладијума(II) употребљени у овој тези су катјонски и самим тим растворни у води. Ово истраживање нам може дати нове податке о антитуморском потенцијалу и потенцијалном механизму дејства новосинтетисаних 1,5-нафтиридинских динуклеарних комплекса паладијума(II). Добијени

результати могли би да укажу на могућност коришћења 1,5-нафтиридинских динуклеарних комплекса паладијума(II) у експерименталној терапији карцинома.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Познато је да су бројни нафтиридински деривати носиоци антитуморског, антимикуробног и антитимфламаторног дејства. Дериват 1,8-нафтиридина чији је антитуморски потенцијал најшире испитан је ворелоксин. Уочен је и цитотоксични ефекат комплекса $cis-[PtCl(NH_3)_2(naph)]NO_3$ (naph-1,8-нафтиридин) на хуманим ћелијским линијама меланома (A375), цервикалног карцинома (A431), карцинома плућа (A549), панкреаса (ВхРС3), и колона (HCT-15, DLD1, LoVo и LoVo-OXP) (10). Антитуморска активност поменутог комплекса (IC_{50} 1,11-6,21 μ M) била је приближно једнака или већа у односу на цисплатину (IC_{50} 1,65-11.32 μ M). Ћелије хуманог карцинома колона (HCT-15) су најосетљивије на директно дејство овог нафтиридинског комплекса платине(II). Показано је да комплекс $cis-[PtCl(NH_3)_2(naph)]NO_3$ има појачано цитотоксичко дејство на хумане туморске ћелије карцинома простате које су резистентне на оксалиплатину (LoVo-OXP).

Приликом анализе биолошке активности синтетисаних динуклеарних комплекса паладијума(II) $[Pd(L)Cl]_2(\mu-1,5-nphe)]^{2+}$ (L=2NH₃; етилендиамин; 1,2-пропилендиамин; *trans*-1,2-диаминоциклохексан; 1,3-пропилендиамин; 2,2-диметил-1,3-пропилендиамин; 1,3-пентандиамин и 1,5-nphe = 1,5-нафтиридин) уочено је да су ћелије мишјег карцинома колона, дојке и плућа најосетљивије на дејство комплекса $[PdCl(NH_3)_2]_2(\mu-1,5-nphe)]^{2+}$ и $[Pd(en)Cl]_2(\mu-1,5-nphe)]^{2+}$. Остварени ефекти су ипак мањи у поређењу са ефектима цисплатине. Сви испитивани комплекси, за разлику од цисплатине, слабо редукују вијабилност меземхимальних матичних ћелија и хуманих фибробласта што може указати на њихову потенцијално мању токсичност. Испитивањем могућег механизма ћелијске смрти, показано је да одговарајући комплекси паладијум(II) индукују апоптозу туморских ћелија мишјег карцинома колона. Туморицидна активност одговарајућих комплекса паладијума(II) $[Pd(L)Cl]_2(\mu-1,5-nphe)]$ (L= етилендиамин; 1,2-пропилендиамин; *trans*-1,2-диаминоциклохексан; 1,3-пропилендиамин; 1,3-пентандиамин; 1,5-nphe = 1,5-нафтиридин) није испитивана. Због свега наведеног циљ овог истраживања је да се испита потенцијална

цитотоксична активност 1,5- нафтиридинских динуклеарних комплекса паладијума(II) *in vitro*. Резултати предложеног истраживања би могли да отворе нове могућности у експерименталној терапији карцинома.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије: Планирана је експериментална студија на материјалу анималног и хуманог порекла *in vitro*.

Синтеза $[\{Pd(L)Cl\}_2(\mu-1,5-nphe)](NO_3)_2$ комплекса

Полазни мононуклеарни паладијум(II) комплекси $[Pd(L)Cl_2]$ (L - бидентантно кординовани диамински лиганди етилендиамин; 1,2-пропилендиамин; trans-1,2-диаминоциклохексан; 1,3-пропилендиамин; 1,3-пентандиамин) биће синтетизовани по модификованом поступку који је раније описан у литератури. У закишељени водени раствор $K_2[PdCl_4]$ додаје се еквивалентна количина одговарајућег диаминског лиганда L и смеша загрева на воденом купатилу уз мешање током 5 h. Комплекси кристалишу из воденог раствора на собној температури.

Динуклеарни паладијум(II) комплекси, $[\{Pd(L)Cl\}_2(\mu-1,5-nphe)](NO_3)_2$ (Pd1-Pd5), су добијен из одговарајућих мононуклеарних комплекса. У суспензију одговарајућег мононуклеарног $[Pd(L)Cl_2]$ комплекса у диметилформаиду додаје се 0,98 еквивалената $AgNO_3$ и реакциона смеша меша преко ноћи на собној температури. У раствор који садржи $[Pd(L)(dmf)Cl]^+$ комплекс лагано се укапава раствор 1,5-нафтиридина (1,5-nphe) у диметилформаиду у молском односу 2:1. Након мешања реакционе смеше око 4 h на собној температури и упаравања раствора добија се талог динуклеарних комплекса $[\{Pd(L)Cl\}_2(\mu-1,5-nphe)](NO_3)_2$, светложуте боје. Карактеризација комплекса биће извршена помоћу елементарне микроанализе и спектроскопских метода (1H и ^{13}C NMR, UV-Vis, IR).

Новосинтетисани 1,5-нафтиридински комплекси паладијума(II)

У овој студији користиће се новосинтетисани 1,5-нафтиридински динуклеарни комплекси паладијума(II) $[\{Pd(L)Cl\}_2(\mu-1,5-nphe)](NO_3)_2$ (L - бидентантно кординовани диамински лиганди = етилендиамин; 1,2-пропилендиамин; dach=trans-1,2-диаминоциклохексан; 1,3-

пропилендиамин; 1,3-пентандиамин). Цисплатина ће се користити као контролна фармаколошки активна супстанца на бази метала.

Елементална микроанализа

Елементална микроанализа за С, Н 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-резонанциона 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 биће употребљени 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.

Ћелијске културе и комплекси:

- Мишији аденокарцином плућа LLC1 (Lewis Lung Cancer 1; American Type Culture Collection CRL-1642, ATCC, USA)
- Варијетет ћелијске линије мишјег меланома B16F-10 (American Type Culture Collection CRL-6475, ATCC, USA),
- Ћелијска линија мишјег карцинома дојке 4T1 (American Type Culture Collection CRL-2539, ATCC, USA),
- Мишији карцином колона CT26 (American Type Culture Collection CRL-2638, TCC, USA),
- Ћелијска линија хуманог карцинома дојке MDA-MB-468 (American Type Culture Collection ATCC® HTB-132™ USA),

- Ћелијска линија хуманог колоректалног карцинома НСТ 116 (American Type Culture Collection ATCC® CCL-247™ USA),
- Ћелијска линија хуманог карцинома плућа А549 (American Type Culture Collection ATCC® CCL-185™ USA)
- Мишије мезенхималне матичне ћелије (mMSC; Gibco Catalog number S1502-100) изоловане из коштане сржи С57BL/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 и mMSC ће се узгајати у инкубатору на 37°C са 5% CO₂.

Тестови цитотоксичности и апоптозе

Одређиваће се вијабилност LLC1, В16F-10, 4Т1, СТ26, MDA-MB-468, НСТ 116, А549 ћелија 24, 48 и 72 часа након третмана различитим концентрацијама (0,1μМ, 0,3μМ, 1μМ, 3μМ, 10μМ, 30μМ и 100μМ) новосинтетисаних комплекса паладијума као и цисплатине у односу на нетретирание ћелије применом МТТ теста. Релативни однос некротичне и апоптотске смрти туморских ћелија изазване испитиваним комплексима испитаће се методом проточне цитометрије ћелија бојених Annexin-ом V и пропидијум-јодидом. Проточном цитометријом и бојењем специфичним антителима за активни Вах, Вcl-2 и активну каспазу-3 ћемо одредити релативни однос проапоптотичног Вах и антиапоптотичног Вcl-2 протеина, односно проценат ћелија код којих је дошло до активације Вах-а и каспазе-3 у групи третираних у односу на нетретирание туморске ћелије. Овај део истраживања ће се спровести у лабораторијама Центра за молекулку медицину и испитивање матичних ћелија, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле: апликација новосинтетисаних комплекса паладијума(II) $[\{Pd(L)Cl\}_2(\mu-1,5-nphe)]$ (L= етилендиамин; 1,2-пропилендиамин; trans-1,2-диаминоциклохексан; 1,3-пропилендиамин; 1,3-пентандиамин; 1,5-nphe = 1,5-нафтиридин)

Зависне варијабле: вијабилност ћелија, механизми ћелијске смрти

Збуњујуће варијабле: не постоје

Снага студије и величина узорка

Величина узорка је израчуната на основу вредности средње инхибиторне концентрације (IC50) комплексних једињења које су добијене у прелиминарним експериментима. 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*Power 3.1.9.4. На основу очекиване разлике у испитиваном параметру између група (IC50 на ћелијској линији НСТ-116, C1 = $91,59 \pm 15,21 \mu\text{M}$; C2 = $59,32 \pm 9,83 \mu\text{M}$) утврђен је број понављања МТТ теста и он износи 3 за сваку од група.

Статистичка обрада података

Подаци ће се анализирати коришћењем статистичког програма SPSS верзија 20. Пре статистичке обраде података, прво ће се испитати правилност расподеле добијених вредности. Уколико вредности буду имале правилну расподелу користићемо параметарски Student-ов t тест, док ће се неправилна расподела поредити коришћењем непараметарског Mann-Whitney теста. Резултати експеримента ће се изражавати као вредност \pm стандардна грешка (SE). Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износи $p < 0,05$, док је статистички веома значајна разлика када је $p < 0,01$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Резултати предложеног истраживања ће открити потенцијалну цитотоксичку активност 1,5- нафтиридинских динуклеарних комплекса паладијума(II) *in vitro* и могли би да отворе нове могућности у експерименталној терапији карцинома.

2.9. Очекивани садржај дисертације

Динуклеарни комплекси паладијума(II), са 1,5-нафтиридином као мостним лигандом, ће бити синтетисани по први пут. Комплекси ће бити окарактерисани на основу резултата елементалне микроанализе и различитих спектроскопских метода, помоћу којих можемо потврдити структуру самог комплекса. Сви комплекси паладијума(II) употребљени у овој тези су катјонски и самим тим растворни у води. Ово истраживање нам може дати нове податке о антитуморском потенцијалу и потенцијалном механизму дејства новосинтетисаних 1,5-нафтиридинских динуклеарних комплекса паладијума(II). Добијени резултати могли би да укажу на могућност коришћења 1,5-нафтиридинских динуклеарних комплекса паладијума(II) у експерименталној терапији карцинома.

3. Предлог ментора

Комисија за коменторе ове докторске дисертације предлаже доц. Др Александра Арсенијевића, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Онкологија и Доц. др Марију Живковић, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Органска хемија.

Доц. Др Александар Арсенијевић 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.

Доц. др Марија 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 ко-ментора

Радови Доц. др Александра Арсенијевића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Arsenijevic A, Milovanovic M, Milovanovic J, Stojanovic B, Zdravkovic N, Leung PS, Liu FT, Gershwin ME, Lukic ML. Deletion of Galectin-3 Enhances Xenobiotic Induced Murine Primary Biliary Cholangitis by Facilitating Apoptosis of BECs and Release of Autoantigens. *Sci Rep* 2016;6:23348.
2. Lazić D, Arsenijević A, Puchta R, Bugarčić ŽD, Rilak A. DNA binding properties, histidine interaction and cytotoxicity studies of water soluble ruthenium(ii) terpyridine complexes. *Dalton Trans* 2016;45(11):4633-46.
3. Milovanovic J, Popovic B, Milovanovic M, Kvestak D, Arsenijevic A, Stojanovic B, Tanaskovic I, Krmpotic A, Arsenijevic N, Jonjic S, Lukic ML. Murine Cytomegalovirus Infection Induces Susceptibility to EAE in Resistant BALB/c Mice. *Front Immunol* 2017;8:192.
4. Nikolic MV, Mijajlovic MZ, Jevtic VV, Ratkovic ZR, Novakovic SB, Bogdanovic GA, Milovanovic J, Arsenijevic A, Stojanovic B, Trifunovic SR, Radic GP. Cytotoxicity of copper(II)-complexes with some S-alkyl derivatives of thiosalicylic acid. Crystal structure of the binuclear copper(II)-complex with S-ethyl derivative of thiosalicylic acid. *Journal of Molecular Structure* 2016;1116:264-271.
5. Mijajlović MŽ, Nikolić MV, Jevtić VV, Ratković ZR, Milovanović J, Arsenijević A, Stojanović B, Novaković SB, Bogdanović GA, Trifunović SR, Radić GP. Cytotoxicity of platinum(IV) and palladium(II) complexes with meso-1,2-diphenyl-ethylenediamine-N,N'-di-3-propanoic acid. Crystal structure of [Pd(1,2-dpheddp)] complex. *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering* 2016; 35(1):79 – 86.

Радови Доц. др Марије Живковић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Marković N, Zarić M, Živković MD, Rajković S, Jovanović I, Arsenijević N, Čanović P, Ninković S. Novel platinum(II) complexes selectively induce apoptosis and cell cycle arrest of breast cancer cells in vitro. *ChemistrySelect*. 2019;4:12971-12977.
2. Franich AA, Živković MD, Čočić D, Petrović B, Milovanović M, Arsenijević A, Milovanović J, Arsenijević D, Stojanović B, Djuran MI, Rajković S. New dinuclear

palladium(II) complexes with benzodiazines as bridging ligands: interactions with CT-DNA and BSA, and cytotoxic activity. *J Biol Inorg Chem*. 2019;24(7):1009-1022.

3. Konovalov B, Živković MD, Milovanović JZ, Djordjević DB, Arsenijević AN, Vasić IR, Janjić GV, Franich A, Manojlović D, Skrivanj S, Milovanović MZ, Djuran MI, Rajković S. Synthesis, cytotoxic activity and DNA interaction studies of new dinuclear platinum(ii) complexes with an aromatic 1,5-naphthyridine bridging ligand: DNA binding mode of polynuclear platinum(ii) complexes in relation to the complex structure. *Dalton Trans*. 2018. doi: 10.1039/c8dt01946k.
4. Rajković S, Warzajtis B, Živković MD, Glišić BĐ, Rychlewska U, Djuran MI. Hydrolysis of Methionine-and Histidine-Containing Peptides Promoted by Dinuclear Platinum(II) Complexes with Benzodiazines as Bridging Ligands: Influence of Ligand Structure on the Catalytic Ability of Platinum(II) Complexes. *Bioinorg Chem Appl*. 2018;2018:3294948.
5. Živković MD, Kljun J, Ilić-Tomić T, Pavić A, Veselinović A, Manojlović DD, Nikodinović-Runić J, Turel I. A new class of platinum(II) complexes with the phosphine ligand pta which show potent anticancer activity. *Inorganic Chem Front*. 2018;5:39-53.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална хирургија.

5. Научна област чланова комисије

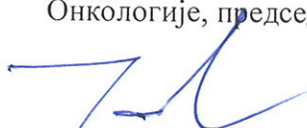
1. Проф. др Иван Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологије, председник;
2. Проф. др Владимир Ђукић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан;
3. Проф. др Снежана Рајковић, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неорганска хемија, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

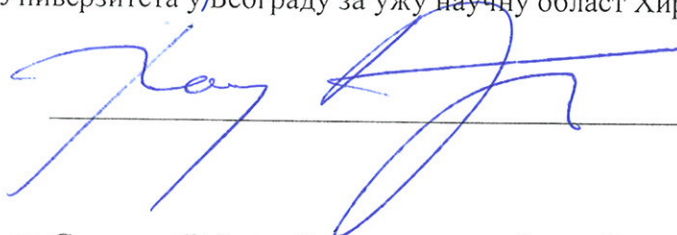
На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат Миладин Бошковић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Миладина Бошковића под називом „Синтеза, карактеризација и потенцијални антитуморски ефекти 1,5-нафтиридинских динуклеарних комплекса палладијума(II)” и одобри њену израду.

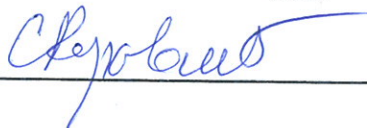
Проф. др Иван Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија и
Онкологије, председник;



Проф. др Владимир Букић, редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија, члан;



Проф. др Снежана Рајковић, ванредни професор Природно-математичког
факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неорганска хемија,
члан



У Крагујевцу, 12.04.2021.