

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-03-279/31 од 14.04.2021. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Милице Димитријевић Стојановић, под називом:

**„Синтеза, карактеризација и потенцијални антитуморски ефекти мононуклеарних 5,6-епокси-5,6-дихидро-1,10-фенантролинских комплекса платине(II)“.**

Чланови комисије су:

1. **Доц. др Милена Јуришевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, председник
2. **Проф. др Слободанка Митровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан
3. **Доц. др Божидар Чобелић**, доцент Хемијског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Општа и неорганска хемија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу:

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

#### 2.1. Кратка биографија кандидата

Кандидат др Милица Димитријевић Стојановић рођена је 29.09.1988. године у Књажевцу. Факултет медицинских наука у Крагујевцу је уписала школске 2007/2008. године, а дипломирала 19.09.2013. године на студијском програму Интегрисане академске студије медицине са просечном оценом 9,22. Стручни испит је положила 27.05.2014. године. Школске 2009/2010. и 2010/2011. године је обављала дужности студента демонстратора на предмету Микробиологија и имунологија. Школске 2013/2014. године је уписала Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на изборном подручју Имунологија, инфекција и инфламација. 29.09.2016. године је положила усмени докторски испит са оценом 9. Школске 2018/2019. године била ангажована као фацитатор практичне наставе на Катедри за Патолошку анатомију. Од 06.03.2020. запослена на Факултету медицинских наука као сарадник у настави за ужу научну област Патолошка анатомија. Специјалистички стаж из Патологије започела је

01.09.2020. године. Школске 2020/2021. године уписала је поново трећу годину Докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

## 2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

**Наслов:** „Синтеза, карактеризација и потенцијални антитуморски ефекти мононуклеарних 5,6-епокси-5,6-дихидро-1,10-фенантролинских комплекса платине(II)“.

**Предмет:** Испитивање антитуморског ефекта новосинтетисаних комплекса платине(II) *in vitro*, на линијама мишјих и хуманих малигнух ћелија, и *in vivo* у експерименталном моделу мишјег карцинома дојке, као и утврђивање потенцијалних нежељених ефеката новосинтетисаног комплекса.

**Хипотеза:** Новосинтетисани мононуклеарни 5,6-епокси-5,6-дихидро-1,10-фенантролинских комплекси платине(II) показују значајни цитотоксички ефекат на малигне ћелије *in vitro*, инхибирају раст мишјег карцинома дојке *in vivo* и показују мали степен системске токсичности.

## 2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини у часопису категорије М51 који излази на једном од водећих светских језика у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

**Dimitrijević-Stojanović M**, Stojanovic B, Arsenijević N, Stojanović B. The role of TLR-4 and Galectin-3 interaction in acute pancreatitis. Ser J Exp Clin Res. 2019; doi: 10.2478/sjecr-2019-0067. M51

## 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Карцином дојке је најчешћи малигни тумор код жена широм света и чини више од 25% свих малигнух болести у женској популацији. Карцином колона је други по учесталости међу малигним болестима код оба пола. Процењено је да ће број оболелих од колоректалног карцинома до 2030. године порастати за 60%.

Примена цисплатине је веома ефикасна терапијска мера код пацијената оболелих од одређених карцинома. Открићем цисплатине почело је доба примене антитуморских лекова на бази метала. Поред доброг антитуморског ефекта примена оваквих агенаса праћена је озбиљним нежељеним дејствима којих има више од четрдестет и све већом стопом резистенције У потрази за лековима који имају бољи учинак, а мање нежељених ефеката у односу на цисплатину, синтетисан је велики број комплекса платине. Посебно место у данашњим истраживањима заузимају комплекси метала са нафтиридином као лигандом.

Туморицидна активност мононуклеарних комплекса платине(II) ([Pt(L)(5,6-ероху-1,10-phen)] није испитивана у *in vitro* условима као ни у солидним карциномима.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

### Значај студије

Значај студије се огледа у томе што би резултати овог истраживања требало да по први пут утврде тумороцидни ефекат новосинтетисаних мононуклеарних 5,6-епокси-5,6-дихидро-1,10-фенантролинских комплекса платине(II) *in vivo* и да расветле потенцијалне механизме дејства *in vitro*. Добијени резултати могли би да укажу на могућност коришћења новосинтетисаних мононуклеарних комплекса платине(II) у експерименталној терапији карцинома.

### Циљ студије

Основни циљ овог истраживања је испитивање антитуморског дејства мононуклеарних комплекса платине(II) ([Pt(L)(5,6-ероху-1,10-phen)] (L - бидентантно кординовани анјон малонске киселине(mal), 2-метилмалонске (Me-mal), 2,2-диметилмалонске (Me<sub>2</sub>-mal) и 1,1-циклобутандикарбоксилне киселине (cbdca) и 5,6-ероху-1,10-phen - бидентантно кординовани 5,6-епокси-5,6-дихидро-1,10-фенантролин)) као и њихов утицај на раст карцинома дојке миша.

У складу са основним циљем постављени су следећи експериментални задаци:

1. Елементарна микроанализа састава синтетисаних комплекса платине(II)
2. Инфрацрвена и нуклеарно-магнетно-резонанциона анализа структуре синтетисаних комплекса платине(II)
3. Анализа потенцијалног тумороцидног ефекта синтетисаних комплекса платине(II) *in vitro* на мишијим ћелијским линијама колоректаног карцинома (CT26), карцинома дојке (4T1) и мезенхималних матичних ћелија (mMSCs) и хуманим ћелијским линијама карцинома колона (HCT 116), карцинома плућа (A549) и карцинома дојке (MDA-MB-468);
4. Анализа релативног односа некротске и апоптотске смрти туморских ћелија изазване испитиваним супстанцама;
5. Анализа молекулских механизма потенцијалне про-апоптотке активности комплекса платине(II).
6. Анализа утицаја комплекса платине(II) на пролиферативни потенцијал *in vitro*, помоћу теста миграције.
7. Анализа утицаја комплекса платине(II) на раст тумора, *in vivo*, одређивањем времена појављивања и величине примарног тумора.
8. Анализа потенцијалних токсичних ефеката (нефротоксичност, хепатотоксичност и кардиотоксичност) комплекса платине(II), *in vivo*.

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Открићем цисплатине започето је доба примене антитуморских лекова на бази метала. Поред добре антитуморске активности примена оваквих агенаса праћена је озбиљним нежељеним дејствима и све већом стопом резистенције. У потрази за лековима који имају бољи учинак, а мање нежељених ефеката у односу на цисплатину, синтетисан је велики број комплекса платине као што су оксалиплатина, карбоплатина, хептаплатина, недаплатина и лобаплатина. Велики број различитих неорганских и органских лиганда се користи за добијање алтернативних комплекса платине(II). Један од њих је 1,10-фенантролин (phen) који је класични планарни хелатни лиганд за јоне прелазних метала и један је од најчешће коришћених лиганда у савременој координационој хемији. Овај лиганд је круте структуре условљене присуством централног прстена што резултира тиме да положаји два донорска атома азота буду погодни за координацију и формирање комплекса са јонима метала. Примене комплекса који садрже 1,10-фенантролин су бројне. Двострука веза у 1,10-фенантролину у положају 5,6 је најосетљивија на електрофилни напад, тако да могу да настану и деривати епоксида као што је случај у 5,6-дихидро-5,6-епокси-1,10-фенантролину. Присуство епоксидног прстена омогућава брзу реакцију са широким спектром нуклеофила и са високом региоселективношћу. Новије студије указују да комплекси платине(II) и паладијума(II) са 1,10-фенантролином дуже остају у ћелијама и имају веће афинитете ка везивним местима у односу на цисплатину.

## 2.7. Методе истраживања

**2.7.1. Врста студије:** Експериментална студија на матерјалу анималног и комерцијалном матерјалу хуманог порекла *in vitro* и на животињама *in vivo*

У овој студији користиће се мононуклеарни [Pt(L)(5,6-ероку-1,10-phen)] комплекси платине(II) (L - бидентантно кординовани анјон малонске киселине(mal), 2-метилмалонске (Me-mal), 2,2-диметилмалонске (Me<sub>2</sub>-mal) и 1,1-циклобутандикарбоксилне киселине (cbdsa) и 5,6-ероку-1,10-phen - бидентантно кординовани 5,6-епокси-5,6-дихидро-1,10-фенантролин). Комплекси платине(II) биће синтетисани по модификованом поступку раније описаном у литератури. Карактеризација комплекса биће извршена помоћу елементарне микроанализе и спектроскопских метода (<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C NMR, UV-Vis, IR).

### *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-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. За снимање  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  NMR спектра употребљени су  $\text{D}_2\text{O}$  и  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  (DMSO- $d_6$ ) као растварачи и TSP (натријум-3-(триметилсилил)-пропионат-2,2,3,3- $d_4$ ) као референтни стандард,

### *Линије малигнух ћелија*

- Ћелијска линија мишјег карцинома дојке 4T1 (American Type Culture Collection CRL-2539, ATCC, USA),
- Ћелијска линија мишијег 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),
- Ћелијска линија хуманог карцинома плућа A549 (American Type Culture Collection ATCC® CCL-185™ USA),
- Мишије мезенхималне матичне ћелије (mMSC; Gibco Catalog number S1502-100) изоловане из коштане сржи C57BL/6 мишева

За култивацију наведених линија малигнух 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. Малигне ћелије ће се узгајати у инкубатору на  $37^\circ\text{C}$  са 5%  $\text{CO}_2$ .

### **Цитотоксички ефекат новосинтетисаних мононуклеарних комплекса платине(II) *in vitro***

#### *MTT тест за испитивање цитотоксичног деловања*

Вијабилност малигнух ћелија третираних новосинтетисаним комплексима ће се испитати MTT тестом. Малигне ћелије ће се излагати новосинтетисаним комплексима током 48 сата у различитим концентрацијама. По истеку 48 часова, у свако бунарче ће се додати по 100  $\mu\text{l}$  медијума са 20 % MTT раствора (5mg/1ml у PBS-у). Плоче ће се инкубирати 4 сата. Оптичка густина (OD) одредиће се на таласној дужини од 595 nm,

користећи *Microplate multimode detector Zenyth 3100, Anthos Labtec Instruments, Austria*. У свим даљим експериментима испитиваће се биолошка активност комплекса који покаже најбољи индекс селективности МТТ тестом.

#### *Анализа апоптоотске смрти*

Цитотоксични потенцијал новосинтетисаног комплекса анализираће се проточном цитометријом, на ћелијама третираних *Annexin-ом V* и пропидијум-јодид-ом (*PI*). Када ћелије у фласковима достигну конфлуентност од око 70%, медијум ће бити замењен медијумом са додатком испитиваног комплекса платине(II) у концентрацији која одговара вредностима  $IC_{50}$ . Контролне ћелије неће бити фармаколошки третиране. Након 24 сата инкубације ћелијским суспензијама ће се додати по 5  $\mu$ l *Annexin-a V-FITC* (BD Pharmingen, San Diego, California, USA) и 5  $\mu$ l *PI* (50  $\mu$ g/ml PBS-a) (Sigma Aldrich, Немачка). После истека инкубације од 15 минута на собној температури и у мраку, на проточном цитометру анализираће се 20000 догађаја (*FACS Calibur flow cytometer*, BD Biosciences, San Jose, USA), а подаци ће се обрадити у *FlowJo* програму (Tree Star).

#### *Анализа потенцијалног про-апоптоотског ефекта испитиваног комплекса*

Проточном цитометријом анализираће се експресија про-апоптоотског протеина *Bax*, анти-апоптоотског протеина *Bcl-2* и проценат ћелија које експримирају активну каспазу-3. Туморске ћелије линија 4T1, CT26 и НСТ 116 биће инкубиране 24 сата у медијуму са додатком новосинтетисаног комплекса платине у концентрацији која одговара вредностима  $IC_{50}$  или у чистом комплетном медијуму (контролне ћелије). Ћелије ће затим бити анализирани помоћу проточног цитометра (*FACS Calibur flow cytometer*, BD Biosciences, San Jose, USA). Подаци ће бити анализирани коришћењем *FlowJo* софтвера (Tree Star).

#### *Анализа експресије Ki67*

Проточном цитометријом анализираће се и експресија *Ki67* на туморским ћелијама линија 4T1, CT26 и НСТ116, које ће бити третиране  $IC_{50}$  концентрацијама новосинтетисаног комплекса платине током 24 часа.

#### *Тест миграције*

Тест миграције или "*Scratch*" тест ће се користити за анализу миграције туморских ћелија *in vitro*. Након постизања конфлуентног монослоја туморских ћелија (4T1, CT26, НСТ116 и MDA-MB-468), стерилним наставком, нежним покретом направити се ожиљак у сваком од бунара. Ћелије ће бити опране *PBS*-ом, а затим ће се додати чист медијум, или медијум са испитиваним комплексом у концентрацији од 10, 15 или 20  $\mu$ mol/l. Промене у ћелијској миграцији биће фотографисане у нултом, 4., 20. и 24. часу након замене медијума, помоћу инвертног микроскопа на увећању 10x. Слике ће бити анализирани уз помоћ софтвера *Image J*.

## **Цитотоксички ефекат новосинтетисаног моноклеарног комплекса платине(II) *in vivo***

Да би се испитало да ли постоји корелација између резултата добијених на културама ћелија и ефеката у живом систему урадиће се *in vivo* испитивање на мишјем моделу карцинома дојке.

### **2.7.2. Популација која се истражује**

#### *Експерименталне животиње*

Планирано истраживање спровешће се на мишевима соја BALB/c женског пола, старости од 8 до 12 недеља који су одгајани 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 (01-291, 15.01.2020. године).

### **2.7.3. Узорковање**

#### *Експериментални модел карцинома дојке*

Карцином дојке индуковаће се апликацијом линије малигних ћелија 4T1, сингене за BALB/C мишеве. Малигне ћелије убризгаће се субкутано, директно у 4. млечну жлезду десно, у дози од  $5 \times 10^3$  4T1 ћелија ресуспендовано у 50  $\mu$ l DMEM-а. Мишеви ће методом случајног избора бити подељени у две групе (n=20): 1) контролна, фармаколошки нетретирана група; 2) експериментална група која ће бити третирана новосинтетисаним моноклеарним комплексом платине (II). Новосинтетисани комплекс ће се примењивати интраперитонеално у дози од 10mg/kg, ресуспендован у 200  $\mu$ l физиолошког раствора, у режиму од укупно 5 доза, почев од дана палпације тумора на трећи дан. Телесна тежина мишева биће мерена на почетку и на крају експеримента. Преживљавање и раст палпабилног примарног карцинома дојке пратиће се свакодневно, током наредних 14 дана, уз истовремено морфометријско одређивање величине тумора.

Након убризгавања малигних ћелија (36. дана експеримента) жртвоваће се мишеви (или раније ако су присутни знаци патње, смањена покретљивост или измењено понашање), а исечци примарног тумора, јетре, бубрега, срца и плућа биће бојени хематоксилином и еозином. Степен оштећења паренхима јетре, бубрега и срца одредиће се на основу патохистолошког скорa из студија сличног дизајна.

#### *Обрада материјала и бојење хематоксилином и еозином*

Након изолације примарног тумора и органа (јетра, бубрези, срце и плућа), узеће се најкарактеристичнији исечци ткива и фиксирати у 4% раствору формалина. Уследиће обрада у аутотехнику и калупљење у парафин. Следи монтирање парафинских блокова

на микротом и сечење ткивних пресека дебљине 4 микрона које се у воденом купатилу преносе на плочице. Даље ће плочице са ткивним пресецима бити загрејане у термостату на +56°C током 45 минута, а онда потопљени у ксилол. Затим ће уследити поступак рехидратације ткива испирањем у опадајућим концентрацијама етил алкохола: два пута у трајању од 5 минута у апсолутном алкохолу, потом 5 минута у 96% алкохолу, 5 минута у 90% алкохолу, 5 минута у 70% алкохолу и на крају 5 минута у дестилованој води. Након испирања препарати ће бити бојени *Mayer*-овим хематоксилином (*Sigma Aldrich*) 10 минута, а затим испрани дестилованом и текућом водом 5 минута. Након бојења препарата еозином (*Sigma Aldrich*) у трајању од два минута, уследиће поступак дехидратације и просветљивања препарата. За процес дехидратације користиће се растуће концентрације алкохола и то: 5 минута у 70% алкохолу, затим 5 минута у 90% алкохолу, 5 минута у 96% алкохолу и на крају 2 пута по 5 минута у апсолутном алкохолу. Након дехидратације препарати ће бити просветљени потапањем у трајању од једног минута, у мешавину ксилола и апсолутног алкохола у односу 1:1, а потом два пута по један минут само у ксилолу. На крају ће на ткивне исечке бити нанесен канада балзам (*Centrohem, Србија*) и покривна стакла. Након 24-часовног сушења, препарати ће бити анализирани светлосним микроскопом (*Olympus BX51*) опремљеним дигиталним фотоапаратом.

#### 2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле: апликација новосинтетисаних мононуклеарних комплекса платине (II), [Pt(L)(5,6-ероху-1,10-phen)] (L - бидентантно кординовани анјон малонске (mal), 2-метилмалонске (Me-mal), 2,2-диметилмалонске киселине (Me<sub>2</sub>-mal) и 1,1-циклобутандикарбоксилне киселине (cbdca), и 5,6-ероху-1,10-phen - бидентантно кординовани 5,6-епокси-5,6-дихидро-1,10-фенантролин).

Зависне варијабле: вијабилност ћелија, примарни тумор дојке (морфометријско одређивање величине тумора), експресија протеина, степен оштећења паренхима јетре, бубрега, срца и плућа.

#### 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 20 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  $\geq 80\%$ .



### 2.7.6. Статистичка обрада података

Подаци ће бити анализирани коришћењем статистичког програма SPSS верзија 20. Значајност разлике међу вредностима континуираних варијабли утврдиће се Student's t тестом или непараметријским Mann-Whitney тестом у зависности од установљене расподеле. 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

Новосинтетисани мононуклеарни [Pt(L)(5,6-ероку-1,10-phen)] комплекси платине(II) ће бити окарактерисани на основу резултата елементалне микроанализе и различитих спектроскопских метода. Очекује се да новосинтетисани мононуклеарни комплекси платине(II) испоље цитотоксички ефекат на ћелије мишјег и хуманог карцинома дојке, мишјег и хуманог карцинома колона и хуманог карцинома плућа *in vitro*. Ово истраживање може дати нове податке о утицају новосинтетисаних комплекса платине(II) на раст и метастазирање мишјег карцинома дојке *in vivo*. Добијени резултати могли би да укажу на могућност коришћења неког од новосинтетисаних комплекса у експерименталној терапији карцинома дојке.

### 2.9. Оквирни садржај дисертације

У овој докторској дисертацији *in vitro* и *in vivo* методама биће испитан цитотоксични ефекат новосинтетисаних мононуклеарних [Pt(L)(5,6-ероку-1,10-phen)] комплекса платине(II) на ћелијским линијама мишјег карцинома дојке и колона, као и на ћелијским линијама хуманих карцинома: дојке, колона и плућа. *In vitro* методама испитаће се цитотоксичност комплекса (МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолијум бромид) тест, анализа ћелија обојених Annexin-ом V и пропидијум јодидом, antiKI67 антителим). Проточном цитометријом ће се испитати утицај новосинтетисаног мононуклеарног [Pt(L)(5,6-ероку-1,10-phen)] комплекса платине(II) са највећим туморицидним капацитетом на експресију про- и анти-апоптотских молекула и каспазе-3 у *in vitro* третираним туморским ћелијама. Испитаће се утицај мононуклеарног комплекса платине(II) на карцинома дојке *in vivo*, мерењем величине примарног тумора. Процениће се и хепато-, нефро- и кардиотоксичност испитиваног комплекса. Очекује се да ће испитивани комплекси показати значајан цитотоксички ефекат на ћелијским линијама мишјих и хуманих карцинома *in vitro*, фацититирањем про-апоптотских механизма и успориће раст примарног тумора дојке уз минималну токсичност.

### 3. Предлог коментора

За коменторе ове дисертације предлажу се проф. др Иван Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија и доц. др Марија Живковић, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Органска хемија. Предложени наставници 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 Ивана Јовановића које су у вези са темом докторске дисертације:

1. **Jovanovic I**, Pejnovic N, Radosavljevic G, Pantic J, Milovanovic M, Arsenijevic N, Lukic M. Interleukin-33/ST2 Axis Promotes Breast Cancer Growth and Metastases by Facilitating Intratumoural Accumulation of Immunosuppressive and Innate Lymphoid Cells. *Int J Cancer* 2014;134(7):1669-16682.
2. Gajovic N, Jurisevic M, Pantic J, Radosavljevic G, Arsenijevic N, Lukic ML, **Jovanovic I**. Attenuation of NK cells facilitates mammary tumor growth in streptozotocin-induced diabetes in mice. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(4):493-507.
3. Popović A, Nikolić M, Mijajlović M, Ratković Z, Jevtić V, Trifunović SR, Radić G, Zarić M, Čanović P, Milovanović M, Radisavljević S, Međedović M, Petrović B, **Jovanović I**. DNA binding and antitumor activities of zinc(II) complexes with some S-alkenyl derivatives of thiosalicylic acid. *Transition Metal Chemistry*. 2019;44:219–228.
4. 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.
5. 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. *Appl Organomet Chem* 2020;35(3):e6112. doi: 10.1002/aoc.6112

Релевантне референце коментора доц. др Марије Живковић које 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**, Ćočić 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; 24:1009–1022.
3. Franich AA, **Živković MD**, Ilić-Tomić T, Đorđević IS, Nikodinović-Runić J, Pavić A, Janjić GV, Rajković S. New minor groove covering DNA binding mode of dinuclear Pt(II) complexes with various pyridine-linked bridging ligands and dual anticancer-antiangiogenic activities. *J Biol Inorg Chem*. 2020; 25:395–409.
4. Franich AA, **Živković MD**, Milovanović J, Arsenijević D, Arsenijević A, Milovanović M, Djuran MI, Rajković S. In vitro cytotoxic activities, DNA- and BSA-binding studies of dinuclear palladium(II) complexes with different pyridine-based bridging ligands. *J Inorg Biochem* 2020;210:111158-111167.
5. Bošković M, Franich AA, Rajković S, Jovanović M, Jurisević M, Gajović N, Jovanović M, Arsenijević N, Jovanović I, **Živković MD**. Potential Antitumor Effect of Newly Synthesized Dinuclear 1,5-Naphthyridine-Bridging Palladium(II) Complexes. *ChemistrySelect* 2020;5:10549–10555.
6. Konovalov B, Franich AA, Jovanović M, Jurisević M, Gajović N, Jovanović M, Arsenijević N, Maric V, Jovanović I, **Živković MD**, Rajković S. Synthesis, DNA-/bovine serum albumin-binding affinity, and cytotoxicity of dinuclear platinum(II) complexes with 1,6-naphthyridine-bridging ligand. *Appl Organomet Chem*. 2020;35(3):e6112. doi: 10.1002/aoc.6112

#### 4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Имунологија, инфекција и инфламација.

#### 5. Научна област чланова комисије

1. Доц. др Милена Јуришевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, председник;
2. Проф. др Слободанка Митровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан;
3. Доц. др Божидар Чобелић, доцент Хемијског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Општа и неорганска хемија, члан.


## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат Милица Димитријевић Стојановић, 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 Милице Димитријевић Стојановић под називом „Синтеза, карактеризација и потенцијални антитуморски ефекти моноклеарних 5,6-епокси-5,6-дихидро-1,10-фенантролинских комплекса платине(II)“ и одобри њену израду.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Доц. др Милена Јуришевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Клиничка фармација*, председник



---

Проф. др Слободанка Митровић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка анатомија*,

члан



---

Доц. др Божидар Чобелић, доцент Хемијског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Општа и неорганска хемија*, члан



---

У Крагујевцу, 19.04.2021. године