

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-12893/3-2, од 03. 06. 2015. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме *докторске дисертације* кандидата *mg ph* Милоша В. Николића, под називом:

„Синтеза, карактеризација и потенцијална биолошка активност бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине”

Чланови комисије су:

1. **проф. др Небојша Н. Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник;
2. **проф. др Тибор Ј. Сабо**, редовни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Општа и неорганска хемија, члан;
3. **доц. др Верица В. Јевтић**, доцент Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Неорганска хемија, члан;
4. **доц. др Марија З. Миловановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан;
5. **др. Ивана Д. Радојевић**, научни сарадник Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, за научну област Биологија, члан.

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

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат *Mg ph* Милош В. Николић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Mg ph Милош В. Николић је рођен 25.08.1987. године у Крагујевцу, где је завршио основну и средњу школу.

Интегрисане академске студије фармације уписао је школске 2006/07 године у Крагујевцу, а дипломирао 2011. године.

Докторске академске студије уписао је школске 2011/12 године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје: Клиничка и експериментална фармакологија.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

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

Предмет: Предмет овог истраживања је синтеза, карактеризација комплекса бакра(II) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине као и испитивање њихове потенцијалне биолошке активности.

Хипотеза: Реакцијом S-алкил деривата тиосалицилне киселине (алкил = бензил-(L1), метил-(L2), етил-(L3), пропил-(L4) и бутил-(L5)) и бакар(II)-нитрата наградиће се бинуклеарни комплекси чији састав и структура ће бити потврђени на основу резултата елементарне микроанализе, инфрацрвене спектроскопије и рендгенске структурне анализе, где год је то могуће. S-алкил деривати тиосалицилне киселине и одговарајући комплекси бакра(II) показаће одређену биолошку активност.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат има 6 публикованих радова из области претклиничких и клиничких истраживања. Кандидат је објавио један рад у целини у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Nikolić MV, Mijajlović MŽ, Jevtić VV, Ratković ZR, Radojević ID, Čomić LjR, Novaković SB, Bogdanović GA, Trifunović SR, Radić GP. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of copper(II) complexes with some S-alkyl derivatives of thiosalicylic acid. Crystal structure of the binuclear copper(II) complex with S-methyl derivative of thiosalicylic acid. Polyhedron 2014; 79: 80-7. (M22) 5 бодова

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Интересовање истраживача за комплексна једињења бакра потиче од њихове потенцијалне антимицробне и антитуморске активности. Након координовања бакра(II) са левофлоксацином и спарфлоксацином антимицробна активност се повећала у односу на активност лека без комплекса.

Са друге стране комплекси бакра(II) са дериватима терпиридина као лигандима показали су цитотоксичну активност. Комплекси бакра добијени лабораторијском синтезом представљају један од алтернативних начина за смањење оксидативног стреса путем неутрализације слободних радикала. Комплекси прелазних метала са волуминозним и неутралним лигандима показали су добру биолошку активност у претходним истраживањима што је усмерило интересовање истраживача према једињењима из групе ароматичних тиоетара.

Тиосалицилна киселина и њени деривати имају разноврсну примену и користе се у лечењу различитих инфламаторних и алергијских обољења. Фарнезилтиосалицилна киселина показала је антитуморску активност на малигним ћелијама јетре пацова. Резултати недавно спроведеног истраживања показују да паладијум(II)-комплекси са дериватима тиосалицилне киселине као лигандима остварују слабу активност на

бактеријским сојевима *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, као и добру антигљивичну активност према сојевима из рода *Aspergillus*.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Откриће потенцијалне антимикуробне и антитуморске активности комплекса бакар(II)-јона условило би повећано интересовање за даља истраживања у области координовања бакра(II) са фармаколошки активним лигандима у циљу постизања снажнијег укупног биолошког ефекта комплекса чиме би се дао значајан допринос у потрази за ефикаснијим антибактеријским, антигљивичним и антитуморским лековима. Овим истраживањем расте могућност да се открије ново једињење које ће имати ширу примену у медицини.

Циљ и хипотезе студије

Главни циљ истраживања је синтетисати S-алкил деривате тиосалицилне киселине (алкил = бензил-(L1), метил-(L2), етил-(L3), пропил-(L4) и бутил-(L5)), и одговарајуће комплексе бакра(II) (C1-C5).

Специфични циљеви су:

- Састав награђених једињења одредити на основу резултата елементарне микроанализе.
- Структуру добијених комплексних једињења и одговарајућих бидентатних лиганата претпоставити на основу инфрацрвене спектроскопије.
- Структуру добијених једињења потврдити на основу резултата рендгенске структурне анализе, где год је то могуће.
- Испитати потенцијалну биолошку активност (антимикуробну и антитуморску) S-алкил деривата тиосалицилне киселине и одговарајућих бинуклеарних комплекса бакра(II).

Главна хипотеза студије је да ће се реакцијом S-алкил деривата тиосалицилне киселине (алкил = бензил-(L1), метил-(L2), етил-(L3), пропил-(L4) и бутил-(L5)) и бакар(II)-нитрата наградити бинуклеарни комплекси чији ће састав и структура бити потврђени на основу резултата елементарне микроанализе, инфрацрвене спектроскопије и рендгенске структурне анализе, где год је то могуће. S-алкил деривати тиосалицилне киселине и одговарајући комплекси бакра(II) показаће одређену биолошку активност.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Биолошка активност комплекса зависи од коришћеног лиганда за координовање јер лиганд утиче на реактивност и липофилност, као и на стабилизацију одређених оксидационих стања метала. Тиосалицилна киселина и њени деривати су веома корисни при лечењу разних специфичних запаљенских и алергијских процеса као и за инхибицију раста туморских ћелија. Стога су настављена истраживања у правцу синтезе нових комплекса бакра(II) са фармаколошки активним органским лигандима у тежњи да се синтетише једињење са већом биолошком активношћу и мањим нежељеним дејствима. Прегледом литературе утврђено да у постојећим студијама нема радова који су се бавили

синтезом и испитивањем биолошке активности комплекса бабра(II) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине.

2.7. Методе истраживања

Синтезе S-алкил деривата тиосалицилне киселине и одговарајућих бинуклеарних комплекса бабра(II) биће извршене у лабораторији за фармацију Факултета медицинских наука у Крагујевцу.

Синтезе лиганада

S-алкил деривати тиосалицилне киселине биће добијени реакцијом алкиловања тиосалицилне киселине одговарајућим алкил-халогенидима у базној средини на основу претходно описаног поступка.

Синтезе комплекса

Бинуклеарни комплекси бабра(II) биће добијени директном реакцијом бабра(II)-нитрата трихидрата, S-алкил деривата тиосалицилне киселине и литијум-хидроксида у молском односу 1:2:2. Раствору добијеном растварањем бабра(II)-нитрата трихидрата у дестилованој води постепено ће се додавати одговарајући S-алкил дериват тиосалицилне киселине. Реакциона смеша ће се загревати на воденом купатилу уз мешање током 3 сата. Током овог периода у малим порцијама додаваће се раствор литијум-хидроксида. Добијени талог комплекса ће се одвојити цеђењем, испрати дестилованом водом и сушити на ваздуху. Кристали погодни за рендгенску структурну анализу биће добијени спором кристализацијом из матичног воденог раствора или прекристализацијом из система DMSO-вода.

Елементална микроанализа

Елементална микроанализа биће извршена на Хемијском факултету 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 Природно-математичком факултету у Крагујевцу помоћу спектрофотометра Perkin Elmer FTIR 31725X применом технике KBr пилуле.

Магнетна мерења

Магнетна мерења синтетисаних комплекса биће вршена на 294 К Евансовим методом коришћењем MSB-MK1 равнотеже са $\text{Hg}[\text{Co}(\text{SCN})_4]$ као калибрантом. Дијамагнетичне корекције биће израчунате из Паскалових константи.

Рендгентска структурна анализа

Рендгенска структурна анализа биће извршена у Лабораторији за теоријску физику и физику кондензоване материје института Винча анализом X-зрака. Кристали погодни за рендгенску структурну анализу биће добијени у лабораторији за Фармацију, Факултета медицинских наука у Крагујевцу.

In vitro антимикуробни тест

Антимикуробна активност синтетисаних S-алкил деривата тиосалицилне киселине и одговарајућих комплекса бакра(II) биће испитивана у лабораторији за микробиологију на Институту за биологију и екологију, Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу применом микродилуционе методе са ресазурином.

In vitro антитуморска активност

Антитуморска активност добијених једињења биће урађена у Центру за молекулску медицину и испитивање матичних ћелија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Потенцијална антитуморска активност бинуклеарних комплекса бакра(II) и одговарајућих S-алкил деривата тиосалицилне киселине ће се испитати *in vitro* на мишијим ћелијским линијама карцинома колона СТ26 и СТ26.CL25 и хуманим ћелијама карцинома колона НСТ-116.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће синтетисана једињења бити окарактерисана на основу резултата елементалне микроанализе, инфрацрвене спектроскопије, а где год је то могуће структуре добијених једињења ће бити потврђене на основу резултата рендгенске структурне анализе. Очекује се такође и да ће синтетисани S-алкил деривати тиосалицилне киселине и одговарајући комплекси бакра(II) показати значајну биолошку активност.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Интересовање истраживача за комплексна једињења бакра потиче од њихове потенцијалне антимикуробне и антитуморске активности. Комплекси прелазних метала са волуминозним и неутралним лигандима показали су добру биолошку активност у претходним истраживањима што је усмерило интересовање научника на испитивање ароматичних тиостара. Сматра се да је биолошка активност комплекса метала са ароматичним тиостарима као лигандима повезана са способношћу ових лиганата да стабилизују редокс потенцијал прелазних метала. Циљ истраживања је синтетисати, извршити карактеризацију и утврдити потенцијалну биолошку активност S-алкил деривата тиосалицилне киселине и одговарајућих комплекса бакра(II). У оквиру овог истраживања је предвиђено да се синтетише пет нових бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине (алкил = бензил-(L1), метил-(L2), етил-(L3), пропил-(L4) и бутил-(L5)) као бидентатним лигандима. Састав и структура добијених једињења биће утврђени на основу резултата елементалне микроанализе, инфрацрвене спектроскопије и рендгенске структурне анализе, где год је то могуће. S-алкил деривати тиосалицилне киселине биће добијени реакцијом алкиловања тиосалицилне киселине одговарајућим алкил-халогенидима у базној средини. Синтеза бинуклеарних комплекса бакра(II) биће извршена директном реакцијом између бакар(II)-нитрата и одговарајућег S-алкил деривата тиосалицилне киселине у молском односу 1:2 и уз додатак еквимоларне количине литијум-хидроксида. Испитивања потенцијалне цитотоксичности S-алкил деривата тиосалицилне киселине и одговарајућих комплекса бакра(II) ће бити урађена применом МТТ теста, док ће потенцијал антимикуробне активности новосинтетисаних једињења бити утврђен коришћењем микродилуционе методе са ресазурином.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже доц. др Гордана П. Радић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Клиничка и експериментална фармакологија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. проф. др Небојша Н. Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник;
2. проф. др Тибор Ј. Сабо, редовни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Општа и неорганска хемија, члан;
3. доц. др Верица В. Јевтић, доцент Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Неорганска хемија, члан;
4. доц. др Марија З. Миловановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан;
5. др. Ивана Д. Радојевић, научни сарадник Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, за научну област Биологија, члан.

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове mg ph Милоша В. Николића 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 нове синтезе бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине, карактеризацију награђених једињења на основу резултата елементарне микроанализе, инфрацрвене спектроскопије и рендгенске структурне анализе, као и потенцијалну биолошку активност награђених једињења.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза mg ph Милоша В. Николића 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 mg ph Милоша В. Николића под називом „Синтеза, карактеризација и потенцијална биолошка активност бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

проф. др Небојша Н. Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник

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

доц. др Верица В. Јевтић, доцент Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Неорганичка хемија, члан;

доц. др Марија З. Миловановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан;

др. Ивана Д. Радојевић, научни сарадник Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, за научну област Биологија, члан.

У Крагујевцу, 13. 07. 2015.