

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО		08. 08. 2022	
Орг. јед.	Број	Свој. бр.	Бројност
05	8619		

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О  
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 12.07.2022. године, одлуком број IV-03-517/13 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса бакра(II) са S,O-тетраденатним лигандима, дериватима тиосалицилне киселине” кандидата Ане С. Живановић у следећем саставу:

1. др Гордана Радић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија, председник,
2. др Јелена Пољаревић, доцент Хемијског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Општа и неорганска хемија, члан,
3. др Марина Мијајловић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Ане С. Живановић и подноси Наставно-научном већу следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

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

**2.1. Опис докторске дисертације**

Докторска дисертација кандидата маг. фарм. Ане С. Живановић под називом „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса бакра(II) са S,O-тетраденатним лигандима, дериватима тиосалицилне киселине”, урађена под менторством Андриане М. Букоњић, доцента Факултета медицинских наука Универзитета

у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија, представља оригиналну научну студију која се бави синтезом, карактеризацијом и испитивањем биолошке активности комплекса бакра(II) са S,O-тетрадентатним лигандима, дериватима тиосалицилне киселине.

У **уводном делу** аутор је јасно и прецизно описао хемијске особине тиосалицилне киселине и њених деривата, као и њихову примену у медицини. Аутор је такође детаљно описао координациону хемију бакар(II)-јона при чему је посебна пажња посвећена комплексима бакра(II) са тиосалицилном киселином који су до сада синтетисани. Посебан значај у уводном делу има поглавље о физиолошком значају јона бакра и повезаношћу бакра и настанка и развоја карцинома, као и антитуморске активности комплекса бакра(II).

У делу **хипотезе и циљеви истраживања** јасно су описани хипотеза и главни циљеви истраживања који имају за задатак да утврде састав и структуру синтетисаних лиганада и комплекса бакра(II) са тетрадентатним лигандима, као и да утврде интеракцију са молекулом ДНК и ХСА (хуманим серумским албумином) (*in silico* и *in vitro*) и антитуморску активност синтетисаних комплекса. Главни циљеви истраживања су били:

1. Синтетисати S,O-тетрадентатне лиганде, деривате тиосалицилне киселине који у структури садрже етиленски-(Л1), пропиленски-(Л2), бутиленски-(Л3) и пентилениски-(Л4) мост, као и комплексе бакра(II) са наведеним тетрадентатним лигандима, дериватима тиосалицилне киселине (К1-К4).
2. Потврдити састав синтетисаних једињења на основу резултата елементарне микроанализе;
3. Испитати структуре добијених лиганада и одговарајућих комплекса бакра(II) на основу резултата ИР (инфрацрвене) спектроскопије, НМР (нуклеарно-магнетно-резонанционе) спектроскопије и ЕПР (електронске парамагнетне резонанције);
4. Испитати интеракцију новосинтетисаних комплекса са молекулом 5'-GMP (гуанозин-5'-монофосфата), L-метионином и L-цистеином праћењем супституционих реакција при физиолошким условима, као и интеракција између синтетисаних комплекса и ДНК тимуса говечета и ХСА;
5. Спровести *in silico* испитивања у циљу додатне потврде интеракције синтетисаних комплекса са молекулом ДНК и ХСА;
6. Испитати антитуморску активност добијених тетрадентатних лиганада и одговарајућих комплекса бакра(II).

Постављена је следећа хипотеза: Реакцијом S,O-тетраденатних лиганада деривата тиосалицилне киселине са етиленским-, пропиленским-, бутиленским- и пентиленим-мостом и бакар(II)-нитрата трихидрата настају мононуклеарни, октаедарски комплекси. Синтетисани комплекси окарактерисани су на основу резултата моларне проводљивости, елементалне микроанализе, ИР спектроскопије и ЕПР спектра. Даљим испитивањем, показано је да награђени комплекси остварују интеракцију са молекулом ДНК и ХСА и поседују антитуморску активност.

**Материјал и методе** истраживања слажу се са онима које су наведене у пријави докторске тезе. Кандидат је прецизно описао синтезу лиганада и одговарајућих комплекса бакра(II). S,O-тетраденатни лиганди, деривати тиосалицилне киселине добијени су реакцијом алкиловања тиосалицилне киселине одговарајућим алкил-дихалогенидима у базној средини и смеси вода-етанол као растварачу. Одговарајући комплекси бакра(II) добијени су директном реакцијом бакар(II)-нитрата и S,O-тетраденатних лиганада, деривата тиосалицилне киселине (молски однос 1:1) у воденом раствору. Елементалне анализе (C, H, S) су урађене на апарату *Vario III CHNOS Elemental Analyzer*. ИР спектри снимљени су помоћу спектрофотометра *Perkin Elmer FTIR 31725X* (КВr техника), НМР спектри на *Varian Gemini-200* НМР спектрофотометру, док су ЕПР спектри добијени на *Bruker Elexsys II 540 EPR* спектрофотометру. Моларна проводљивост раствора комплекса бакра(II) са S,O-тетраденатним лигандима у диметилсулфоксиду као растварачу одређивана је употребом *EC-Meter BASIC 30+* кондуктометра.

Супституционе реакције комплекса бакра(II) са S,O-тетраденатним лигандима, дериватима тиосалицилне киселине (**K1-K4**) са L-метионином, L-цистеином и 5'-GMP проучаване су на *Stopped-flow* спектрофотометру праћењем промена у апсорбаци на одговарајућим таласним дужинама у функцији времена. Сва кинетичка мерења су изведена под условима реакције *псеудо*-првог реда.

Апсорпционим спектроскопским мерењима испитиване су интеракције између комплекса бакра(II) са S,O-тетраденатним лигандима, дериватима тиосалицилне киселине и ДНК тимуса говечета на *Uv-Vis* спектрофотометру *Perkin-Elmer Lambda 35*. Серија раствора комплекса са молекулом ДНК припремљена је мешањем раствора комплекса константне концентрације и инкремената ДНК полазног раствора на температури  $T = 298 \text{ K}$ .

Интеракције комплекса са ДНК испитиване су и помоћу флуоресцентне спектроскопије. Флуоресцентна мерења спроведена су на спектрофлуорометру *RF-1501 PC*. Интеракције комплекса са ДНК су проучаване у присуству ЕБ (етидијум бромида) да би се утврдило да ли комплекс може да замени ЕБ из његовог ДНК-ЕБ комплекса.

Студије везивања за албумин су спроведене при константним концентрацијама ХСА и различитим концентрацијама комплекса. Спектри флуоресценције снимани су у рангу таласних дужина 300-500 nm, док је таласна дужина ексцитације 295 nm. Спектри флуоресценције комплекса снимани су под истим експерименталним условима, при чему није забележена флуоресцентна емисија.

Молекулске структуре испитиваних комплекса бакра(II) са S,O-тетраденатним лигандима, дериватима тиосалицилне киселине које су коришћене у симулацијама молекулског уклапања су претходно енергетски оптимизоване и окарактерисане испитивањем вибрационих фреквенција, коришћењем функционалне B3LYP у комбинацији са def2-SVP базичним сетом, применом *GAUSSIAN* програма. Конформационо флексибилни комплекси су уклапани у ригидне структуре ДНК и ХСА, применом *Molegro Virtual Docker* програма. Процена остварених везујућих интеракција између испитиваних комплекса и ДНК/ХСА описана је применом *Molegro Virtual Docker* функција скоровања: MolDock, Docking, Rerank и Hbond.

Антитуморска активност комплекса бакра(II) са тетраденатним лигандима, дериватима тиосалицилне киселине испитивана је *in vitro* на туморским ћелијама карцинома колоне НСТ-116 (ATCC® CCL-247™), карцинома плућа А549 (ATCC® CCL185™) и карцинома дојке MDA-MB-231 (ATCC® HTB-26™). МТТ тест коришћен је за одређивање метаболичке активности ћелија.

**Резултати истраживања** су детаљно и јасно приказани помоћу 34 слике, 24 табеле и 8 шема. Тетраденатни лиганди, S,O-деривати тиосалицилне киселине и одговарајући комплекси бакра(II) синтетисани су одговарајућим хемијским реакцијама при чему је састав награђених једињења потврђен на основу резултата елементалне микроанализе. Експериментални подаци израчунати за угљеник, водоник и сумпор били су у сагласности са теоријски израчунатим вредностима. На основу резултата ИР спектроскопије, НМР спектроскопије и резултата моларне проводљивости претпостављена је структура награђених једињења. На основу претходно публикованих резултата са сличним лигандима,

претпостављено је да се координовање десило преко два атома сумпора из тиоетарских група и преко два атома кисеоника из две карбоксилне групе. Критеријум који је коришћен да би се одредило да ли је карбоксилна група протонувана или депротонувана и координувана за централни јон метала биле су асиметричне валенционе вибрације карбоксилне групе. Добијени ЕПР спектри показују да нема карактеристичног хиперфиног цепања услед нуклеарног спина бакра и да комплекси не поседују аксијалну симетрију. Ово може бити последица координовања бакра за два атома сумпора који се налазе у структури награђених комплекса. Овакви спектри указују на вероватну октаедарску структуру награђених комплекса.

Показано је да синтетисани комплекси бакра(II) ступају у интеракцију са лигандима који садрже сумпор (L-Метионин и L-Цистеин) и азот (5'-GMP). На основу добијених резултата, може се закључити да увођење додатних метиленских група у бочни ланац инертног лиганда у комплексима бакра(II) изазива стерне сметње, што отежава нуклеофилима прилаз до јона метала, успоравајући реакције супституције. Лиганди који садрже сумпор, попут L-Метионина и L-Цистеина су много бољи нуклеофили од 5'-GMP који представља N-донорски лиганд.

Афинитет везивања комплекса за ДНК испитиван је применом апсорпционе спектроскопије, праћењем спектралних промена комплекса по додатку ДНК. Додатком ДНК у раствор свих испитиваних комплекса настају сличне спектралне промене у апсорпционом спектру комплекса, јавља се значајни хиперхромни ефекат са појавом нове траке на 250 nm, што сугерише на снажно везивање свих испитиваних комплекса за молекулу ДНК. На основу добијене вредности константе  $K_b$  примећује се снажна интеракција свих испитиваних комплекса бакра(II) са ДНК. У циљу додатне потврде интеракције синтетисаних комплекса са ДНК молекулом, спроведена је и флуоресцентна емисиона спектроскопија са ЕБ. Добијени резултати показују интеракцију комплекса са молекулом ДНК, чиме потврђују да могу да замене интеркалирани ЕБ. Високе вредности константи гашења указују на то да сви испитивани комплекси бакра(II) имају велики афинитет да истисну ЕБ и да се снажно вежу за ДНК. Из вредности константи гашења  $K_{sv}$  комплекса закључује се да највећи афинитет за ДНК молекулу има комплекс **K4** ([Cu(S,O-пентилен-тиосалицилна киселина)]), што је у складу и са резултатима апсорпционе спектроскопије. Сви комплекси показују способност везивања за ХСА, при чему је показано да на албумину постоји једно место везивања.

Резултати молекулског докинга указују на то да сви комплекси показују сличну могућност уклапања са оба ДНК фрагмента, односно имају способност да интерагују или са малим жлебом или интеркалацијом. Интеркалацију омогућавају фенил групе комплекса. Бољу флексибилност фенил група омогућава дужи алифатични остатак, чиме се постиже потпунија интеркалација и добијају се ниже вредности енергије везивања, док дужина алифатичног низа нема пресудни утицај на интеракцију са малим жлебом и резултати докинга су врло слични за све испитиване комплексе. Управо због тога је комплекс **K4** показао најниже вредности енергије везивања према ДНК фрагментима. Везивање за ХСА дешава у субдомену II (I место) што је у складу са резултатима експерименталних испитивања. Показано је да са повећањем количине комплекса долази до гашења флуоресценције ХСА услед интеракције комплекса са остатком аминокиселине триптофан (Trp-214).

Резултати МТТ теста показују да су сва испитивана једињења цитотоксична за хумане ћелије карцинома дојке (MDA-MB-231), хумане ћелије карцинома колоне (HCT-116) и хумане епителне ћелије карцинома плућа (A549). Цитотоксични ефекти наведених комплекса су дозно-зависни, односно уочено је да са смањењем концентрације свих испитиваних једињења долази до значајног раста вијабилности туморских ћелија. Испитивана једињења показују умерену и високу цитотоксичност на испитиване туморске ћелије. Међу испитиваним једињењима, са најбољом цитотоксичношћу према свим ћелијским линијама и при најнижим концентрацијама издвојио се комплекс **K4**. Његова антитуморска активност била је од три до седам пута већа од активности осталих једињења.

У поглављу **ДИСКУСИЈА**, аутор је анализирао добијене резултате и упоређивао их са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су прегледно и јасно изнети те нам пружају нове информације у погледу интеракције са молекулом ДНК и ХСА, као и антитуморске активности новосинтетисаних комплекса бакра(II).

## **2.2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области**

Бакар је есенцијални микроелемент неопходан за правилан раст, интегритет кардиоваскуларног система и неоваскуларизацију, метаболизам гвожђа, функцију неуроендокриног система, итд. Бакар улази у састав ензима цитохром *c* оксидазе, лизил

оксидазе, допамин монооксигеназе и церулоплазмина. Као акцептор електрона, бакар учествује у процесима оксидо-редукције и уклањању слободних радикала чиме штити протеине, нуклеинске киселине и липиде ћелијских мембрана од оштећења. Иако није доказано да бакар делује мутагено добро је познато да функција редокс ензима *Мето* који стимулише стварање ROS (енгл. *Reactive Oxygen Species*) зависи од бакра и то у ћелијским структурама одговорним за покретљивост и миграцију ћелија што се повезује са већим метастатским потенцијалом. Није доказано да је примена бакра повезана са канцерогенезом али је познато да учествује у (нео)ангиогенези и да доприноси бржем расту канцера. Захваљујући антиинфламацијском дејству, испитује се и његова примена у лечењу реуматских, као и неуродегенеративних обољења, попут Алцхајмерове и Паркинсонове болести. Неорганске соли бакра су токсичне, међутим јон бакра(II) услед непопуњених *d* орбитала може да награди велики број комплексних једињења мање токсичности и значајне биолошке активности. Тиосалицилна киселина и њени деривати представљају добре лиганде за координовање са јоном бакра(II) због присуства сумпора и кисеоника као донорских атома. Фарнезилтиосалицилна киселина може да инхибира раст ћелија хуманог и мишићег меланома. Показано је да ово једињење инхибира сигналне путеве који зависе од Ras протеина, а успорава и развој атеросклеротских плакова код мишева којима недостаје аполипопротеин. Испитује се и примена фарнезилтиосалицилне киселине као полимерног носача антитуморских лекова, што би довело до смањења њихове токсичности.

### **2.3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оргиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „*PubMed*”, „*Medline*”, „*KOBSON*”, „*SCIndeks*”, помоћу следећих кључних речи: „*copper(II)-complex*”, „*S,O-derivatives of thiosalicylic acid*”, „*biological activity*” није пронађена студија која се бавила испитивањем биолошке активности комплекса бакра(II) са S,O-тетраденатним лигандима, дериватима тиосалицилне киселине. Студија која је предмет ове дисертације је до сада прва која је обухватила синтезу, карактеризацију и испитивање биолошке активности новосинтетисаних комплекса бакра(II) са S,O-тетраденатним лигандима, дериватима тиосалицилне киселине.

На основу ових података, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Ане С. Живановић под називом „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса бакра(II) са S,O-тетраденатним лигандима, дериватима тиосалицилне киселине” представља резултат оригиналног научног рада.

## **2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **А. Лични подаци**

Ана С. Живановић (рођена Станковић) рођена је 22.08.1992. године у Приштини. Основну школу „Милутин и Драгиња Тодоровић“ завршила је као носилац Вукове дипломе, а потом и друштвено-језички смер у Првој крагујевачкој гимназији са одличним успехом. Интегрисане академске студије фармације на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је 2011. године, где је и дипломирала 2016. године са успехом 9,42 (девет и 42/100) и стекла звање магистра фармације.

Докторске академске студије уписала је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу школске 2016/17. године, смер Истраживања у фармацији. Стручни испит за магистра фармације положила је пред комисијом Министарства здравља 2017. године, а усмени докторски испит 2018. године.

Од децембра 2018. године запослена је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу у звању истраживач – приправник на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије под називом „Синтеза, моделовање, физичко-хемијске и биолошке особине неорганских једињења и одговарајућих комплекса метала”. Као фацилилатор укључена је у наставу на Катедри за фармацеутску хемију од фебруара 2019. године, где је тренутно запослена као сарадник у настави.

### **Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)**

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у раду објављеном у часопису индексираном на SCI листи чији су резултати саставни део докторске дисертације, чиме је испунила услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова у часописима:



1. **Živanović AS**, Bukonjić AM, Jovanović-Stević S, Bogojeski J, Čočić D, Bijelić AP, Ratković ZR, Volarević V, Miloradović D, Tomović DL, Radić GP. Complexes of copper(II) with tetradentate S,O-ligands: Synthesis, characterization, DNA/albumin interactions, molecular docking simulations and antitumor activity. J Inorg Biochem. 2022;233:111861. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2022.111861. **M21**
2. Dimitrijević J, Arsenijević AN, Milovanović MZ, Arsenijević NN, Milovanović JZ, **Stanković AS**, Bukonjić AM, Tomović DLj, Ratković ZR, Potočňák I, Samořová E, Radić GP. Synthesis, characterization and cytotoxic activity of binuclear copper(II)-complexes with some S-isoalkyl derivatives of thiosalicylic acid. Crystal structure of the binuclear copper(II)-complex with S-isopropyl derivative of thiosalicylic acid. Journal of Inorganic Biochemistry 2020; 208:111078. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111078. **M21**
3. Bukonjić AM, Tomović DLj, **Stanković AS**, Jevtić VV, Ratković ZR, Bogojeski JV, Milovanović JZ, Đorđević DB, Arsenijević AN, Milovanović MZ, Potočňák I, Trifunović SR, Radić GP. Synthesis, characterization and biological activity of copper(II) complexes with ligands derived from  $\beta$ -amino acids. Transition Metal Chemistry 2019; 44(1):66-76. **M23**

## 2.5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Урађена истраживања су у потпуности у складу са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија истраживања су у сагласности са онима које су одобрени у пријави тезе.

Докторска дисертација садржи следећа поглавља: Увод, Хипотезе и циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Рад садржи 34 слике, 24 табеле и 8 шема.

У поглављу „Литература“ цитирано је 187 библиографских јединица из иностраних и домаћих научних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса бакра(II) са S,O-тетраденатним лигандима, дериватима

тиосалицилне киселине”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

## 2.6. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

1. Микроанализа синтетисаних лиганата и одговарајућих комплекса бакра(II) потврдила је тачан састав угљеника, водоника и сумпора;
2. Структура синтетисаних лиганата и комплекса претпостављена је на основу резултата ИР и НМР спектра и моларне проводљивости;
3. На основу ЕПР спектра претпостављена је октаедарска геометрија награђених комплекса;
4. Супституционе реакције комплекса са L-метионином, L-цистеином и 5'-GMP показују да се супституција одиграва у два узастопна корака. Реакције карактеришу константе другог реда за оба корака супституције;
5. Реактивност испитиваних лиганата иста је за све комплексе бакра(II) и показује да су лиганди који садрже сумпор много бољи нуклеофили од N-донорских лиганата;
6. Сви испитивани комплекси показују интеракцију са ДНК тимуса говечета и ХСА;
7. Сви комплекси показују снажну интеракцију са молекулом ДНК, док најбољу остварује комплекс **K4** [Cu(S,O-пентилен-тиосалицилна киселина)];
8. Додатак раствора комплекса у раствор ЕБ-ДНК изазива значајно смањење интензитета флуоресценције, чиме се потврђује интеракција комплекса са молекулом ДНК;
9. На албумину постоји једно место за везивање испитиваних комплекса;
10. Студије молекулског докинга указују на могућност интеракције са малим жлебом или интеркалацијом;
11. Најбоље резултате докинга показао је комплекс **K4** [Cu(S,O-пентилен-тиосалицилна киселина)], што се слаже и са резултатима апсорпционе спектроскопске анализе и емисионе флуоресценције за интеракције са молекулом ДНК;
12. Резултати молекулског докинга показали су да се везивање са ХСА дешава у субдомену IIА (место I);
13. Резултати МТТ теста показују да су сва испитивана једињења цитотоксична за хумане ћелије карцинома дојке, хумане ћелије карцинома колоне и хумане епителне ћелије

карцинома плућа, при чему су цитотоксични ефекти наведених комплекса дозно-зависни;

14. Од свих испитиваних комплекса, најбољу цитотоксичност показао је комплекс **K4** на свим испитиваним туморским линијама.

Резултати ове *Докторске дисертације* су верификовани објављивањем резултата испитивања у научном раду у часопису са SCI листе и саопштењима на домаћим и међународним конференцијама.

## **2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Откриће потенцијалне антитуморске активности синтетисаних лиганата, као и одговарајућих комплекса бакра(II) са наведеним лигандима значајно је због будућих истраживања у области хемије комплексних једињења, нарочито уколико наведена једњења поседују шири спектар деловања, уз мање нежељених дејстава у поређењу са референтним стандардима. Такође, потенцијална биолошка активност новосинтетисаних деривата тиосалицилне киселине може створити нову могућност за координовање са јонима других метала, при чему новосинтетисана координациона сфера може условити и бољу биолошку активност.

## **2.8. Начин презентовања резултата научној јавности**

Резултати овог истраживања су објављени у часопису индексираним на SCI листи (M21): **Živanović AS**, Bukonjić AM, Jovanović-Stević S, Bogojeski J, Ćočić D, Bijelić AP, Ratković ZR, Volarević V, Miloradović D, Tomović DL, Radić GP. Complexes of copper(II) with tetradentate S,O-ligands: Synthesis, characterization, DNA/albumin interactions, molecular docking simulations and antitumor activity. *J Inorg Biochem.* 2022; 233:111861. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2022.111861.

Такође ови резултати су приказани на XXV Конгресу хемичара и технолога Македоније и Првом српском конгресу молекуларске медицине у виду усмених излагања.

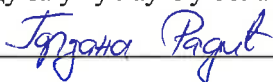
## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Ане С. Живановић под називом „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса бакра(II) са S,O-тетраденатним лигандима, дериватима тиосалицилне киселине”, на основу свега наведеног оцењује, да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено. Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Ане С. Живановић, урађена под менторством доц. др Андриане М. Букоњић, има оригинални научни и практични значај у потрази за ефикаснијим антитуморским лековима.

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса бакра(II) са S,O-тетраденатним лигандима, дериватима тиосалицилне киселине”, кандидата Ане С. Живановић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

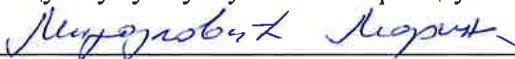
др Гордана Радић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија, председник



др Јелена Пољаревић, доцент Хемијског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Општа и неорганска хемија, члан



др Марина Мијајловић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија, члан.



У Крагујевцу, 19. 07. 2022. године