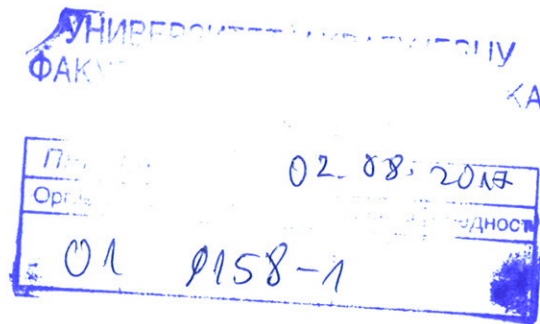


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



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

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-713/21 од 13.07.2017. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Маје Савић** под називом:

**“Антитуморски ефекти комплекса Рутенијума II у експерименталним моделима колоректалног карцинома *in vitro* и *in vivo*“**

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

1. **Проф. др Миодраг Стојковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Генетика*, председник;
2. **Проф. др Тибор Сабо**, редовни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Опита и неорганска хемија*, члан;
3. **Проф. др Марија Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;

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

**ИЗВЕШТАЈ**

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

## 2.1. Кратка биографија кандидата

Mr ph Маја Савић је рођена 01.04.1989. године у Аранђеловцу, Република Србија. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу уписала 2008/2009. године, а завршила 15.07.2013. године, са просечном оценом 9,10. Школске 2016/2017. године први пут уписала трећу годину студија на Докторским академским студијама Факултета медицинских наука у Крагујевцу на изборном подручју Матичне ћелије у биомедицинским наукама. Положила је усмени докторски испит 17.10.2016. године са оценом 9 (девет).

Активно се бави научно-истраживачким радом у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију Института ФМН и стални члан истраживачке групе која се бави бројним научним пројектима у оквиру ове лабораторије. Ангажована као коистраживач на јуниор пројекту Факултета медицинских наука у Крагујевцу, под називом: Евалуација ефеката различитих режима исхране на морфофункционалне карактеристике, маркере оксидативног стреса и инфламаторни одговор код пацијената са реуматоидним артритисом (ЈП 01-14). Учествовала је на међународним конгресима.

Од 05. маја 2014. године запослена на Факултету медицинских наука као сарадник у настави за ужу научну област Фармацеутска биотехнологија, а 31.05.2017. године изабрана је за асистента за исту научну област.

## 2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

**Наслов:** “Антитуморски ефекти комплекса Рутенијума II у експерименталним моделима колоректалног карцинома *in vitro* и *in vivo*“

**Предмет:** Испитивање антитуморске активности Ru(II) комплекса коришћењем мишје (СТ26) и хуманих ћелијских линија карцинома колона (SW480, HCT116) *in vitro* и на анималном експерименталном моделу колоректалног карцинома миша - *in vivo*.

**Хипотезе:** Очекује се да испитивани Ru(II) комплекси покажу цитотоксичност *in vitro* на ћелијским линијама мишјег и хуманог карцинома колона и антитуморску активност *in vivo* уз мању токсичност на јетру и бубреге миша у поређењу са оксалиплатином.

### 2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Маја Савић, је објавила рад у целини у часопису категорије M52, у коме је први аутор, чиме је стакла услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Savic M.** Behaviours and attitudes about body image and eating disorders among adolescent females in Kragujevac. *Ser J Exp Clin Res* 2015; 16 (3): 235-239. **M52**

### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Синтеза и истраживања новосинтетисаних комплекса прелазних метала као потенцијалних цитостатика, осим утврђивања антитуморских ефеката имају за циљ постизање снижене токсичности и ширег спектра дејства. Посебна пажња је посвећена развоју Ru(II/III) комплекса као потенцијалних антитуморских агенаса. Везивање Ru(II/III) за биомолекуле може бити реверзибилно, што може редуковати токсичност рутенијума. Тривалентни јон рутенијума, нпр., може да замени тривалентни јон гвожђа при координовању са биомолекулима. С обзиром да ћелије тумора имају повећану потребу за тривалентним јоном гвожђа, ова чињеница може бити од користи за ефикаснију доставу комплекса Ru(III) до жељене мете, посредством трансферина и албумина.

Ru(II) комплекса који садрже бис-деривате бензимидазола показују селективну цитотоксичност против ћелија карцинома и веома малу токсичности ка нормалним ћелијама фибробласта. Делују тако што индукују каспаза-зависну апоптозу у ћелијама карцинома кроз хиперпродукцију супероксида.

Антиметастатска активност Ru(II/III) комплекса се заснива на интеракцији са колагеном из екстрацелуларног матрикса и актинима са површине ћелијске мембране. Ru(III) комплекси су кинетички инертнији у односу на одговарајуће Ru(II) комплексе и њихова антитуморска активност се огледа у *in vivo* биотрансформацији (редукцији) до активних Ru(II) облика. Утврђено је да Ru(II) арениски комплекси, често поседују добру растворљивост у води што представља предност за клиничку употребу. Проучавана је способност координовања Ru(II) полипиридил комплекса за ДНК, при чему је пронађено да се већина ових комплекса ковалентно везује за N7 атом гуанина, формирајући монофункционалне производе, а неки од њих стопају репликацију ДНК на тај начин

што се ароматични лиганди интеркалацијом инкорпорирају између базних парова у молекулу ДНК.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

Имајући у виду учесталост употребе цисплатине као хемиотерапијског агенса у различитим протоколима лечења малигних болести, као и отпорност појединих малигних тумора и нежељене ефекте примене ове терапије, разумљива је тежња ка развоју нових хемиотерапеутика који би имали већи антитуморски потенцијал, а мање изражене нежељене ефекте. Значај овог истраживања се огледа у испитивању антитуморских потенцијала нових Ru(II) комплекса, као и испитивање и поређење њихове токсичности са референтним цитостатицима.

Основни циљ истраживања је утврдити потенцијални анитуморски ефекат Ru(II) комплекса на хумане и мишје ћелијске линије карцинома колона *in vitro* и у анималном експерименталном моделу карцинома колона миша *in vivo*.

У складу са овим општим циљем постављени су и следећи специфични циљеви:

1. Утврдити цитотоксичку активност Ru(II) комплекса на мишјој (CT26) и хуманим ћелијским линијама карцинома колона (SW480, HCT116) *in vitro*;
2. Утврдити доминантан тип ћелијске смрти који настаје услед примене Ru(II) комплекса;
3. Утврдити потенцијалну токсичност Ru(II) комплекса *in vitro* коришћењем мишјих мезенхималних матичних ћелија изолованих из костне сржи;
4. Испитати деловање Ru(II) комплекса *in vivo* на анималном експерименталном моделу карцинома колона миша изазваном субкутаном применом CT26 ћелија;
5. Утврдити потенцијалну системску токсичност Ru(II) комплекса (хистолошке промене на јетри и бубрезима настале услед примене оксалиплатине и испитиваних Ru(II) комплекса, утицај примењених комплекса на вредности: AST, ALT, урее и креатинина и леукоцитну формулу.

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Ru(III)-комплекси са имидазолом, индазолом и диметилсулфоксидом као лигандима су показали антитуморску и антиметастатску активност према неким туморима, нарочито онима који су резистентни цисплатини. Од којих су [Him]trans-[RuCl<sub>4</sub>(im)(dmsO-S)] (NAMI-A) и [Hind]trans-[RuCl<sub>4</sub>(ind)<sub>2</sub>] (KP1019) комплекси успешно прошли I фазу испитивања. KP1019 је стабилан Ru(III) комплекс који садржи два прстена индазола координована за централни метални јон преко атома азота. KP1019 је резистентнији на акватацију и хидролизу и ћелија га преузима брже него NAMI-A, Овај комплекс показује изузетну активност према примарним колоректалним туморима који су резистентни на цисплатину, међутим не показује изражену антиметастатску активност. За разлику од NAMI-A, поседује директну цитотоксичност индукујући апоптозу код великог броја туморских ћелијских линија, као и код бројних туморских модела (нарочито колоректалног карцинома резистентног на примену цисплатине), укључујући примарни тумор. KP1019 интерагује са молекулом ДНК на сличан начин као цисплатина, али у мањем интензитету. Код туморских ћелијских линија изложених KP1019, уочена је повећана продукција реактивних кисеоничних врста (од енгл.- *Reactive oxygen species* - ROS), што може да допринесе оштећењу молекула ДНК.

## 2.7. Методе истраживања

### 2.7.1. Врста студије

Експериментална студија на материјалу анималног и хуманог порекла *in vitro* и испитивање *in vivo* на експерименталним животињама.

### 2.7.2. Популација која се истражује

Као експерименталне животиње користиће се мишеви соја BALB/c мушког пола, старости од 6 до 8 недеља.

Све експерименталне процедуре ће се радити у складу са прописаним актима (*EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes 86/609/EEC*) и принципима етичности.

Испитиваће се цитотоксичка активност Ru(II) комплекса ([Ru(Cl-tpy)(en)Cl][Cl] и [Ru(Cl-tpy)(dach)Cl][Cl]) синтетисаних на Институту за хемију, Природно математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу. Као контролна супстанца користи ће се оксалиплатина.

За испитивање цитотоксичног потенцијала Ru(II) комплекса *in vitro*, користиће се следеће ћелијске линије: СТ26 су адхерентне ћелије карцинома колона изоловане из BALB/c мишева; SW480 и НСТ 116 су адхерентне епителне ћелије хуманог колоректалног аденокарцинома и мишје мезенхималне матичне ћелије изоловане из костне сржи. Све побројане ћелијске линије се стандардно гаје у инкубатору са стандардним условима (температура 37°C и процентуални удео угљен-диоксида, CO<sub>2</sub>, у ваздуху 5%) у DMEM (Dulbecco's Modified Eagles Medium) медијум са 2 mM L-глутамин, 100 IU/ml пеницилина и 100 µg/ml стрептомицина. Када ћелије постану субконфлуентне пресејавају се у нове флашкове у односу 1:3. Све ћелијске линије ће се користити за све експерименте у трећој пасажи.

Цитотоксична активност Ru(II) комплекса биће испитана у Центру за молекулску медицину и испитивање матичних ћелија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Експериментални протокол је предат Етичком одбору за добробит експерименталних животиња Факултета Медицинских Наука Универзитета у Крагујевцу.

### 2.7.3. Узорковање

Истраживање ће обухватати серију експеримената на материјалу анималног порекла *in vitro* и *in vivo* и на материјалу хуманог порекла *in vitro*.

У оквиру серије експеримената на материјалу анималног и хуманог порекла *in vitro* постојаће четири групе за сваку од испитиваних туморских ћелијских линија (СТ26, SW480 и НСТ116) и мишјих мезенхималних матичних ћелија изолованих из костне сржи:

- Прва група – наведене ћелијске линије у хранљивом медијуму (свака појединачно);
- Друга група - инкубација наведених ћелијских линија са оксалиплатином;
- Трећа група - инкубација наведених ћелијских линија са [Ru(Cl-tpy)(en)Cl][Cl];
- Четврта група - инкубација наведених ћелијских линија са [Ru(Cl-tpy)(dach)Cl][Cl].

Телијске линије карцинома колона ће се инкубирати са оксалиплатином и испитиваним Ru(II) комплексима у трајању од 24 и 48 сата, при чему ће се испитивани комплекси примењивати у растући концентрацијама од 0-300  $\mu\text{mol/l}$ . Телијске линије ће се култивисати у инкубатору термостатираном на 37°C и гасираном смешом 95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>.

Хетеротопски експериментални модел карцинома колона ће се индуковати субкутаном применом (у леву дорзолумбалну регију) 1x10<sup>6</sup> CT26 ћелија, сингених за BALB/c мишеве ресуспендованих у 200 $\mu\text{l}$  DMEM медијума. Раст палпабилног примарног тумора пратиће се свакодневно уз истовремено морфометријско одређивање његовог волумена. Волумен тумора ће се израчунавати по формули  $V(\text{mm}^3) = L$  (највећи промер)  $\times W^2$  (најмањи промер<sup>2</sup>) / 2.

Са третирањем експерименталних животиња испитиваним комплексима почеће се шести дан од инокулације CT26 ћелија.

Пратиће се преживљавање по групама, а антитуморски ефекти ће се одредити поређењем величине тумора у третираним и животињама које су уместо комплекса примале физиолошки раствор.

У циљу испитивања ефеката комплекса на развој и величину тумора и метастаза, 21. дан од почетка експеримента (од инокулације CT26 ћелија), мишеви ће се жртвовати цервикалном дислокацијом, након чега ће им се узети крв из абдоминалне аорте и изоловаће се тумор, јетра, плућа и бубрег. Направиће се парафински препарати од ткива јетре, плућа и бубрега обојити еозин-хематоксилинским бојењем (стандардно патохистолошко бојење). Микроскопирањем ће се одредити број и величина метастатских колонија по мишу у плућима и јетри.

Истраживање ће бити подељено у 8 експерименталних група, у свакој по 12 животиња, укупно 96 животиња. Експерименталне групе ће примати интраперитонеално појединачну дозу од 5 mg/kg испитиваних комплекса растворених у физиолошком раствору свака 3 дана, у току 12 дана, док ће контролна група свака 3 дана примати интраперитонеално 200 $\mu\text{l}$  физиолошког раствора 12 дана.

- 1) контролна група (здрави мишеви - апликација 0,9% NaCl 200 $\mu\text{l}$ ) (n=12);
- 2) здрави мишеви – апликација оксалиплатине (5 mg/kg) (n=12);
- 3) здрави мишеви - апликација [Ru(Cl-tpy)(en)Cl][Cl] (5 mg/kg) (n=12);

- 4) здрави мишеви - апликација  $[\text{Ru}(\text{Cl-tpy})(\text{dach})\text{Cl}][\text{Cl}]$  (5 mg/kg) (n=12);
- 5) мишеви са тумором - апликација 0,9% NaCl 200 $\mu$ l (n=12);
- 6) мишеви са тумором - апликација оксалиплатине (5 mg/kg) (n=12);
- 7) мишеви са тумором - апликација  $[\text{Ru}(\text{Cl-tpy})(\text{en})\text{Cl}][\text{Cl}]$  (5 mg/kg) (n=12);
- 8) мишеви са тумором - апликација  $[\text{Ru}(\text{Cl-tpy})(\text{dach})\text{Cl}][\text{Cl}]$  (5 mg/kg) (n=12).

#### 2.7.4. Варијабле

За испитивање цитотоксичних ефеката Ru(II) комплекса користиће се МТТ и LDH тест као и Annexin V/PI тест за детекцију апоптозе.

МТТ тестом ће се одређивати способност живих ћелија да конвертују тетразолијум со МТТ (3-(4,5-диметил(тиазол-2-ил)-3,5-дифенил-тетразолијум-бромид, кристал жуте боје, растворљив у води у нерастворни формазански преципитат, љубичасте боје, у току инубације у трајању од 4 сата у микротитар плочама са 96 отвора. Ефекат испитиване супстанце се одређује поређењем интензитета боје који дају ћелије излагане само медијуму и интензитета који дају ћелије излагане испитиваној супстанци. Продуковани формазан се раствара у диметил сулфоксиду и интензитет боје се одређује спектрофотометријски на таласној дужини од 570 nm.

LDH (енгл. *Lactate dehydrogenase* – лактат дехидрогеназа) је стабилни ензим присутан у цитоплазми ћелија који се убрзо по оштећењу ћелијске мембране отпушта у медијум у којем се ћелије гаје. За испитивање оштећења ћелија користиће се *Cytotoxicity Detection Kit* (LDH). Кит садржи мешавину супстрата која се додаје у супернатанте испитиваних ћелија и активност LDH се одређује куплованом ензимском реакцијом којом се јодонитротетразолијум (INT) редукује до формазана, наранџасто-црвене боје, растворљивог у води. Активност LDH ензима у супернатантима третираних ћелија расте са порастом броја мртвих или ћелија са оштећеном мембраном. Пораст LDH активности директно корелира са количином створеног формазана па је интензитет боје директно пропорционалан броју мртвих ћелија. Интензитет боје се одређује спектрофотометријски на таласној дужини од 450 до 500 nm.

Апоптозу карактерише транслокација фосфатидил серина са унутрашње на спољашњу страну ћелијске мембране. Анализа проточном цитометријом третираних ћелија обојених Annexin V- FITC и пропидијум јодидом (PI): Annexin V-FITC је



флуоресцентна проба која се везује за фосфатидили серин, изложен на ћелијској мембрани. Пропидијум јодид (PI) се везује за ДНК присутну у ћелији само уколико је интегритет ћелијске мембране нарушен. Сматра се да су *Annexin V* (-); PI (-) ћелије живе, *Annexin V* (+); PI (-) ћелије су у раним фазама апоптозе и *Annexin V* (+); PI (+) су у касним фазама апоптозе.

Циљне ћелије ће се анализирати коришћењем проточног цитометра након бојења пропидијум јодидом (30 µg/ml) у присуству 0,5 mg/ml RNase A у трајању од 30 минута у мраку на собној температуре, за мерење ефеката примењених комплекса на дистрибуцију ДНК и анализу ћелијског циклуса.

Из серума експерименталних животиња ће се одредити ниво јетриних ензима AST и ALT који могу указати на евентуалну хепатотоксичност и вредности креатинина и урее које могу указати на евентуалну нефротоксичност. Изоловаће се јетра и десни бубрег за хистолошку анализу за процену евентуалних оштећења насталих дејством комплекса.

Током трајања експеримента, животињама ће се три пута недељно мерити телесна маса због бележења евентуалних промена.

#### **2.7.5. Снага студије и величина узорка**

Прорачун укупног узорка је заснован на претходно публикованим резултатима на основу података о величини примарног колоректалног тумора мишева у студији сличног дизајна.

Студијски узорак је израчунат узимајући алфа грешку ( $\alpha$ ) од 0,05 и снагу студије од 0,8 (бета грешка 0,2) за Студентов *t* тест (два независна узорка), успоређујући групе између себе (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 12 за сваку од група.

#### **2.7.6. Статистичка обрада података**

Статистичка обрада података ће се радити у статистичком пакету *SPSS 20.0 for Windows*.

1. За опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, користе се: фреквенција, проценти, узорачка средња вредност, узорачка медијана, узорачка стандардна девијација, ранг и 95% интервали поверења.
2. За испитивање нормалности расподеле користе се тестови *Kolmogorov Smirnov* и *Shapir Wilk*, и графици: хистограм и *normal QQ plot*.
3. За тестирање разлика између параметара, у зависности од њихове природе, користе се Студентов т-тест, ANOVA тест, *Mann-Whitney* тест, Фишеров тест апсолутне вероватноће, једнофакторска или двофакторска анализа варијансе. Приликом тестирања разлика између параметара, у случају постојања више подгрупа, користе се *Bonferroni* тест.

Разлика се сматрана значајном када је  $p$  вредност мања од 0,05.

## 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Испитивањем Ru(II) комплекса утврдиће се њихов цитотоксички потенцијал на ћелије карцинома колоне миша *in vitro* и *in vivo* и потенцијалан токсични ефекат на јетру и бубреге миша. Цитотоксични и токсични ефекти Ru(II) комплекса поредиће се у односу са оксалиплатином. Анализе хистолошких препарата јетре и бубрега послужиће за боље разумевање механизма токсичности. Резултати истраживања допринеће бољем дизајну експерименталног модела за испитивање Ru(II) комплекса у погледу цитотоксичности и потенцијалних токсичних ефеката као и смернице у погледу синтезе нових Ru(II) комплекса, потенцијалним металофармацеутицима за лечење карцинома.

## 2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Циљ овог истраживања је да испита и упореди антитуморске ефекте оксалиплатине, као референтне супстанце, и комплекса Ru(II), ако и да упореди њихове нежељене ефекте. Имајући у виду преваленцију малигних обољења, учесталост коришћења цисплатине и број потенцијалних нежељених ефеката њене примене, јасан је значај истраживања која стреме ка развоју нових антитуморских лекова са израженијим антитуморским потенцијалом а са мање нежељених ефеката на остала, здрава ткива.

### 3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже проф. др Слободан Новокмет, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска биотехнологија.

Проф. др Слободан Новокмет 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 ментора

Радови проф. др Слободана Новокмета који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Misić MM, Jakovljević VL, Bugarcic ZD, Zivkovic VI, Srejskić IM, Barudzić NS, Djurić DM, **Novokmet SS**. Platinum Complexes-Induced Cardiotoxicity of Isolated, Perfused Rat Heart: Comparison of Pt(II) and Pt(IV) Analogues Versus Cisplatin. *Cardiovasc Toxicol*. 2015; 15(3):261-8.
2. Perić T, Jakovljević VLj, Zivkovic V, Krkeljić J, Petrović ZD, Simijonović D, **Novokmet S**, Djurić DM, Janković SM. Toxic effects of palladium compounds on the isolated rat heart. *Med Chem*. 2012; 8(1):9-13.
3. **Novokmet S**, Jakovljević VLj, Janković S, Davidović G, Anđelković N, Milanović Z, Djurić DM. Human platelets perfusion through isolated guinea-pig heart: the effects on coronary flow and oxidative stress markers. *Gen Physiol Biophys*. 2009; 28:98-104.
4. **Novokmet S**, Heinemann FW, Zahl A, Alsfasser R. Aromatic interactions in unusual backbone nitrogen-coordinated zinc peptide complexes: a crystallographic and spectroscopic study. *Inorg Chem*. 2005; 44(13):4796-805.
5. **Novokmet S**, Alam MS, Dremov V, Heinemann FW, Müller P, Alsfasser R. The deposition of metalloprotein-based coordination polymers on graphite substrates: effects of side-chain functional groups and local surface structure. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2005; 44(5):803-6.

#### 4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Матичне ћелије у биомедицинским наукама

## 5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Миодраг Стојковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Генетика*, председник;
2. **Проф. др Тибор Сабо**, редовни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Опита и неорганска хемија*, члан;
3. **Проф. др Марија Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;

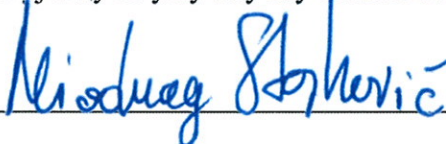
## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

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

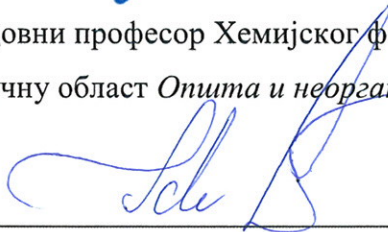
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата *mr ph* Маје Савић, под називом “Антитуморски ефекти комплекса Рутенијума II у експерименталним моделима колоректалног карцинома *in vitro* и *in vivo*“ и одобри њену израду.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

**Проф. др Миодраг Стојковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Генетика*, председник;



**Проф. др Тибор Сабо**, редовни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Општа и неорганска хемија*, члан;



**Проф. др Марија Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;



У Крагујевцу, 14.07.2017. године