

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-5586/3-1, од 03. 06. 2015. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме *докторске дисертације* кандидата *mr ph* Марине Ж. Мијајловић, под називом:

„Синтеза, карактеризација и потенцијална биолошка активност комплекса паладијума(II) и платине(IV) 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 приложени документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу следећи

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат *mr ph* Марина Ж. Мијајловић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета Медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Mr ph Марина Ж. Мијајловић је рођена 09.03.1987. године у Крагујевцу, где је завршила основну и средњу школу.

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

Докторске академске студије уписала 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 комплекса паладијума(II) и платине(IV) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине”

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

Хипотеза: S-алкил деривати тиосалицилне киселине (алкил = бензил-(L1), метил-(L2), етил-(L3), пропил-(L4) и бутил-(L5)) и одговарајући паладијум(II) и платина(IV) комплекси окарактерисани на основу резултата елементалне микроанализе, инфрацрвене и ^1H и ^{13}C нуклеарно-магнетно-резонанционе спектроскопије и рендгенском структурном анализом, а такође показују 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:

Mijajlović MŽ, Nikolić MV, Jevtić VV, Ratković ZR, Simović Marković B, Volarević V, Arsenijević NN, Novaković SB, Bogdanović GA, Trifunović SR, Radić GP. Cytotoxicity of palladium(II) complexes with alkyl derivatives of thiosalicylic acids. Crystal structure of the bis(S-butyl-thiosalicylate)palladium(II) complex, $[\text{Pd}(\text{S-bu-thiosal})_2]$. Polyhedron 2015; 90: 34-40. (M22) 5 бодова

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Хемијска, фармацеутска и клиничка испитивања биолошки активних комплекса су дала значајан допринос у проналажењу антитуморских агенаса као што су цисплатина и карбоплатина. Антитуморска активност комплекса тј. успех лека зависи од коришћеног лиганда за координовање јер лиганд утиче на реактивност и липофилност, као и стабилизовање одређених оксидационих стања метала или могућност супституције. Тиосалицилна киселина и њени деривати су веома корисни при лечењу разних специфичних запаљенских и алергијских процеса као и за инхибицију раста туморских ћелија.

Шездесетих година двадесетог века је откривено инхибиторно дејство комплекса платине(II) на деобу бактерије *E. coli*. У тежњи да се синтетише једињење са већом антитуморском активношћу и мањим нежељеним последицама по организам вршена су испитивања комплекса платине(IV). Комплекси платине(IV) са карбамато лигандима су показали добру цитотоксичну активност на ћелије рака плућа А549, док комплекси платине(IV) са лигандима edda типа у неким случајевима показују чак бољу активност од цисплатине.

Синтетисан је и окарактерисан велики број комплексних једињења паладијума(II) са лигандима који садрже азот и кисеоник као донорске атоме. Guerra и сарадници су приказали синтезу три комплекса паладијума(II) са антибиотицима из групе тетрациклина и испитивали њихов утицај на тетрациклин осетљиве и резистентне бактеријске сојеве. Синтетисани су и испитани комплекси паладијума(II) опште формуле $[\text{PdCl}_2(\text{R}_2\text{-S,S-eddp})]$ при чему су показали значајну активност на гљивама *Aspergillus sp.* Паладијум(II) је

координован и са дериватима амина при чему су добијени комплекси показали значајну цитотоксичност.

Стога су настављена истраживања у правцу синтезе нових комплекса паладијума(II) и платине(IV), у тежњи да се синтетише једињење са већом биолошком активношћу и мањим нежељеним дејствима.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Истраживања обухваћена овим предлогом теме *докторске дисертације* прате токове савремене хемије у области синтезе, карактеризације и испитивања потенцијалне биолошке активности једињења и њихове примене. Овим истраживањем расте могућност да се открије ново комплексно једињење паладијума(II) и платине(IV), које ће имати потенцијалну примену у медицини.

Циљ и хипотезе студије

У оквиру ове *докторске дисертације* предвиђени су следећи циљеви:

- Синтетисати S-алкил деривате тиосалицилне киселине (алкил = бензил-(L1), метил-(L2), етил- (L3), пропил-(L4) и бутил-(L5));
- Синтетисати одговарајуће комплексе паладијума(II) и платине(IV) са наведеним S-алкил дериватима тиосалицилне киселине;
- Састав добијених једињења утврдити на основу резултата елементарне микоранализе;
- Структуру награђених једињења претпоставити на основу њихових инфрацрвених и нуклеарно-магнетно-резонанционих спектра;
- Структуру награђених једињења потврдити на основу резултата рендгенске структурне анализе где год је то могуће;
- Испитати потенцијалну биолошку активност (антимикробну и антитуморску) S-алкил деривата тиосалицилне киселине и одговарајућих комплекса паладијума(II) и платине(IV).

Основна хипотеза би била да S-алкил деривати тиосалицилне киселине (алкил = бензил-(L1), метил-(L2), етил-(L3), пропил-(L4) и бутил-(L5)) и одговарајући паладијум(II) и платина(IV) комплекси окарактерисани елементарном микроанализом, инфрацрвеном и ^1H и ^{13}C нуклеарно-магнетно-резонанционом спектроскопијом и рендгенском структурном анализом показују одређену биолошку активност.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Антитуморска активност комплекса тј. успех лека зависи од коришћеног лиганда за координовање јер лиганд утиче на реактивност и липофилност, као и стабилизовање одређених оксидационих стања метала или могућност супституције. Тиосалицилна киселина и њени деривати су веома корисни при лечењу разних специфичних запаљенских и алергијских процеса као и за инхибицију раста туморских ћелија. До сада је једина примена комплекса паладијума у медицини у лечењу брзорастућег канцера простате и то користећи радиоактивни изотоп ^{103}Pd . Стога су настављена истраживања у правцу синтезе

нових комплекса паладијума(II) и платине(IV), у тежњи да се синтетише једињење са већом антитуморском активношћу и мањим нежељеним дејствима.

2.7. Методе истраживања

Синтезе лиганата и комплекса

Све синтезе лиганата и комплекса ће бити урађене у лабораторији за Фармацију, Факултета медицинских наука у Крагујевцу.

S-алкил деривати тиосалицилне киселине (алкил = бензил-(L1), метил-(L2), етил-(L3), пропил-(L4) и бутил-(L5)) се могу синтетисати на основу претходно описаног поступка чију шему добијања можемо срести у раду Смита (Smith) и сарадника док се комплекси паладијума(II) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине могу синтетисати на основу претходно описаног поступка који се може наћи у раду Радић и сарадници. Комплекси платине(IV) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине се могу синтетисати тако што се раствору добијеном растварањем (0,2 mmol) калијум-хексахлоридоплатината(IV) у 10 mL дестиловане воде лагано додаје (0,6 mmol) S-алкил деривата тиосалицилне киселине. Реакциона смеша се загрева на воденом купатилу уз мешање 3 сата. Током овог периода у малим порцијама додаје се раствор LiOH (0,6 mmol у 10 mL дестиловане воде). Настали талог комплекса одвоји се цеђењем, испере дестилованом водом и суши на ваздуху. Кристали погодни за рендгенску структурну анализу биће добијени кристализацијом из система DMSO-вода.

Елементална микроанализа

Елементалне микроанализе (C, H, S) ће бити урађене на апарату Vario III C, H, N, S Elemental Analyzer у CHS моду на Хемијском факултету Универзитета у Београду.

Инфрацрвена спектроскопија

Инфрацрвени спектри синтетисаних лиганата и одговарајућих паладијум(II) и платина(IV) комплекса биће снимљени помоћу спектрофотометра Perkin Elmer FTIR 31725X на Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу (методом KBr пилуле).

^1H и ^{13}C нуклеарно-магнетно-резонанциона спектроскопија

Снимање нуклеарно-магнетно-резонанционих спектра синтетисаних једињења извршиће се помоћу спектрофотометра Varian Gemini-200 NMR користећи D₂O (за синтетисане лиганде) и CDCl₃ и DMSO-*d*₆ (за одговарајућа једињења) као раствараче. Хемијска померања ће бити дата у односу на триметилсилан (TMS), употребом DDS као инертног стандарда.

Рендгентска структурна анализа

Рендгенска структурна анализа биће извршена у Лабораторији за теоријску физику и физику кондензоване материје института Винча као и на Институту за физику Универзитета у Новом Саду. Кристална и структурна анализа биће одређена анализом X-зрака. Кристали погодни за рендгенску структурну анализу биће добијени у лабораторији за Фармацију, Факултета медицинских наука у Крагујевцу спором кристализацијом из система DMSO-вода.

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 комплекса ће се испитати *in vitro* на туморским ћелијама карцинома колона (CaCo-2, НСТ-116) и карцинома плућа (A549) МТТ (Thiazolyl Blue Tetrazolium Blue) тестом.

In vitro антимиџробни тест

Новосинтетисаним комплексима платине(IV) биће испитана потенцијална антимиџробна активност у Лабораторији за микробиологију на Институту за биологију и екологију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу коришћењем микродилуционе методе и одређивањем минималне инхибиторне и минималне микробицидне концентрације. Доксциџлин и флуконазол ће бити коришћени као позитивна контрола. Такође пратиће се и утицај растварача етанола и диметилсулфоксида (10%) на раст микроорганизама.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће синтетисана једињења бити окарактерисана на основу резултата елементалне микроанализе, инфрацрвене и ¹H и ¹³C нуклеарно-магнетно-резонанционе 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 комплекси паладијума(II) и платине(IV) показати значајну биолошку активност.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Чињеница је да се многа комплексна једињења сама или у комбинацији са другим једињењима већ дужи низ година користе у медицини за лечење различитих обољења. Откриће антитуморске активности цисплатине условило је повећано интересовање за синтезу и карактеризацију нових комплекса, али и за испитивање њихове биолошке активности. На основу тога расте реална могућност да се открије ново једињење које ће имати ширу примену у медицини. Стога ће истраживања у оквиру овог рада бити усмерена ка синтези комплекса паладијума(II) и платине(IV) са S-алкил-дериватима тиосалицилне киселине (алкил = бензил-(L1), метил-(L2), етил-(L3), пропил-(L4) и бутил-(L5)) и испитивању потенцијалне биолошке активности добијених једињења. Поред синтезе лиганада и комплекса, састав добијених једињења биће утврђен на основу резултата елементалне микроанализе. Структуре лиганада и одговарајућих комплекса биће претпостављене на основу њихових инфрацрвених и нуклеарно-магнетно-резонанционих спектра, а где год је могуће структура ће бити потврђена на основу резултата рендгенске структурне анализе. Испитивања потенцијалне цитотоксичности S-алкил деривата тиосалицилне киселине и одговарајућих комплекса ће бити урађена применом МТТ теста, док ће потенцијал антимиџробне активности новосинтетисаних једињења бити утврђен коришћењем микродилуционе методе.

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* Марине Мијајловић 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 синтезу и карактеризацију нових комплексних једињења паладијума(II) и платине(IV) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселина и покаже њихову потенцијалну биолошку активност.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза *mg ph* Марине Ж. Мијајловић 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* Марине Ж. Мијајловић под називом „Синтеза, карактеризација и потенцијална биолошка активност комплекса паладијума(II) и платине(IV) 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 неорганска хемија, члан;

доц. др Верица В. Јевтић, доцент Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Неорганска 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.