

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРЕДЛОЖБЕНО: 20.11.18			
Срп. јед.	Број	ПД	Вредност
05	137-11/2	2	

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-774/31 од 10.10.2018. године именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Ненада В. Марковића под називом:

„Цитотоксичност новосинтетисаних динуклеарних комплекса платине(II) на ћелије карцинома дојке *in vitro*“

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

1. **Проф. др Марија Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, председник;
2. **Проф. др Наташа Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Медицинска и клиничка биохемија*, члан;
3. **Доц. др Марија Живковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Органска хемија*, члан

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

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат др Ненад В. Марковић 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

Др Ненад В. Марковић је рођен 22.07.1984. у Крагујевцу. Основну и средњу медицинску школу је завршио као носилац дипломе Вук Караџић. Дипломирао је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу 2010. године са просечном оценом 8,71. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу је уписао школске 2011/2012. на смеру Клиничка и експериментална хирургија. Положио све програмом предвиђене испите на прве две године докторских академских студија, као и усмени докторски испит оценом 8 (осам). Ангажован као сарадник у настави на Катедри за Анатомију Факултета медицинских наука,

Универзитета у Крагујевцу од 2012-2014 године. Ангажован као фацитатор у настави на предмету Хирургија Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу 2016. године, а затим од 2017. године и даље у звању истраживач-приправник на Катедри за хирургију. Специјализант абдоминалне хирургије. Говори течно енглески језик и има висок ниво знања рада на рачунару.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза дисертације

Наслов: Цитотоксичност новосинтетисаних динуклеарних комплекса платине(II) на ћелије карцинома дојке *in vitro*

Предмет: Синтеза и карактеризација динуклеарних комплекса платине(II) и утврђивање њиховог потенцијалног антитуморског ефекта *in vitro* на ћелије 4T1 карцинома дојке миша и MDA-MB-231 ћелије хуманог карцинома дојке.

Хипотеза: Новосинтетисани динуклеарни комплекси платине(II), у поређењу са цисплатином, као и оксалиплатином као леком који се користи за лечење тумора дојке, показују израженији антитуморски ефекат *in vitro* на 4T1 и MDA-MB-231 ћелије.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат др Ненад В. Марковић је публикувао 1 рад у целини у часопису категорије M51, који се објављује на једном од водећих светских језика, у коме је први аутор, чиме је стекао услов за пријаву докторске дисертације:

1. **Marković N, Luković A, Arsenijević N, Ninković S, Ljujić B.** The role of tumor microenvironment and impact of cancer stem cells on breast cancer progression and growth. Ser J Exp Clin Res. DOI: 10.2478/sjecr-2018-0018. **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Ризик оболевања од карцинома дојке у току живота износи око 12,4%, што значи да једна од осам жена оболи од ове болести. Глобално, учесталост карцинома дојке је око 25% у односу на друга дијагностикована малигна обољења (до 28% у најразвијенијим земљама) уз стопу морталитета од 14-15%. У Србији, 20,2% оболелих и 18,2% умрлих жена због малигнух тумора има дијагнозу карцинома дојке.

Међу првима од рутински примењиваних деривата платине, цисплатина (*cis*-диаминдихлоридоплатина(II)) било у моно- или комбинованој терапији са другим агенсима, већ три деценије фигурира у онколошкој терапији карцинома дојке. Међутим, као и сваки лек и цисплатина има своје недостатке и ограничења, а то је њено токсично дејство, ограничена растворљивост и појава резистенције након дуже примене. Да би се превазишли недостаци цисплатине, а посебно токсичност, синтетисан је велики број комплекса платине(II) као што су карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, лобаплатина и хептаплатина. Још већи помак је направљен синтезом комплекса који садрже два или више јона платине повезаних мостним лигандима, тзв. полинуклеарни комплекси платине. Ови последњи чине трећу генерацију деривата платине и на њих

туморске ћелије показују мању резистенцију. Њихов катјонски облик их чини хидросолубилнијим у односу на неутралне комплексе што њихову способност за интеракције са протеинима ћелије чини израженијом.

Биолошки ефекат цисплатине се испољава везивањем за ДНК и протеине инхибирајући транскрипцију и ДНК репликацију што резултира апоптозом и/или некрозом ћелија па је сврстана у терапијску шему различитих тумора. Побољшањем растворољивости у води цисплатине синтетисана је оксалиплатина (*cis-L*-диаминциклохексан) оксалатоплатина(II) што јој омогућава да своје дејство остварује интензивнијим интеракцијама са РНК и протеинима. Савремене смернице као стандардни приступ у лечењу узнапредовалог, метастатског и троструко негативног карцинома дојке (*triple negative*) наводе комбинацију оксалиплатине и гемцитабина. Иако је клиничка примена оксалиплатине повећала петогодишње преживљавање оболелих од узнапредовалог карцинома дојке на 35 до 50% као и да смањује појаву метастаза код 20 до 30% лечених (12), и даље у 40% случајева долази до развоја резистенције на терапију.

2.5. Значај и циљ истраживања

Карцином дојке је значајан медицинско-социјални проблем и свако ново откриће у циљу унапређења метода лечења, је од велике важности. Антитуморска активност деривата платине доказана ранијим истраживањима увела је цисплатину али и карбоплатину и оксалплатину у свакодневну праксу. Иако чине више од 50% клинички примењених агенаса, токсични ефекти, слаба растворољивост али и резистенција тумора на ове агенсе, ограничавају њихову употребу. Стога су синтетисани динуклеарни комплекси платине(II) са намером проналажења нових једињења која би имала боља фармаколошка својства.

У циљу проналажења комплекса са бољим фармаколошким својствима циљ је синтетисати одговарајуће платина(II) комплексе, $[\{Pt(en)Cl\}_2(\mu-1,7-phen)](ClO_4)_2$ и $[\{Pt(en)Cl\}_2(\mu-4,7-phen)](ClO_4)_2$, где је 1,7-phen мостни лиганд 1,7-фенантролин, односно 4,7-phen је 4,7-фенантролин. Основни циљ овог истраживања је утврдити потенцијални анитуморски ефекат новосинтетисаних динуклеарних комплекса платине(II) *in vitro* користећи ћелијску линију 4T1 карцинома дојке миша и ћелијску линију хуманог карцинома дојке MDA-MB-231.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Публикације бројних истраживања усмеравају интересовање на синтезу једињења са комплексима јона метала а све у циљу проналажења нових потенцијално цитотоксичних комплекса са бољим фармаколошким ефектом. Динуклеарни комплекси платине(II) типа $[\{Pt(en)Cl\}_2(\mu-1,7-phen)](ClO_4)_2$ и $[\{Pt(en)Cl\}_2(\mu-4,7-phen)](ClO_4)_2$, где је 1,7-phen мостни лиганд 1,7-фенантролин, односно 4,7-phen је 4,7-фенантролин, који ће бити употребљени у овој тези, су растворни у води и по структури слични оксалиплатини која се користи за лечење оболелих од карцинома дојке, а нарочито агресивних облика ове болести. Очекује се да динуклеарни комплекси платине(II) покажу израженији цитотоксични ефекат на ћелије карцинома дојке *in vitro* у поређењу са цисплатином и оксалиплатином. Овим експерименталним радом указали би на нове динуклеарне комплексе платине(II) који би се могли користити у наредним истраживањима за проналажење потенцијалних анитуморских агенаса у терапији тумора дојке.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије: Експериментална студија на материјалу анималног и хуманог порекла *in vitro*.

2.7.2. Варијабле које се мере у студији

Синтеза полазног мононуклеарног [Pt(en)Cl₂] комплекса

Платина(II) комплекс [Pt(en)Cl₂] (где је en бидентатно координовани диамински лиганд - етилендиамин) биће синтетизован по модификованом поступку који је раније описан у литератури. Чистоћа и састав комплекса биће проверени помоћу резултата елементарне микроанализе, ¹H и ¹³C NMR спектроскопије.

У 10cm³ воде растворити 0,2076g (5,0·10⁻⁴ mola) K₂[PtCl₄] и додати еквимоларну количину диаминског лиганда - етилендиамина. Добијени раствор закиселити (pH = 3,0) додавањем раствора HCl концентрације 1,0mol/dm³. Реакциону смешу загревати на 80°C за време од 2 сата. Комплекс кристалише из мале запремине воденог раствора на собној температури. Издвојене кристале комплекса одвојити цеђењем, испрати са мало хладне воде, а затим етанолом и сушити на ваздуху. Чисти комплекс добиће се прекристализацијом из мале количине топле воде и хлађењем.

Синтеза динуклеарних [{Pt(en)Cl}₂(μ-1,7-phen)](ClO₄)₂ и [{Pt(en)Cl}₂(μ-4,7-phen)](ClO₄)₂ комплекса

Комплекс [{Pt(en)Cl}₂(μ-1,7-phen)](ClO₄)₂ и [{Pt(en)Cl}₂(μ-4,7-phen)](ClO₄)₂ (где је 1,7-phen мостни лиганд 1,7-фенантролин, односно 4,7-фенантролин) биће добијени полазећи од мононуклеарног комплекса [Pt(en)Cl₂] по модификованом поступку који је раније описан у литератури.

Мононуклеарни комплекс [Pt(en)(dmf)Cl]NO₃ (где је dmf диметилформаид), добиће се мешањем хлоридо-комплекса ([Pt(en)Cl₂]) са AgNO₃ у молском односу 1:0,98 у диметилформамиду као растварачу.

У 5 cm³ диметилформамида растворити 0,0553g (3,25·10⁻⁴ mola) AgNO₃. У овако добијени раствор додати суспензију [Pt(en)Cl₂] комплекса (3,32·10⁻⁴ mola) у 10cm³ диметилформамида. Реакциону смешу увити у алуминујумску фолију и оставити преко ноћи уз мешање на собној температури. Издвојени талог AgCl одвојити цеђењем, а бледо жути раствор [Pt(en)(dmf)Cl]⁺ комплекса у диметилформамиду користи се као полазна супстанца за синтезу одговарајућих динуклеарних [{Pt(en)Cl}₂(μ-1,7-phen)](ClO₄)₂ и [{Pt(en)Cl}₂(μ-4,7-phen)](ClO₄)₂ комплекса.

У раствор који садржи [Pt(en)(dmf)Cl]⁺ комплекс лагано укапавати раствор који је добијен растварањем 1,69·10⁻⁴ mola 1,7-фенантролина (1,7-phen), односно 4,7-фенантролина (4,7-phen) у 5cm³ диметилформамида. Реакциону смешу увити у алуминујумску фолију и оставити уз мешање на собној температури око 12h. На ротационом вакуум упаривачу испарити диметилформаид, а суви остатак испрати неколико пута етром. Након испаравања етра, суви остатак ће бити растворен у што мањој запремини 0,5mol/dm³ LiClO₄. Добијени раствор оставити у фрижидеру преко ноћи. Добијени [{Pt(en)Cl}₂(μ-1,7-phen)](ClO₄)₂ и [{Pt(en)Cl}₂(μ-4,7-phen)](ClO₄)₂ комплекси биће одвојени цеђењем, испрани метанолом, затим етром и сушени на ваздуху.

Елементална микроанализа

Елементална микроанализа за С, Н 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 (^1H и ^{13}C NMR) комплекса биће спроведено на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу помоћу Varian Gemini-2000 NMR спектрофотометра. За снимање ^1H и ^{13}C NMR спектра биће употребљени D_2O и $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ($\text{DMSO-}d_6$) као растварачи и TSP (натријум-3-(триметилсилил)-пропионат-2,2,3,3- d_4) као референтни стандард.

Ћелијске културе и комплекси

За испитивање *in vitro* ефеката динуклеарних комплекса платине(II) користиће се стандардно (37°C , 5% CO_2) култивисане (RPMI164 медијум са 2mM L-глутамин и 10% феталног говеђег серума) 4T1 (ATCC® CRL-2539™) ћелије, као и стандардно култивисане (DMEM медијум са 2mM L-глутамин и 10% феталног говеђег серума) MDA-MB-231 (ATCC® HTB-26™) ћелије. Контролна популација здравих ћелија биће MRC-5 фибробласти. Испитаће се антитуморска активност два различита динуклеарна комплекса платине(II), $\{[\text{Pt}(\text{en})\text{Cl}]_2(\mu\text{-}1,7\text{-phen})\}(\text{ClO}_4)_2$ и $\{[\text{Pt}(\text{en})\text{Cl}]_2(\mu\text{-}4,7\text{-phen})\}(\text{ClO}_4)_2$ (где је 1,7-phen мостни лиганд 1,7-фенантролин, односно 4,7-фенантролин), синтетисаних на Институту за хемију, Природно математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу. Као контролне супстанце користиће се цисплатина и оксалиплатина, произвођача Sigma Aldrich, Немачка.

Независне варијабле студије (узрок) представљаће примењени комплекси платине, а зависне варијабле (исход), представљаће измерене вредности параметара цитотоксичности и апоптозе туморских ћелија.

Тестови цитотоксичности и апоптозе

Одређиваће се вијабилност 4T1, MDA-MB-231 и MRC-5 ћелија 24, 48 и 72 часа након третмана различитим концентрацијама (0,1 μM , 0,3 μM , 1 μM , 3 μM , 10 μM , 30 μM и 100 μM) новосинтетисаних комплекса платине као и цисплатине и оксалиплатине у односу на нетретирание ћелије применом МТТ теста. Релативни однос некротичне и апоптотске смрти туморских ћелија изазване испитиваним комплексима испитаће се методом проточне цитометрије ћелија бојених Annexin-ом V и пропидијум-јодидом. Проточном

цитометријом и бојењем специфичним антителима за активни Вах, Bcl-2 и активну каспазу-3 ћемо одредити релативни однос проапоптоличног Вах и антиапоптоличног Bcl-2 протеина, односно проценат ћелија код којих је дошло до активације Вах-а и каспазе-3 у групи третираних у односу на нетретиране туморске ћелије. Овај део истраживања ће се спровести у лабораторијама Центра за молекулску медицину и испитивање матичних ћелија, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Анализа ћелијског циклуса

4T1 и MDA-MB-231 ћелије третиране комплексима, изложене дејству 0,5mg/ml RNA-зе А у трајању од 30 минута и потом обојене пропидијум-јодидом (30µg/ml) у мраку на собној температури ће се користити за анализу дистрибуције ДНК и анализу ћелијског циклуса.

2.7.3. Снага студије и величина узорка

Методолошка упутства у овој области препоручују одређивање криве доза-одговор испитиваног претпостављеног цитотоксичног агенса коришћењем сваке концентрације у бар трипликату. Број понављања је одређен на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 95%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0,05 за двосмерно тестирање хипотезе. На основу програма *G power* и коришћењем теста корелације (Correlation: point biserial model) добијен је узорак од бар 2 понављања трипликата (укупно 6 понављања сваке испитиване концентрације). Овај број је увећан дуплирањем (фактор сигурности) тако да је минимални број понављања трипликата утврђен на 4 (укупно 12 понављања сваке испитиване концентрације, односно 4 независна експеримента). Вредност коефицијента детерминације (ρ^2) је 0,2.

2.7.4. Статистичка обрада података

Добијени резултати ће бити представљени као средње вредности \pm стандардне грешке. Статистичка значајност ће се одређивати Студентовим t-тестом и ANOVA тестом за узорке који имају нормалну расподелу и *Mann-Whitney* и *Kruskal-Wallis* тестом за узорке који немају нормалну расподелу. Статистичка значајност ће бити претпостављена за $p=0,05$. За статистичку обраду добијених резултата користиће се програмски пакет SPSS верзија 20.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да динуклеарни комплекси платине(II) типа $[\{Pt(en)Cl\}_2(\mu-1,7-phen)](ClO_4)_2$ и $[\{Pt(en)Cl\}_2(\mu-4,7-phen)](ClO_4)_2$, где је 1,7-phen мостни лиганд 1,7-фенантролин, односно 4,7-phen је 4,7-фенантролин, покажу израженији цитотоксични ефекат на ћелије карцинома дојке *in vitro* у поређењу са цисплатином и оксалиплатином. Овим експерименталним радом указали би на нове динуклеарне комплексе платине(II) који би се могли користити у наредним истраживањима за проналажење потенцијалних антитуморских агенаса у терапији тумора дојке.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Антитуморска активност деривата платине доказана ранијим истраживањима увела је цисплатину али и карбоплатину и оксалплатину у свакодневну праксу. Са друге стране, токсични ефекти, слаба растворљивост али и резистенција тумора на ове агенсе, ограничавају њихову употребу. Први циљ је синтеза одговарајућих платина(II) комплекса, $[\{Pt(en)Cl\}_2(\mu-1,7-phen)](ClO_4)_2$ и $[\{Pt(en)Cl\}_2(\mu-4,7-phen)](ClO_4)_2$, где је 1,7-phen мостни лиганд 1,7-фенантролин, односно 4,7-phen је 4,7-фенантролин. Антитуморски ефекат синтетисаних комплекса *in vitro* ће се испитати МТТ тестом, анализом ћелија обојених Annexin-ом V и пропидијум јодидом, анализом молекула укључених у процес апоптозе (Вах, Bcl-2, каспаза-3) и анализом ћелијског циклуса. Сва истраживања ће бити спроведена у за то референтним установама и уз поштовање одговарајућих протокола.

3. Предлог ментора

За коменторе ове докторске дисертације предлажу се проф. др Срђан Нинковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија и доц. др Милан Зарић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија.

Проф. др Срђан Нинковић и доц. др Милан Зарић 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

Радови проф. др Срђана Нинковића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Cvetkovic D, Milosevic B, Cvetkovic A, **Ninkovic S**, Jovankic J, Jovanovic D, Markovic S. The concentration of matrix metalloproteinase 9 in the tumor and peritumoral tissue as prognostic marker in breast cancer patients. *Vojnosanit Pregl.* 2017. DOI: 10.2298/VSP170313118C
2. Popovic L, Tomasevic Z, Stamatovic Lj, Markovic I, Matovina-Brko G, Buta M, Golubovic A, Selakovic V, Trifunovic J, Mutrezani Z, Ivanovic N, Nedovic J, **Ninkovic S**, Filipovic S, Cvetanovic A, Djordjevic N, Karanikolic A, Ivkovic-Kapicel T, Vicko F. Serbian consensus of neoadjuvant therapy for breast cancer: NeOPULSE. *J BUON.* 2018; 23(2): 522-532.
3. Matovic M, Nikolic D, Filipovic N, Chen D, Jeremic M, Jankovic SM, **Ninkovic S**, Cvetkovic A, Vlajkovic M, Rankovic A. An innovative method for precise lymph node detection before surgical treatment in breast cancer. *Hell J Nucl Med.* 2017; 20(2): 141-145.
4. Zegarac M, Nikolic S, Gavrilovic D, Kolarevic D, Jevric M, Nikolic-Tomasevic Z, Kocic M, Djuricic I, Inic Z, Markovic I, Buta M, **Ninkovic S**, Dzodic R. Prognostic importance of steroid receptor status for disease free and overall survival after surgical resection of isolated liver metastasis in breast cancer patients. *J BUON.* 2017; 22(1): 192-199.
5. Radovic M, Milosevic M, **Ninkovic S**, Filipovic N, Peulic A. Parameter optimization of a computer-aided diagnosis system for detection of masses on digitized mammograms. *Technol Health Care.* 2015; 23(6): 757-774.

Радови доц. др Милана Зарића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Vukic M, Vukovic N, Obradovic A, Popovic S, **Zaric M**, Djurdjevic P, Markovic S, Baskic D. Naphthoquinone rich *Onosma visianii* Clem (Boraginaceae) root extracts induce apoptosis and cell cycle arrest in HCT-116 and MDA-MB-231 cancer cell lines. *Nat Prod Res.* 2017; 7: 1-5.
2. Stojković D, Jevtić V, Vuković N, Vukić M, Potočňák I, Zelen I, **Zarić M**, Mišić M, Baskić D, Kaluđerović G, Trifunović S. Crystal and molecular structure of a new palladium(II) complex with a coumarin-valine derivate. *J Struct Chem.* 2017; 58(3): 550-557.
3. Deljanin M, Nikolic M, Baskic D, Todorovic D, Djurdjevic P, **Zaric M**, Stankovic M, Todorovic M, Avramovic D, Popovic S. Chelidonium majus crude extract inhibits migration and induces cell cycle arrest and apoptosis in tumor cell lines. *J Ethnopharmacol.* 2016; 190: 362-371.
4. Joksimović N, Baskić D, Popović S, **Zarić M**, Kosanić M, Ranković B, Stanojković T, Novaković S, Davidović G, Bugarčić Z, Janković N. Synthesis, characterization, biological activity, DNA and BSA binding study: novel copper(II) complexes with 2-hydroxy-4-aryl-4-oxo-2-butenolate. *Dalton Trans.* 2016; 45(38): 15067-15077.
5. Stojković D, Jevtić V, Radić G, Todorović D, Petrović M, **Zarić M**, Nikolić I, Baskić D, Trifunović S. Stereospecific ligands and their complexes. XXII. Synthesis and antitumor activity of palladium(II) complexes with some esters of (S,S)-ethylenediamine-N,N'-di-(2,2'-di(4-hydroxy-benzyl))-acetic acid. *J Inorg Biochem.* 2015; 143: 111-116.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална хирургија.

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Марија Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, председник;
2. **Проф. др Наташа Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Медицинска и клиничка биохемија*, члан;
3. **Доц. др Марија Живковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Органска хемија*, члан;

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, др Ненад Марковић, 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.

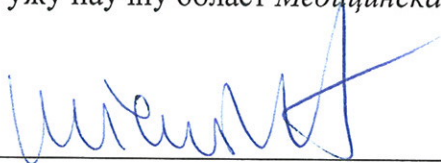
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Ненада Марковића, под називом „**Цитотоксичност новосинтетисаних динуклеарних комплекса платине(II) на ћелије карцинома дојке *in vitro***“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ


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



Проф. др Наташа Петронијевић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Медицинска и клиничка биохемија*, члан;



Доц. др Марија Живковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Органска хемија*, члан;



У Крагујевцу, 20.10.2018. године