

**ОБРАЗАЦ 6**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЛ. БРОЈ:	25. 07. 2024
Орг. јед.	Бос
75	7523

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ  
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ**

и

**ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ  
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 13.4.2024. године (број одлуке: IV-03-226/15) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Синтеза, карактеризација и потенцијални антитуморски ефекти 1,5-нафтиридинских динуклеарних комплекса паладијума(II)“, кандидата **Миладина Бошковића**, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за коју је именован ментор **Александар Арсенијевић**, ванредни професор и **Марија Живковић**, ванредни професор.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

**ИЗВЕШТАЈ****О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

<b>1. Подаци о докторској дисертацији</b>
1.1. Наслов докторске дисертације: Синтеза, карактеризација и потенцијални антитуморски ефекти 1,5-нафтиридинских динуклеарних комплекса паладијума(II)
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера): Докторска дисертација садржи неопходна поглавља: увод, циљеве и хипотезе, материјал и методе, резултате, дискусију и закључак. Написана је на 64 странице. Наведено је 85 референци. Дисертација садржи 16 слика и 7 табела.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера): Предмет ове докторске дисертације је истраживање потенцијалне антитуморске активности пет новосинтетисаних 1,5-нафтиридинских динуклеарних комплекса паладијума(II). Комплекси су окарактерисани методама елементалне микроанализе, ултраљубичасте и инфрацрвене спектрофотометрије и помоћу нуклеарно-магнетно-резонанционе спектроскопије. Испитана је њихова антитуморска активност <i>in vitro</i> МТТ методом и анализирана је експресија про- и анти- апоптотских молекула у третираним ћелијама методом проточне цитометрије.

#### 1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:

Радна хипотеза истраживања:

Новосинтетисани 1,5-нафтиридински динуклеарни комплекси паладијума(II), редукују вијабилност мишјих и хуманих туморских ћелија дозно зависно, индукују апоптозу/некрозу туморских ћелија и мењају експресију про- и анти- апоптотских молекула у туморским ћелијама.

#### 1.5. Анализа примењених метода истраживања:

Методолошки приступ истраживању је одговарајући и усаглашен са постављеним циљевима и хипотезама. Синтетисани су динуклеарни  $[\{Pd(L)Cl\}_2(\mu-1,5-nphe)](NO_3)_2$  комплекси (L - бидентантно кординовани диамински лиганди етилендиамин; 1,2-пропилендиамин; *trans*-1,2-диаминоциклохексан; 1,3-пропилендиамин; 1,3-пентандиамин, 1,5-nphe - мостни лиганд 1,5-нафтиридин) комплекси. Састав синтетисаних комплекса паладијума(II), као и њихова чистоћа, проверени су на основу резултата елементарне микроанализе, инфрацрвене (IR), ултраљубичасте (UV-Vis) и нуклеарно-магнетно-резонантне ( $^1H$  и  $^{13}C$  NMR) спектроскопије. За испитивање *in vitro* ефеката динуклеарних комплекса платине(II) коришћене су ћелијске линије мишјег карцинома колоне CT26, мишјег карцинома плућа LLC, мишјег меланома B16F10, карцинома дојке миша 4T1 и хумане ћелијске линије карцинома дојке MDA-MB468, колоректалног карцинома HCT116, карцинома плућа A549, а као контролне ћелије коришћене су мишје мезенхимске матичне ћелије. Испитивана је цитотоксичност комплекса МТТ тестом, проточном цитометријом анализиран је тип ћелијске смрти и експресија про- и анти- апоптотских молекула у третираним и нетретираним ћелијама. Као контролна супстанца коришћена је цисплатина.

#### 1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Основни циљ овог истраживања је био утврдити потенцијални анитуморски ефекат новосинтетисаних динуклеарних комплекса паладијума(II) *in vitro* коришћењем мишјих и хуманих ћелијских линија различитих тумора.

Одређени су и урађени следећи експериментални задаци:

1. Потврдити састав синтетисаних комплекса паладијума(II) на основу резултата елементарне микроанализе;
2. Потврдити структуру синтетисаних комплекса паладијума(II) на основу њихових инфрацрвених и нуклеарно-магнетно-резонанционих спектра;
3. Испитати потенцијални анитуморски ефекат новосинтетисаних 1,5-нафтиридинских динуклеарних комплекса паладијума(II) у *in vitro* условима на ћелијским линијама колоректаног карцинома миша (CT26), меланома миша (B16F10), карцинома дојке миша (4T1), карцинома плућа миша (LLC1) и на мезенхималним матичним ћелијама (mMSCs);
4. Испитати потенцијални анитуморски ефекат новосинтетисаних 1,5-нафтиридинских динуклеарних комплекса паладијума(II) у *in vitro* условима на ћелијским линијама хуманог колоректаног карцинома (HCT116), карцинома дојке (MDA-MB468) и карцинома плућа (A549);
5. Одредити релативни однос некротичне и апоптотске смрти туморских ћелија након излагања испитиваним комплексима;
6. Испитати потенцијални молекулски механизам проапоптотке активности 1,5-нафтиридинских динуклеарних комплекса паладијума(II).

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број<sup>1</sup>, категорија):

Синтетисано је пет динуклеарних  $[\{Pd(L)Cl\}^2(\mu-1,5-nphe)](NO_3)_2$  комплекса Pd<sub>1</sub>-Pd<sub>5</sub> (L је етиленедиамин, 1,2-пропиленедиамин, 1,2-диаминоциклохексан, 1,3-пропилен-диамин, 1,3-пентанедиамин, док је 1,5-nphe мостни лиганд 1,5-нафтиридин) и окарактерисани су помоћу елементалне микроанализе и различитим спектроскопским методама. Комплекси Pd<sub>1</sub>-Pd<sub>5</sub> имају формиран петочлани прстен са хелатним диаминским лигандима, док у комплексима Pd<sub>4</sub> и Pd<sub>5</sub> бидентатни лиганди након координације формирају шесточлани прстен. Мононуклеарне Pd(II) јединице  $[Pd(L)Cl]^+$  су квадратно-планиране геометрије, али се разликују у конформацији диаминских прстенова. У Pd<sub>1</sub>-Pd<sub>3</sub> диамински прстенови имају уобичајену конформацију увијања. Шесточлани хелатни прстен у комплексима Pd<sub>4</sub> и Pd<sub>5</sub> је у формацији столице, на основу раније добијених резултата рендгенско структурне анализе кристалног облика комплекса Pt(II) и Pd(II) са различитим диаминским лигандима.

Може се претпоставити да различите конформације три петочлана и два шесточлана прстена у комплексима Pd<sub>1</sub>-Pd<sub>5</sub> значајно утичу на антитуморску активност ових комплекса.

Цитотоксична активност комплекса тестирана је на неколико ћелијских линија мишијег и људског карцинома. Сви тестирани Pd(II) комплекси су смањили вијабилност ћелијских линија тумора. Највиши цитотоксични капацитет према СТ<sub>26</sub>, НТС<sub>116</sub>, А<sub>549</sub> и В<sub>16</sub>Ф<sub>10</sub> ћелијама показао је комплекс Pd<sub>5</sub>. Иако је антитуморска активност Pd(II) комплекса били неколико пута мања у поређењу са цисплатином, показали су већу селективност.

Могући механизам цитотоксичне активности Pd<sub>5</sub> комплекса је повећавање апоптозе.

Добијени резултати су показали потенцијал динуклеарних комплекса паладијума(II) у антитуморској терапији и захтевају даље проучавање.

Радови:

1. М. Вошковић, А. А. Франич, С. Рајковић, М. Јовановић, М. Јуришевић, Н. Гајовић, М. Јовановић, Н. Арсенијевић, И. Јовановић, М. Д. Живковић. Potential Antitumor Effect of Newly Synthesized Dinuclear 1,5-Naphthyridine-Bridging Palladium(II) Complexes. *ChemistrySelect* **2020**, 5, 10549.

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: palladium complexes, cytotoxicity, apoptosis, antitumor activity, colon cancer, breast, cancer, lung cancer, melanoma, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном,

Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Миладина Бошковића под називом „Синтеза, карактеризација и потенцијални антитуморски ефекти 1,5-

<sup>1</sup> Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

нафтиридинских динуклеарних комплекса паладијума(II)“ представља резултат оригиналног научног рада.

Анализом извештаја о провери ове докторске дисертације на плагијаризам се може рећи да није присутна било каква врста плагијаризма, тј, да је ова докторска дисертација у потпуности оригинално дело.

1.9. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Шири значај добијених резултата се огледа у проналажењу нових структура комплекса паладијума који би потенцијално испољили значајан антитуморски ефекат, бољи у поређењу са хемотерпеутицима који се стандардно користе, уз мању токсичност за здраве ћелије. Овим истраживањем се добија база за даље испитивање модификација добијених динуклеарних комплекса паладијума који би испољили бољу и селективнију антитуморску активност.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану ове докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актима Факултета медицинских наука и општим актима Универзитета у Крагујевцу.

## 2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Синтеза, карактеризација и потенцијални антитуморски ефекти 1,5-нафтиридинских динуклеарних комплекса паладијума(II)“, кандидата Миладина Бошковића, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

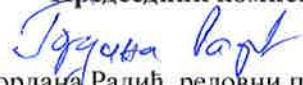
### Чланови комисије:

  
Марија Миловановић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу

Микробиологија и имунологија

### Председник комисије

  
Гордана Радић, редовни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу

Фармацеутска хемија

**Члан комисије**

*Д. Максимовић-Иванић*  
Данијела Максимовић-Иванић, научни саветник

Института за биолошка истраживања „Синиша  
Станковић“ Институт од националног значаја за  
Републику Србију, Универзитета у Београду

Онкологија и генетика

**Члан комисије**