

ОБРАЗАЦ 6

18. 11. 2026		ССТ	
05	1752		

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 15.1.2026. године (број одлуке: IV-03-5/18) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Испитивање цитотоксичности новосинтетисаних комплекса паладијума(II) са Шифовим базама изведеним од салицил-алдехида на ћелије карцинома простате *in vitro*”, кандидата Дамњана Н. Пантића, студента докторских академских студија за медицинске науке, за коју је именован ментор Петар П. Чановић, 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:
Испитивање цитотоксичности новосинтетисаних комплекса паладијума(II) са Шифовим базама изведеним од салицил-алдехида на ћелије карцинома простате <i>in vitro</i>
1.2.Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са знаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација обухвата 101 страну, 7 поглавља, 6 слика, 13 графикона и 3 табеле. У Уводу су објашњени тренутни недостаци терапије карцинома простате, као и преглед и механизам деловања цитостатика који се користе у терапији. Циљеви и хипотезе су јасно дефинисани. Резултати су репрезентативни, адекватно приказани и поређени са резултатима других истраживања. Закључци су научно засновани. У поглављу Литература је наведено 161 релевантна и савремена референца.
1.3.Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Предмет истраживања у овој докторској дисертацији је испитивање антитуморске активности комплекса паладијума на ћелије карцинома простате PC-3 и DU-145, као и на малигно неизмењене фибробласте, MRC-5. Студија јасно дефинише биолошку активност комплекса паладијума односно комплетних молекуларних механизма који условљава цитотоксични ефекат тестираних супстанци. Такође, студија је јасно показала степен селективности испитиваних једињења.

Предмет истраживања, циљ студије, постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању међусобно су усклађени и адекватно постављени. Резултати истраживања су веома обећавајући и представљају значајан научни искорак у испитивању нових потенцијалних хемиотерапеутика, а све у циљу лечења малигнитета простате.

#### 1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

Полазне хипотезе овог истраживања су биле следеће:

- Новосинтетисани комплекси паладијума(II) делују цитотоксично на ћелије карцинома простате DU-145 и PC-3
- Новосинтетисани комплекси паладијума(II) делују слабо цитотоксично на ћелије фибробласта MRC5
- Новосинтетисани комплекси паладијума(II) делују селективно цитотоксично на ћелије карцинома простате DU-145 и PC-3 индукцијом апоптозе туморских ћелија
- Апоптоза туморских ћелија условљена је променом односа активног проапоптотског протеина *Bax* и антиапоптотског протеина *bcl-2*.
- Апоптоза туморских ћелија је каспаза зависна, односно долази до повећања процента ћелија које емитују флуоресценцију на активну каспазу-3.
- Новосинтетисани комплекси паладијума(II) делују делују антиметастатски на туморске ћелије карцинома простате
- Новосинтетисани комплекси паладијума(II) успоравају пролиферацију туморских ћелија индукцијом застоја у ћелијском циклусу

Резултати ове дисертације су јасно показали да су све претходно наведене хипотезе испуњене. Новосинтетисани комплекси паладијума(II) делују селективно цитотоксично на ћелије карцинома простате DU-145 и PC-3, а испољавају слаб цитотоксични ефекат на ћелије хуманих фибробласта MRC5. Наведени комплекси свој ефекат остварују индукцијом унутрашњег пута апоптозе активацијом кључних протеина, као и заустављањем туморских ћелија у различитим фазама ћелијског циклуса.

#### 1.5.Анализа примењених метода истраживања:

Методолошки приступ истраживању је адекватан и у потпуности усаглашен са постављеним циљевима и хипотезама. Истраживање је спроведено као експериментална студија на материјалу хуманог порекла *in vitro*. За потребе експеримената коришћене су хумане ћелијске линије које су доступне истраживачима из целог света. Од коришћених метода наведени су МТТ тест цитотоксичности, одређивање индекса селективности, испитивање релативног односа апоптотске и некротске смрти ћелија проточном цитометријом и применом двоструког бојења анексином и пропидијум-јодидом, као и антителима које се везују за кључне протеине укључене у процес апоптозе: *Bax*, *bcl-2* и каспазу 3. Све коришћене методе су јасно наведене, прецизно дефинисане и поткрепљене одговарајућим референцама. Сви резултати су адекватно обрађени, а закључци изведени коришћењем одговарајућих статистичких метода.

#### 1.6.Анализа испуњености циља истраживања:

Главни циљ овог истраживања било је дефинисање антипролиферативног дејства три новосинтетисана Pd(II) комплекса која су обележена као Pd1(C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pd), Pd2 (C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pd) и Pd3(C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Pd) на ћелије: DU-145- ћелијска линија карцинома простате, PC-3- ћелијска линија карцинома простате и MRC-5- ћелијска линија фибробласта. Поред тога, циљеви дисертације су били и детекција канцерских ћелија у фазама ћелијске смрти, некрозе и апоптозе након третмана одговарајућим Pd(II) једињењима, дефинисање утицаја Pd1(C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pd), Pd2 (C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Pd) и Pd3(C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Pd) једињења на концентрацију *Bax* (проапоптотичног) и *Bcl-2* (антиапоптотичног) молекула, испитивање ефекта Pd(II) једињења на активирање ефекторске

каспазе-3 унутар ћелија, као и тестирање дејства  $Pd(II)$  једињења на одвијање ћелијског циклуса малигно измењених ћелија. Сви наведени циљеви су спроведени коришћењем одговарајуће методологије, након чега су добијени резултати који у потпуности подржавају полазне хипотезе истраживања. На основу свега наведеног, можемо закључити да су сви циљеви овог истраживања у потпуности испуњени.

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):

На основу спроведене студије можемо закључити да три новосинтетисана једињења паладијума која су обележена као  $Pd1(C_{28}H_{24}N_2O_4Pd)$ ,  $Pd2(C_{30}H_{28}N_2O_4Pd)$  и  $Pd3(C_{34}H_{30}N_4O_2Pd)$  селективно демонстрирају веома снажан антипролиферативни ефекат на ћелије карцинома простате *DU-145* и *PC-3* у *in vitro* условима. Снажан антипролиферативни ефекат ових једињења је омогућен индукцијом ране апоптозе. У тестираним малигним ћелијама једињења паладијума свој антитуморски ефекат остварују и услед индукције застоја ћелијског циклуса. Детаљнијом анализом програмиране ћелијске смрти је доказано да након третмана паладијум једињењима долази до повећања релативног односа *Bax/Bcl-2*, што значи да комплекси паладијума делују активацијом унутрашњег пута апоптозе. Поред тога, наведени комплекси паладијума условљавају активацију каспазе-3 и индукцију каспаза-зависне апоптозе, а такође испољавају и антиметастатски ефекат на ћелије карцинома простате смањујући број нових колонија малигних ћелија.

Резултати ове докторске дисертације су публиковани у часопису који је на SCI листи:

**Pantic D**, Mirkovic N, Vulovic T, Jovanovic D, Jakovljevic S, Canovic P, Zaric M, Zaric RZ, Kostic M, Dragojevic J, Divac V, Milanovic Z, Milisavljevic K, Mitrovic M, Zelen I. Evaluation of newly synthesized schiff base Pd(II) complexes for prostate cancer treatment through in vitro cytotoxicity and molecular mechanistic studies. *Front Chem.* 2025 Jul 17;13:1636477. doi: 10.3389/fchem.2025.1636477. **M21**

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, спроведеном детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података Medline и KoBSON, уз коришћење одговарајућих кључних речи: programmed cell death; carcinogenesis; palladium compounds; prostate cancer; cell division, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно томе, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Дамњана Пантића под насловом „Испитивање цитотоксичности новосинтетисаних комплекса паладијума(II) са Шифовим базама изведеним од салицил-алдехида на ћелије карцинома простате *in vitro*” представља резултат оригиналног научног рада у научној области Медицинске науке. На основу анализе доступних публикованих студија може се закључити да је израђена докторска дисертација оргинални научни допринос кандидата у одговарајућој научној области.

На основу Извештаја о провери оригиналности докторске дисертације и Оцене ментора о Извештају о провери оригиналности докторске дисертације, а поштујући Правилник о поступку провере на плагијаризам на Универзитету у Крагујевцу, Комисија констатује да је утврђено подударање текста искључиво последица претходно публикованих резултата који су проистекли из докторске дисертације, коришћених метода, затим наведених библиографских података (уз напомену да су сви коришћени литературни подаци цитирани у складу са академским правилима), као и присуства општих термина и података.

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

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

Шири значај добијених резултата проистеклих из ове докторске дисертације, како са теоријског тако и са практичног аспекта, огледа се у бољем разумевању утицаја примене комплекса метала, прецизније комплекса паладијума у молекулском механизму деловања, као и у самој терапији карцинома простате. Ови резултати додатно указују на потенцијал комплекса паладијума(II) као кандидата у развоју нових цитостатика који би могли да се користе у терапији малигнух тумора, а пре свега у терапији карцинома простате и метастаза, што потенцијално води ка бољим исходима лечења и мањим нежељеним ефектима терапије.


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 научни, стручни и административни услови за одбрану докторске дисертације под називом „Испитивање цитотоксичности новосинтетисаних комплекса паладијума(II) са Шифовим базама изведеним од салицил-алдехида на ћелије карцинома простате *in vitro*” кандидата Дамњана Пантића у складу са Правилником о докторским студијама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, односно да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета.

## 2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Испитивање цитотоксичности новосинтетисаних комплекса паладијума(II) са Шифовим базама изведеним од салицил-алдехида на ћелије карцинома простате *in vitro*”, кандидата Дамњана Н. Пантића, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

**Чланови комисије:**



Милан Зарић, ванредни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу

Медицинске науке/Медицинска биохемија

**Председник комисије**



Бојан Стојановић, ванредни професор

Факултет медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу

Медицинске науке/Хирургија

**Члан комисије**



Урош Бабић, доцент

Медицински факултет Универзитета у Београду

Медицинске науке/Хирургија

**Члан комисије**