

ПРИМЉЕНО:	13.11.2023.
Ogr.	БДС-1000000000000000000
03	520/10+1-1

изјута сима


НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ И
ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У
КРАГУЈЕВЦУ

Предмет: Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације Бате Коновалова

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу одржаној 27.09.2023. године (број одлуке 440/IV-2) и седници Већа за природно-математичке науке одржаној 18.10.2023. године (број одлуке IV-01-776/8) донете су одлуке о именовању Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом:

„Синтеза и антитуморска активност динуклеарних платина(II) комплекса са нафтиридинима као мостним лигандима“

кандидата Бате Коновалова, дипломираног хемичара.

Бата Коновалов је предао рукопис докторске дисертације Наставно-научном већу Природно-математичког факултета на оцену и проверу. Чланови Комисије су имали детаљан увид у поменути рукопис, пажљиво га прегледали и проценили научни квалитет докторске дисертације, при чему су дали сугестије, предложили корекције и на тај начин побољшали квалитет научног материјала и добијених резултата у оквиру ове докторске дисертације.

Такође, на основу Извештаја о провери на плахијаризам докторске дисертације, достављеног дана 24.10.2023. године и Оцене ментора поменутог извештаја, а поштујући члан 7. Правилника о поступку провере на плахијаризам на Универзитету у Крагујевцу, чланови комисије су констатовали да је утврђено подударање текста искључиво последица цитата, библиографских података о коришћеној литератури, општих података и претходно публикованих резултата који су проистекли из докторске дисертације кандидата и уредно су цитирани у складу са академским правилима.

Кандидат је прихватио сугестије чланова Комисије чиме су се стекли услови да Комисија поднесе Наставно-научном већу Природно-математичког факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Интензивна примена комплексних једињења у медицини почела је шездесетих година двадесетог века, након открића да комплекс платине(II) *cis*-димминихлоридоплатина(II) (цисплатина) показује антитуморску активност. Поред тога што се цисплатина показала као ефикасан хемотерапеутик, у лечењу неких канцерогених оболења, главни недостаци овог комплекса су његова токсичност, ограничена растворљивост и појава резистенције након дуже примене. Истраживања су показала да поред мононуклеарних платине(II) комплекса и полинуклеарни комплекси платине(II) показују антитуморску активност према одређеним врстама канцерогених оболења. Доказано је да полинуклеарни комплекси платине(II) са

дезоксирибонуклеинском киселином (ДНК) формирају производе који се структурно разликују од оних које формирају цисплатина и слични мононуклеарни комплекси, што доводи до минималне дисторзије ДНК хеликса. Динуклеарни комплекси у раствору постоје у катјонском облику, због чега је њихова растворљивост у води већа у односу на неутралне мононуклеарне комплексе. Због тога, синтетисан је велики број динуклеарних комплекса платине(II) који садрже различите мостне лиганде и испитивана је њихова антитуморска активност. Нафтиридини као велика класа хетероцикличних ароматичних органских једињења, која у својој структури садрже два кондензована пиридинска прстена показали су добру биолошку активност, а неки од њих се користе за дијагностику и лечење. Да би стратегија у процесу дизајнирања лекова била што ефикаснија, неопходно је познавати начин интеракција динуклеарних комплекса платине(II) са биомолекулима при различитим експерименталним условима. Велики број података о овим интеракцијама добијен је на основу испитивања *u in vitro* условима, као и применом молекулског докинга.

У оквиру ове докторске дисертације приказана је синтеза и структурна карактеризација динуклеарних комплекса платине(II), који као мостне лиганде садрже 1,5-нафтиридин (1,5-nphe) и 1,6-нафтиридин (1,6-nphe). Интеракције синтетисаних комплекса са ДНК, БСА (серум албумин изолован из крви говеда) и ХСА (хумани серум албумин) молекулима праћене су применом UV-Vis спектрофотометрије и флуоресцентне спектроскопије. Реакције аква деривата неких од синтетисаних динуклеарних платина(II) комплекса са Ac-L-Met-Gly праћене су применом ^1H NMR спектроскопије. Ове интеракције даље су евалуиране применом методе молекулског докинга. Потенцијалне биолошке активности синтетисаних комплекса испитиване су у *in vitro* условима.

На основу свега наведеног, Комисија констатује да су у овој докторској дисертацији представљени резултати добијени истраживањем у области неорганске хемије, који могу бити од значаја и у другим научним гранама.

2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада

У оквиру докторске дисертације под насловом „**Синтеза и антитуморска активност динуклеарних платина(II) комплекса са нафтиридинима као мостним лигандима**“ кандидата **Бате Коновалова**, синтетисан је и структурно охарактерисано девет динуклеарних комплекса платине(II) опште формуле $[\{\text{Pt}(\text{L})\text{Cl}\}_2(\mu-\text{X})](\text{ClO}_4)_2$, где X је 1,5-нафтиридин (1,5-nphe, Pt1-Pt7 комплекси) или 1,6-нафтиридин (1,6-nphe, Pt8 и Pt9 комплекси). Лиганд L представља или два амминска лиганда (NH_3) у Pt1 и Pt8 комплексима или бидентатно координовани диамински лиганд етилендиамин (en, Pt2 и Pt9 комплекси), (\pm) -1,2-пропилендиамин (1,2-pn, Pt3 комплекс), *trans* $-(\pm)$ -1,2-диаминоциклохексан (dach, Pt4 комплекс), 1,3-пропилендиамин (1,3-pd, Pt5 комплекс), 2,2-диметил-1,3-пропилендиамин (2,2-diMe-1,3-pd, Pt6 комплекс) и (\pm) -1,3-пентандиамин (1,3-pnd, Pt7 комплекс). Структуре комплекса потврђене су на основу резултата елементалне микроанализе, IR и NMR (^1H и ^{13}C) спектроскопије, UV-Vis спектрофотометрије и масене спектроскопије (Pt1-Pt7 комплекси).

Резултати који су добијени применом UV-Vis спектрофотометрије и флуоресцентне спектроскопије за реакције синтетисаних комплекса са дезоксирибонуклеинском киселином која је изолована из грудне жлезде телета (ДНК) су показали да испитивани комплекси граде фосфатне везе са ДНК, које представљају врсту електростачких интеракција. Већина испитиваних динуклеарних комплекса платине(II), односно

њихових аква деривата, граде међуланчане фосфатне везе, уз премошћавање малог жљеба. Мостни нафтиридински лиганди (1,5-nphe и 1,6-nphe) не утичу значајно на начин и јачину интеракција испитиваних комплекса са ДНК. Добијени експериментални подаци су потврђени на основу резултата молекулског докинга.

Применом флуоресцентне спектроскопије испитивање су интеракције Pt8 и Pt9 комплекса са БСА, а добијене вредности константи везивања за дати протеин ($\approx 10^4$) указују на постојање нековалентних интеракција.

Применом ^1H NMR спектроскопије нађено је да аква деривати Pt2, Pt3 и Pt5 комплекса селективно хидролизују Met–Gly пептидну везу у Ac–L–Met–Gly дипептиду. Ови резултати су потврђени на основу резултата кванто-хемијских прорачуна, којима је предвиђен механизам хидролизе.

Резултати испитивања интеракција Pt2, Pt3 и Pt5 комплекса са хуманим serum албумином (XCA), применом UV-Vis спектрофотометрије и флуоресцентне спектроскопије, указују да су доминантне статичке инеракције између испитиваних комплекса и биомолекула. Молекулским докингом потврђено је да XCA није транспортни протеин за испитивање динуклеарне комплексе, јер се комплекси не везују за транспортна места XCA, као и да у биомолекулу не хидролизује ниједна пептидна веза у присуству Pt2, Pt3 и Pt5 комплекса.

Биолошка испитивања у *in vitro* условима су показала да Pt1 и Pt2 комплекси показују значајну цитотоксичну активност према ћелијској линији карцинома дебelog црева (CT26), која се може поредити са цитотоксичном активности цисплатине. Pt8 комплекс је показао већи цитотоксични потенцијал према чврстим туморима у односу на Pt9 комплекс. Нађено је да Pt8 комплекс индукује апоптозу 4T1 и A549 ћелија, због чега долази до повећања експресије про-апоптотичног каспазе-3 и смањења експресије анти-апоптотичног Bcl-2 и Ki-67 протеина.

На основу Извештаја о провери оригиналности докторске дисертације и Оцене ментора поменутог извештаја, а поштујући члан 7. Правилника о поступку провере на плахијаризам на Универзитету у Крагујевцу, Комисија констатује да је утврђено подударање текста искључиво последица цитата, библиографских података о коришћеној литератури, општих података (ознаке, формуле, једначине, називи метода, уређаја и хемикалија, мерење јединице) и претходно публикованих резултата који су проистекли из теме докторске дисертације, а уредно су цитирани у складу са академским правилима.

Након разматрања свих наведених чињеница, Комисија је закључила да је ова докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата Бате Коновалова.

3. Преглед остварених резултата рада кандидата

Бата Коновалов је у досадашњем научно-истраживачком раду постигао значајне резултате из уже научне области Неорганска хемија, што је потврђено публиковањем научних радова у часописима од међународног и националног значаја (категорије M20). Поред тога, кандидат је учествовао и на националној научној конференцији. Резултати досадашњег научно-истраживачког рада Бате Коновалова публиковани су у оквиру три рада у међународним часописима и једним саопштењем на националном научном скупу.

3.1. Списак научних радова публикованих у часописима од међународног значаја (M20):

- 3.1.1. **B. Konovalov**, M. D. Živković, J. Z. Milovanović, D.B. Djordjević, A.N. Arsenijević, I. R. Vasić, G. V. Janjić, A. Franich, D. Manojlović, S. Skrivanj, M. Z. Milovanović, M. I. Djuran, S. Rajković, *Synthesis, cytotoxic activity and DNA interaction studies of new dinuclear platinum(II) complexes with an aromatic 1,5-naphthyridine bridging ligand: DNA binding mode of polynuclear platinum(II) complexes in relation to the complex structure*, Dalton Trans., 47 (2018) 15091–15102. **M21**
<http://dx.doi.org/10.1039/C8DT01946K>
- 3.1.2. **B. Konovalov**, Andjela A. Franich, Marina Jovanović, Milena Jurisević, Nevena Gajović, Marina Jovanović, Nebojša Arsenijević, Veljko Maric, Ivan Jovanović, Marija D. Živković, Snežana Rajković, *Synthesis, DNA/BSA-binding affinity and cytotoxicity of dinuclear platinum(II) complexes with 1,6-naphthyridine bridging ligand*, Appl. Organomet. Chem., (2021) 35:e6112. **M21**
<https://doi.org/10.1002/aoc.6112>
- 3.1.3. B. Konovalov, I. S. Đorđević, A. A. Franich, B. Šmit, M. D. Živković, M. I. Djuran, G. V. Janjić, S. Rajković, *Dinuclear platinum(II) complexes with 1,5-nphe bridging ligand: Spectroscopic and molecular docking study of the interactions with N-acetylated L-methionylglycine and human serum albumin*, J. Mol. Struct., 1288 (2023) 135810. **M22**
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135810>

3.2. Списак научних саопштења на националним конференцијама штампаним у изводу (M64):

- 3.4.1. **B. Konovalov**, M. D. Živković, S. Rajković, M. I. Djuran, Hydrolysis of the amide bond in L-methionine- and L-histidine-containing dipeptides *in the presence of dinuclear palladium(II) complexes*, 54th Meeting of the Serbian Chemical Society organized by the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, September 29-30, 2017, NH 02, p.37.

4. Научни резултати из оквира докторске дисертације

Резултати научно-истраживачког рада кандидата **Бате Коновалова** у оквиру ове докторске дисертације објављени су у међународним часописима (два рада из категорије M21 и један рад из категорије M22). Укупан импакт фактор радова проистеклих из теме докторске дисертације је 11,924. Поред тога, кандидат је резултате своје дисертације презентовао у виду саопштења на једном националном научном скупу.

4.1. Научни радови публиковани у међународним часописима у оквиру теме докторске дисертације

4.1.1. B. Konovalov, M. D. Živković, J. Z. Milovanović, D.B. Djordjević, A.N. Arsenijević, I. R. Vasić, G. V. Janjić, A. Franich, D. Manojlović, S. Skrivanj, M. Z. Milovanović, M. I. Djuran, S. Rajković, *Synthesis, cytotoxic activity and DNA interaction studies of new dinuclear platinum(II) complexes with an aromatic 1,5-naphthyridine bridging ligand: DNA binding mode of polynuclear platinum(II) complexes in relation to the complex structure*

Dalton Trans., 47 (2018) 15091–15102.

<http://dx.doi.org/10.1039/C8DT01946K>

ISSN 1477-9226

IF = 4,052 (2018) (7/45) област: Chemistry, Inorganic & Nuclear

Категорија: M21

4.1.2. B. Konovalov, Andjela A. Franich, Marina Jovanović, Milena Jurisević, Nevena Gajović, Marina Jovanović, Nebojša Arsenijević, Veljko Maric, Ivan Jovanović, Marija D. Živković, Snežana Rajković, *Synthesis, DNA/BSA-binding affinity and cytotoxicity of dinuclear platinum(II) complexes with 1,6-naphthyridine bridging ligand*

Appl. Organomet. Chem., (2021) 35:e6112

<https://doi.org/10.1002/aoc.6112>

ISSN 0268-2605

IF = 4,072 (2021) (10/46) област: Chemistry, Inorganic & Nuclear

Категорија: M21

4.1.3. B. Konovalov, I. S. Đorđević, A. A. Franich, B. Šmit, M. D. Živković, M. I. Djuran, G. V. Janjić, S. Rajković, *Dinuclear platinum(II) complexes with 1,5-nphe bridging ligand: Spectroscopic and molecular docking study of the interactions with N-acetylated L-methionylglycine and human serum albumin*

J. Mol. Struct., 1288 (2023) 135810.

<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135810>

ISSN 0022-2860

IF = 3,8 (2022) (74/161) област: Chemistry, Physical

Категорија: M22

5. Оцена испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Комисија је закључила да су сви задаци који су предвиђени приликом пријаве теме за израду докторске дисертације под насловом „**Синтеза и антитуморска активност динуклеарних платина(II) комплекса са нафтиридинима као мостним лигандима**“ по обиму и квалитету добијених резултата у потпуности остварени, као и да резултати приказани у овој дисертацији представљају оригинални научни допринос.

6. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси

Испитивање потенцијалне антитуморске активности комплекса је дуготрајан процес истраживања, који започиње процесом синтезе и карактеризације једињења. Након карактеризације синтетисаних комплексних једињења, испитује се начин интеракција са различитим биомолекулима. Само једињења која у претходним фазама покажу добре карактеристике улазе у фазу биолошких, а потом преклиничких и клиничких испитивања. Имајући у виду наведене чињенице, Комисија констатује да су истраживања у оквиру ове докторске дисертације, која обухватају синтезу и карактеризацију динуклеарних платина(II) комплекса, испитивање интеракција са биомолекулима (ДНК, БСА, ХСА и Ac-L-Met-Gly), и испитивање потенцијалне биолошке активности, од изузетног значаја пре свега за развој неорганске и бионаорганске хемије. Такође, на основу добијених резултата може се предвидети и потенцијална примена једињења у клиничкој пракси.

7. Начин презентовања резултата научној јавности

Научни допринос ове докторске дисертације је потврђен публиковањем резултата у облику три научна рада у међународним часописима (два рада из категорије M21 и један рад из категорије M22), као и једним саопштењем на научној конференцији.

Докторска дисертација написана је на 120 страна и садржи 59 слика, 12 табела и 211 литературних података. Дисертација је по целинама подељена на: **Апстракт**, **Општи део (1-29)**, **Предмет истраживања (30-30)**, **Експериментални део (31-40)**, **Резултате и дискусију (41-82)**, **Закључак (83-84)**, **Литературу (85-93)**, **Прилог (94-121)** и **Биографију (120-120)**.

Такође, резултати добијени у оквиру ове дисертације биће презентовани и на јавној одбрани докторске дисертације, након прихватања овог извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Поднети рукопис докторске дисертације кандидата **Бате Коновалова** под насловом „**Синтеза и антитуморска активност динуклеарних платина(II) комплекса са нафтиридинима као мостним лигандима**“ представља оригинални научни рад из уже научне области Неорганска хемија, урађен под менторством проф. др Снежане Рајковић, редовног професора Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу. Докторска дисертација обухвата синтезу и карактеризацију динуклеарних комплекса платине(II), који као мостни лиганд садрже 1,5-нафтиридин или 1,6-нафтиридин, испитивање интеракција комплекса са биомолекулима, као што су ДНК, БСА, ХСА и N-ацетиловани метионил-глицин и *in vitro* испитивање потенцијалне антитуморске активности синтетисаних комплекса. Додатно, интеракције ових комплекса са ДНК и ХСА изучаване су и молекулским докингом.

Резултати добијени у оквиру ове докторске дисертације публиковани су у оквиру **три научна рада** у часописима са SCI листе (два рада из категорије M21 и један рад из категорије M22, са укупним импакт фактором 11,924) и **саопштењем** на научној конференцији из категорије M64.

С обзиром на све наведене чињенице, сматрамо да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за прихватање наведене докторске дисертације као оригиналног научног рада. Такође, предлажемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да кандидату **Бати Коновалову** одобри јавну одбрану докторске дисертације под наведеним насловом.

У Крагујевцу
30. 10. 2023. год.

1. **Академик Милош И. Ђуран, председник Комисије**
Редовни професор у пензији, Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет
ујса научна област: Неорганска хемија
2. **Проф. др Биљана Петровић** – члан комисије
Редовни професор, Универзитет у Крагујевцу, Природно-математички факултет
ујса научна област: Неорганска хемија
3. **др Горан Јањић** – члан комисије
Научни саветник, Универзитет у Београду, Институт за хемију, технологију и металургију, Институт од националног значаја
научна област: Хемија
4. **Проф. др Марија Живковић** – члан комисије
Ванредни професор, Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука,
ујса научна област: Фармацеутска органска хемија
5. **др Ивана Ђорђевић** – члан комисије
Виши научни сарадник, Универзитет у Београду, Институт за хемију, технологију и металургију, Институт од националног значаја
научна област: Хемија

ПРИЈЕМЉЕН:	26.10.2023.
Opr. јед.	РЕДОСТОВАРСТВО
03	ЗФН-2

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ДЕКАНУ ФАКУЛТЕТА

ОЦЕНА МЕНТОРА О ИЗВЕШТАЈУ О ПРОВЕРИ ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ ОДНОСНО ДОКТОРСКОГ УМЕТНИЧКОГ ПРОЈЕКТА

НАЗИВ ДИСЕРТАЦИЈЕ	Синтеза и антитуморска активност динуклеарних платина(II) комплекса са нафтиридинима као мостним лиганџима	
Кандидат	Бата Коновалов	
Ментор	Проф. др Снежана Рајковић	
Датум пријема потпуног извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта	24.10.2023.	

Оцена извештаја о провери оригиналности докторске дисертације односно докторског уметничког пројекта, мора да садржи:

- Изјављујем да је наведена докторска дисертација оригинално научно дело, које је плод научног рада Бате Коновалова;
- Кандидат Бата Коновалов је испоштовао академска правила цитирања, навођења извора и сл., што потврђује библиографија докторске дисертације, која се састоји од 211 библиографских јединица;
- Програм за проверу плахијаризма на Универзитету у Крагујевцу је пронашао је укупно подударање од 12%. Ово подударање је углавном последица навођења општих појмова, података, формула и цитирања референци. У највећем обиму је пронађено подударање са радова на којима је кандидат Бата Коновалов аутор и који представљају основу за израду ове докторске дисертације, а који се налазе у прилогу дисертације. Ови радови су на одговарајућим местима у дисертацији цитирани. Будући да у највећем делу дисертације (а посебно у делу дисертације у коме су наведени резултати научног истраживања кандидата) нема подударања, изјављујем да аутоматском претрагом није утврђено постојање плахијаризма и да је ова докторска дисертација плод оригиналног научног рада кандидата Бате Коновалова.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 7. Правилника о поступку провере на плахијаризам на Универзитету у Крагујевцу, изјављујем да извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак за њену одбрану може наставити (позитивна оцена).

Датум
25.10.2023.

ПОТПИС МЕНТОРА

Проф. др Снежана Рајковић



НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
И
ВЕЋУ КАТЕДРЕ ИНСТИТУТА ЗА ХЕМИЈУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под називом „Синтеза и антитуморска активност динуклеарних платина(II) комплекса са нафтиридинима као мостним лигандима“ кандидата Бате Коновалова, задовољава критеријуме прописане Законом о високом образовању, Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, Правилником о докторским академским студијама на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације на Природно-математичком факултету Универзитета у Крагујевцу.



13.11.2023.

03

520/10

ДИОС

Руководилац докторских студија
на Институту за хемију

Vladimir
Petrović

Digitally signed by
Vladimir Petrović

Date: 2023.10.31
13:02:53 +01'00'

др Владимир Петровић