

ПРИЉЕЊЕНО: 29.08.2022.			
Сед. Већ.	Број	Датум одлуке	
03	390/9	-	-

Липа или
ЈМ

**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 Душана С. Ћоћића

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу одржаној 29.06.2022. године (број одлуке 320/IX-1) и седници Већа за природно-математичке науке одржаној 13.07.2022. године (број одлуке IV-01-521/10) донете су одлуке о именовању Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом:

„Синтеза, карактеризација и биолошка активност динуклеарних платина(II) и паладијум(II) комплекса са азот-донорским мостним лигандима”

кандидата Душана С. Ћоћића, мастер хемичара.

Душан Ћоћић 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 плагијаризам докторске дисертације, достављеног дана 15.07.2022. године и Оцене ментора поменутог извештаја, а поштујући члан 7. Правилника о поступку провере на плагијаризам 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. Опис докторске дисертације

Полазне основе ове докторске дисертације чине резултати досадашњих истраживања динуклеарних комплекса платине(II) и паладијума(II) са азот-донорским

мостним лигандима као потенцијални антитуморски агенси. Цитотоксична активност ове класе једињења заснована је на формирања метал-ДНК адукта, који су различити у односу на адукте мононуклеарних аналога са ДНК. Ова докторска дисертација припада научној области Хемија, ужој научној области Неорганска хемија.

Текст рукописа дисертације написан је на 148 страна и састоји се од Апстракта на српском и енглеском језику, Увода, Општег дела, Задатка рада, Експерименталног дела, текста дисертације у ком су приказани и дискутовани добијени резултати, Закључка, одељка Литература који садржи списак од 220 референци и одељка Прилози који садржи податке о 3 научна рада публикована на основу резултата проистеклих из ове докторске дисертације. У рукопису дисертације налази се 119 слика, 30 табела и 11 шема. Саставни део дисертације је и Биографија аутора.

Увод је конципиран тако да описује основе употребе комплекса јона прелазних метала у медицини, односно настанак и развој медицинске неорганске хемије. Детаљно је описана улога *цисплатине*, као и октриће нових антитуморски активних комплекса јона метала, механизам њиховог деловања и штетни ефекти који настају након терапије овим цитистатицима.

Општи део обухвата детаљан опис антитуморске активности до сада најзначајнијих комплекса Pt(II), Pt(IV) и Pd(II) јона, статус њиховог клиничког испитивања, механизам деловања, као и детаљан опис узрока и последица њихове штетне активности у биолошким системима. Посебно су истакнути полинуклеарни комплекси Pt(II) јона, њихове карактеристике, значај, као и сличности и разлике у односу на мононуклеарне аналоге. Такође су описане нуклеофилне супституционе реакције квадратно-планарних комплекса и начини за дефинисање механизма реакције.

У **Експерименталном делу** представљени су сви реагенси и раствори коришћени приликом извођења експеримената, као и опис инструмената коришћених током рада. Описана је синтеза, карактеризација испитиваних комплекса, методе коришћене за кинетичка испитивања, испитивања интеракција са биомолекулима, теоријска и биолошка испитивања.

Прва део поглавља **Резултати и дискусија резултата** описује резултате испитивања шест нових Pd(II) динуклеарних комплекса, хидролитичке особине њихових аква аналога, испитивање супституционих реакција комплекса са азот- и сумпор-донорским нуклеофилима, као и испитивање њихове способности да интерагују са биомолекулима ДНК и BSA. Ови комплекси тестирани су и на биолошку активност према релевантним ћелијским линијама. Други део поглавља садржи резултате испитивања четири динуклеарна Pt(II) комплекса, који укључују испитивање хидролитичких карактеристика, нуклеофилних супституционих реакција и молекулски докинг. Трећи део обухвата резултате испитивања три нова динуклеарна комплекса Pt(II) и/или Pd(II), детаљан опис њихових хемијских особина, испитивање и дефинисање врсте интеракција са биомолекулима ДНК и BSA, молекулски докинг и резултате испитивања биолошке активности према релевантним ћелијским линијама.

У **Закључку** су сумирани сви нови резултати проистекли из ове докторске дисертације. Генерално, добијени резултати могу значајно допринети даљим истраживањима у области хомо- и хетеро-динуклеарних комплекса Pd(II) и Pt(II), односно бољем разумевању везе између структуре, хемијских и биолошких карактеристика комплекса, у циљу дизајнирања једињења која поседују потенцијалну антитуморску активност.

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

Полинуклеарни комплекси платине(II) и паладијума(II) спадају у трећу генерацију једињења која испољавају антитуморску активност. Ова једињења у својој структури могу да садрже два или више јона метала који су међусобно повезани помоћу мостних лиганата. Као мостни лиганди највише су заступљени флексибилни алифатични диамини или крути мостни лиганди, као што су молекули азола и азина. Разлог великог интересовања за изучавање полинуклеарних комплекса је њихова способност да са молекулом ДНК формирају производе који се структурно разликују од оних које формирају њихови мононуклеарни аналози. Даља истраживања у области полинуклеарних комплекса довела су до открића нове класе једињења која у структури имају два различита јона метала. То су хетеронуклеарни комплекси, од којих су највише изучавани биметалски комплекси са јонима платине(II) и паладијума(II). Познато је да паладијум показује комплементаран начин деловања као и платина, па се због тога ова два јона метала највише комбинују. Истраживања су показала да неки биметалски ди- и тринуклеарни комплекси платине(II) и паладијума(II) испољавају већу активност према ћелијама одређених тумора у поређењу са цисплатином. Иако је познато да се данас у терапијске сврхе при лечењу различитих врста тумора највише користе мононуклеарни комплекси платине(II), проблем примене ових комплекса је, поред токсичног деловања и ограничене растворљивости, појава резистентности након дуже примене. Истраживања су показала да ћелије тумора показују мању резистентност према динуклеарним комплексима у односу на мононуклеарне комплексе. Динуклеарни комплекси који у свом молекулу имају координоване исте монофункционалне групе за сваки јон метала могу да постоје као *cis* и *trans* геометријски изомери. Доказано је да су *cis*-изомери кинетички инертнији у реакцијама са ДНК. Поред тога, динуклеарни комплекси у растворима постоје у катјонском облику, па је њихова растворљивост у води већа у односу на неутралне мононуклеарне комплексе. С обзиром да динуклеарни комплекси представљају новију класу једињења, да би се постигла што боља стратегија у процесу дизајнирања лекова неопходно је познавати начин на који они реагују са различитим биомолекулима при различитим експерименталним условима. Значајне информације о овим интеракцијама добијене су из великог броја публикованих резултата спроведених у *in vitro* условима.

У оквиру ове докторске дисертације представљена је синтеза и детаљна структурна карактеризација нових динуклеарних комплекса платине(II) и паладијума(II) са азот-донорским мостним лигандима. Интеракције ових комплекса са ДНК и BSA молекулима праћене су помоћу разних спектроскопских техника, у циљу одређивања константе везивања ових молекула. На основу термодинамичких параметара добијених праћењем датих интеракција на најмање три различите температуре окарактерисан је и тип интеракције. Ове интеракције даље су евалуиране применом молекулске докинг симулације. Кинетичка испитивања реакција поменутих динуклеарних комплекса са биолошки релевантим сумпор- и азот-донорским молекулима под физиолошким условима су такође вршена на три различите температуре адекватним спектрофотометријским методама, где се на основу овако стечених резултата о брзини реакција и на основу вредности термодинамичких параметара активирања истих могао одредити механизам супституције. Такође, за одабране комплексе урађена су и испитивања потенцијалне биолошке активности, која су показала обећавајуће резултате.

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 другим научним гранама.

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

У оквиру докторске дисертације под насловом „Синтеза, карактеризација и биолошка активност динуклеарних платина(II) и паладијум(II) комплекса са азот-донорским мостним лигандима” кандидата Душана С. Ћоћића, урађена је синтеза и карактеризација динуклеарних комплекса Pd(II) и Pt(II), и то: седам хомонуклеарних Pd(II), пет хомонуклеарних Pt(II) и један хетеронуклеарни Pt(II)/Pd(II) комплекс. Структуре комплекса потврђене су различитим експерименталним методама (елементална микроанализа, IR, ¹H NMR, MALDI-TOF, ESI-MS). Сви комплекси су показали добру стабилност у физиолошким условима, што је омогућило даља испитивања интеракција са различитим биомолекулима. У току испитивања супституционих реакција сви комплекси су показали бољу реактивност према сумпор-донорским нуклеофилима (метионин (L-Met), глутатион (GSH), цистеин (L-Cys), тиоуреа (Tu)), у односу на азот-донорске (гуанозин-5'-монофосфат (5'-GMP), хистидин (L-His)), док је у свим случајевима потврђен асоцијативни механизам супституције. Резултати испитивања интеракција са ДНК показали су да се комплекси углавном везују интеркалацијом, али да у зависности од структуре комплекса постоји могућност да се одређени комплекси вежу и за мали жљеб ДНК хеликса, што је такође потврђено молекулским докингом. Испитивањем интеракција са серумским албумином (говеђи серумски албумин (BSA)) добијене су високе вредности константи везивања за дати протеин (реда величине 10⁴ – 10⁵), док је молекулским докингом потврђено да се комплекси првенствено везују за домен I испитиваних албумина. Биолошка испитивања су показала да испитивани динуклеарни комплекси показују добру активност у поређењу са цисплатином. Утицај динуклеарних комплекса на HeLa, MDA-MB-231, HTB14 и H460 ћелијске линије показао је значајан цитотоксични ефекат, укључујући и добру селективност према здравим ћелијама, што потврђује да ови комплекси поседују потенцијалну антитуморску активност.

На основу Извештаја о провери оригиналности докторске дисертације и Оцене ментора поменутог извештаја, а поштујући члан 7. Правилника о поступку провере на плагијаризам 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, мерне 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 Душана Ћоћића.

4. Преглед остварених резултата рада кандидата

Душан Ћоћић је у досадашњем научно-истраживачком раду постигао значајне резултате из уже научне области Неорганска хемија, што је потврђено већим бројем публикованих научних радова у часописима од међународног и националног значаја (катеорије M20 и M50). Поред тога, кандидат је учествовао и на међународним и националним научним конференцијама. Резултати досадашњег научно-истраживачког рада Душана Ћоћића публиковани су у оквиру 26 радова у међународним часописима, 2 рада у часопису националног значаја, 12 саопштења на међународним научним скуповима и 10 саопштења на националним научним скуповима, што укупно чини 50 библиографских јединица.

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

- 4.1.1. **Dušan Ćoćić**, Snežana Jovanović, Marija Nišavić, Dejan Baskić, Danijela Todorović, Suzana Popović, Živadin D. Bugarčić, Biljana Petrović, “*New dinuclear palladium(II) complexes: Studies of the nucleophilic substitution reactions, DNA/BSA interactions and cytotoxic activity*”, Journal of Inorganic Biochemistry, 2017, 175, 67–79. **M21**
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.07.009>
- 4.1.2. **Dušan Ćoćić**, Snežana Jovanović, Snežana Rajković, Biljana Petrović, “*Kinetics and mechanism of the substitution reactions of dinuclear platinum(II) complexes with important bio-molecules*”, Inorganica Chimica Acta-Elsevier, 2017, 482, 635-642. **M22**
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.07.004>
- 4.1.3. **Dušan Ćoćić**, Snežana Jovanović, Snežana Radisavljević, Jana Korzekwa, Andreas Scheurer, Ralph Puchta, Dejan Baskić, Danijela Todorović, Suzana Popović, Sanja Matić, Biljana Petrović, “*New monofunctional platinum(II) and palladium(II) complexes: Studies of the nucleophilic substitution reactions, DNA/BSA interaction, and cytotoxic activity*”, Journal of Inorganic Biochemistry - Elsevier, 2018, 189, 91-102. **M21**
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.09.005>
- 4.1.4. Ralph Puchta, **Dušan Ćoćić**, Martin Michela and Rudi van Eldik “*Host-guest complexes of the Beer-Can-cryptand: prediction of ion selectivity by quantum chemical calculations XI*” Journal of Coordination Chemistry, 2019, 72, 2106-2114. **M23**
DOI: <https://doi.org/10.1080/00958972.2019.1636975>
- 4.1.5. Andjela A. Franich, Marija D. Živković, **Dušan Ćoćić**, Biljana Petrović, Marija Milovanović, Aleksandar Arsenijević, Jelena Milovanović, Dragana Arsenijević, Bojana Stojanović, Miloš I. Djuran, Snežana Rajković, “*New dinuclear palladium(II) complexes with benzodiazines as bridging ligands: interactions with CT-DNA and BSA, and cytotoxic activity*” Journal of Biological Inorganic Chemistry, 2019, 24, 1009–1022. **M21**
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00775-019-01695-w>
- 4.1.6. Snežana Radisavljević, **Dušan Ćoćić**, Snežana Jovanović, Biljana Šmit, Marijana Petković, Nevena Milivojević, Nevena Planojević, Snežana Marković, Biljana Petrović, “*Synthesis, characterization, DFT study, DNA/BSA binding affinity, and cytotoxicity of some dinuclear and trinuclear gold(III) complexes*” Journal of Biological Inorganic Chemistry, 2019, 24, 1057-1076. **M21**
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00775-019-01716-8>

- 4.1.7. Mohamed M. Shoukry, Mohamed R. Shehata, Mona S. Ragab, **Dušan Čočić**, Ralph Puchta, Rudi van Eldik, “Kinetics, mechanism and density functional theory calculations on base hydrolysis of α -amino acid esters catalyzed by $[Pd(AEMP)(H_2O)_2]^{2+}$ (AEMP = 2-(2-aminoethyl)-1-methylpyrrolidine)” *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*, 2020, 129, 613–626. **M23**
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11144-020-01734-7>
- 4.1.8. Milica Mededović, Ana Rilak Simović, **Dušan Čočić**, Milan Milutinović, Laura Senft, Stefan Blagojević, Nevena Milivojević, Biljana Petrović, “Dinuclear ruthenium(II) polypyridyl complexes: Mechanistic study with biomolecules, DNA/BSA interactions and cytotoxic activity” *Polyhedron*, 2020, 178, 114334-114344. **M22**
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.114334>
- 4.1.9. Angelina Petrović, Marko Živanović, Ralph Puchta, **Dušan Čočić**, Andreas Scheurer, Nevena Milivojević, Jovana Bogojeski, “Experimental and quantum chemical study on the DNA/protein binding and the biological activity of a rhodium(III) complex with 1,2,4-triazole as an inert ligand” *Dalton Trans.*, 2020, 49, 9070-9085. **M21**
DOI: 10.1039/d0dt01343a
- 4.1.10. Snežana Radisavljević, Ana Đeković Kesić, **Dušan Čočić**, Ralph Puchta, Laura Senft, Milena Milutinović, Nevena Milivojević, Biljana Petrović, “Studies of the stability, nucleophilic substitution reactions, DNA/BSA interactions, cytotoxic activity, DFT and molecular docking of some tetra- and penta-coordinated gold(III) complexes” *New J. Chem.*, 2020, 44, 11172-11187. **M22**
DOI: 10.1039/d0nj02037k
- 4.1.11. Jelena Balović, **Dušan Čočić**, Ralph Puchta, Andreas Scheurer, Rudi van Eldik “The influence of the bridgehead in Saalfrank-type cryptands: prediction of ion selectivity by quantum chemical calculations” *Journal of Coordination Chemistry*, 2020, 73, 1701-1711. (Cover page). **M22**
DOI: <https://doi.org/10.1080/00958972.2020.1792455>
- 4.1.12. **Dušan Čočić**, Ralph Puchta, Rudi van Eldik “Noble guests in organic cages—encapsulation of noble gases by cryptophane” *Journal of Coordination Chemistry*, 2020, 73, 2602-2612. **M22**
DOI: <https://doi.org/10.1080/00958972.2020.1820494>
- 4.1.13. **Dušan Čočić**, Snežana Jovanović-Stević, Ratomir Jelić, Sanja Matic, Suzana Popović, Predrag Djurdjević, Dejan Baskić, Biljana Petrović “Homo- and hetero-dinuclear Pt(II)/Pd(II) complexes: studies of hydrolysis, nucleophilic substitution reactions, DNA/BSA interactions, DFT calculations, molecular docking and cytotoxic activity” *Dalton Trans.*, 2020, 49, 14411-14431. **M21**
DOI: 10.1039/d0dt02906h
- 4.1.14. **Dušan Čočić**, Selina Siegl, Aliya Manaa, Svetlana Begel, Colin D. Hubbard, Ralph Puchta, “Host-Guest Complexes of Two Isomeric 2,2'-Bioxazole Based {2}-Lehn-Type Cryptands. Prediction of Ion Selectivity by Quantum Chemical Calculations. Part XIV” *Macrocyclics*, 2020, 13, 215-222. **M23**
DOI: 10.6060/mhc200603p
- 4.1.15. **Dušan Čočić**, Marta Chrzanowska, Anna Katafias, Ralph Puchta, Rudi van Eldik, “Tuning the lability of a series of Ru(II) polypyridyl complexes: a comparison of experimental-kinetic and DFT-predicted reaction mechanisms” *Journal of Coordination Chemistry*, 2021, 74, 433-443. **M23**
DOI: <https://doi.org/10.1080/00958972.2021.1874369>

- 4.1.16. **Dušan Čočić**, Aliya Manaa, Selina Siegl, Ralph Puchta, Rudi van Eldik, “[3.2.1] and [4.1.1] isomers of Lehn’s [2.2.2] Cryptand: Prediction of ion selectivity by quantum chemical calculations XV” *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2021, 647, 915-921. **M23**
DOI: <https://doi.org/10.1002/zaac.202000452>
- 4.1.17. Angelina Z. Petrović, **Dušan C. Čočić**, Dirk Bockfeld, Marko Živanović, Nevena Milivojević, Katarina Virijević, Nenad Janković, Andreas Scheurer, Milan Vraneš, Jovana V. Bogojeski, “Biological activity of bis(pyrazolylpyridine) and terpyridine Os(ii) complexes in the presence of biocompatible ionic liquids”, *Inorg. Chem. Front.*, 2021, 8, 2749-2770. **M21a**
DOI: <https://doi.org/10.1039/D0QI01540G>
- 4.1.18. Dejan Lazić, Andreas Scheurer, **Dušan Čočić**, Jelena Milovanović, Aleksandar Arsenijević, Bojana Stojanović, Nebojša Arsenijević, Marija Milovanović, Ana Rilak Simović, “A new bis-pyrazolylpyridine ruthenium(iii) complex as a potential anticancer drug: in vitro and in vivo activity in murine colon cancer” *Dalton Trans.*, 2021, 50, 7686-7704. **M21**
DOI: <https://doi.org/10.1039/D1DT00185J>
- 4.1.19. Snežana Jovanović-Stević, Snežana Radisavljević, Andreas Scheurer, **Dušan Čočić**, Biljana Šmit, Marijana Petković, Marko N. Živanović, Katarina Virijević, Biljana Petrović, “Bis(triazinyl)pyridine complexes of Pt(II) and Pd(II): studies of the nucleophilic substitution reactions, DNA/HSA interactions, molecular docking and biological activity” *J. Biol. Inorg. Chem.*, 2021, 26, 625-637. **M21**
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00775-021-01879-3>
- 4.1.20. Nenad Joksimović, Jelena Petronijević, **Dušan Čočić**, Nenad Janković, Emilija Milović, Marijana Kosanić, Nevena Petrović, “Synthesis, characterization, biological evaluation, BSA binding properties, density functional theory and molecular docking study of Schiffbases” *J. Mol. Struct.*, 2021, 1244, 130952-130966. **M22**
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130952>
- 4.1.21. Snežana Radisavljević, Andreas Scheurer, Dirk Bockfeld, **Dušan Čočić**, Ralph Puchta, Laura Senft, Marko Pešić, Ivan Damljanović, Biljana, Petrović, “New mononuclear gold(III) complexes: Synthesis, characterization, kinetic, mechanistic, DNA/BSA/HSA binding, DFT and molecular docking studies” *Polyhedron*, 2021, 209, 115446-115457. **M22**
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.poly.2021.115446>
- 4.1.22. Jelena Balović, **Dušan Čočić**, Slađana Đorđević, Slavko Radenković, Rudi van Eldik, Ralph Puchta, “A theoretical mechanistic study of $[K \square [2.2.2]]^+$ enantiomerization” *J. Phys. Org. Chem.* 2021, 34. **M22**
DOI: <https://doi.org/10.1002/poc.4289>
- 4.1.23. Snežana Jovanović-Stević, **Dušan Čočić**, Ralph Puchta, Jovana Bogojeski, Milena Jurišević, Nevena Gajović, Slobodan Jakovljević, Nebojša Arsenijević, Ivan Jovanović, Biljana Petrović, “Assessment of biological activity of the caffeine-derived Pt (II) and Pd (II) complexes” *Appl. Organomet. Chem.* 2021, e6532, **M21**
DOI: <https://doi.org/10.1002/aoc.6532>
- 4.1.24. Basam M. Alzoubia, **Dušan Čočić**, Ralph Puchta, and Rudi van Eldik, “Mechanistic insight on the water exchange mechanism of $[Zn(tren)H_2O]^{2+}$ and related complexes from a DFT study” *Journal of Coordination Chemistry*, 2022, **M23**
DOI: <https://doi.org/10.1080/00958972.2022.2068415>
- 4.1.25. **Dušan Čočić**, Biljana Petrović, Ralph Puchta, Marta Chrzanowska, Anna Katafias, Rudi van Eldik, “Investigation of water substitution at Ru^{II} complexes by conceptual density function theory approach” *J. Comput. Chem.*, 2022, **M22**
DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.26878>

- 4.1.26. Ana S. Živanović, Andriana M. Bukonjić, Snežana Jovanović-Stević, Jovana Bogojeski, **Dušan Čočić**, Ana Popović Bijelić, Zoran R. Ratković, Vladislav Volarević, Dragana Miloradović, Dušan Lj. Tomović, Gordana P. Radić, “Complexes of copper(II) with tetradentate S,O-ligands: Synthesis, characterization, DNA/albumin interactions, molecular docking simulations and antitumor activity” J. Inorg. Bioch., 233, 111861. **M21**
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.111861>

4.2. Spisak naučnih radova publikovanih u časopisima od nacionalnog značaja (M50):

- 4.2.1. **Dušan Ćohić**, Биљана Петровић, “Честице у ваздуху – атмосферски загађивачи” Хемијски преглед, 2017, 58, број 1, 9-15. **M53**
- 4.2.2. Снежана Јовановић-Стевић, **Dušan Ćohić**, Биљана Петровић, “Интеракције динуклеарних комплекса платине и паладијума са биолошки важним лигандима” Хемијски преглед, 2017, 58, број 6, 110-118. **M53**

4.3. Spisak naučnih саопштења на међународним конференцијама штампаним у изводу (M34):

- 4.3.1. **Dušan Čočić**, Snežana Jovanović, Snežana Rajković, Ralph Puchta, Biljana Petrović “Kinetic studies and determination of products of interactions between pyrazine-bridged dinuclear Pt(II) complexes and some biologically important molecules by HPLC and DFT calculation” International meeting on medicinal and bio(in)organic chemistry, Vrnjačka Banja, Srbija, 26-31. Avgust, 2017. **M34**
- 4.3.2. Snežana Jovanović, **Dušan Čočić**, Andreas Scheurer, Ralph Puchta, Jovana Bogojeski, Biljana Petrović, “The interaction of new platinum(II) complexes with CT-DNA and BSA”, 25th Young Research Fellow’s Meeting, Orleans, France, 5-7 March, 2018, pp. P-31. **M34**
- 4.3.3. **Dušan Čočić**, Snežana Jovanović, Snežana Rajković, Ralph Puchta, Biljana Petrović “Kinetic studies of the interaction between pyrazine-bridged dinuclear Pt(II) complexes and some bio-relevant nucleophiles” 25th Young Research Fellow’s Meeting, Orleans, France, 5-7 March, 2018, pp. P-17. **M34**
- 4.3.4. **Dušan Čočić**, Snežana Jovanović, Ralph Puchta, Biljana Petrović “Relative stability of homo- and hetero-bimetallic Pd(II) and Pt(II) complexes compared to their mononuclear analogues” 33rd Molecular Modelling Workshop (MMWS), Erlangen, Germany, 8-10 April; 2019, pp P-05. **M34**
- 4.3.5. **Dušan Čočić**, Snežana Radisavljević, Biljana Petrović, “In Silico investigation type of interaction between Au(III) complexes and DNA/SA molecules” 27th SCT Young Research Fellows Meeting, Caen, France, 29–31 January, 2020, pp PO13. **M34**
- 4.3.6. Angelina Z. Petrović, **Dušan S. Čočić** Jovana V. Bogojeski, Olivera R. Klisurić “Kinetic reactions of Rh(III) complexes in presence of an ionic liquid with biologically important ligands” 27th SCT Young Research Fellows Meeting, Caen, France, 29–31 January, 2020, pp PO35. **M34**
- 4.3.7. Snežana Radisavljević, Milica Mededović, Ana Rilak, **Dušan Čočić**, Biljana Petrović, “New mononuclear gold(III) complexes – Studz of the DNA/HSA/BSA binding properties” GP₂A 2021 – 29th Annual Conference, Online, 25th – 27th August. **M34**

- 4.3.8. T. Capponi, **D. Čočić**, J. Weigel, T. Basina, B. M. Alzoubi, Rudi van Eldik, R. Puchta, "COMPUTATIONAL SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY INVESTIGATED BY PUPILS AND UNDERGRADUATE STUDENTS" 1st International Conference on Chemo and Bioinformatics, October 26-27, 2021. Kragujevac, Serbia. **M34**
- 4.3.9. Ana Rilak Simović, Dejan Lazić, Milica Međedović, **Dušan Čočić**, Biljana Petrović, "SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE NEW PINCER TYPE RUTHENIUM(III) COMPLEX" 1st International Conference on Chemo and Bioinformatics, October 26-27, 2021. Kragujevac, Serbia. **M34**
- 4.3.10. **Dušan Čočić**, Biljana Petrović, Ralph Puchta, "INVESTIGATION OF WATER SUBSTITUTION IN RuII COMPLEXES BY CONCEPTUAL DFT CALCULATIONS APPROACH" I International Conference on Advances in Science and Technology, May 26-29, 2022, Herceg Novi, Montenegro. **M34**
- 4.3.11. Angelina Z. Caković, **Dušan S. Čočić**, Marko Živanović, Jelena Pavić, Katarina Virijević, Nenad Janković, Milan Vraneš, Jovana V. Bogojeski, "EFFECT OF USING BIOCOMPATIBLE IONIC LIQUIDS AS COSOLVENTS ON THE REACTIONS OF Rh(III) COMPLEXES WITH 5'-GMP, AND CT-DNA, AS WELL AS ON THEIR CYTOTOXIC EFFECT" I International Conference on Advances in Science and Technology, May 26-29, 2022, Herceg Novi, Montenegro. **M34**
- 4.3.12. Milena Živković, Dragana Krstic, Tatjana B. Miladinović, Aleksandar Miladinović, **Dušan Čočić**, "ABSORBED DOSE IN HUMERUS FOR BREAST CANCER AND REGIONAL LYMPH NODES INVOLVEMENT SIMULATED BY FOTELP – VOX CODE COMPARISON WITH CALCULATIONS BY TREATMENT PLANING SYSTEM" International Conference on Radiation Applications, June 6-10, 2022, Thessaloniki, Greece. **M34**

4.4. Списак научних саопштења на националним konferenciјама штампаним у изводу (M64):

- 4.4.1. **Dušan S. Čočić**, Snežana M. Jovanović, Živadin D. Bugarčić, Biljana V. Petrović, "Study of the interactions of bimetallic complexes of platinum(II) and palladium(II) with DNA and BSA", Fourth Conference of Young Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, 5. November, 2016, pp. BB P 13. **M64**
- 4.4.2. **Dušan S. Čočić**, Snežana R. Radisavljević, Snežana M. Jovanović, Biljana V. Petrović, "The study of the nucleophilic substitution reactions of the new platinum(II) and palladium(II) complexes with some bio-relevant ligands", 55th Meeting of the Serbian Chemical Society, Novi Sad, Serbia 8-9 June, 2018, pp. NH P 06. **M64**
- 4.4.3. Snežana R. Radisavljević, **Dušan S. Čočić**, Biljana V. Petrović, "New dinuclear gold(III) complexes: Synthesis, characterization and study of their interactions with DNA/BSA" 55th Meeting of the Serbian Chemical Society, Novi Sad, Serbia 8-9 June, 2018, pp. NH P 07. **M64**
- 4.4.4. Milica Međedović, **Dušan Čočić**, Snežana Radisavljević, Biljana Petrović, "Investigation of the type of interactions between novel platinum(II) complexes and DNA" Sixth Conference of Young Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, 27. October, 2018, pp. MH10 PE 8. **M64**
- 4.4.5. Angelina Z. Petrović, **Dušan S. Čočić**, Marko N. Živanović, Linus M. Kuckling, Jovana V. Bogojeski "Interactions of the Rh (III) complex with DNA / protein; Testing the cytotoxicity of the complex" 56th Meeting of the Serbian Chemical Society, Niš, Serbia 7-8 June, 2019, pp. NH P 04. **M64**

- 4.4.6. Јована В. Богојески, Ангелина З. Петровић, Душан С. Ћоћић, “СИМПОЗИЈУМ- Ефекти активних супстанци у експерименталним *in vitro* и *in vivo* моделима” СИМПОЗИЈУМ- Ефекти активних супстанци у експерименталним *in vitro* и *in vivo* моделима 2019, Крагујевац, Србија 26. децембар, 2019. **M64**
- 4.4.7. Jovana Bogojeski, Marko Živanović, **Dušan Ćočić**, Angelina Caković, “*Influence of an inert ligand on the biological activity of Rh(III) and Os(II) complexes in the absence and in presence of ionic liquids*” 57th Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia 18-19 June, 2021, pp. PPP-5. **M64**
- 4.4.8. Aleksandar Mijatović, Ljubica Bacetić, Nikola Pavlović, **Dušan Ćočić**, Milan Nikolić, Aleksandar Lolić, Rada Baošić, “*In-vitro investigation of interaction of two structurally similar Schiff base Rh(III) complexes with HSA/DNA and molecular docking*” 57th Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia 18-19 June, 2021, pp. NH-P-3. **M64**
- 4.4.9. Milica G. Međedović, **Dušan S. Ćočić**, Ana M. Rilak Simović, Biljana V. Petrović, “*Interactions of newly synthesized ruthenium-tpy complexes with DNA and HSA*” 57th Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia 18-19 June, 2021, pp. MH-P-2. **M64**
- 4.4.10. Dušan Ćočić, Milica Međedović, Angelina Caković, Ana Rilak Simović, Jovana Bogojeski, “*In silico investigation of the interactions of Ru(II) complexes with DNA and human serum albumin*” 58th Meeting of the Serbian Chemical Society, June 9-10, 2022, Belgrade, Serbia. **M64**

5. Научни резултати из оквира докторске дисертације

Резултати научно-истраживачког рада кандидата Душана Ћоћића 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 9,717. Поред тога, кандидат је резултате своје дисертације презентовао у виду саопштења на три међународна и једном националном научном скупу.

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

- 5.1.1. **Dušan Ćočić**, Snežana Jovanović, Marija Nišavić, Dejan Baskić, Danijela Todorović, Suzana Popović, Živadin D. Bugarčić, Biljana Petrović, “*New dinuclear palladium(II) complexes: Studies of the nucleophilic substitution reactions, DNA/BSA interactions and cytotoxic activity*”
Journal of Inorganic Biochemistry, 2017, 175, 67–79
DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2017.07.009](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.07.009)
ISSN: 0162-0134
(IF = 3,063 за 2017. годину; 10/45; **M21**; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear)

- 5.1.2. **Dušan Čočić**, Snežana Jovanović, Snežana Rajković, Biljana Petrović, “*Kinetics and mechanism of the substitution reactions of dinuclear platinum(II) complexes with important bio-molecules*”
Inorganica Chimica Acta-Elsevier, 2018, 482, 635-642
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.07.004>
ISSN: 0020-1693
(IF = 2,264 за 2017. godinu; 16/45; M22; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear)
- 5.1.3. **Dušan Čočić**, Snežana Jovanović-Stević, Ratomir Jelić, Sanja Matić, Suzana Popović, Predrag Djurdjević, Dejan Baskić, Biljana Petrović “*Homo- and hetero-dinuclear Pt(II)/Pd(II) complexes: studies of hydrolysis, nucleophilic substitution reactions, DNA/BSA interactions, DFT calculations, molecular docking and cytotoxic activity*”
Dalton Transactions, 2020, 49, 14411-14431
DOI: 10.1039/d0dt02906h
ISSN: 1477-9226
(IF = 4,390 за 2020. godinu; 8/45; M21; област: Chemistry, Inorganic & Nuclear)

5.2. Саопштења на међународним и националним научним конференцијама штампана у изводу (M34 и M64) у оквиру теме докторске дисертације

- 5.2.1. **Dušan Čočić**, Snežana Jovanović, Snežana Rajković, Ralph Puchta, Biljana Petrović “*Kinetic studies and determination of products of interactions between pyrazine-bridged dinuclear Pt(II) complexes and some biologically important molecules by HPLC and DFT calculation*” International meeting on medicinal and bio(in)organic chemistry, Vrnjačka Banja, Srbija, 26-31. Avgust, 2017. **M34**
- 5.2.2. **Dušan Čočić**, Snežana Jovanović, Snežana Rajković, Raplh Puchta, Biljana Petrović “*Kinetic studies of the interaction between pyrazine-bridged dinuclear Pt(II) complexes and some bio-relevant nucleophiles*” 25th Young Research Fellow’s Meeting, Orleans, France, 5-7 March, 2018, pp. P-17. **M34**
- 5.2.3. **Dušan Čočić**, Snežana Jovanović, Ralph Puchta, Biljana Petrović “*Relative stability of homo- and hetero-bimetallic Pd(II) and Pt(II) complexes compared to their mononuclear analogues*” 33rd Molecular Modelling Workshop (MMWS), Erlangen, Germany, 8-10 April; 2019, pp P-05. **M34**
- 5.2.4. **Dušan S. Čočić**, Snežana M. Jovanović, Živadin D. Bugarčić, Biljana V. Petrović, “*Study of the interactions of bimetallic complexes of platinum(II) and palladium(II) with DNA and BSA*”, Fourth Conference of Young Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, 5. November, 2016, pp.BB P 13. **M64**

6. 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, карактеризација и биолошка активност динуклеарних платина(II) и паладијум(II) комплекса са азот-донорским мостним лигандима” по обиму и квалитету добијених резултата у потпуности остварени, као и да резултати приказани у овој дисертацији представљају оригинални научни допринос.

7. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси

Испитивање потенцијалне антитуморске активности новосинтетисаних комплекса је дуготрајан процес истраживања, који започиње процесом синтезе и карактеризације једињења. Након потврђивања структуре, испитује се стабилност једињења у физиолошким условима, а потом афинитет према 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 Pd(II) и Pt(II) комплекса, испитивање механизма супституционих реакција са биолошки релевантним молекулима, испитивање врсте интеракције комплекса са биомолекулима (ДНК и BSA) и испитивање потенцијалне биолошке активности, од изузетног значаја пре свега за развој неорганске и бионеорганске хемије. Такође, на основу добијених резултата може се предвидети и потенцијална примена једињења у клиничкој пракси.

8. Начин презентовања резултата научној јавности

Научни допринос ове докторске дисертације је потврђен публикавањем резултата у облику три научна рада у међународним часописима (два рада из категорије M21 и један рад из категорије M22), као и четири саопштења на научним конференцијама.

Докторска дисертација написана је на 148 страна и садржи 119 слика, 30 табела, 11 схема и 220 литературних података. Дисертација је по целинама подељена на: **Апстракт**, **Увод** (1-2), **Општи део** (3-20), **Задатак рада** (21-21), **Експериментални део** (22-34), **Резултате и дискусију** (35-132), **Закључак** (133-134), **Литературу** (135-143), **Прилог** (144-147) и **Биографију** (148-148).

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 **Душана С. Ђоћића** под насловом „**Синтеза, карактеризација и биолошка активност динуклеарних платина(II) и паладијум(II) комплекса са азот-донорским мостним лигандима**” представља оригинални научни рад из уже научне области Неорганска хемија, урађен под менторством проф. др Биљане Петровић, редовног професора Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу. Докторска дисертација обухвата синтезу и карактеризацију нових динуклеарних комплекса Pd(II) и Pt(II), испитивање механизма супституционих реакција комплекса са биолошки релевантним нуклеофилима, испитивање интеракција комплекса са биомолекулима, као што су ДНК и BSA, и *in vitro* испитивање потенцијалне антитуморске активности комплекса. Додатно, интеракције комплекса са ДНК и BSA 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 М22, са укупним импакт фактором 9,397) и **четири саопштења** на научним конференцијама (три из категорије М34 и један из категорије М64).

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 **Душану С. Ђоћићу** одобри јавну одбрану докторске дисертације под наведеним насловом.

У Крагујевцу
15. 08. 2022. год.

1. **Проф. др Сања Гргурић Шипка** - председник комисије
Редовни професор, Хемијски факултет, Универзитет у
Београду, *Ужа научна област*: Неорганска хемија

2. **Др Снежана Јовановић-Стевић** – члан комисије
Виши научни сарадник, Институт за информационе
технологије, Универзитет у Крагујевцу
Научна област: Хемија

3. **Проф. др Ратомир Јелић** – члан комисије
Редовни професор, Факултет медицинских наука,
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Неорганска хемија

4. **др Сузана Поповић** - члан комисије
Виши научни сарадник, Факултет медицинских наука,
Универзитет у Крагујевцу
Научна област: Медицинске науке

5. **Проф. др Снежана Рајковић**
Редовни професор, Природно-математички факултет,
Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Неорганска хемија

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

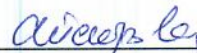
НАЗИВ ДИСЕРТАЦИЈЕ	Синтеза, карактеризација и биолошка активност динуклеарних платина(II) и паладијум(II) комплекса са азот-донорским мостним лигандима	
Кандидат	Душан Ђоћић	
Ментор	Проф. др Биљана Петровић	
Датум пријема потпуног извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта	15. јул 2022. год.	

1. Изјављујем да је ова докторска дисертација оригинално дело. Она представља резултат рада докторанда Душана Ђоћића.
2. Изјављујем да су у наведеној докторској дисертацији поштована академска правила цитирања и навођења извора.
3. Софтвером којим је извршена провера оригиналности ове докторске дисертације пронађено је подударане текста у износу од 18%. Овај степен подударности искључиво је последица цитата, библиографских података о коришћеној литератури, општих података и претходно публикованих резултата који су проистекли из теме докторске дисертације, а уредно су цитирани. Ставке са процентом подударности од укупно 9% (извори 1,2,6,и,8) односе се на радове у којима су публиковани резултати ове докторске дисертације, при чему су ови радови цитирани у складу са академским правилима. Највећа подудараност у делу „Експериментални део“ односи се на формуле и резултате карактеризације новосинтетисаних комплекса испитиваних у оквиру ове дисертације. Софтвер је такође регистровао подударност са првим странама публикованих радова, датих у Прилогу дисертације, као и у делу навођења коришћене литературе. Процент подударности односи се и на коришћене скаћеница у општим формулама комплекса, једначинама, методама, уређајима, хемикалијама, ознакама и мерним јединицама.

На основу свега наведеног, а у складу са чланом 7. Правилника о поступку провере на плагијаризам на Универзитету у Крагујевцу, изјављујем да извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Датум: 20.07. 2022.

МЕНТОР


Проф. др Биљана Петровић
редовни професор
Природно-математички факултет



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, карактеризација и биолошка активност динуклеарних платина(II) и паладијум(II) комплекса са азот-донорским мостним лигандима“ кандидата Душана С. Ђоћића 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.

Руководилац докторских студија
на Институту за хемију

Vladimir
Petrović

Digitally signed by
Vladimir Petrović
Date: 2022.08.24
11:27:32 +02'00'

др Владимир Петровић