

ПРИМЉЕНО: 04.12.2020.			
03	580/14	-	-

Испитовање сави
ЈМ

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

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 28. 10. 2020. године (број одлуке: 500/XX-1) и на седници Већа за природно-математичке науке одржаној 18. 11. 2020. године (број одлуке: IV-01-832/12), именовани смо као чланови Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата **Бате Коновалова**, студента Докторских академских студија, за израду докторске дисертације под насловом: „Синтеза и антитуморска активност динуклеарних платина(II) комплекса са нафтиридинима као мостним лигандима“

На основу приложених података достављамо следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације и процена научног доприноса крајњег исхода рада

У новије време савремена медицина подразумева примену комплекса метала за лечење великог броја различитих обољења. Сматра се да је интензивна примена комплексних једињења у медицини почела шездесетих година двадесетог века, након открића да комплекс платине(II) *cis*-диминдихлоридоплатина(II), који је познат и под називом *cis*-Pt, цисплатина, *cis*-DDP или CDDP показује антитуморску активност. И поред тога што се цисплатина показала као ефикасан хемотерапеутик, у лечењу неких канцерогених обољења, главни недостатци овог комплекса су његова токсичност, ограничена растворљивост и појава резистенције након дуге примене. Најновији резултати испитивања су показали да поред мононуклеарних платине(II) комплекса и полинуклеарни комплекси платине(II) показују антитуморску активност према одређеним врстама канцерогених обољења. Поред тога, још један разлог великог интересовања за изучавање полинуклеарних комплекса платине(II) је њихова способност да са молекулом ДНК формирају производе који се структурно разликују од оних које формирају цисплатина и слични мононуклеарни комплекси, што доводи до минималне дисторзије ДНК хеликса. Због тога, последњих година синтетисан је и испитан на антитуморско дејство велики број динуклеарних комплекса платине(II) који садрже различите мостне лиганде. Нафтиридини као велика класа хетероцикличних ароматичних органских једињења, која у својој структури садржи два кондензована пиридинска прстена показали су добру биолошку активност, а неки од њих се користе у дијагностици и лечењу.

Имајући у виду наведене чињенице, у оквиру ове докторске дисертације, даће се преглед досадашњих истраживања везаних за предложену тему докторске дисертације. Предвиђена је синтеза динуклеарних платина(II) комплекса који као мостне лиганде садрже 1,5-нафтиридин и 1,6-нафтиридин, спектроскопска карактеризација добијених комплексних једињења, као и испитивање њихове антитуморске активности. Очекивани резултати у оквиру ове дисертације могу бити од значаја за синтезу нових комплекса платине(II) као антитуморских агенаса.

Веза са досадашњим истраживањима

Бата Коновалов је члан истраживачке групе за неорганску хемију у оквиру Института за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу, која се већ дужи низ година бави синтезом, карактеризацијом и испитивањем биолошке активности комплекса платине(II) и паладијум(II) са пептидима и различитим ароматичним хетероцикличним једињењима која садрже азот у прстену. Истраживања у оквиру ове дисертације су саставни део истраживања које финансира Министарство просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије (уговор бр. 451-03-68/2020-14/200122) и Српска академија наука и уметности (Стратешки пројекат САНУ; Бр. пројекта: 01-2019-Ф65; “Синтеза и примена нових хемотерапеутика на бази природних производа и комплекса метала”). Резултати постигнути у току израде ове докторске дисертације биће од значаја за даљи развој медицинске неорганске хемије.

2. Образложење предмета, метода и циља који уверљиво упућује да је предложена тема од значаја за развој науке

Предмет, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће:

- Синтеза динуклеарних комплекса платине(II) који као мостне лиганде садрже 1,5-нафтиридин и 1,6-нафтиридин.
- Карактеризација комплекса извршиће се применом елементарне микроанализе, различитих спектроскопских техника (^1H и ^{13}C NMR, IR и UV-Vis) као и масене спектроскопије.
- Интеракција синтетисаних комплекса са дезорибонуклеинском киселином (ДНК) и албумином говеђег серума (БСА) испитиваће се применом UV-Vis спектрофотометрије и флуоресцентне спектроскопије.
- Резултати добијени испитивањем интеракција комплекса платине(II) са ДНК поредиће се са резултатима који су добијени теоријским испитивањем интеракција синтетисаних комплекса као и њихових аква деривата.
- Потенцијална антитуморска активност новосинтетисаних динуклеарних 1,5- и 1,6-нафтиридинских комплекса платине(II) испитиваће се у *in vitro* условима на различитим хуманим и мишијим канцерогеним и здравим ћелијским линијама.

Методе истраживања

Методе истраживања које ће бити коришћене у оквиру ове докторске дисертације обухватају модификоване технике неорганске синтезе комбиноване са

актуелним методама испитивања примене добијених динуклеарних комплекса платине(II). Структуре добијених комплексних једињења биће окарактерисане применом елементалне микроанализе, UV-Vis спектрофотометрије, IR и NMR (^1H и ^{13}C) спектроскопије и масене спектрометрије. Интеракције испитиваних комплекса са биолошки важним молекулима испитиваће се применом спектроскопских техника (UV-Vis и флуориметрије). Испитиваће се потенцијална антитуморска активност динуклеарних 1,5- и 1,6-нафтиридинских комплекса платине(II) у *in vitro* условима на различитим хуманим и мишијим канцерогеним и здравим ћелијским линијама.

Оквирни садржај докторске дисертације

У оквиру ове дисертације биће представљени до сада публиковани резултати из ове области, као и значај истраживања. У Општем делу докторске дисертације биће приказан значај комплексних једињења платине(II) као и нафтиридина, са посебним освртом на интеракције до сада испитаних динуклеарних комплекса платине(II) са ДНК као и њихове биолошке активности. У Експерименталном делу дисертације, биће детаљно описани поступци синтезе комплекса и методе за њихову структурну карактеризацију, начини испитивања интеракција комплекса са ДНК и БСА као и биолошко испитивање. У делу дисертације који се односи на Дискусију резултата биће детаљно дискутовани добијени резултати спектроскопске карактеризације синтетисаних комплекса, резултати добијени праћењем интеракција са ДНК и БСА, као и резултати добијени испитивањем њихове биолошке активности и токсичности.

3. Образложење теме за израду докторске дисертације које омогућава закључак да је у питању оригинална идеја или оригиналан начин анализирања проблема

На основу увида у научна истраживања кандидата **Бате Коновалова**, комисија је закључила да је предложена тема докторске дисертације **„Синтеза и антитуморска активност динуклеарних платина(II) комплекса са нафтиридинима као мостним лигандима“** резултат оригиналног научног рада кандидата из области медицинске неорганске хемије.

4. Усклађеност дефиниције предмета истраживања, основних појмова, предложене хипотезе, извора података, метода анализе са критеријумима науке уз поштовање научних принципа у изради коначне верзије докторске дисертације

Комплексна једињења платине(II) показала су завидну антитуморску активност према канцерогеним ћелијским линијама. Поред цисплатине још пет комплекса платине (карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, лобаплатина и хептаплатина) се налазе у клиничкој употреби. Након открића да динуклеарни комплекси платине(II), у односу на цисплатину, остварују други начин интеракције са ДНК, синтетисан је и испитан велики број динуклеарних комплекса платине(II) који садрже различите мостне лиганде. Значајне резултате су показали динуклеарни комплекси платине(II) који као

мостни лиганд садрже ароматична хетероциклична једињења са азотом у прстену. Испитивана је антитуморска активност $[\{Pt(L)Cl\}_2(\mu-X)]^{2+}$ комплекса (L је бидентатно координован етилендиамин, (\pm) -1,2-пропилендиамин, изобутилендиамин, *trans*- (\pm) -1,2-диаминоциклохексан, 1,3-пропилендиамин, 2,2-диметил-1,3-пропилендиамин, (\pm) -1,3-пентадиамин, а X је пиразин, pz или пиридазин pydz) у *in vitro* условима на хуманим ћелијама фибропласта (MRC5) и на две линије канцерогених ћелија, меланом (A375) и карцином дебелог црева (HTC116). Нађено је да $[\{Pt(L)Cl\}_2(\mu-pydz)]^{2+}$ комплекс показује активност која се може поредити са активношћу цисплатине. Такође, испитивања су показала да $[\{Pt(L)Cl\}_2(\mu-pydz)]^{2+}$ показује мању ембриотоксичност према *zebrafish* ембрионима (*Danio rerio*) у поређењу са цисплатином. У циљу синтезе нових комплекса метала који ће имати већу активност и мању токсичност у односу на једињења која се примењују у медицини као антитуморски агенси, у овој дисертацији биће описана синтеза и спектроскопска (1H и ^{13}C NMR, IR, UV-Vis, масена спектроскопија) карактеризација динуклеарних комплекса платине(II) са нафтиридинима као мостним лигандима. У циљу дефинисања механизма деловања синтетисаних комплекса, испитиваће се њихове интеракције са биолошки значајним молекулима, протеинима и нуклеинским киселинама, применом UV-Vis спектрофотометрије и спектрофлуорометрије. Теоријским испитивањем интеракција синтетизованих комплекса као и њихових аква деривата са ДНК добиће се резултати који ће боље објаснити екперименталне резултате о начину интеракције комплекса са ДНК. Такође, потенцијална антитуморска активност новосинтетисаних динуклеарних платине(II) комплекса, који као мостне лиганде садрже 1,5- и 1,6-нафтиридин испитиваће се у *in vitro* условима на различитим хуманим и мишијим канцерогеним и здравим ћелијским линијама.

5. Предложени ментор израде докторске дисертације

Институт за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу је за ментора ове докторске дисертације предложио др Снежану Рајковић, ванредног професора Природно-математичког факултета у Крагујевцу.

Образложење: Др Снежана Рајковић се бави истраживањем из уже научне области Неорганска хемија и до сада је публиковала радове у реномираним научним часописима са SCI листе, као и већи број саопштења на међународним и националним научним конференцијама. Предмет њеног истраживања је синтеза и структурна карактеризација паладијум(II) и платина(II) комплекса, испитивање њихових реакција са биолошки важним лигандима (пептидима, протеинима и ДНК). На основу наведених чињеница, а имајући у виду циљеве и очекиване резултате ове дисертације, сматрамо да др Снежана Рајковић испуњава све услове за ментора ове докторске дисертације.

Научна област дисертације

Предложена докторска дисертација припада ужој научној области Неорганска хемија.

Научна област чланова комисије

Чланови комисије се баве истраживањима из ужих научних области Неорганска хемија и Органска хемија, као и из научне области Хемија. Ментор ове дисертације, др Снежана Рајковић је ванредни професор на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. Остали чланови комисије, др Милош И. Ђуран (председник комисије), дописни члан САНУ и редовни професор у пензији Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, др Биљана Петровић, редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу, др Горан Јањић, виши научни сарадник у Институту за хемију, технологију и металургију Универзитета у Београду и др Марија Живковић, доцент на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, су признати научници у областима истраживања којима се баве и објавили су већи број научних радова у најпознатијим часописима са SCI листе.

6. Кратка биографија кандидата

Бата Коновалов је рођен 11. марта 1970. године у Јагодини. Основну школу „25. мај“ и Гимназију завршио је у Јагодини са одличним успехом. На Природно-математички факултет, група хемија, смер истраживање и развој, уписао се школске 1989/90. године, а након тога одлази на одслужење војног рока. Дипломирао је 15. априла 1996. године. Бави се истраживачким радом из области неорганске хемије. Предмет његовог истраживања су синтеза и структурна карактеризација динуклеарних комплекса платине(II) са нафтиридинима као мостним лигандима, као и испитивање антитуморске активности и интеракција синтетизованих комплекса са биолигандима. До сада је објавио два научна рада и једно саопштења на националној научној конференцији штампано у изводу.

У периоду од 03. 03. 2007. до 30. 08. 2007. године радио је као технолог у производњи боја и лакова у предузећу „Колорхем“ доо, Јагодина. Школске 2007/08 радио је као наставник хемије у О. Ш. „Љубиша Урошевић“, Јагодина, а од 2009. године запослен је у Министарству унутрашњих послова у Сектору за ванредне ситуације, Одељење за ванредне ситуације у Јагодни на радном месту инспектор превентивне заштите.

7. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

Бата Коновалов се бави научно-истраживачким радом из области медицинске неорганске хемије. Предмет његовог истраживања је синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности синтетизованих комплекса. На основу података датих у оквиру тачке 6, као и на основу личног познавања кандидата, сматрамо да је Бата Коновалов у досадашњем раду показао интересовање, способност и самосталност за научно-истраживачки рад. Кандидат говори и пише на енглеском језику, што је неопходно за научни рад. До сада је објавио два научна рада у часописма међународног значаја (радови из категорије **M21**) и један рад саопштен на међународној научној конференцији штампан у изводу (**M64**).

Објављени радови кандидата:

Научни радови публиковани у врхунским часописима међународног значаја (M21):

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**
<https://pubs.rsc.org/en/results?artefjournalname=dalton%20trans.&artrefstartpage=15091&artrefvolumeyear=2018&fcategory=journal>
2. **B. Konovalov**, A. A. Franich, M. Jovanović, M. Jurisević, N. Gajović, M. Jovanović, N. Arsenijević, V. Maric, I. Jovanović, M. D. Živković, S. Rajković
Synthesis, DNA/BSA-binding affinity and cytotoxicity of dinuclear platinum(II) complexes with 1,6-naphthyridine bridging ligand
Appl. Organomet. Chem., 2020;e6112
DOI: 10.1002/aoc.6112
ISSN 0268-2605
IF = 3,140 (2019) (11/45) област: Chemistry, Inorganic & Nuclear
Категорија: **M21**

Научна саопштења на националним конференцијама штампана у изводу (M64):

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.
Категорија: **M64**

ЗАКЉУЧАК

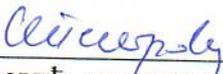
Бата Коновалов има звање мастер хемичар за истраживање и развој. Школске 2015/16. године уписао је докторске студије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу на студијској групи хемија (ужа научна област: Неорганска хемија). До сада је положио све испите и објавио два научна рада у међународним часописима са импакт фактором, који се односе на тему докторске дисертације (радови из категорије **M21**). На основу свега изложеног комисија је закључила да је предложена тема докторске дисертације **„Синтеза и антитуморска активност динуклеарних платина(II) комплекса са нафтиридинима као мостним лигандима“** оригинална и значајна са научне тачке гледишта. Такође, сматрамо да кандидат Бата Коновалов испуњава све услове за успешан рад и реализацију наведене теме. За ментора докторске дисертације предлаже се др Снежана Рајковић, ванредни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу.

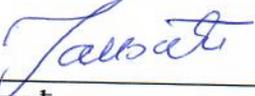
У Крагујевцу,
30. 11. 2020. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ


1. др Снежана Рајковић, ванредни професор – **ментор**
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Неорганска хемија


2. др Милош И. Буран, редовни професор у пензији,
дописни члан САНУ – **председник комисије**
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Неорганска хемија


3. др Биљана Петровић, редовни професор – **члан комисије**
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Неорганска хемија


4. др Горан Јањић, виши научни сарадник – **члан комисије**
Институт за хемију, технологију и металургију,
Универзитет у Београду
Научна област: Хемија


5. др Марија Живковић, доцент – **члан комисије**
Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу
Ужа научна област: Органска хемија