

Учите смо
Жеља

ОБРАЗАЦ 6

ПРИМЕДС. 30.09.2024	
Орг. јед.	ФАКУЛТЕТ
03	590/27-1 - -

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ

УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 18.9.2024. године (број одлуке: IV-01-641/11) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Синтеза, карактеризација и биолошка активност моно- и динуклеарних рутенијум(II/III) комплекса са азот-донорским лигандима”, кандидата Милице Међедовић Стефановић, студента докторских академских студија хемије, за коју је именован ментор др Биљана Петровић, редовни професор, и др Ана Рилак Симовић, виши научни сарадник.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији

1.1. Наслов докторске дисертације:

Синтеза, карактеризација и биолошка активност моно- и динуклеарних рутенијум(II/III) комплекса са азот-донорским лигандима

1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):

Текст докторске дисертације написан је на 152 стране и садржи 227 библиографске јединице. Подељен је на више целина, односно на Општи део, Експериментални део, Резултате и дискусију, Закључак, Литературу и Прилоге. Приложени текст дисертације је технички исправан и у складу је са Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Природно-математичког факултета. Докторска дисертација је из научне области Хемија, у же научне области Неорганска хемија.

1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):

У оквиру докторске дисертације Милице Међедовић Стефановић синтетисано је 15 нових моно- и динуклераних рутенијум(II/III) комплекса са азот-донорским лигандима. Синтетисани комплекси охарактерисани су спектроскопским методама. Такође, испитана је активност комплекса у физиолошким условима праћењем интеракција са важним биомолекулима. Након потврђене активности комплекси су подвргнути даљим *in vitro* и *in vivo* испитивањима

биолошке активности. У оквиру *in vitro* испитивања вршена су проучавања применом МТТ тесла, анализама као што су: проточна цитометријска анализа, Anexin V-FITC/7-AAD анализа, анализа протеина повезаних са апоптозом и анализа ћелијског циклуса, а такође рађена је и детекција и квантификација аутофагије, дефинисана је антимикробна и антиоксидативна активност.

1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:

Једна од полазних хипотеза ове докторске дисертације била је синтеза и карактеризација нових моно- и полинуклераних рутенијум(II/III) комплекса за азот-донорским лигандима који ће показати различиту антитуморску активност засновану на разликама у структури самих комплекса и потврдити велики потенцијал комплекса рутенијума. Испитивање кинетике супституционих реакција комплекса рутенијум(II) јона са моделима малих молекула дало је увид у механизам деловања у физиолошким условима, идентичан раније описаном код комплекса платине(II). Проучавања интеракција синтетисаних комплекса са DNA и serum албуминима, експерименталано али и применом молекулског докинга, потврдила су активност и издвојила ове комплексе као потенцијалне антитуморске агенске, због чега су даље потврдгнути детаљном испитивању биолошке активности. Имајући у виду дате чињенице, Комисија сматра да су полазне хипотезе одговарајуће и да су испуњени предвиђени циљеви ове докторске дисертације.

1.5. Анализа применjenih метода истраживања:

У оквиру ове докторске дисертације примењиване су стандардне експерименталне методе хемијске синтезе и карактеризације синтетисаних комплексних једињења, испитивања њихове биолошке активности, као и испитивања њихових интеракција са биолошким значајним молекулима, DNA и serum албуминима, BSA и HSA. Реакције добијања комплексних једињења рутенијума(II/III) извршене су применом класичних метода неорганске синтезе. За потврду структуре добијених једињења коришћене су спектроскопске методе, као што су UV-Vis, IR, NMR (1H и 13C) и MS, као и мерење проводљивости, EPR и елементална микроанализа. Реакције супституције праћене су спектрофотометријски са нуклеофилима (5'-GMP, GSH, L-Met и L-Cys) који представљају биолошки релевантне молекуле. Испитиване су интеракције комплекса и са важним биомолекулима, DNA и serum албуминима, HSA и BSA, у циљу дефинисања потенцијалне антитуморске активности, применом електронске апсорpcione и флуоресцентне емисионе спектроскопије. Експериментално добијени резултати потврђени су компјутерским докинг методама. Након потврђене активности комплекси су подвргнути даљим *in vitro* и *in vivo* испитивањима биолошке активности. У оквиру *in vitro* испитивања вршена су проучавања применом МТТ тесла, проточном цитометријском анализом, Anexin V-FITC/7-AAD анализом, анализом протеина повезаних са апоптозом, анализиран је ћелијски циклус, рађена је детекција и квантификација аутофагије, дефинисана антимикробна и антиоксидативна активност.

1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

У оквиру дисертације синтетисани су мононуклеарни Ru(II) (1–7) и Ru(III) комплекси (8–13), као и динуклеарни Ru(II) комплекси (14, 15). Структуре комплекса потврђене су аналитичким методама, као што су UV-Vis спектрофотометрија, 1H и 13C NMR, IR, MS, EPR, мерење проводљивости и елементална микроанализа. Проучавани комплекси показали су добру стабилност у физиолошким условима, чиме су се стекли услови за даља истраживања. У супституционим реакцијама комплекса рутенијума 1–7, 14 и 15 показали су већу реактивност према азот-донорским (5'-GMP) него према сумпор-донорским нуклеофилима (GSH, L-Met и L-Cys). Резултати испитивања интеракција комплекса са DNA указали су на везивање интеркалацијом и/или везивањем за мали жљеб, што је потврђено и на 1Z3F и 1BNA конформацијама DNA компјутерским докинг методама. Испитивани комплекси показали су

умерену јачину везивања за протеин HSA и његов структурни аналог BSA. Молекулски докинг је код динуклеарних комплекса 14 и 15 издвојио активно место I субдомена IIА као вероватно, док је код мононуклеарних комплекса 1–13 потврђена могућност везивања за место I субдомена IIА и за место II субдомена IIIА активне стране протеина. Резултати испитивања биолошке активности указали су на добру активност и селективност комплекса 2, 5 и 6 према MDA-MB 231 и HeLa ћелијским линијама. Комплекс 12 показао се ефикасним у смањењу тумора плућа, а комплекс 9 у смањењу броја метастаза. Комплекс 15 показао се активнијим у поређењу са комплексом 14 према MDA-MB-231 ћелијској линији, док су се према НСТ-116 ћелијској линији показали неактивним. На компјутерском докинг моделу панкреаса проучавана дифузија комплекса 8–13 кроз ткива и велике крвне судове дала је јасан увид у њихов фармацеутски потенцијал. *In vitro* испитивања антимикробне активности издвојила су комплексе 12 и 13 као најефикасније, док се по антиоксидативним својствима издвојио комплекс 8. Имајући у виду наведене чињенице, Комисија сматра да су постигнути задати циљеви докторске дисертације.

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 број¹, категорија):

Резултате докторске дисертације кандидат Милица Међедовић Стефановић публиковала је у међународним научним часописима, два категорије M21, један категорије M22 и један категорије M23.

1. Milica Međedović, 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*, 178, 2020, 114334, DOI: 10.1016/j.poly.2019.114334, M22

2. Milica Međedović, Ana Rilak Simović, Dušan Čočić, Laura Senft, Sanja Matić, Danijela Todorović, Suzana Popović, Dejan Baskić, Biljana Petrović, New ruthenium(II) complexes with quinone diimine and substituted bipyridine as inert ligands: synthesis, characterization, mechanism of action, DNA/HSA binding affinity and cytotoxic activity, *Dalton Transaction*, 52, 2023, 1323-1344, DOI: 10.1039/D2DT02993F, M21

3. M. Međedović, A. Mijatović, R. Baošić, D. Lazić, Ž. Milanović, Z. Marković, J. Milovanović, D. Arsenijević, B. Stojanović, M. Arsenijević, M. Milovanović, B. Petrović, A. R. Simović, Synthesis, characterization, biomolecular interactions, molecular docking, and *in vitro* and *in vivo* anticancer activities of novel ruthenium(III) Schiff base complexes, *Journal of Inorganic Biochemistry*, 248, 2023, 112363, DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2023.112363, M21

4. M. Međedović, D. Čočić, A. Mijatović, V. Simić, Ž. Milanović, M. Kosanić, N. Petrović, S. Sretenović, A. R. Simović, *In silico* and *in vitro* biological evaluation: distribution of Ru(III) Schiff base complexes through the pancreatic 3D model and immersed blood vessel network, *Journal of Coordination Chemistry*, 2024, 1-20, DOI: 10.1080/00958972.2024.2303736, M23

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 плаџијаризам (до 1000 карактера):

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

На основу Правилника о поступку провере на плахијаризам на Универзитету у Крагујевцу дана 22. 08. 2024. извршена је провера на плахијаризам докторске дисертације кандидата Милице Међедовић Стефановић. Као што је наведено у Извештају о провери на плахијаризам докторске дисертације, софтвером којим је извршена провера оригиналности ове докторске дисертације пронађено је подударање текста у износу од 15%. Овај степен подударности је последица описа слика и библиографских јединица идентичних као у научним радовима који су проистекли из резултата ове докторске дисертације и на којима је кандидат Милица Међедовић Стефановић први аутор. Проценат подударности односи се и на коришћене скраћенице у општим формулама комплекса, једначинама, методама, уређајима, хемикалијама, ознакама и мерним јединицама. Увидом у публиковане научне радове кандидата Милице Међедовић Стефановић, изјављујемо да ова докторска дисертација представља оригинално научно дело.

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

Велика пажња научника усмерена је ка синтези нових комплекса прелазних метала који би се показали ефикаснијим и мање штетним у лечењу карцинома од првобитно коришћених комплекса платине. Међу синтетисаним комплексима својом активношћу према туморским ћелијама нарочито су се издвојили комплекси рутенијума и тиме издвојили као антитуморски агенски великог потенцијала. Добијени резултати у оквиру ове докторске дисертације могу значајно допринети развоју нових комплекса рутенијума са потенцијалном антитуморском активношћу. На основу свега наведеног, Комисија констатује да научни резултати постигнути у току израде ове докторске дисертације могу бити од значаја за даљи развој координационе и медицинске неорганске хемије.

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

Докторска дисертација под називом „Синтеза, карактеризација и биолошка активност моно- и дунуклеарних рутенијум(II/III) комплекса азот-донорским лигандима” кандидата Милице Међедовић Стефановић урађена је под менторством др Биљане Петровић, редовног професора Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу и др Ане Рилак Симовић, вишег научног сарадника Института за информационе технологије, Универзитета у Крагујевцу. Докторска дисертација обухвата синтезу комплексних једињења рутенијума(II/III) са азот-донорским лигандима, карактеризацију и испитивање њихове биолошке активности. Квалитет добијених резултата је потврђен њиховим публиковањем у међународним научним часописима и то два рада категорије M21, један рад категорије M22 и један рад категорије M23. Имајући у виду наведене чињенице, сматрамо да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за одбрану наведене докторске дисертације.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Синтеза, карактеризација и биолошка активност рутенијум (II/III) комплекса са азот-донорским лигандима”, кандидата Милице Међедовић Стефановић, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:

Сања Гргурић

Др Сања Гргурић Шипка, редовни професор
Хемијски факултет, Универзитет у Београду
Ужа научна област: Неорганска хемија

Председник комисије

Дејан Баскић

Др Дејан Баскић, редовни професор

Факултет медицинских наука, Универзитет у
Крагујевцу

Ужа научна област: Фармацеутска
микробиологија

Члан комисије

Милан Вранеш

Др Милан Вранеш, редовни професор

Природно-математички факултет, Универзитет у
Новом Саду

Ужа научна област: Аналитичка хемија

Члан комисије

Јована Богојески

Др Јована Богојески, ванредни професор

Природно-математички факултет, Универзитет у
Крагујевцу

Ужа научна област: Неорганска хемија

Члан комисије

Марина Костић

Др Марина Костић, виши научни сарадник

Институт за информационе технологије,
Универзитет у Крагујевцу

Научна област: Хемија

Члан комисије

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

Универзитет у Крагујевцу

02.09.2024.

03 490/49 - +

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

НАЗИВ ДИСЕРТАЦИЈЕ	Синтеза, карактеризација и биолошка активност моно- и динуклеарних рутенијум(II/III) комплекса са азот-донорским лигандима
Кандидат	Милица Међедовић Стефановић
Ментор	Проф. др Биљана Петровић, др Ана Рилак Симовић
Датум пријема потпуног извештаја о провери оригиналности докторске дисертације, односно докторског уметничког пројекта	22.08.2024.

На основу свега наведеног, 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 припреме за њену одбрану може наставити.

- Изјављујемо да је горе наведена докторска дисертација оригинално научно дело, која је плод научног рада кандидата Милице Међедовић Стефановић.
- Кандидат Милица Међедовић Стефановић испоштовала је академска правила цитирања, навођења извора и слично, што потврђује библиографија ове докторске дисертације која садржи 227 библиографске јединице.
- Програм за проверу плахијаризма на Универзитету у Крагујевцу пронашао је укупно подударање текста у износу од 15%. Овај степен подударности је последица описа слика и библиографских јединица идентичних као у научним радовима који су произтекли из резултата ове докторске дисертације и на којима је кандидат Милица Међедовић Стефановић први аутор. Процент подударности односи се и на коришћене скраћенице у општим формулама комплекса, једначинама, методама, уређајима, хемикалијама, ознакама и мерним јединицама.

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

Датум

23.08.2024.

ПОТПИС КОМЕНТОРА

Биљана Петровић

Проф. др Биљана Петровић

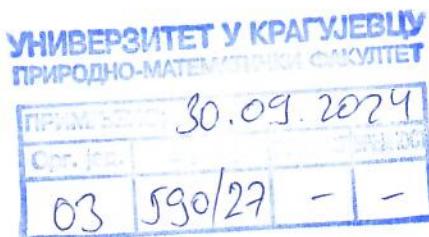
Ана Рилак Симовић

Др Ана Рилак Симовић



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 моно- и динуклеарних рутенијум(II/III) комплекса са азот-донорским лигандима“ кандидаткиње Милице Међедовић Стефановић, 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



Електронски потписано
Vladimir Petrović
25.09.2024 11:49:33

др Владимир Петровић

Инђија Симон
Петровић