

ОБРАЗАЦ 3

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРЕДЛОЖИО	25.08.2026
Орг. јед.	Јед. јед.

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 13.7.2026. године (број одлуке: IV-03-412/19) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Синтеза, карактеризација и испитивање антитуморских својстава динуклеарних комплекса платине(II) и паладијума(II) са 2,3-бис(2-пиридил)пиразином као мостним лигандом на мишјим и хуманим ћелијским линијама”, и испуњености услова кандидата Ане Луковић, специјалисте грудне хирургије и предложеног ментора Бојана Стојановића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

**О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА
КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА
ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1. Наслов докторске дисертације:
Синтеза, карактеризација и испитивање антитуморских својстава динуклеарних комплекса платине(II) и паладијума(II) са 2,3-бис(2-пиридил)пиразином као мостним лигандом на мишјим и хуманим ћелијским линијама
1.2. Научна област докторске дисертације:
Медицинске науке
1.3. Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера):
1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања Предмет истраживања у оквиру ове докторске дисертације односи се на синтезу, карактеризацију и испитивање антитуморских својстава динуклеарних комплекса платине(II) (енгл. <i>platinum</i> (II), Pt(II)) и паладијума(II) (енгл. <i>palladium</i> (II), Pd(II)) са 2,3-бис(2-пиридил)пиразином као мостним лигандом. Истраживање је усмерено на процену цитотоксичног и селективног дејства ових комплекса на мишјим и хуманим туморским ћелијским линијама карцинома дојке и карцинома плућа.

Малигни тумори представљају сложену групу обољења чије лечење и даље прати појава резистентности, недовољне селективности и нежељених ефеката постојећих хемотерапеутика. Иако лекови на бази платине имају значајно место у онколошкој терапији, наведена ограничења указују на потребу за развојем нових металних комплекса са повољнијим терапијским индексом.

У оквиру овог истраживања биће испитивана активност динуклеарних Pt(II) и Pd(II) комплекса на мишјим ћелијским линијама карцинома дојке и плућа, као и на хуманим ћелијским линијама карцинома дојке. Ради процене селективности, њихово дејство биће паралелно испитано и на нетуморским ћелијама, односно хуманим плућним фибробластима MRC-5 и мишјим мезенхимским матичним ћелијама (енгл. *mouse mesenchymal stem cells*, mMSCs). Посебна пажња биће усмерена на интеракције комплекса са DNA (енгл. *Deoxyribonucleic Acid*, DNA), утицај на апоптозу, регулаторне протеине апоптозе и пролиферацију туморских ћелија. На основу добијених резултата биће процењен потенцијал ових комплекса за даља претклиничка антитуморска испитивања.

1.3.2. Полазне хипотезе

Полазне хипотезе овог истраживања су:

1. Адекватна чистоћа, специфичан састав и структура испитиваних динуклеарних комплекса платине(II) и паладијума(II) биће потврђени применом елементарне микроанализе и спектроскопских метода, укључујући ^1H и ^{13}C NMR, IR и UV-Vis спектроскопију.
2. Испитивани динуклеарни комплекси Pt(II) и Pd(II) показиваће значајан цитотоксички ефекат *in vitro* на малигне ћелије карцинома дојке, укључујући MCF-7, MDA-MB-231 и 4T1 ћелијске линије, као и на ћелије карцинома плућа LLC1, уз мањи цитотоксички ефекат на нетуморске ћелије, односно MRC-5 и mMSCs.
3. Испитивани динуклеарни комплекси Pt(II) и Pd(II) индуковаће апоптотску смрт малигних ћелија.
4. Испитивани динуклеарни комплекси Pt(II) и Pd(II) смањиваће експресију антиапоптотских протеина и/или повећавати експресију проапоптотских протеина у туморским ћелијама.
5. Испитивани динуклеарни комплекси Pt(II) и Pd(II) инхибираће пролиферацију туморских ћелија.

1.3.3. План рада

У оквиру истраживања обухваћеног овом докторском дисертацијом биће извршена синтеза нових динуклеарних комплекса Pt(II) и Pd(II) са 2,3-бис(2-пиридил)пиразином као мостним лигандом. Након синтезе, структура и чистоћа добијених комплекса биће потврђене применом елементарне микроанализе, ^1H и ^{13}C NMR спектроскопије, IR спектроскопије и UV-Vis спектрофотометрије.

У наставку истраживања биће испитане интеракције комплекса са биолошки значајним молекулима, пре свега са DNA и серум албумином, применом UV-Vis спектрофотометрије и флуоресцентне спектроскопије. На овај начин биће процењен могући механизам везивања комплекса за биолошке мете и њихов потенцијални значај у антитуморском деловању.

Биолошка активност новосинтетисаних комплекса биће испитана *in vitro* на мишјим и хуманим ћелијским линијама карцинома дојке и плућа. Цитотоксичност ће бити анализирана МТТ тестом на ћелијским линијама 4T1, LLC1, MCF-7 и MDA-MB-231, уз паралелно испитивање ефекта на нетуморске ћелије, односно хумане плућне фибробласте MRC-5 и мишије мезенхималне матичне ћелије mMSCs.

Комплекси који покажу најповољнији цитотоксични и селективни профил биће даље испитивани у анализи апоптотске смрти применом проточне цитометрије, уз Annexin V/PI бојење. Додатно ће бити анализирана експресија проапоптотских и

антиапоптотских протеина, као и утицај комплекса на пролиферативни потенцијал туморских ћелија путем експресије Ki-67.

Истраживање ће бити спроведено у Лабораторији за фармацеутску хемију Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Институту за информационе технологије у Крагујевцу и Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

1.3.4. Методе истраживања

Методе истраживања у оквиру ове докторске дисертације обухватиће синтезу, структурну карактеризацију и *in vitro* биолошку евалуацију динуклеарних комплекса Pt(II) и Pd(II) са 2,3-бис(2-пиридил)пиразином као мостним лигандом. Истраживање ће бити усмерено на испитивање чистоће, састава и структуре синтетисаних комплекса, њихових интеракција са биолошки значајним молекулима, као и на процену цитотоксичности, селективности, апоптотског ефекта и утицаја на пролиферативни потенцијал туморских ћелија.

Синтеза динуклеарних комплекса Pt(II) и Pd(II) са 2,3-бис(2-пиридил)пиразином (dpp) као мостним лигандом биће изведена према литературно утврђеном двостепеном поступку. Као полазна једињења користиће се одговарајући мононуклеарни прекурсори опште формуле $[M(en)Cl_2]$, где је $M = Pt(II)$ или $Pd(II)$, а en означава етилендиамин. У првом кораку синтезе извршиће се замена хлоридних лиганата нитратним лигандима у диметилформамиду (DMF), реакцијом са сребро-нитратом ($AgNO_3$), уз заштиту од светлости. Током ове реакције издваја се сребро-хлорид ($AgCl$), који ће бити уклоњен филтрацијом, док ће у раствору настати реактивни интермедијер $[M(en)(DMF)_2]^{2+}$. У другом кораку, на добијени интермедијер додаваће се раствор dpp у DMF-у, чиме ће се омогућити формирање динуклеарних комплекса са мостним лигандом. Након уклањања растварача и испирања етром, производ ће бити преведен у перхлоратну форму кристализацијом из раствора литијум-перхлората ($LiClO_4$), при чему се очекује добијање кристала циљних комплекса.

Добијени комплекси биће подвргнути хемијској и спектроскопској карактеризацији ради потврде њихове чистоће, састава и структуре. У ту сврху примениће се елементална микроанализа, инфрацрвена спектроскопија (IR), нуклеарна магнетна резонанца, односно 1H и ^{13}C NMR спектроскопија, као и UV-Vis спектрофотометрија. Ове методе омогућиће потврду идентитета синтетисаних комплекса и процену њихове погодности за даља биолошка испитивања.

Интеракције синтетисаних комплекса са биолошки значајним молекулима биће испитиване применом UV-Vis спектрофотометрије и флуоресцентне спектроскопије. Посебна пажња биће посвећена интеракцијама комплекса са DNA, која представља једну од главних биолошких мета преко којих метални комплекси могу испољити антитуморску активност. Афинитет и начин везивања комплекса за DNA биће анализирани у присуству етидијум-бромида као интеркалационог агенса. Поред тога, интеракције комплекса са серум албумином биће испитиване флуоресцентном спектроскопијом, са циљем процене потенцијалног транспорта ових комплекса у биолошким системима.

Цитотоксично деловање новосинтетисаних комплекса биће испитивано применом МТТ теста, односно теста заснованог на редукцији 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолијум-бромида. Овом методом биће процењена вијабилност малигних ћелија након третмана испитиваним комплексима. Испитивање ће бити спроведено на ћелијским линијама мишјег карцинома дојке (4T1), мишјег карцинома плућа (LLC1), као и на хуманим ћелијским линијама карцинома дојке (MDA-MB-231 и MCF-7). Ради процене селективности, паралелно ће бити испитиван ефекат комплекса на неканцерозне хумане ћелије фибробласта плућа (MRC-5) и неканцерозне мишје мезенхималне матичне ћелије (mMSCs). Ћелије ће бити излагане новосинтетисаним

комплексима у двоструко растућим концентрацијама, а проценат вијабилних ћелија биће израчунат на основу вредности апсорбанце третираних ћелија, контроле и нетретираних ћелија. На основу добијених резултата биће израчунате вредности цитотоксичности, а у даљим експериментима биће испитивани комплекси који покажу најповољнији индекс селективности у МТТ тесту.

Анализа апоптотске смрти биће спроведена проточном цитометријом. Цитотоксични потенцијал новосинтетисаних комплекса биће процењен на туморским ћелијама третираним Annexin V и пропидијум-јодидом (PI). Ова метода омогућиће разликовање живих ћелија, ћелија у раној и касној апоптози, као и некротичних ћелија, што ће допринети прецизнијој процени типа ћелијске смрти изазване испитиваним комплексима.

Потенцијални проапоптотски ефекат испитиваних комплекса биће додатно анализиран испитивањем експресије регулаторних протеина апоптозе у туморским ћелијама. Проточном цитометријом биће одређивана експресија проапоптотских протеина Bax и Bcl-6, антиапоптотских протеина Bcl-2 и Bcl-xL, као и проценат ћелија које експримирају активну каспазу-3. На овај начин биће процењено да ли испитивани комплекси усмеравају туморске ћелије ка апоптотској смрти променом односа проапоптотских и антиапоптотских молекула.

Утицај новосинтетисаних комплекса на пролиферативни потенцијал туморских ћелија биће испитиван проточном цитометријом, анализом експресије Ki-67 као пролиферативног маркера. Смањење експресије Ki-67 указивало би на инхибицију пролиферације туморских ћелија након третмана испитиваним комплексима.

1.3.5. Циљ истраживања

Основни циљ овог истраживања је синтеза, карактеризација и *in vitro* процена антитуморске активности и селективности динуклеарних комплекса Pt(II) и Pd(II) са 2,3-бис(2-пиридил)пиразином као мостним лигандом на одабраним мишјим и хуманим туморским ћелијским линијама карцинома дојке и карцинома плућа.

У складу са основним циљем, постављени су следећи експериментални задаци:

1. Потврдити идентитет, чистоћу и састав синтетисаних динуклеарних комплекса Pt(II) и Pd(II) применом елементарне микроанализе, инфрацрвене спектроскопије (IR), ^1H и ^{13}C NMR спектроскопије и UV-Vis спектрофотометрије.
2. Одредити *in vitro* цитотоксичност испитиваних комплекса на мишјим ћелијским линијама карцинома дојке (4T1) и карцинома плућа (LLC1), као и на хуманим ћелијским линијама карцинома дојке (MCF-7 и MDA-MB-231).
3. Испитати цитотоксичност комплекса на нетуморским контролним ћелијама, односно хуманим плућним фибробластима (MRC-5) и мишјим мезенхималним матичним ћелијама (mMSCs), ради процене селективности и израчунавања индекса селективности.
4. Испитати да ли испитивани комплекси индукују апоптозу и/или некрозу у туморским ћелијама применом проточне цитометрије, уз Annexin V/PI бојење.
5. Анализирати утицај испитиваних комплекса на кључне регулаторне протеине апоптозе, укључујући активну каспазу-3, Bax и Bcl-2.
6. Испитати утицај комплекса на пролиферативни потенцијал туморских ћелија анализом експресије Ki-67.
7. Испитати интеракције испитиваних комплекса са DNA и серум албумином применом UV-Vis и флуоресцентне спектроскопије.

1.3.6. Резултати који се очекују

Очекује се да новосинтетисани динуклеарни комплекси Pt(II) и Pd(II) са 2,3-бис(2-пиридил)пиразином као мостним лигандом испоље значајну *in vitro* антитуморску активност на одабраним мишјим и хуманим туморским ћелијским линијама карцинома

дојке и карцинома плућа. Посебан значај имаће утврђивање њихове селективности, односно способности да израженије смањују вијабилност малигних ћелија у односу на нетуморске ћелије, MRC-5 и mMSCs. На основу резултата MTT теста одредиће се цитотоксични потенцијал испитиваних комплекса, израчунаће се IC_{50} вредности и издвојиће се комплекси са најповољнијим индексом селективности.

Такође се очекује да најактивнији комплекси индукују апоптотску смрт туморских ћелија, што ће бити праћено повећањем процента ћелија у апоптози и променом експресије регулаторних протеина апоптозе. Очекује се пораст експресије проапоптотских маркера, укључујући активну каспазу-3 и Вах, као и смањење експресије антиапоптотских протеина, као што су Bcl-2 и Bcl-xL. Поред тога, смањена експресија Ki-67 указивала би на инхибицију пролиферативног потенцијала туморских ћелија након третмана испитиваним комплексима.

Испитивање интеракција комплекса са DNA и серум албумином пружиће додатне податке о могућем механизму антитуморског деловања и потенцијалном транспорту ових једињења у биолошким системима.

1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

Докторска дисертација биће структурисана кроз више међусобно повезаних поглавља, која ће омогућити систематски приказ научног проблема, експерименталног приступа и добијених резултата у области испитивања антитуморских својстава динуклеарних комплекса Pt(II) и Pd(II) са 2,3-бис(2-пиридил)пиразином као мостним лигандом.

Планирана структура дисертације је следећа:

1. **Увод** – У овом поглављу биће приказан клинички значај карцинома дојке и карцинома плућа, као и ограничења постојећих терапијских приступа, посебно у погледу токсичности, недовољне селективности и развоја резистентности. Посебна пажња биће посвећена значају цитостатика на бази платине, као и потреби за развојем нових металних комплекса са повољнијим терапијским профилем. Биће размотрен научни значај динуклеарних комплекса Pt(II) и Pd(II) као и могућност да структура са мостним лигандом доведе до другачијег начина интеракције са биомолекулским метама.
2. **Циљеви и хипотезе** – У овом делу биће јасно дефинисан основни циљ истраживања, посебни експериментални задаци и полазне хипотезе.
3. **Материјал и методе** – Ово поглавље обухватиће опис синтезе динуклеарних комплекса Pt(II) и Pd(II) са 2,3-бис(2-пиридил)пиразином као мостним лигандом, као и методе њихове структурне карактеризације, укључујући елементалну микроанализу, IR, 1H и ^{13}C NMR спектроскопију и UV-Vis спектрофотометрију. Биће описане и методе испитивања интеракција комплекса са DNA и серумским албумином, као и методе *in vitro* процене антитуморске активности на ћелијским линијама карцинома дојке и плућа. Посебно ће бити приказани MTT тест, анализа апоптозе проточном цитометријом, анализа експресије регулаторних протеина апоптозе и испитивање пролиферативног потенцијала туморских ћелија.
4. **Резултати** – У овом поглављу биће систематски приказани резултати синтезе и карактеризације испитиваних комплекса, резултати њихове интеракције са DNA и серумским албумином, као и резултати биолошких испитивања. Биће приказане вредности цитотоксичности, IC_{50} вредности, индекс селективности, утицај комплекса на апоптозу, експресију проапоптотских и антиапоптотских протеина, као и на пролиферацију туморских ћелија.
5. **Дискусија** – У дискусији ће добијени резултати бити повезани са постојећим сазнањима из литературе. Посебна пажња биће усмерена на однос између структуре комплекса и њихове биолошке активности, потенцијалне механизме

антитуморског деловања, селективност према туморским ћелијама и значај интеракција са DNA и серум албумином.

6. **Закључак** – У завршном поглављу биће сумирани најважнији резултати истраживања и њихов значај за развој нових антитуморских агенаса. Биће истакнути комплекси са најповољнијим биолошким профилем и могућност њиховог даљег претклиничког испитивања.
7. **Литература** – У овом поглављу биће наведени релевантни научни извори који се односе на синтезу, карактеризацију, биомолекулске интеракције и антитуморску активност динуклеарних комплекса Pt(II) и Pd(II).

Предлог литературе која ће се користити:

1. Rajković S, Rychlewska U, Warzajtis B, Ašanin DP, Živković MD, Djuran MI. Disparate behavior of pyrazine and pyridazine platinum(II) dimers in the hydrolysis of histidine- and methionine-containing peptides and unique crystal structure of $\{[Pt(en)Cl]_2(\mu\text{-pydz})\}Cl_2$ with a pair of $NH\cdots Cl\cdots HN$ hydrogen bonds supporting the pyridazine bridge. *Polyhedron*. 2014;67:279–285.
2. Senerović L, Živković MD, Veselinović A, Pavić A, Djuran MI, Rajković S, Nikodinović-Runić J. Synthesis and evaluation of series of diazine-bridged dinuclear platinum(II) complexes through in vitro toxicity and molecular modeling: correlation between structure and activity of Pt(II) complexes. *J Med Chem*. 2015;58(3):1442–1452.
3. Rajković S, Ašanin DP, Živković MD, Djuran MI. Synthesis of different pyrazine-bridged platinum(II) complexes and 1H NMR study of their catalytic abilities in the hydrolysis of the N-acetylated L-methionylglycine. *Polyhedron*. 2013;65:42–47.
4. Komeda S, Kalayda GV, Lutz M, Spek AL, Yamanaka Y, Sato T, Chikuma M, Reedijk J. New isomeric azine-bridged dinuclear platinum(II) complexes circumvent cross-resistance to cisplatin. *J Med Chem*. 2003;46(7):1210–1219.
5. Rajković S, Živković MD, Warzajtis B, Rychlewska U, Djuran MI. Synthesis, spectroscopic and X-ray characterization of various pyrazine-bridged platinum(II) complexes: 1H NMR comparative study of their catalytic abilities in the hydrolysis of methionine- and histidine-containing dipeptides. *Polyhedron*. 2016;117:367–376.
6. Franich AA, Živković MD, Ilić-Tomić T, Đorđević IS, Nikodinović-Runić J, Pavić A, Janjić GV, Rajković S. New minor groove covering DNA binding mode of dinuclear Pt(II) complexes with various pyridine-linked bridging ligands and dual anticancer-antiangiogenic activities. *J Biol Inorg Chem*. 2020;25(3):395–409.
7. Ašanin DP, Živković MD, Rajković S, Warzajtis B, Rychlewska U, Djuran MI. Crystallographic evidence of anion $\cdots\pi$ interactions in the pyrazine bridged $\{[Pt(en)Cl]_2(\mu\text{-pz})\}Cl_2$ complex and a comparative study of the catalytic ability of mononuclear and binuclear platinum(II) complexes in the hydrolysis of N-acetylated L-methionylglycine. *Polyhedron*. 2013;51:255.
8. Rupesh K, Deepalatha S, Krishnaveni M, Venkatesan R, Jayachandran S. Synthesis, characterization and in vitro biological activity studies of Cu-M ($M = Cu^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Mn^{2+}, Zn^{2+}$) bimetallic complexes. *Eur J Med Chem*. 2006;41:1494–1503.
9. Prasad KS, Kumar LS, Chandan S, Kumar RN, Revanasiddappa HD. Palladium(II) complexes as biologically potent metallo-drugs: synthesis, spectral characterization, DNA interaction studies and antibacterial activity. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2013;107:108–116.
10. Zianna A, Geromichalos GD, Hatzidimitriou AG, Argyropoulou EC, Lalia-Kantouri M, Psomas G. Palladium(II) complexes with salicylaldehyde ligands: synthesis, characterization, structure, in vitro and in silico study of the interaction with calf-

1.4. Веза са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Цитостатици на бази платине представљају једну од најзначајнијих група антитуморских лекова и имају важну улогу у лечењу бројних солидних тумора. Ипак, њихова клиничка примена ограничена је токсичним нежељеним ефектима, недовољном селективношћу према туморском ткиву и појавом примарне или стечене резистентности. Ова ограничења умањују терапијску употребу и указују на потребу за развојем нових металних комплекса са повољнијим биолошким и фармаколошким профилем.^{1,2}

Савремена истраживања у области органске и неорганске медицинске хемије усмерена су ка дизајну нових комплекса прелазних метала који могу испољити другачији начин интеракције са биолошки значајним метама и потенцијално превазићи поједине механизме резистентности на класичне платинске цитостатике. У том контексту, динуклеарни комплекси Pt(II) и Pd(II) представљају значајан истраживачки правац, јер присуство два метална центра и мостног лиганда може довести до другачије просторне организације, реактивности и начина везивања за DNA у поређењу са мононуклеарним комплексима.^{3,4}

Посебан значај имају комплекси са азинским и пиридинским мостним лигандима, јер је у претходним истраживањима показано да оваква структурна организација може бити повезана са специфичним механизмима интеракције са DNA и потенцијалним антитуморским деловањем. Динуклеарни комплекси могу показати модификовану реактивност, другачији начин везивања за DNA/хроматин и, у појединим моделима, могућност делимичног заобилажења унакрсне резистентности на цисплатину и сличне лекове.^{3,4}

Поред интеракције са DNA као једном од кључних биолошких мета, за процену потенцијалне применљивости нових металних комплекса значајно је и испитивање њихове интеракције са серум албумином. Везивање за транспортне протеине може утицати на биорасположивост, дистрибуцију и транспорт ових једињења у биолошким системима, што је важан предуслов за ефикасније испољавање њиховог терапијског потенцијала.⁵

Полазећи од наведених сазнања, предложена докторска дисертација је у директној вези са досадашњим истраживањима у области развоја нових металних антитуморских агенаса. Испитивање динуклеарних комплекса Pt(II) и Pd(II) са 2,3-бис(2-пиридил)пиразином као мостним лигандом омогућиће систематску процену односа између структуре комплекса, биомолекулских интеракција и *in vitro* биолошких ефеката на ћелијским линијама карцинома дојке и плућа. На тај начин, резултати ове дисертације могу допринети бољем разумевању антитуморског потенцијала динуклеарних металних комплекса и издвајању перспективних кандидата за даљу оптимизацију.

Литература:

1. Elmorsy EA, Saber S, Hamad RS, Abdel-Reheim MA, El-Kott AF, AlShehri MA, et al. Advances in understanding cisplatin-induced toxicity: molecular mechanisms and protective strategies. Eur J Pharm Sci. 2024;203:106939.
2. Mariconda A, Roviello GN. Cisplatin, the timeless molecule. Inorganics. 2025;13(7):246.
3. Komeda S, Kalayda GV, Lutz M, Spek AL, Yamanaka Y, Sato T, Chikuma M, Reedijk J. New isomeric azine-bridged dinuclear platinum(II) complexes circumvent cross-resistance to cisplatin. J Med Chem. 2003;46(7):1210–1219.
4. Franich AA, Živković MD, Ilić-Tomić T, Đorđević IS, Nikodinović-Runić J, Pavić A, Janjić GV, Rajković S. New minor groove covering DNA binding mode of dinuclear Pt(II) complexes with various pyridine-linked bridging ligands and dual anticancer-antiangiogenic activities. J Biol Inorg Chem. 2020;25(3):395–409.

5. Zianna A, Geromichalos GD, Hatzidimitriou AG, Argyropoulou EC, Lalia-Kantouri M, Psomas G. Palladium(II) complexes with salicylaldehyde ligands: synthesis, characterization, structure, in vitro and in silico study of the interaction with calf-thymus DNA and albumins. J Inorg Biochem. 2019;194:85–96.

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Тема докторске дисертације под насловом „Синтеза, карактеризација и испитивање антитуморских својстава динуклеарних комплекса платине(II) и паладијума(II) са 2,3-бис(2-пиридил)пиразином као мостним лигандом на мишјим и хуманим ћелијским линијама“ има јасну научну заснованост и актуелност. Истраживање је усмерено на развој и биолошку процену нових металних комплекса, што је од значаја због ограничења постојећих хемотерапеутика, укључујући токсичност, недовољну селективност и појаву резистентности.

Научна оправданост предложене теме произилази из чињенице да лекови на бази платине имају важно место у лечењу солидних тумора, али да њихова клиничка примена има бројна ограничења. Због тога је испитивање нових динуклеарних комплекса Pt(II) и Pd(II) са другачијом структурном организацијом и потенцијално другачијим начином интеракције са биолошким метама, оправдан и савремен истраживачки приступ.

Планирана методологија је адекватна и усклађена са постављеним циљевима. Синтеза комплекса, њихова карактеризација применом елементарне микроанализе, ^1H и ^{13}C NMR, IR и UV-Vis спектроскопије, као и испитивање интеракција са DNA и серум албумином, омогућиће поуздану процену структуре, чистоће и потенцијалног механизма деловања испитиваних једињења. Биолошка испитивања на мишјим и хуманим ћелијским линијама карцинома дојке и плућа, уз паралелно тестирање на нетуморским ћелијама, омогућиће процену цитотоксичности, селективности и антитуморског потенцијала комплекса.

Постављене хипотезе су јасне и у складу са планираним експерименталним приступом. Оне обухватају потврду структуре и чистоће комплекса, процену цитотоксичног ефекта, индукцију апоптотске смрти, промену експресије проапоптотских и антиапоптотских протеина, као и инхибицију пролиферације туморских ћелија. На тај начин, истраживање омогућава свеобухватну процену биолошке активности испитиваних комплекса.

Очекује се да резултати истраживања допринесу бољем разумевању антитуморског дејства динуклеарних комплекса Pt(II) и Pd(II) са 2,3-бис(2-пиридил)пиразином као мостним лигандом, као и да омогуће издвајање комплекса са најповољнијим профилем цитотоксичности и селективности. На тај начин, предложена тема може представљати основу за даља претклиничка испитивања ове групе једињења.

На основу актуелности теме, јасно дефинисаног предмета и циља истраживања, адекватно постављених хипотеза, савремене методологије и потенцијалног научног доприноса, Комисија оцењује да је предложена тема докторске дисертације научно заснована и оправдана за израду.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Ана Луковић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Докторске академске студије медицине.
Година уписа: 2016.

2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):

Доктор медицине Ана Луковић рођена је 13. фебруара 1991. године у Крагујевцу. Медицинску школу у Крагујевцу завршила је 2010. године са одличним успехом. Исте године уписала је

Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, студијски програм Интегрисаних академских студија медицине, који је завршила 20. јула 2016. године са просечном оценом 9,37. Докторске академске студије уписала је 2016. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, на студијском програму „Клиничка и експериментална хирургија“, а докторски академски испит положила је 14.09.2018. године са оценом 10.

Интересовање за хирургију показала је током студија, а од 2015. године активно је волонтирала у Центру за грудну хирургију. Специјализацију из грудне хирургије започела је 01.12.2017. године, а специјалистички испит положила је 30. јуна 2022. године са одличним успехом, чиме је стекла звање специјалисте грудне хирургије. Запослена је у Универзитетском клиничком центру Крагујевац, у Центру за грудну хирургију. На Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу била је ангажована као фасилитатор за ужу научну област Анатомија, а затим и Хирургија. У звање сарадника у настави за научну област Хирургија изабрана је 2021. године, а у звање асистента 2022. године. Учествовала је у више научних пројеката, аутор је и коаутор више радова у домаћим и међународним часописима и учесник бројних националних и међународних стручних скупова.

2.4.Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):

Ана Луковић је аутор и коаутор више научних радова објављених у часописима међународног и националног значаја. Њен досадашњи научноистраживачки рад обухвата области хирургије, анатомије, стоматолошке и радиолошке морфологије, као и истраживања повезана са инфламацијом, оксидативним стресом и ћелијском сенесценцијом. Као први аутор објавила је приказ случаја из области грудне хирургије, који се односи на цистичне лезије предњег медијастинума, чиме је показала интересовање за клиничка истраживања у области торакалне хирургије.

Учесће у овим публикацијама указује на способност кандидаткиње да учествује у мултидисциплинарним истраживањима, анализи сложених биомедицинских механизма, критичком тумачењу литературе и повезивању патофизиолошких процеса са потенцијалним терапијским приступима. Досадашњи научноистраживачки рад кандидаткиње представља добру основу за реализацију предложене докторске дисертације.

2.5.Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

1. **Lukovic A**, Arsenijevic M, Milisavljevic S, Stojkovic D, Mrvic S, Radovanovic D. Cystic lesions of anterior mediastinum: case report. Ser J Exp Clin Res. 2020;21(2):185-188. doi:10.2478/sjecr-2018-0061. (M51)
2. Zivic M, Vasovic M, Acovic A, **Lukovic A**, Zivanovic-Macuzic I, Velickovic M, Kanjevac T. Assessment of accessory mental foramen using cone-beam computed tomography and its clinical relevance. J Anat Soc India. 2020;69:91–96. doi:10.4103/JASI.JASI_96_19. (M23)
3. Djurdjevic M, Bubalo M, **Lukovic A**, Igic A, Acovic A, Kanjevac T. Cone beam computed tomography analysis of maxillary vestibular bone thickness in the esthetic region. Vojnosanit Pregl. 2023;80(10):829-835. doi:10.2298/VSP221110032D. (M23)
4. Stojanovic B, Milivojcevic Bevc I, Dimitrijevic Stojanovic M, Stojanovic BS, Lazarevic T, Spasic M, Petrovic M, Stefanovic I, Markovic M, Nesic J, Jovanovic D, Peulic M, Azanjac Arsic A, **Lukovic A**, Mirkovic N, Eric S, Zornic N. Oxidative Stress, Inflammation, and Cellular Senescence in Neuropathic Pain: Mechanistic Crosstalk. Antioxidants (Basel). 2025;14(10):1166. doi: 10.3390/antiox14101166. (M21a)

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

На основу увида у приложену документацију и научноистраживачки рад кандидаткиње др Ане Луковић, може се закључити да кандидаткиња има објављен рад у часопису категорије М51 као први аутор и испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању, Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Кандидаткиња поседује одговарајуће стручно, клиничко и научно искуство, као и компетенције неопходне за реализацију предложеног истраживања. На основу досадашњег рада и приложене документације, Комисија сматра да кандидаткиња испуњава услове за израду докторске дисертације под насловом „Синтеза, карактеризација и испитивање антитуморских својстава динуклеарних комплекса платине(II) и паладијума(II) са 2,3-бис(2-пиридил)пиразином као мостним лигандом на мишјим и хуманим ћелијским линијама“.

3. Подаци о предложеном ментору

3.1. Име и презиме предложеног ментора:

Бојан Стојановић

3.2. Звање и датум избора:

Ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, датум избора: 25.09.2024.

3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:

Медицинске науке/Хирургија

3.4. НИО у којој је запослен:

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

1. **Stojanovic B**, Stojanovic BS, Dimitrijevic Stojanovic M, Cvetkovic A, Milosevic B, Vulovic V, Milivojcevic Bevc I, Jevtovic A, Tasic-Uros D, Knezevic S, Matic A, Markovic M, Milojevic K, Vukicevic V, Bazic Sretenovic D, Petrovic S, Boskovic Matic T, Zivic M, Lazarevic T. ChemoNETosis in Cancer: A Comprehensive Review of Treatment-Induced NET Formation and Therapeutic Consequences. Cells. 2026;15(6):536. doi:10.3390/cells15060536. (M21)
2. **Stojanovic B**, Milivojcevic Bevc I, Dimitrijevic Stojanovic M, Stojanovic BS, Jovanovic M, Lazarevic S, Milosevic B, Radosavljevic I, Tasic-Uros D, Markovic N, Todorovic Đ, Corovic I, Milutinovic F, Pantic D, Maksic M, Lukic S. Nrf2 as a Molecular Guardian of Redox Balance and Barrier Integrity in IBD. Antioxidants (Basel). 2025;14(12):1407. doi:10.3390/antiox14121407. (M21a)
3. **Stojanovic B**, Jovanovic I, Dimitrijevic Stojanovic M, Stojanovic BS, Kovacevic V, Radosavljevic I, Jovanovic D, Miletic Kovacevic M, Zornic N, Arsic AA, Eric S, Mirkovic N, Nesic J, Jakovljevic S, Lazarevic S, Milivojcevic Bevc I, Milosevic B. Oxidative Stress-Driven Cellular Senescence: Mechanistic Crosstalk and Therapeutic Horizons. Antioxidants (Basel). 2025;14(8):987. doi:10.3390/antiox14080987. (M21a)

4. **Stojanovic B**, Milivojcevic Bevc I, Dimitrijevic Stojanovic M, Stojanovic BS, Lazarevic T, Spasic M, Petrovic M, Stefanovic I, Markovic M, Nesic J, Jovanovic D, Peulic M, Azanjac Arsic A, Lukovic A, Mirkovic N, Eric S, Zornic N. Oxidative Stress, Inflammation, and Cellular Senescence in Neuropathic Pain: Mechanistic Crosstalk. *Antioxidants (Basel)*. 2025;14(10):1166. doi:10.3390/antiox14101166. (M21a)
5. Vulovic V, **Stojanovic B**, Jovanovic I, Dimitrijevic Stojanovic M, Stojanovic BS, Gacic J, Petricevic S, Kostic J, Nikolic N, Lukic S, Todorovic S, Sekulic A, Vuletic M, Boskovic M, Lazarevic T. Neutrophil Extracellular Traps in Exocrine Pancreatic Disease: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Severity Stratification, and Therapeutic Targeting. *Cells*. 2026;15(5):440. doi:10.3390/cells15050440. (M21)

3.6. Списак референци којима се доказује компетентност ментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

1. Dimitrijević Stojanović MN, Franich AA, Jurišević MM, Gajović NM, Arsenijević NN, Jovanović IP, **Stojanović BS**, Mitrović SL, Kljun J, Rajković S, Živković MD. Platinum(II) complexes with malonic acids: synthesis, characterization, in vitro and in vivo antitumor activity and interactions with biomolecules. *J Inorg Biochem*. 2022;231:111773. doi:10.1016/j.jinorgbio.2022.111773. (M21)
2. Luković D, Franich AA, Živković MD, Rajković S, **Stojanović B**, Gajović N, Jurišević M, Pavlović S, Simović Marković B, Jovanović M, Stojanović BS, Pavlović R, Jovanović I. Biological evaluation of dinuclear platinum(II) complexes with aromatic N-heterocycles as bridging ligands. *Int J Mol Sci*. 2024;25(15):8525. doi:10.3390/ijms25158525. (M21)
3. Ćorović K, Stojković DL, Petrović ĐS, Jovičić Milić SS, Đukić MB, Radojević ID, Raković I, Jurišević M, Gajović N, Jovanović M, Marinković J, Jovanović I, **Stojanović B**. Newly synthesized palladium(II) complexes with dialkyl esters of (S,S)-propylenediamine-N,N'-di-(2,2'-di-(4-hydroxy-benzil))acetic acid: in vitro investigation of biological activities and HSA/DNA binding. *Dalton Trans*. 2024;53(18):7922-7938. doi: 10.1039/d4dt00659c. (M21)

3.7. Да ли се предложени ментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?

ДА

3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

На основу приложене документације, као и увида у научноистраживачки и стручни рад предложеног ментора, Комисија констатује да проф. др Бојан Стојановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, испуњава све услове за менторство и вођење докторске дисертације у складу са Стандардом 9, Правилником о стандардима и поступку за акредитацију студијских програма на високошколским установама, студијским програмом, као и општим актима Факултета медицинских наука и Универзитета у Крагујевцу.

Проф. др Бојан Стојановић налази се на листи ментора акредитованог студијског програма Докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Аутор је више од 40 радова у међународним часописима са SCI листе, а његове референце потврђују компетентност у области хирургије и онкологије, што је у складу са темом предложене докторске дисертације. На основу наведеног, Комисија сматра да предложени ментор поседује научну продуктивност, стручност и искуство неопходно за успешно вођење докторске дисертације и пружање адекватне менторске подршке кандидаткињи.

4. Подаци о предложеном коментору
4.1. Име и презиме предложеног коментора:
[унос]
4.2. Звање и датум избора:
[унос]
4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
[унос]
4.4. НИО у којој је запослен:
[унос]
4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број*, категорија):
[унос]
4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
[унос]
4.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?
[изаберите]
4.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
[унос]
5. ЗАКЉУЧАК
На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Ани Луковић одобри израда докторске дисертације под насловом „Синтеза, карактеризација и испитивање антитуморских својстава динуклеарних комплекса платине(II) и паладијума(II) са 2,3-бис(2-пиридил)пиразином као мостним лигандом на мишјим и хуманим ћелијским линијама” и да се за ментора/коментора именује проф. др Бојан Стојановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија / [име и презиме коментора], [звање].

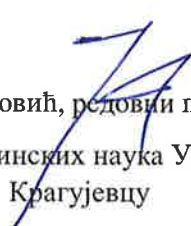
Чланови комисије:



Слободан Милисављевић, редовни професор
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицинске науке/ Хирургија

Председник комисије



Иван Јовановић, редовни професор
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицинске науке/ Микробиологија и
имунологија и Онкологија

Члан комисије



Зоран Марковић, редовни професор емеритус

Државни универзитет у Новом Пазару

Хемијске науке/ Органска хемија

Члан комисије