

ОБРАЗАЦ 3

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО: 15. 01. 2026		
Орг. јед.	Прилог	Вредност
05	347	

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа замедицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 18.11.2025. године (број одлуке: IV-03-684/17) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Испитивање антитуморских ефеката деривата 4,7 дихидроксикумарина и његовог новосинтетисаног Pd (II) комплекса на хуманим малигним ћелијама различите локализације *in vitro*”, и испуњености услова кандидата Миреле Јевтић и предложеног ментора проф. др Маријане Станојевић Пирковић, 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 ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1. Наслов докторске дисертације:
„Испитивање антитуморских ефеката деривата 4,7 дихидроксикумарина и његовог новосинтетисаног Pd (II) комплекса на хуманим малигним ћелијама различите локализације <i>in vitro</i> ”
1.2. Научна област докторске дисертације:
Медицинске науке
1.3. Образложење теме докторске дисертације:
1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања
У овом истраживању први пут ће се испитивати биолошка активност тј. потенцијални антитуморски ефекат деривата 4,7-дихидроксикумарина (E)-3-(1-((4-hidroksi-3-metoksifenil)-amino)etiliden)-2,4-dioksohroman-7-il acetata (CL) и његовог одговарајућег новосинтетисаног Pd (II) комплекса (CC) на ћелијским линијама карцинома: јајника, грлића материце, дојке и колона хуманог порекла, као и на здравим контролним ћелијама.

С обзиром на ограниченост тренутно доступних терапеутских агенаса који се примењују у терапији гинеколошких карцинома, као и карцинома колоне, како у погледу селективности деловања и резистенције самих туморских ћелија, тако и у погледу нежељених ефеката који настају као последица њихове примене, у овде предложеном истраживању први пут биће приказани резултати антитуморског дејства деривата 4,7 дихидроксикумарина и његовог одговарајућег новосинтетисаног Pd (II) комплекса на ћелијским линијама од интереса.

У овом истраживању експерименталним путем процениће се: потенцијално цитотоксично дејство примењених једињења, селективност њиховог деловања, као и њихов утицај на: тип ћелијске смрти, дистрибуцију третираних ћелија у одређеној фази ћелијског циклуса, пролиферацију туморских ћелија, као и интеракција примењених једињења са хуманим серумским албумином.

Имајући у виду да карциноми различите локализације могу оставити значајне медицинске, социјалне и економске последице, очекује се да ће деривати испитиваних једињења у овде предложеном истраживању испољити селективни цитотоксични ефекат на хуманим туморским ћелијама од интереса уз знатно мање цитотоксично дејство на здравим контролним ћелијама хуманог порекла.

1.3.2. Полазне хипотезе

1. Дериват 4,7–дихидроксикумарина и његов одговарајући Pd (II) комплекс испољавају цитотоксични ефекат на различитим врстама туморских ћелија, док знатно мање цитотоксично дејство испољавају на здравим контролним ћелијама.
2. Дериват 4,7–дихидроксикумарина и његов одговарајући Pd (II) комплекс индукују апоптозу туморских ћелија.
3. Испитивана једињења потенцијално антитуморско дејство остварују индукцијом застоја у ћелијском циклусу малигних ћелија.
4. Испитивана једињења имају утицај на пролиферацију туморских ћелија.
5. Испитивана једињења показују значајне интеракције са хуманим серумским албумином.

1.3.3. План рада

Истраживање ће бити дизајнирано као експериментална студија *in vitro* и *in silico* на материјалу хуманог порекла. Студија ће се изводити у лабораторијама Института за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу и Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Националног института Републике Србије у Београду. Истраживање ће обухватити процену цитотоксичности и селективности CL и CC једињења на хуманим ћелијским линијама карцинома: јајника, грлића материце, дојке и колоне. Такође, испитиваће се утицај примењених једињења на апоптозу и пролиферацију као и на ћелијски циклус испитиваних ћелија.

Популација која се истражује

Ћелијске линије

- Ћелијска линија хуманог карцинома јајника A2780 (ATCC, Rockville, MD, USA)
- Ћелијска линија хуманог карцинома грлића материце HeLa (ATCC, Rockville, MD, USA)
- Ћелијска линија хуманог карцинома дојке MCF7 (ATCC, Rockville, MD, USA)

- Ћелијска линија хуманог карцинома колона HCT116 (ATCC, Rockville, MD, USA)
- Ћелије перитонеалног ексудата миша (PECs ћелије) (Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Национални институт Републике Србије, Београд, Србија) - здраве контролне ћелије

1.3.4. Методе истраживања

Примена МТТ и CV теста за испитивање цитотоксичних ефеката кумаринског деривата и његовог Pd (II) комплекса

У циљу процене ефеката испитиваних једињења на преживљавање малигних ћелија, вијабилност ћелија биће одређивана применом МТТ теста. у складу са унапред дефинисаним протоколом. Ова техника користи жуто обојену тетразолијумску со МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолијумбромид), која се у живим ћелијама метаболише у љубичасто обојени производ формазан, чија апсорбанца може бити квантификована спектрофотометријски. МТТ тест мери активност митохондријских оксидоредуктаза, активних само у живим ћелијама, при чему је количина насталог формазана пропорционална броју живих, метаболички активних ћелија и представља индикатор њихове вијабилности.

Након 72-часовног третмана туморских ћелија серијским разблажењима испитиваних супстанци (у концентрационом опсегу од 3,12 до 200 μM), као и стандардним цитостатиком цисплатином (у опсегу од 0,8 до 50 μM), у свим узорцима укљученим у студију биће спроведен МТТ тест ради одређивања вијабилности ћелија. На основу добијених резултата и применом одговарајуће формуле, израчунаће се проценат цитотоксичности. На основу резултата МТТ теста биће израчуната вредност IC50 за свако једињење и те концентрације ће се користити у свим наредним експерименталним процедурама. Такође ће се израчунати и индекс туморске селективности (SI). Индекс туморске селективности израчунаће се на основу формуле: $SI = \text{средња IC50 вредност за здраве ћелије} / \text{средња IC50 вредност за туморске ћелије}$.

Колориметријски кристал виолет тест (CV тест) заснива се на везивању кристално љубичасте боје за негативно наелектрисане полисахариде, протеине и нуклеинске киселине. Количина боје која се везује пропорционална је броју ћелија, на основу чега се процењује вијабилитет у култури.

За извођење CV теста ћелије ће бити фиксиране са 4% PFA током 10 минута и обојене 1% кристално љубичастом на собној температури. Након 20 минута ћелије ће бити испране водом и осушене. Непосредно пре мерења CV боја ће бити растворена у 33% сирћетној киселини.

Апсорбанца за МТТ и за CV тест биће мерена на 540 nm. Вијабилност ћелија биће изражена као проценат контроле произвољо подешен на 100%. Сви експерименти одрживости биће поновљени најмање три пута.

Ефекат примењених једињења на ћелијски циклус испитиваних туморских ћелија

Испитивање утицаја CL и CC на дистрибуцију ћелија у различитим фазама ћелијског циклуса биће спроведено третирањем ћелија током 72h, са IC50 вредностима CL, CC и цисплатине. Ћелије ће бити сакупљених трипсинизацијом и фиксиране током ноћи у 70% етанол-PBS. Ћелије ће затим бити испране два пута са PBS, и обојене са PI (10 $\mu\text{g/mL}$) у присуству RNA-зе (0.1mg/mL), након 45 минута на 37°C. Разврставање ћелија по фазама ћелијског циклуса (11) биће анализирано коришћењем Cito FLEX проточног цитометра (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) и софтвера Flow Jo (Tree Star), док ће сама дистрибуција ћелија у различитим фазама

ћелијског циклуса бити приказана хистограмом.

Детекција апоптозе и активација каспазе – одређивање типа ћелијске смрти

Методом проточне цитометрије биће одређен релативни однос броја вијабилних ћелија у односу на ћелије које ће бити у различитим фазама апоптозе или некрозе. Ова метода заснива се на примени Anexin-a V и пропиридијум јодида (PI), према постојећем протоколу, за разликовање живих ћелија, ћелија у раној апоптози, ћелија у касној апоптози и ћелија у некрози.

У циљу процене типа ћелијске смрти испитиваних ћелија оне ће бити третиране IC50 вредностима CL, CC и цисплатине током 72 h. Ради откривања апоптозе ћелије ће бити двоструко обојене Anexin-om V-FITC (1.35µg/mL), PI (15µg/mL) у пуферу за везивање Anexin-a V током 15 минута на собној температури под фотопротективним условима. За везивање Anexin-a V биће додат још 1 mL пуфера и ћелије ће бити анализирани проточном цитометријом.

У циљу утврђивања активације каспаза у апоптози ћелије ће бити инкубирани са FITC-обележеним инхибитором пан-каспазе Apo Stat (0.5µg/mL) током 30 минута на 37°C. Испране ћелије, ресуспендоване у PBS-у биће анализирани на проточном цитометру Cytotflex Flow Citometar (Beckman Coulter, Brea, CA, USA), а добијени подаци биће обрађени коришћењем софтвера FlowJo.

Детекција пролиферације ћелија – CFSE бојење

Ефекат примењених једињења на пролиферацију ћелија биће анализиран CFSE бојењем. Карбоксифлуоресцеин сукцимидил естар (CFSE) везује се за интрацелуларне протеине и емитује јаку флуоресценцу. Деобом ћелија CFSE се распоређује између ћерки ћелија, смањујући интензитет флуоресценце по ћелији са сваком деобом, што омогућава квантификацију пролиферације проточном цитометријом. Интензитет флуоресценце обрнуто је пропорционалан броју деоба, па висок интензитет флуоресценце указује на мањи број деоба тј. инхибицију пролиферације туморских ћелија.

У циљу процене утицаја примењених једињења на пролиферацију туморских ћелија, ове ћелије, претходно обојене CFSE (1 µM) током 10 минута на 37°C, биће испране у PBS и засејане. Наредног дана ћелије ће бити третиране IC50 дозама CL, CC и цисплатине. После 72 h, ћелије ће бити трипсинизоване, ресуспендоване у PBS и анализирани коришћењем Cyto FLEKS проточног цитометра и софтвера Flow Jo.

Експериментална флуоресцентна спектроскопија

Методом флуоресцентне спектроскопије биће испитани могући начини везивања хуманог серумског албумина (HSA) са испитиваним једињењима. Флуоресцентна спектроскопија користи гашење интризичне флуоресценције HSA при везивању лиганда (испитиваних једињења) и представља широко коришћену методу за проучавање могућих интеракција HSA и лиганда. Ови експерименти биће изведени на три различите температуре (296, 303 и 310 K) са фиксном концентрацијом HSA од 2.0µM, док ће концентрације лиганда и комплекса бити серијски повећаване у опсегу од 0-10µM. Флуоресценција HSA биће забележена на таласној дужини ексцитације од 290 nm, док ће опсег снимања бити постављен на 300-500 nm. Промена максималног интензитета емисије HSA са повећањем концентрације свих испитиваних једињења биће праћена на 330 nm.

Симулацијан предвиђање везивања CL и CC са HSA на молекулском нивоу применом молекулског моделовања (докинга)

Симулација молекуларног повезивања биће коришћена за процену афинитета везивања CL и CC са хуманим серумским албумином (HSA). Цепови рецептора и места везивања биће одређени коришћењем AMDock програма. Кристална структура HAS рецептора (PDB:7jwn) биће преузета из RCSB Protein Data Bank у pdb формату за докинг анализу биће припремљене у Discoveri Studio 2020. Из структуре рецептора биће уклоњени везани молекули воде. За молекулски докинг користиће се софтвер Autodock 4.2, опремљен графичким корисничким интерфејсом (GUI) Auto-DockTools (ADT 1.5.6rc3).

Варијабле истраживања:

Независне варијабле: применадеривата 4,7 дихидроксикумарина и његовог одговарајућег Pd (II) комплекса

Зависне варијабле: вредности мерених параметара вијабилности ћелија, цитотоксичност, про-апоптотски ефекат, утицај на ћелијски циклус

Снага студије и величина узорка

На основу стандардних упутстава у процени цитотоксичног дејства CL и CC у циљу процене односа дозе примењених једињења и добијеног одговора неопходно је применити сваку концентрацију испитиваног једињења у најмање три понављања. Процењени број понављања темељи се на статистичкој снази студије од 95% и вероватноћи грешке првог типа (α) од 0.05 за двосмерно тестирање хипотезе. На основу програма G power и коришћењем теста корелације (Correlation: point biserial model), установљено је да су за сваку концентрацију испитиваних једињења неопходна бар два понављања у трипликату. Вредност коефицијента детерминације (r^2) је 0.2.

Статистичка обрада података

Сви подаци од интереса за истраживање биће добијени из најмање три независна експеримента. Статистичка значајност добијених података биће анализирана коришћењем једносмерне анализе варијансе (ANOVA) са *Bonferonijevom* корекцијом. А р-вредност мања од 0.5 сматраће се статистички значајном.

1.3.5. Циљ истраживања

Примарни циљ истраживања

1. Процена потенцијалног цитотоксичног деривата 4,7 дихидроксикумарина и његовог Pd (II) комплекса на различитим туморским ћелијским линијама као и на здравим контролним ћелијама хуманог порекла

Секундарни циљеви истраживања

1. Синтеза деривата и карактеризација 4,7 дихидроксикумарина и његовог одговарајућег Pd (II) комплекса
2. Утврђивање потенцијалног антитуморског дејства примењених једињења на ћелијским линијама: хуманог карцинома грлића материце, карцинома јајника, карцинома дојке и

колоректалног карцинома

3. Одређивање механизма антитуморске активности примењених једињења, испитивањем њиховог утицаја на дистрибуцију ћелијског циклуса, присуство апопотичне и некротичне смрти ћелије и укупну активацију каспазе
4. Одређивање потенцијалног дејства испитиваних једињења на пролиферацију туморских ћелија
5. Примена спектрофлуориметрије и *in silico* метода (молекулског докинга) ради испитивања интеракција примењених једињења са хуманим серумским албумином (HSA)

1.3.6. Резултати који се очекују

Очекује се да ће испитивана једињења CL и CC испољити јачи цитотоксични ефекат и/или већу селективност према туморским ћелијским линијама (HeLa, MCF7, HCT116, A2780) у поређењу са здравим ћелијама, као и у односу на референтни лек цисплатину.

Такође, очекује се да ће резултати овог истраживања расветлити механизме антитуморског дејства примењених једињења на туморским ћелијама различите локализације, у смислу покретања апоптозе као доминантног типа ћелијске смрти испитиваних туморских ћелија. С обзиром на значајне медицинске и социјалне последице карцинома, очекује се да ће резултати овог истраживања поред научног значаја, имати значај и у развоју нових терапијских стратегија.

1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити: Докторска дисертација садржаће следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература.

У поглављу Увод биће описани тумори гинеколошких органа, као и колоректални карцином, епидемиолошки аспекти поменутих тумора, фактори ризика за њихов настанак као и њихова дијагностика. Такође, биће описани тренутно актуелни терапијски протоколи који се користе за лечење ових тумора, као и кумарин - паладијумски комплекси као потенцијални терапеутски агенси. Поглавље Циљеви и хипотезе истраживања садржаће примарне и секундарне циљеве истраживања као и хипотезе којима се ово истраживање води. У поглављу Материјал и методе детаљно ће бити описана методологија тј. како ће се спровести истраживање да би се дошло до резултата. Резултати ће бити приказани текстуално, табеларно или графички. Поглавље Дискусија садржаће разматрање резултата дисертације у светлу претходно спроведених истраживања. У поглављу Закључци биће сумирани најважнији резултати истраживања. У оквиру поглавља Литература биће наведене најзначајније публикације из ове области.

Предлог литературе која ће се користити за писање докторске дисертације:

1. Zhu B, Gu H, Mao Z, Beeraka NM, Zhao X, P A Mahesh, Zheng Y, Zhao R, Li S, Manogaran P, Fan R, Nikolenko VN, Wen H, Basappa B, Liu J. Global burden of gynaecological cancers in 2022 and projections to 2050. *J Glob Health*.2024;14:04155.
2. Ranasinghe R, Mathai M, Zulli A. Cisplatin for cancer therapy and overcoming chemoresistance. *Heliyon*. 2022;8(9):10608.
3. Wilson E, Eskander R, Binder P. Recent Therapeutic Advances in Gynecologic Oncology: A Review. *Cancers*.2024; 16, 770.
4. Bulić M, Nikolić I, Mitrović M, Muškinja J, Todorović T, Anđelković M. Four newly synthesized enones induce mitochondrial-mediated apoptosis and G2/M cell cycle arrest in colorectal and cervical cancer cells. *RSC Adv*. 2024; 14: 33987–34004.
5. Naeem A, Hu P, Yang M, Zhang J, Liu Y, Zhu W, et al. Natural Products as Anticancer Agents: Current Status and Future Perspectives. *Molecules*. 2022; 27(23):8367.
6. Ghasemi M, Turnbull T, Sebastian S, Kempson I. The MTT assay: utility, limitations, pitfalls, and interpretation in bulk and single-cell analysis. *Int J Mol Sci*. 2021;22:12827-12857.

7. Ligasová A, Frydrych I, Koberna K. Basic methods of cell cycle analysis. *Int J Mol Sci.* 2023;24:3674-3692.
8. Alshehade SA, Almoustafa HA, Alshawsh MA, Chik Z. Flow cytometry-based quantitative analysis of cellular protein expression in apoptosis subpopulations: a protocol. *Heliyon.* 2024;10(13):33665-33676.
9. Sovrlić M, Mrkalić E, Jelić R, Ćendić Serafinović M, Stojanović S, Prodanović N, Tomović J. Effect of caffeine and flavonoids on the binding of tigecycline to human serum albumin: a spectroscopic study and molecular docking. *Pharmaceuticals.* 2022;15(2):266-282.
10. Valdés-Tresanco MS, Valdés-Tresanco ME, Valiente PA, Moreno E. AMDock: a versatile graphical tool for assisting molecular docking with Autodock Vina and Autodock4. *Biol Direct.* 2020;15(1):12.

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

[унос] Претходне студије указале су да гинеколошки малигнитети представљају важан здравствени проблем са значајним медицинским, социјалним и економским последицама на глобалном нивоу. И поред развоја нових дијагностичких процедура и терапијских протокола, инциденца и стопа морталитета ових болести је и даље висока. На основу података из литературе, учесталост гинеколошких карцинома расте, како због неправилног начина живота и неадекватних навика у исхрани тако и због генетских фактора и на основу процена у 2022. години бележи се 1473427 новооткривених случајева и 680372 смртних случајева на глобалном нивоу. С друге стране колоректални карцином, с обзиром на пораст инциденце и висок степен морталитета, и поред могуће превенције путем скрининга представља претњу на глобалном нивоу.

Успех комплекса цисплатине у терапији различитих малигнитета, иако обележен нежељним ефектима попут нефротоксичности, кардиотоксичности, мијелосупресије, периферне неуропатије и умора, довео је до примене једињења која садрже метал у медицини.

Међутим, литературни подаци указују да тренутно доступни терапијски агенси у лечењу тумора показују ограничења у погледу недовољне селективности, као и појаве резистенције самих туморских ћелија на примењену терапију. Такође, лечење малигнитета представља велики изазов за стучно научни део здравственог система, јер изискује потребу за развојем нових терапијских стратегија тј. синтезу нових једињења са већим антиканцерогеним потенцијалом, високим степеном ефикасности, већом селективношћу деловања и мањим бројем нежељених ефеката.

Осим тога познато је ,на основу резултата недавно рађених студија, да комплекси паладијума имају слично биолошко и хемијско понашање као и сами комплекси платине , као и да паладијума (II) комплекси испољавају активност на различитим хуманим туморским ћелијским линијама.

У овом истраживању први пут ће се испитивати биолошка активност тј. потенцијални антитуморски ефекат деривата 4,7-дихидроксикумарина (E)-3-(1-((4-hidroksi-3-metoksifenil)-amino)etiliden)-2,4-dioksohroman-7-il acetata (CL) и његовог одговарајућег новосинтетисаног Pd (II) комплекса (CC) на ћелијским линијама карцинома: јајника, грлића материце, дојке и колона хуманог порекла, као и на здравим контролним ћелијама.

С обзиром на ограниченост тренутно доступних терапеутских агенаса који се примењују у терапији карцинома, како у погледу селективности дејства и резистенције самих туморских ћелија, тако и у погледу бројних нежељених ефеката који настају као последица њихове примене, у овде предложеном истраживању први пут ће бити приказани резултати антитуморског дејства CL и CC на испитиваним ћелијским линијама.

У овом истраживању експерименталним путем процениће се: потенцијално цитотоксично дејство примењених једињења , селективност њиховог деловања, као и њихов утицај на: тип ћелијске смрти, дистрибуцију третираних ћелија у одређеној фази ћелијског циклуса, пролиферацију туморских ћелија, као и интеракција примењених једињења са хуманим серумским албумином.

С обзиром да истраживања генерално иду у правцу развоја нових терапијских стратегија за лечење тумора, на основу резултата претходно поменутих истраживања, очекује се да ће

деривати испитиваних једињења у овде предложеном истраживању испољити селективни цитотоксични ефекат на хуманим туморским ћелијама од интереса уз знатно мање цитотоксично дејство на здравим контролним ћелијама хуманог порекла.

Референце:

1. Zhu B, Gu H, Mao Z, Beeraka NM, Zhao X, P A Mahesh, Zheng Y, Zhao R, Li S, Manogaran P, Fan R, Nikolenko VN, Wen H, Basappa B, Liu J. Global burden of gynaecological cancers in 2022 and projections to 2050. J Glob Health.2024;14:04155.
2. Ranasinghe R, Mathai M, Zulli A. Cisplatin for cancer therapy and overcoming chemoresistance. Heliyon. 2022;8(9):10608.
3. Wilson E, Eskander R, Binder P. Recent Therapeutic Advances in Gynecologic Oncology: A Review. Cancers.2024; 16, 770.
4. Bulić M, Nikolić I, Mitrović M, Muškinja J, Todorović T, Anđelković M. Four newly synthesized enones induce mitochondrial-mediated apoptosis and G2/M cell cycle arrest in colorectal and cervical cancer cells. RSC Adv. 2024; 14: 33987–34004.
5. Naeem A, Hu P, Yang M, Zhang J, Liu Y, Zhu W, et al. Natural Products as Anticancer Agents: Current Status and Future Perspectives. Molecules. 2022; 27(23):8367.
6. Chunarkar-Patil P, Kaleem M, Mishra R, Ray S, Ahmad A, Verma D, et al. Anticancer Drug Discovery Based on Natural Products: From Computational Approaches to Clinical Studies. Biomedicines. 2024; 12(1):201.
7. Czarnomysy R, Radomska D, Szewczyk, OK, Roszczenko P, Bielawski K. Platinum and Palladium Complexes as Promising Sources for Antitumor Treatments. Int J Mol Sci. 2021; 22: 8271-8300.
8. Omondi R.O., Ojwach S.O., Jaganyi D. Review of comparative studies of cytotoxic activities of Pt(II), Pd(II), Ru(II)/(III) and 680 Au(III) complexes, their kinetics of ligand substitution reactions and DNA/BSA interactions. Inorganica Chim Acta 2020;512: 681 119883.
9. Bera B., Mondal S., Mandal S., Das Saha K., Mondal T.K. New palladium (II) and platinum (II) complexes with coumarin 688 based O,N,N pincer: Synthesis, structure elucidation, BSA protein binding studies, and anticancer activity. Appl Organomet Chem. 2023;37:7185.

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

На основу увида у приложену Пријаву докторске дисертације, Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Миреле Јевтић закључује да је предложена тема научно оправдана и актуелна, дизајн истраживања је прецизно дефинисан и научно образложен, док је методологија јасно описана. Предмет истраживања, циљ студије, постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању, међусобно су усклађени и адекватно одабрани. С обзиром да карциноми различите локализације могу оставити значајне медицинске, социјалне и економске последице, очекује се да ће деривати испитиваних једињења у овде предложеном истраживању испољити селективни цитотоксични ефекат на хуманим туморским ћелијама од интереса уз знатно мање цитотоксично дејство на здравим контролним ћелијама хуманог порекла.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Мирела Јевтић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Докторске академске студије- Докторска школа- Медицинске науке; Година уписа: школска 2020/2021

2.3. Биографија кандидата :

Др Мирела Јевтић рођена је 1973. године у Сјеници. Основну школу у Лучанима завршила је као носилац Вукове дипломе, а Медицинску школу у Чачку као ђак генерације 1992. године.

Медицински факултет Универзитета у Београду завршила је 1998. године. Специјализацију из гинекологије и акушерства на Медицинском факултету у Београду започела је 2005. године, а завршила шест месеци раније 2009. године, са одличном оценом на специјалистичком испиту. Као гинеколог и начелник Службе за гинекологију у Дому здравља Ужице, радила је до 2014. године. Након тога, запошљена је као гинеколог акушер са радом у операционим салама Опште болнице Ужице, све до данас. На листи је спољних надзорника при Институту Батут за гинекологију и акушерство. Од 2019. године члан је председништва Гинеколошко акушерске секције Српско лекарског друштва. Докторске академске студије на Факултету Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је 2020. године. Ужа интересовања су јој скрининг и лечење онколошких болесника у гинекологији.
2.4.Преглед научноистраживачког рада кандидата :
Кандидат Мирела Јевтић, као студент докторских академских студија учесник је домаћих и међународних конгреса у области медицине. Аутор је два научно-истраживачка рада категорије М51.
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.Jevtic M, Josipovic I. Circumvallate Placenta – A Case Report. Experimental and Applied Biomedical Research. 2024; doi: 10.2478/eabr-2025-0004. M51 2. Arsenijević J, Milovanović D, Janković S, Jovanović D, Đorđević J, Mijailović S, Matić A, Jevtić M, Genčić M, Jurišić M, Mihaljević O, Stanojević Pirković M. Biomarkers of inflammation and multisystem tissue and organ damage in patients with COVID-19. Med Čas (Krag.). 2024;58(3):83-93. doi: 10.5937/mckg58-56261 M51
2.6.Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета :
На основу увида у научно-истраживачки рад кандидата др Миреле Јевтић, може се закључити да кандидат, као први аутор има објављен рад у часопису категорије М51 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. На основу увида у приложену документацију за Пријаву теме докторске дисертације, Комисија за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Миреле Јевтић упућује предлог Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Већу за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, да донесе одлуку којом се кандидату Мирели Јевтић одобрава израда докторске дисертације под насловом " Испитивање антитуморских ефеката деривата 4,7 дихидроксикумарина и његовог новосинтетисаног Pd (II) комплекса на хуманим малигним ћелијама различите локализације <i>in vitro</i> ".
3. Подаци о предложеном ментору
3.1. Име и презиме предложеног ментора:
Маријана Станојевић Пирковић
3.2. Звање и датум избора:
Ванредни професор; Датум избора: 23.09.2025. године

¹Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
Медицинске науке/Медицинска биохемија
3.4. НИО у којој је запослен:
Факултет медицинских наука Универзитета 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.Zivancevic-Simonovic S, Minic R, Cupurdija V, Stanojevic-Pirkovic M, Milosevic-Djordjevic O, Jakovljevic V, Mihaljevic O. Transforming growth factor beta1 (TGF-β1) in COVID-19 patients: relation to platelets and association with the disease outcome. 2023; 478: 2461–2471. doi: 10.1007/s11010-023-04674-7. M22 2.Stanojevic Pirkovic M, Pavic O, Filipovic F, Saveljic I, Georski T, Exarchos T, Filipovic N. Fractional flow reserve-based patient risk classification. Diagnostics. 2023; 13: 3349-3364. doi: 10.3390/diagnostics 13213349. M22. 3. Djordjevic J, Ignjatovic V, Vukomanovic V, Vuleta K, Ilic N, Slovic Z, Stanojevic Pirkovic M, Mihaljevic O. Laboratory Puzzle of Oxidative Stress, Parameters of Hemostasis, and Inflammation in Hospitalized Patients with COVID-19. Biomedicines. 2024; 12(3):636-648. doi: 10.3390/biomedicines12030636 . M21 4. Ristic T, Lukovic J, Nikolic I, Andjelkovic M, Stanojevic Pirkovic M, Canovic P, Muskinja J, Popovic S, Mitrovic M. Cytotoxic and apoptotic effect of chalcone 5 on mouse colon cancer cells CT-26. Indian J Biochem Biophys. 2024; 61:145-152. doi: 10.56042/ijbb.v61i3.4446. M23 5.Petrovic A, Barjaktarevic A, Kostic O, Dimitrijevic J, Mihajilovic S, Gogic AD, Jankovic SM, Andjelkovic M, Stanojevic Pirkovic MS, Parezanovic Ilic KD, Kostic MJ, Janjic VS. Evaluation of quality of life in patients with schizophrenia: An inpatient social welfare institution based cross-sectional study. Open Med. 2024; 19(1): 20240947-957.doi: 10.1515/med-2024-0947. M23
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. Stanojevic Pirkovic M, Nikolic I, Andjelkovic M, Lukovic J, Zelen I, Milosavljevic Z, Mitrovic M, Jurisic V. UV irradiation induced apoptosis in ThESC cell line. JBUON.2020; 25(3):1541-46.Print ISSN: 1107-0625, Electronic ISSN: 2241-6293PMID: 32862602 M23 2. Lukovic J, Mitrovic M, Popovic S, Milosavljevic Z, Stanojevic Pirkovic M, Andjelkovic M, Zelen I, Sorak M, Muskinja J, Ratkovic Z, Nikolic I. Antitumor effects of vanilin based chalcone analogues in vitro. Acta Poloniae Pharmaceutica –Drug Research. 2020;77(1):57-67. doi:10.32383/appdr/112786. M23 3. Zarić M, Čanović P, Stanojević Pirković M, Knežević S, Živković Zarić R, Popovska Jovičić B, Hamzagić N, Simović Marković B, Marković N, Rilak Simović A. New gold pincer-type complexes induce caspase-dependent apoptosis in human cancer cell in vitro. Vojnosanit Pregl. 2021; 78(8):863-873. doi: 10.2298/VSP1905070027. M23
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 :
Проф. др Маријана Станојевић Пирковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну Медицинска биохемија, испуњава све услове у складу са Стандардом 9, Правилником о стандардима и поступку за акредитацију студијских програма на високошколским установама, студијским програмом, општим актом Факултета и општим актом Универзитета. Налази се на листи ментора акредитованог студијског програма Докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Додатно, списак референци проф. др Маријане Станојевић Пирковић указује на компетентност ментора у вези са предложеном темом докторске дисертације.
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 предложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Мирели Јевтић одобри израда докторске дисертације под насловом "Испитивање антитуморских ефеката деривата 4,7 дихидроксикумарина и његовог новосинтетисаног Pd (II) комплекса на хуманим малигним ћелијама различите локализације in vitro "и да се за ментора именује проф. др Маријана Станојевић Пирковић, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу .[име и презиме коментора][звање]

Чланови комисије:

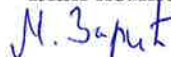
Проф. др Зоран Протрка, редовни професор
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу
Гинекологија и акушерство

Председник комисије



Проф. др Милан Зарић, ванредни професор
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу
Медицинска биохемија

Члан комисије



Проф. др Радомир Живадиновић, редовни
професор
Медицински факултет Универзитета у Нишу
Гинекологија са акушерством

Члан комисије

Доц. др Гордана Ристић, доцент
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Дерматовенерологија

Члан комисије



Проф. др Соња Шалингер, ванредни професор
Медицински факултет Универзитета у Нишу
Интерна медицина

Члан комисије



У Крагујевцу, 01.12.2025.године