

Институт за саопштење
Милошевић

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА

ПРИМЉЕНО	04.06.2018
Сл. јед.	03
Сл. бр.	400/13
ПРИЛОЖИ	-

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

Предмет: Извештај комисије за оцену и одбрану докторске дисертације **Маје Нешић**

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, одржаној 25.04.2018. год. (Одлука бр. 290/XI-1), као и на седници Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 16.05.2018. год. (Одлука бр. IV-01-352/17) одређени смо за чланове комисије за подношење извештаја о урађеној докторској дисертацији под насловом:

**„ ИСПИТИВАЊЕ МОГУЋНОСТИ КОРИШЋЕЊА НАНОЧЕСТИЦА TiO_2 КАО
НОСАЧА ЗА ЦИЉАНУ И КОНТРОЛИСАНУ ДОСТАВУ ЛЕКОВА НА БАЗИ
КОМПЛЕКСА ПРЕЛАЗНИХ МЕТАЛА “**

Кандидата **Маје Нешић**, рођене Радисављевић.

Маја Нешић је поднела рукопис своје докторске дисертације Наставно-научном већу Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, на оцену. Комисија је прегледала рукопис, дала своје сугестије, након чега је кандидаткиња унела све потребне корекције. С тога, Комисија подноси Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Проналажење нових цитостатика, као и превазилажење нежељених ефеката већ постојећих кроз развој нових терапија, значајно је за унапређење лечења све већег броја пацијената оболелих од канцера. Поред резистенције тумора на већ постојеће цитостатике, њихове токсичности што се огледа у тешком подношењу терапије од стране пацијената, постоји и проблем њихове растворљивости и биодистрибуције у организму. Циљеви развоја носача за цитостатике су побољшање њиховог проласка

кроз биолошке баријере, повећање терапеутске активности чиме се продужава полуживот лека, повећање растворљивости лека у физиолошким условима и омогућавање циљане и контролисане терапије. Под појмом циљана терапија подразумева се достављање цитостатика до оболелог ткива где је фармаколошко дејство цитостатика неопходно, чиме се оштећење околног, здравог ткива, своди на минимум. Концепт, међутим, није ограничен искључиво на контролисану доставу, већ и на контролу брзине отпуштања цитостатика с носача у циљном ткиву, чиме се утиче на концентрацију лека и на ефикасност саме терапије. Самим тим развој система носач/лек који се може контролисати дејством спољашњих стимуланаса значајно доприноси решавању наведених проблема с којим се срећу фармација и медицина приликом дизајнирања нових и побољшања већ постојећих терапија канцера.

У овој дисертацији разматрана су оба концепта решавања постојећих проблема традиционалне терапије, односно синтеза комплекса рутенијума који је разматран као нови цитостатик и конструкција система за циљану и контролисану терапију канцера на бази синтетисаног цитостатика везаног за носач (колоидне наночестице TiO_2). Тестирана је могућност манипулације поменути системом дејством светлости из видљивог и ултраљубичастог дела спектра светлости и могућност примене на туморској линији меланома.

2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у области Неорганичке хемије

У овој докторској дисертацији тестирана је могућност коришћења наночестица TiO_2 (НЧ TiO_2) као носача за циљану и контролисану доставу лекова на бази комплекса прелазних метала. Из тог разлога су најпре синтетисане компоненте поменутог система. Прво су представљени резултати хемијске и биолошке карактеризације комплекса, која је потенцијално терапеутски активна компонента система. Хемијска карактеризација је дата уз детаљну анализу добијених масених, FTIR (Инфрацрвена спектроскопија са Фуријеовом трансформацијом, енгл. *Fourier transform infrared spectroscopy*) и UV-Vis (спектоскопија у ултраљубичастој и видљивој области, енгл. *ultraviolet (UV), visible (Vis)*) спектра, док је биолошка активност представљена у виду генотоксичности, цитотоксичности, антиоксидативне активности комплекса у хуманим лимфоцитима, као и активности комплекса на туморским ћелијама грлића материце (HeLa) и хуманој амијелотској меланомској ћелијској линији (A375). Резултати

интеракције комплекса с биолошки значајним протеинима (говеђим серумским албумином (BSA) и фосфолипазом A₂ (PLA₂)), као и пептидом глутатионом (GSH) су дати у виду константи везивања и процене броја везивних места комплекса за поменуте биомолекуле.

Хемијска карактеризација је потврдила успешну синтезу [Ru(II)(dc bpy)₂C₁₂] комплекса с мултифункционалним групама способним за везивање за носач и интеракцију с биомолекулима. Тестирање комплекса на хуманим лимфоцитима је потврдило потенцијал примене комплекса као генотоксичног и цитотоксичног агенса при концентрацијама већим од 25 μM, као и да механизам дејства комплекса на ћелије у мањој мери укључује утицај комплекса на оксидативни статус ћелије. Међутим, с обзиром на то да је тест рађен на здравим ћелијама тј. лимфоцитима здравог донора, истиче се потреба да се комплекс активира тек када доспе у туморско ткиво. Такође је утврђено да комплекс показује антитуморску активност на линији A375, амеланотичној линији хуманог меланома, која је у позитивној корелацији с временом инкубирања и концентрацијом комплекса. Комплекс се такође везује за тестиране биомолекуле и то следећим афинитетом: PL_{A2}>BSA>GSH. Наведени поредак би могао имати погодности у потенцијалној терапији с обзиром да је афинитет највећи према молекулу PLA₂ који је потенцијална мета за цитостатике, а најмањи према молекулу GSH који се сматра инактиватором лека и узрочником резистенције.

У другом делу дисертације је дата структурна карактеризација носача (НЧ TiO₂) уз приложују ТЕМ (трансмисиона електронска микроскопија) микрографију, XRD (рендгенска дифракциона анализа) дифрактограм и изоелектричну тачку, а приказани су и резултати испитивања фотоактивности обе компоненте система у UV области масеном спектрометријом, LDI (ласерска десорпција и јонизација, енгл. *Laser Desorption and Ionization*) и SALDI (масена спектрометрија заснована на јонизацији потпомогнутој ласерском десорпцијом из супстрата, енгл. *Substrate Assisted Laser Desorption and Ionization*) приступом. Детаљном анализом је утврђено да су наночестице сферног облика, просечне величине око 5 nm, анатас кристалне форме с изоелектричном тачком у опсегу између 5 и 6 и да су фотоактивне у UV области. Комплекс [RuCl₂(bpy)₂]Cl, као и његов аналог с карбоксилним групама [RuCl₂(dc bpy)₂], су такође фотоактивна једињења у UV области што је потврђено LDI TOF масеном спектрометријом. SALDI приступом, уз употребу НЧ TiO₂, потврђено је да је за интеракцију између комплекса и наночестица неопходно присуство карбоксилне групе

на бипиридинском лиганду и да се НЧ TiO_2 могу искористити за активирање, односно, десорпцију и јонизацију узорка комплекса.

На крају су представљени резултати структурне карактеризације наноконструктивног система (НКС) с детаљном анализом добијених спектра и одређеном ефикасношћу везивања комплекса за носач. Дати су резултати испитивања биолошке активности наноконструктивног система и његових компоненти на хуманим лимфоцитима у виду пролиферативног индекса ћелија и антиоксидативне активности. Затим је приказана кинетика отпуштања комплекса с наночестице носача у мраку, у присуству видљиве (црвене и зелене) и UV светлости, као и њихов комбиновани утицај. На крају су дати резултати тестирања система и компоненти на туморској линији меланома у виду цитотоксичности и фото-цитотоксичности у присуству црвене и UV светлости.

MALDI TOF масеном спектрометријом, FTIR и рендгенском фотоелектронском спектроскопијом (XPS) је потврђено везивање $[\text{Ru(II)(dcbpy)}_2\text{Cl}_2]$ комплекса за носач и то са ефикасношћу везивања која одговара приближно теоријски предвиђеним максималним вредностима. Што се тиче биолошке активности, тестирање система на хуманим лимфоцитима потврдило је значајно смањење у ћелијској пролиферацији тј. да систем делује тако што смањује ћелијску деобу и да се то одвија преко механизма који укључује стварање реактивних кисеоничних врста (енгл. *Reactive oxygen species* (ROS)) које оштећују ћелијску мембрану. Кинетичким испитивањима профила отпуштања комплекса с носача је утврђено да се комплекс дуже задржава на носачу, односно његово контролисаније отпуштање с носача у поређењу с дифузијом слободног комплекса кроз мембрану, што представља предност приликом дозирања лека у клиничкој пракси.

Утицај светлости на кинетику отпуштања комплекса с носача се може дефинисати као стимулативни ефекат UV светлости и ефекат задржавања комплекса изазван применом видљиве светлости (црвене и зелене). У сагласности с тим систем не показује цитотоксичност када се примени озрачивање црвеном светлошћу, с једне стране због пролонгираног отпуштања комплекса с носача, а с друге због изомеризације комплекса у *trans* облик који је неактиван на тестираној меланомској линији, док UV озрачивање НКС резултује повећањем цитотоксичног ефекта система. Овај ефекат се објашњава двојаким процесима које активира UV зрачење, и то: убрзавањем отпуштања комплекса с носача с једне стране, а с друге фотоактивацијом носача (НЧ TiO_2) чиме се поспешују редокс процеси на површини наночестица тј. активирају процеси стварања ROS.

Показано је, како кинетичким тако и *in vitro* испитивањима на амеланотичној меланомској хелијској линији, да је примењеним зрачењем могућа манипулација НКС у смислу успоравања, односно стимулације ослобађања потенцијалног лека у зависности од терапеутских потреба. Тако би сврха озрачивања система светлошћу из видљивог дела спектра било смањење брзине отпуштања комплекса све док систем не дође до циљног туморског ткива, а затим би се постизање терапеутске максималне концентрације комплекса у циљном ткиву постигло озрачивањем UV светлошћу. Сама могућност контроле концентрације лека пружа могућност контролисанијег дозирања, ефикасније терапије и смањења негативних ефеката на здраво ткиво.

Оригиналност и актуелност резултата из ове докторске дисертације потврђена је објављивањем четири научна рада у међународним часописима (један рад из категорије M21 и три рада из категорије M22). Из свега наведеног може се закључити да је поднета докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидаткиње из области Неорганске хемије.

3. Преглед остварених резултата рада кандидата у области Неорганске хемије

Маја Нешић је до сада постигла значајне резултате у научно-истраживачком раду из области неорганске хемије, биохемије, медицинске биохемије и физичке хемије материјала из чега је проистекао већи број научних публикација у реномираним научним часописима међународног значаја (категирија M20). Поред тога, кандидаткиња је учествовала на бројним научним конференцијама домаћег и међународног карактера. Постигнути резултати досадашњег истраживачког рада Маје Нешић објављени су у међународним научним часописима (укупно 14), у виду саопштења на међународним (укупно 12) и домаћим (укупно 6) научним скуповима, што збирно чини 32 библиографске јединице.

Радови објављени у научним часописима међународног значаја (M20):

1. M. Radisavljević, T. Kamčeva, Ž. Bugarčić, M. Petković, Inhibitory effect of cisplatin and [Pt(dach)Cl₂] on the activity of phospholipase A₂, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 28 (2013), 651-660. DOI: 10.3109/14756366.2012.666539
IF₂₀₁₄=2.332; M23 (Chemistry, Medicinal 5/60); ISSN: 1475-6366

2. **M. Radisavljević**, T. Kamčeva, I. Vukićević, M. Radoičić, Z. Šaponjić, M. Petković, Colloidal TiO₂ nanoparticles as substrates for M(S)ALDI mass spectrometry of transition metal complexes, *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 26 (2012), 2041-2050. DOI: 10.1002/rcm.6320
IF₂₀₁₀=2.846; **M21** (Chemistry, Analytical 38/76); ISSN/ISBN: 0951-4198
3. **M. Radisavljević**, T. Kamčeva, I. Vukićević, M. Nišavić, M. Milovanović, M. Petković, Sensitivity and accuracy of organic matrix-assisted laser desorption and ionisation mass spectrometry of FeCl₃ is higher than in in matrix-free approach, *European Journal of Mass Spectrometry*, 19 (2013), 77-89. DOI: 10.1255/ejms.1217
IF₂₀₁₄=1.00; **M23** (Physics, Atomic, Molecular & Chemical 31/36); ISSN: 1469-0667
4. T. Kamčeva, **M. Radisavljević**, I. Vukićević, J. Arnhold, J., Petković, M. Interactions of platinum and ruthenium coordination complexes with pancreatic phospholipase A2 and phospholipids investigated by MALDI TOF mass spectrometry, *Chemistry and Biodiversity*, 10 (2013), 1972-1986. DOI:10.1002/cbdv.201300141
IF₂₀₁₄=1.515; **M22** (Chemistry, Multidisciplinary 97/166); ISSN: 1612-1872
5. I. Popović, **M. Nešić**, M. Nišavić, M. Vranješ, T. Radetić, Z. Šaponjić, R. Masnikosa, M. Petković, Suitability of TiO₂ nanoparticles and prolate nanospheroids for laser desorption/ionization mass spectrometric characterization of bipyridine-containing complexes, *Materials Letters*, 150 (2015), 84-88. DOI: 10.1016/j.matlet.2015.03.004
IF₂₀₁₅=2.437; **M21** (Materials Science, Multidisciplinary 90/275); ISSN: 0167-577X
6. I. Popović, **M. Nešić**, M. Vranješ, Z. Šaponjić, M. Petković, TiO₂ nanocrystals - Assisted laser desorption and ionization time-of-flight mass spectrometric analysis of steroid hormones, amino acids and saccharides. Validation and comparison of methods, *RSC Advances*, 6 (2016), 1027-1036. DOI: 10.1039/C5RA20042C
IF₂₀₁₅=3.289; **M22** (Chemistry, Multidisciplinary 59/166), ISSN: 2046-2069
7. I. Popović, D. Milovanović, J. Miletić, **M. Nešić**, M. Vranješ, Z. Šaponjić, M. Petković, Dependence of the quality of SALDI TOF MS analysis on the TiO₂ nanocrystals' size and shape, *Optical and Quantum Electronics*, 48 (2016), 1-6. DOI: 10.1007/s11082-016-0413-5
IF₂₀₁₅=1.290, **M22** (Optics 70/92); ISSN/ISBN: 0306-8919

8. I. Popović, **M. Nešić**, M. Vranješ, Z. Šaponjić, M. Petković, SALDI-TOF-MS analyses of small molecules (citric acid, dexasone, vitamin E and A) using TiO₂ nanocrystals as substrates, *Anal. Bioanal. Chemistry*, 408 (2016), 7481-7490. DOI 10.1007/s00216-016-9846-8

IF₂₀₁₅=3.125; **M21** (Chemistry, Analytical 16/76); ISSN: 1618-2642

9. T. Rakic-Kostić, J. Bogojeski, I. Popović, **M. Nešić**, B. Rajčić, M. Nišavić, M. Petković, S. Veličković, Experimental design for optimizing MALDI-TOF-MS analysis of palladium complexes, *Hemijska industrija*, 71 (2017), 281-288. DOI:10.2298/HEMIND160614038R
IF₂₀₁₆=0.459; **M23** (Engineering, Chemical 125/135); ISSN: 0367-598X

10. T. Kamčeva, **M. Nešić**, M. Stojković, I. Popović, J. Miletić, B. Rajčić, M. Petković, S. Veličković, Determination of isotopic distribution of lead by a matrix assisted laser desorption/ionization versus a laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry, *Hemijska industrija*, 71 (2017), 19-26. DOI: 10.2298/HEMIND151218013K

IF₂₀₁₆=0.459; **M23** (Engineering, Chemical 125/135); ISSN: 0367-598X

11. **M. Nešić**, I. Popović, A. Leskovac, Z. Šaponjić, M. Radoičić, M. Stepić, M. Petković, Testing the photo-sensitive nanocomposite system for potential controlled metallo-drug delivery, *Optical and Quantum Electronics*, 48 (2016), 1-7, DOI: 10.1007/s11082-016-0421-5

IF₂₀₁₅=1.290; **M22** (Optics 70/92); ISSN/ISBN: 0306-8919

12. **M. Nešić**, I. Popović, A. Leskovac, M. Petković, Biological activity and binding properties of [Ru(II)(dcbpy)₂Cl₂] complex to bovine serum albumin, phospholipase A₂ and glutathione, *BioMetals*, 29 (2016), 921-933. DOI: 10.1007/s10534-016-9964-y
IF₂₀₁₄=2.503; **M22** (Biochemistry & Molecular Biology 195/290); ISSN/ISBN: 0966-0844

13. **M. Nešić**, J. Žakula, L. Korićanac, M. Stepić, M. Radoičić, I. Popović, Z. Šaponjić, M. Petković, Light controlled metallo-drug delivery system based on the TiO₂-nanoparticles and Ru-complex, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 347 (2017), 55-66. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2017.06.045

IF₂₀₁₆=2.625; **M22** (Chemistry, Physical 67/146); ISSN/ISBN: 1010-6030

14. S. Nenadović, Lj. Kljajević, **M. Nešić**, M. Petković, K. Trivunac, Structure analysis of geopolymers synthesized from clay originated from Serbia, *Environmental Earth Sciences*, 76 (2017), DOI 10.1007/s12665-016-6360-4

IF₂₀₁₆=1.569; **M23** (Environmental Sciences 144/229); ISSN: 1866-6280

Саопштења с међународних скупова штампана у изводу (M₃₄):

1. **M. Radisavljević**, T. Kamčeva, I. Vukićević, M. Petković, MALDI TOF mass spectrometric detection and isotopic fingerprinting of iron(III) chloride, *12th Eurasia Conference on Chemical Sciences*, Corfu, Greece, (2012) p. S5-PP7.

2. I. Vukićević, T. Kamčeva, **M. Radisavljević**, V. Pavlović, Z. Vujčić, M. Petković, Characterization of dextrans obtained by different conditions of starch hydrolysis, *12th Eurasia Conference on Chemical Sciences*, Corfu, Greece, (2012) p. S14-PP8.

3. **M. Nešić**, D. Drakulić, A. Rilak, M. Nišavić, I. Popović, M. Radoičić, Z. Šaponjić, M. Petković, Preparation of nanosystem for fast screening of serum proteins which bind metallo-drugs, *9th Central and Eastern European Proteomic Conference*, Poznan, Poland, (2015), p. 68. (ISBN: 837712128X, 9788377121283)

8. **M. Nešić**, A. Leskovac, M. Radoičić, I. Popović, Z. Šaponjić, and M. Petković, Genotoxicity of TiO₂ -based carrier for metallo-drugs and its influence on the antioxidative cell status, *11th YSA PhD Symposium*, Vienna, Austria, (2015) p. 132-133

9. I. Popović, **M. Nešić**, Z. Šaponjić, M. Petković, The interaction between variously shaped TiO₂ nanoparticles with UV laser determines the quality of the mass spectra of carbohydrates, *Photonica 2015*, Belgrade, Serbia, (2015) p. 101, (ISBN 978-86-7306-131-3)

10. I. Popović, **M. Nešić**, Z. Šaponjić, M. Petković, Comparison of the MALDI and TiO₂-assisted SALDI mass spectra of hormones and amino acids, *Journal of Chromatography and Separation Technique*, (2015) p. 102. (ISSN: 2157-7064)

11. **M. Nešić**, J. Žakula, L. Korićanac, I. Popović, M. Radoičić, Z. Šaponjić, M. Petković, M. Stepić, TiO₂-Based Nanocomposite System As Light-Controlled Metallo-Drug Delivery System, *RLAO Optilas 2016*, Pucón, Chile, November 21-25, (2016) p. 114. (ISBN: 2016-11-21/2016-11-26)

12. I. Popović, **M. Nešić**, M. Nišavić, M. Petković,
Testing the best matrix/analyte combination for MALDI TOF mass spectrometric detection of steroid hormones, amino acids, vitamins and carbohydrates, *41st FEBS Congress, Molecular and Systems Biology for a Better Life*, Ephesus/Kuşadası, Turkey, (2016) p. 166. (ISSN: 1742-464X)

Саопштења са скупова националног значаја штампана у целини (M₆₃):

1. **M. Radisavljević**, T. Kamčeva, I. Vukićević, I. Brčeski, Ž. Bugarčić, M. Petković, Inhibitory effect of platinum complexes on phospholipase A₂, *49th Meeting of the SCS*, Kragujevac, Serbia, (2011) p. 163-166. (ISBN: 978-86-7132-045-0)

2. T. Kamčeva, **M. Radisavljević**, I. Vukićević, B. Damnjanović, M. Stojković, M. Petković, Isotopic fingerprinting of metals by MALDI TOF MS, *49th Meeting of the SCS*, Kragujevac, Serbia, (2011) p. 21-24. (ISBN: 978-86-7132-045-0)

3. T. Kamčeva, B. Damnjanović, **M. Radisavljević**, I. Vukićević, Ž. Bugarčić, J. Arnhold, M. Petković, The interaction of transition metal complexes with phospholipids and enzymes involved in phospholipid metabolism, *49th Meeting of the SCS*, Kragujevac, Serbia. (2011) p. 11-14. (ISBN: 978-86-7132-045-0)

4. I. Vukićević, T. Kamčeva, **M. Radisavljević**, M. Petković, Comparison of colorimetric and mass spectrometric assays to determine the activity of pancreatic phospholipase A₂, *49th Meeting of the SCS*, Kragujevac, Serbia, (2011) p. 137-140. (ISBN: 978-86-7132-045-0)

Саопштења са скупова националног значаја штампана у изводу (M₆₄):

1. M. Nešić, J. Žakula, L. Korićanac, M. Stepić, I. Popović, B. Rajčić, M. Petković, System for photodynamic cancer therapy based on TiO₂ and Ru-complex, *53rd Meeting of the Serbian Chemical Society*, Kragujevac, Serbia, June 10-11, (2016) p. 56. (ISBN: 978-86-7132-061-0)

2. I. Popović, M. Nešić, Z. Šaponjić, M. Petković, Quantitative and qualitative comparison of mass spectra of vitamin E and A acquired with MALDI, SALDI and LDI TOF MS techniques, *53rd Meeting of the Serbian Chemical Society*, Kragujevac, Serbia, (2016) p. 13. (ISBN: 978-86-7132-061-0)

4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Након детаљног разматрања приложене дисертације, Комисија је закључила да су сви задаци који су предвиђени приликом пријаве теме за израду дисертације под насловом „Испитивање могућности коришћења наночестица TiO₂ као носача за циљану и контролисану доставу лекова на бази комплекса прелазних метала“ по обиму и квалитету добијених научних резултата у потпуности остварени, као и да резултати приказани у овој дисертацији представљају оригинални научни допринос.

5. Научни резултати докторске дисертације

Публикације проистекле из дисертације кандидата, Маје Нешић, су представљене у облику **четири** научна рада објављена у међународним часописима, и то: **један** рад у врхунском међународном часопису-категија **M21** и **три** рада у истакнутим међународним часописима-категија **M22**. Укупни импакт фактор публикација је 9.264. Такође, кандидаткиња је презентовала и три саопштења на међународним научним конференцијама и једно саопштење на националној научној конференцији која су садржала резултате њене дисертације.

Радови објављени у научним часописима међународног значаја (M20) у којима су публиковани резултати предложене дисертације:

1. **M. Radisavljević**, T. Kamčeva, I. Vukićević, M. Radoičić, Z. Šaponjić, M. Petković, Colloidal TiO₂ nanoparticles as substrates for M(S)ALDI mass spectrometry of transition metal complexes, *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 26 (2012), 2041–2050.

DOI: 10.1002/rcm.6320

IF₂₀₁₀=2.846; **M21** (Chemistry, Analytical 38/76); ISSN/ISBN 0951-4198

2. **M. Nešić**, I. Popović, A. Leskovic, Z. Šaponjić, M. Radoičić, M. Stepić, M. Petković, Testing the photo-sensitive nanocomposite system for potential controlled metallo-drug delivery, *Optical and Quantum Electronics*, 48 (2016), 1-7. DOI: 10.1007/s11082-016-0421-5

IF₂₀₁₅=1.290; **M22** (Optics 70/92); ISSN/ISBN 0306-8919

3. **M. Nešić**, I. Popović, A. Leskovic, M. Petković, Biological activity and binding properties of [Ru(II)(dcbpy)₂Cl₂] complex to bovine serum albumin, phospholipase A₂ and glutathione, *Biometals*, 29 (2016), 921-933.

DOI: 10.1007/s10534-016-9964-y

IF₂₀₁₄=2.503; **M22** (Biochemistry & Molecular Biology 195/290); ISSN/ISBN 0966-0844

4. **M. Nešić**, J. Žakula, L. Korićanac, M. Stepić, M. Radoičić, I. Popović, Z. Šaponjić, M. Petković, Light controlled metallo-drug delivery system based on the TiO₂-nanoparticles and Ru-complex, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 347 (2017), 55-66.

DOI: 10.1016/j.jphotochem.2017.06.045

IF₂₀₁₆=2.625; **M22** (Chemistry, Physical 67/146); ISSN/ISBN 1010-6030

Саопштења с међународних скупова штампана у изводу (M34) у којима су представљени резултати предложене докторске дисертације:

1. **M. Nešić**, A. Leskovic, M. Radoičić, I. Popović, Z. Šaponjić, M. Petković, Genotoxicity of TiO₂ based carrier for metallo-drugs and its influence on the antioxidative cell status, *11th YSA PhD Symposium*, Viena, Austria, (2015) p.132.

2. M. Nešić, D. Drakulić, A. Rilak, M. Nišavić, I. Popović, M. Radoičić, Z. Šaponjić, M. Petković, Preparation of nanosystem for fast screening of serum proteins which bind metallo-drugs, *9th Central and Eastern European Proteomic Conference*, Poznan, Poland, (2015), p. 68. (ISBN: 837712128X, 9788377121283)

3. M. Nešić, J. Žakula, L. Korićanac, I. Popović, M. Radoičić, Z. Šaponjić, M. Petković, M. Stepić, TiO₂-Based Nanocomposite System As Light-Controlled Metallo-Drug Delivery System, *RLAO Optilas 2016*, Pucón, Chile, (2016) p. 114.

Саопштења са националних скупова штампана у изводу у којима су представљени резултати предложене докторске дисертације

1. M. Nešić, J. Žakula, L. Korićanac, M. Stepić, I. Popović, B. Rajčić, M. Petković, System for photodynamic cancer therapy based on TiO₂ and Ru-complex, *53rd Meeting of the Serbian Chemical Society*, Kragujevac, Serbia, (2016) p. 56. (ISBN: 978-86-7132-061-0)

6. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати добијени у оквиру ове дисертације представљају значајан допринос и квалитативни помак у развоју примене наночестица TiO₂ као носача за циљану и контролисану доставу лекова на бази комплекса прелазних метала и могу бити корисни у пракси и у теоријским истраживањима.

У пракси, примена фотосензибилног система за циљану и контролисану доставу лекова има вишеструку предност. Сама могућност контроле концентрације отпуштеног лека с носача применом зрачења одговарајуће јачине и таласне дужине, пружа могућност контролисанијег дозирања, ефикасније терапије и смањења негативних ефеката на здраво ткиво. Тестирани систем може допринети ефикаснијој и мање инвазивној терапији хуманог меланома. Самим тим, практична примена резултата је очигледна у области медицине и фармације, као и у областима нанотехнологије и фотонице.

С друге стране, испитивани систем може послужити као модел систем за развој других система за циљану и контролисану доставу лекова на бази различитих носача и прелазних метала који би допринели даљем унапређењу терапије различитих

типова канцера против којих је досадашња терапија била или немоћна или сувише инвазивна.

7. Начин презентирања резултата научној јавности

Докторска дисертација је написана на 122 стране и садржи 43 слике, 8 табела и 326 литературних података. Дисертација је подељена на следеће сегменте: **Извод** на српском и енглеском језику (**Summary**), **Скраћенице и ознаке**, **Увод** (1-4), **Општи део** (5-45), **Задатак рада** (46), **Експериментални део** (47-61), **Резултате и дискусију** (62-106), **Закључак** (107-110) и **Литературу** (119-121). Поред тога, дисертација садржи списак радова и биографију кандидаткиње, као и Прилог, тј. абстракте радова у којима су штампани резултати дисертације.

Такође, резултати ће бити представљени и на јавној одбрани дисертације, након прихватања овог извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Поднети рукопис дисертације **Маје Нешић** под насловом:

„ ИСПИТИВАЊЕ МОГУЋНОСТИ КОРИШЋЕЊА НАНОЧЕСТИЦА TiO_2 КАО НОСАЧА ЗА ЦИЉАНУ И КОНТРОЛИСАНУ ДОСТАВУ ЛЕКОВА НА БАЗИ КОМПЛЕКСА ПРЕЛАЗНИХ МЕТАЛА“

урађене под менторством др Маријане Петковић, научног саветника Института за нуклеарне науке „Винча“, представља оригинални научни допринос изучавању из области неорганске хемије. Дисертација обухвата испитивање могућности коришћења наноконтролног система базираног на бипиридинском комплексу рутенијума, као потенцијаном антитуморском агенасу, и носачу (наночестицама TiO_2) у фотодинамичкој терапији канцера. Сматрамо да су добијени резултати јасно показали потенцијал примене поменутог система у фотодинамичкој терапији хуманог меланома, односно могућност манипулације концентрацијом ослобођеног антитуморског агенса с носача подешавањем таласне дужине зрачења у зависности од терапеутских потреба. Такође, резултати представљају значајан допринос развоју носача за лекове на бази прелазних метала и самим тим могу допринети смањењу нежељених дејстава самог лека контролом његове биодистрибуције, као и мање инвазивној и ефикаснијој терапији канцера.

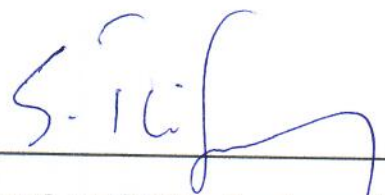
С обзиром на то да су добијени резултати објављени у оквиру **четири научна рада** у познатим међународним часописима (један рад из категорије **M21** и три рада из категорије **M22**), три саопштења на међународним научним конференцијама и једног на националној научној конференцији, оригиналност и научни допринос добијених резултата су неспорни.

Имајући у виду претходно наведене чињенице сматрамо да су испуњени сви услови за прихватање наведене дисертације као оригиналног научног рада. Стога предлажемо Наставно-научном већу Природно-математичког факултета и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да кандидату **Маји Нешић** одобри јавну одбрану *дисертације* под наведеним насловом.

У Београду и Крагујевцу,
18.05.2018. године

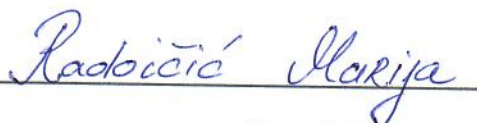
Комисија

1.



проф. др Срећко Трифуновић
редовни професор, ПМФ Крагујевац
Ужа научна област: Неорганска хемија

2.



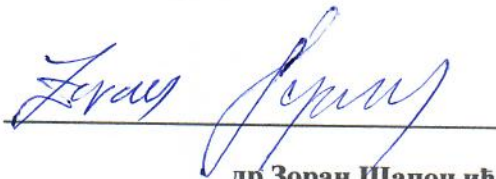
др Марија Радоичић
научни сарадник,
Институт за нуклеарне науке „Винча“, Београд
Научна област: Хемија
Ужа научна област: Нанотехнологија

3.




др Милутин Степић
научни саветник, председник комисије
Институт за нуклеарне науке „Винча“, Београд
Научна област: Физика
Ужа научна област: Фотоника

4.



др Зоран Шапоњић
научни саветник,
Институт за нуклеарне науке „Винча“, Београд
Научна област: Хемија
Ужа научна област: Нанотехнологија

5.



проф. др Биљана Петровић
ванредни професор, ПМФ, Крагујевац,
Ужа научна област: Неорганска хемија