

ПРИМЉЕНО: 07.11.18			
Ср. јед.	Број	Примљ.	Вредност
05	12573/2-2		

ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О  
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ  
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 10.10.2018. године, одлуком бр. IV-03-774/19 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса бакра(II) са  $\beta$ -аминокиселинама” кандидата mr ph Андриане М. Букоњић, у следећем саставу:

1. Проф. др Небојша Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области *Микробиологија и имунологија* и *Онкологија*, председник;
2. Проф. др Тибор Сабо, редовни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Ошта и неорганска хемија*, члан;
3. Доц. др Верица Јевтић, доцент Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Неорганска хемија*, члан;
4. Проф. др Гордана Радић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска хемија*, члан;
5. Др Ивана Радојевић, научни сарадник Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за научну област *Биологија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију mr ph Андриане М. Букоњић и подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу:

## ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата *mg ph* Андриане М. Букоњић под насловом „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса бакра(II) са  $\beta$ -аминокиселинама” урађена под менторством доц. др Јоване В. Богојески, доцента Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област *Неорганска хемија*, представља оригинално истраживање које је обухватило синтезу, карактеризацију, испитивање антимикуробне и антитуморске активности два новосинтетисана комплекса бакра(II), као и испитивање њихових интеракција са молекулима СТ-ДНК (енгл. calf thymus) и НТ-ДНК (енгл. herring testes).

Након веома добрих резултата које су показали комплекси платине у хемиотерапији, истраживање је усмерено и ка синтези комплекса других јона метала и испитивању њихове биолошке активности. Циљ је синтеза комплекса који би имали добру биолошку активност, а мање нежељених дејстава од *цисплатине*. Бакар је привукао посебну пажњу истраживача и са хемијског и са физиолошког аспекта. Бакар(II)-јон је због прелазно тврдо-меких карактеристика погодан за координовање са различитим доносним атомима, а због есенцијалне улоге коју има у организму његови комплекси су потенцијално мање токсични. Показана је генерално боља активност бакар(II)-комплекса у односу на бакар(I)-комплексе, али се сматра да биолошка активност комплекса у највећој мери зависи од комплексирајуће супстанце. Избор лиганда је значајан корак у синтези потенцијалног лека. Аминокиселине преко својих доносних атома лако формирају координативно-ковалентне везе са прелазним металима. Иако се  $\beta$ -аминокиселине структурно незнатно разликују од  $\alpha$ -аминокиселина, њихова заступљеност у природи је мања и слабије су проучене. Након потврђене биолошке активности, установљене стабилније секундарне структуре  $\beta$ -пептида и улоге у фармакотерапији, расте и интересовање за испитивање ових аминокиселина.

Различита комплексна једињења јона бакра испољавају антитуморску активност интеракцијом са молекулима ДНК, инхибицијом протеазома и инхибицијом топоизомераза. Комплекси овог јона метала могу довести до повећане производње реактивних врста кисеоника, слободних радикала, параптозе и апоптозе туморских ћелија.

Комплекси бакра имају шири спектар дејства и нижу токсичност од комплекса платине, што може да сугерише да је њихов механизам дејства другачији од комплекса платине који се ковалентно везују за ДНК. У одређивању начина везивања физичко-хемијске

карактеристике (планарност, хидрофобност, величина комплекса, геометријска структура) играју веома важну улогу. Поред оксидативног и хидролитичког оштећења молекула ДНК, комплекси бабра могу да наруше структуру овог молекула нековалентним интеракцијама које обухватају везивање за жлеб, интеркалацију и електростатичке интеракције.

Многе класе комплекса бабра су синтетисане и *in vitro* проучене, са циљем да се развије потенцијални лек, али је само мали број доспео у претклиничка испитивања. Координовање бабра са лигандима најчешће се остварује преко донорских атома О, N, S и P. Значајну цитотоксичну активност показали су комплекси бакар(II)-јона који као лиганде садрже полидентатне Шифове базе, петочлане ароматичне хетероцикле (имидазол, пиразол, триазол) или шесточлане ароматичне хетероцикле (бипиридин-*bipy*) и терцијарне фосфине.

Повећана концентрација јона различитих метала може испољити токсичан ефекат на микроорганизме. Механизам антимикубног дејства углавном зависи од врсте метала и обухвата дисфункцију протеина, производњу реактивних врста кисеоника, оштећење ћелијске мембране, интеракцију са хранљивим материјама микроорганизма и генотоксичност. Употреба антибиотика као лиганата при комплексирању са јонима метала може довести до повећања антимикубне активности уз смањење резистенције. Поред антибиотика, комплекси са хетероцикличним Шифовим базама показали су се као значајни антимикубни агенси. Њих одликује стабилност и липофилност која се повећава услед делокализације  $\pi$ -електрона у хелатном прстену.

У оквиру ове докторске дисертације описани су поступци синтезе  $\beta$ -аминокиселина (лиганата) и одговарајућих комплекса бабра(II) са  $\beta$ -аминокиселинама. Структуре синтетисаних лиганата потврђене су на основу инфрацрвене (IR) и нуклеарно-магнетно-резонантне спектроскопије (NMR), док су структуре синтетисаних комплексних једињења претпостављене на основу резултата елементарне микроанализе, инфрацрвене и електронско-парамагнетне-резонанције (EPR). Структура комплекса са 2-(1-аминоциклохексил)-сирћетном киселином потврђена је и на основу резултата рендгенске структурне анализе.

При физиолошким условима дошло је до интеракције синтетисаних комплекса са молекулима СТ-ДНК и НТ-ДНК, што је утврђено на основу кинетичких мерења, апсорпционо спектроскопских мерења, флуоресцентних мерења и мерења вискозитета ДНК раствора.

Резултати који указују на интеракције синтетисаних комплекса са СТ-ДНК и НТ-ДНК дали су подстицај да се испита њихова токсичност на три мишије ћелијске линије карцинома (4Т1, СТ26, LLC1) МТТ тестом. Од испитиваних ћелијских линија највећу осетљивост према синтетисаним комплексима показале су ћелије карцинома плућа, LLC1.

Антимикробна активност синтетисаних бакар(II)-комплекса испитана је на 20 различитих врста бактерија и гљива. Ниска и селективна антимикробна активност коју су показали комплекси вероватно је последица њихове смањене липофилности, због квадратно-планарне геометријске структуре.

## **2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Прегледом доступне литературе и претрагом биомедицинских база података „KOBSON”, „PubMed”, „Medline” и „SCIndeks” коришћењем кључних речи: „ $\beta$ -amino acid”, „copper(II)-complexes” и „biological activity” нису пронађене студије истог методолошког приступа која су испитивала биолошке активности комплекса бакра(II) са  $\beta$ -аминокиселинама.

У истраживању које је обухваћено овом Докторском дисертацијом извршена је синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности новосинтетисаних комплекса бакра(II) са  $\beta$ -аминокиселинама.

На основу наведених података, Комисија констатује да Докторска дисертација под називом „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса бакра(II) са  $\beta$ -аминокиселинама” кандидата *mr ph* Андриане М. Букоњић, представља резултат оригиналног научног рада.

## **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **A. Кратка биографија кандидата**

Андриана М. Букоњић рођена је 16.03.1988. године у Краљеву где је завршила основну и средњу Медицинску школу. Уписала је Интегрисане академске студије фармације на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу школске 2007/2008. године где је дипломирала 28.09.2012. године са просечном оценом 9,59 (девет, педесет и девет). У току основних студија награђивана је више пута од стране факултета за изузетне успехе и постигнуте резултате. Учествовала је на више конгреса са националним или међународним учешћем. На завршној години основних студија била је стипендиста Фонда за младе таленте Министарства омладине и спорта Републике Србије.

Докторске академске студија на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Молекулска медицина-подподручје Клиничка и

експериментална фармакологија, уписала је школске 2012/2013. године. Била је стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије и распоређена на пројекту „Преклиничка испитивања биоактивних супстанци”, ев.бр. ИИИ 41010. Учесник је у програму „Србија на вези 2014”. Од 26.05.2014. године запослена је као сарадник у настави за ужу научну област Фармацеутска хемија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, а од јуна 2016. године ангажована је у извођењу наставе у звању асистента.

Године 2018. уписала је специјализацију из токсиколошке хемије на Медицинском факултету Универзитета у Новом Саду.

Од маја 2018. године укључена је на пројекат Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије под називом „Синтеза, моделовање, физичко-хемијске и биолошке особине органских једињења и одговарајућих комплекса метала” ев.бр. ОИ 172016. Говори, чита и пише енглески језик.

Мр рн Андриана М. Букоњић активно учествује у научно-истраживачком раду и аутор је више радова у часописима од међународног и националног значаја са рецензијом.

Први аутор је у три рада од којих су два објављена у часопису индексираном на SCI листи.

#### **Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)**

- 1) **Bukonjić AM**, Tomović DLj, Stanković AS, Jevtić VV, Ratković ZR, Bogojeski JV, Milovanović JZ, Đorđević DB, Arsenijević AN, Milovanović MZ, Potočňák I, Trifunović SR, Radić GP. Synthesis, characterization and biological activity of copper(II) complexes with ligands derived from  $\beta$ -amino acids. *Transit Met Chem.* 2018; doi: 10.1007/s11243-018-0270-0. **M23**
- 2) **Bukonjić AM**, Tomović DLj, Nikolić MV, Mijajlović MŽ, Jevtić VV, Ratković ZR, Novaković SB, Bogdanović GA, Radojević ID, Maksimović JZ, Vasić SM, Čomić LjR, Trifunović SR, Radić GP. Antibacterial, antibiofilm and antioxidant screening of copper(II)-complexes with some S-alkyl derivatives of thiosalicylic acid. Crystal structure of the binuclear copper(II)-complex with S-propyl derivative of thiosalicylic acid. *J Mol Struct.* 2017; 1128: 330-7. **M23**
- 3) Aleksić DZ, Milosavljević MN, **Bukonjić AM**, Milovanović JR, Protrka ZM, Radonjić VB, Janković SM, Stefanović SM. Transalation to Serbia, cultural adaptation, reliability testing and validation of the questionnaire estimating the fear of injections. *Vojnosanit Pregl.* 2017; doi: 10.2298/VSP170412087A **M23**

- 4) Tomović DLj, **Bukonjić AM**, Jevtić VV, Ratković ZR, Bogojeski JV, Đeković A, Radojević ID, Čomić LjR, Novaković SB, Bogdanović GA, Trifunović SR, Radić GP, Cupara S. DNA binding, antibacterial and antifungal activities of copper(II) complexes with some S-alkenyl derivatives of thiosalicylic acid. *Transit Met Chem.* 2018; 43(2): 137-48. **M23**
- 5) Tomović DLj, **Bukonjić AM**, Kočović A, Nikolić MV, Mijajlović MŽ, Jevtić VV, Ratković ZR, Arsenijević AN, Milovanović JZ, Stojanović B, Trifunović SR, Radić GP. Synthesis, characterization and cytotoxicity of binuclear copper(II)-complexes with some S-alkenyl derivatives of thiosalicylic acid. *Ser J Exp Clin Res.* 2017; 18(1): 13-8. **M51**
- 6) Mijajlović MŽ, Nikolić MV, Tomović DLj, **Bukonjić AM**, Kočović A, Jevtić VV, Ratković ZR, Klisurić O, Trifunović SR, Radić GP. Synthesis, characterization of platinum(IV)-complexes with S-alkyl derivatives of thiosalicylic acid and the crystal structure of the S-butyl derivative of thiosalicylic acid. *Ser J Exp Clin Res.* 2017; 18(3): 195-201. **M51**
- 7) Nikolić MV, Mijajlović MŽ, Tomović DLj, **Bukonjić AM**, Jevtić VV, Ratković ZR, Trifunović SR, Radić GP. Synthesis and characterization of zinc(II)-complexes with some S-alkyl derivatives of thiosalicylic acid. *Ser J Exp Clin Res.* 2018; 19(2): 113-117. **M51**
- 8) Milovanović B, Tomović D, Janković SM, Grubor I, Nikolić Lj, Nikolić M, Mijajlović M, Mrvić S, Divjak A, Milojević A, Djoković J, Prokić A, **Bukonjić A**, Sekulić M, Matić V, Vukmirović Dj, Rakonjac B, Dimitrijević T, Nikolić N, Jovanović D, Milovanović J, Ratković M, Barudžić N, Mladenović N, Milutinović M, Antanasković A, Nikolić M. Factor Influencing the Fear of Needles among Students of Medicine and Pharmacy. *Acta facultatis medicae Naissensis* 2017; 34(2): 147-58. **M51**
- 9) Raković I, Popovska Jovčić B, **Bukonjić A**, Petrović S, Canović P, Hamzagić N. The analysis of risk factors and clinical demographic characteristics of patients with clostridium difficile infection as well as the outcome of their treatment. *Ser J Exp Clin Res.* 2016; 17(2): 139-43. **M51**
- 10) Janković SM, Aleksić DZ, **Bukonjić AM**, Tomović DLj. Factors influencing knowledge transfer from faculty to PhD students. *Racionalna terapija* 2016; 8(1): 1-9. **M52**
- 11) Aleksić D, **Bukonjić A**, Stefanović S. Non-opioid analgesics consumption at the surgery departments of a secondary care hospital in general hospital in Kraljevo, Serbia. *Ser J Exp Clin Res.* 2015; 16(3): 229-33. **M51**
- 12) **Bukonjić A**, Stefanović S. The analysis of antibiotic consumption and bacterial resistance as an indicator of their proper use at the urology department in the health centre "Studentica" Kraljevo. *Ser J Exp Clin Res.* 2015; 16(2): 135-41. **M51**

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

Наслов докторске дисертације је у складу са спроведеним истраживањем. Постављене хипотезе и циљеви истраживања остали су неизмењени, односно идентични су са одобреним у пријави тезе. Методологија истраживања је у складу са описаном у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата *mg ph* Андриане М. Букоњић написана је на 92 стране и садржи следећа поглавља: Увод, Хипотезе и циљеве истраживања, Материјал и методе, Резултате, Дискусију, Закључак и Литературу.

У уводном делу кандидат је, цитирајући релевантну литературу, на јасан и свеобухватан начин описао хемијске и биолошке карактеристике  $\beta$ -аминокиселина и хемијске и биолошке карактеристике бакар(II)-комплекса. Описана је и улога јона бакра у физиолошким и патолошким процесима у организму, његова повезаност са развојем карцинома, као и антимикуробни ефекат овог јона при повишеним концентрацијама.

Након јасно дефинисаних хипотеза и циљева истраживања који су у сагласности са онима одобреним приликом пријаве тезе, кандидат је детаљно описао методологију спровођења истраживања. Материјал и методе рада написани су прецизно и јасно и не одступају од података представљених у пријави тезе. У овом поглављу је детаљно описан поступак синтезе  $\beta$ -аминокиселина и одговарајућих комплекса бакра(II). Наведене су све методе мерења које су коришћене како би се потврдила структура лиганда и комплекса. Интеракције новосинтетисаних комплекса са молекулима СТ-ДНК и НТ-ДНК утврђене су на основу кинетичких мерења, апсорпционо спектроскопских мерења, флуоресцентних мерења и мерења вискозитета ДНК раствора. Испитивање промене вијабилности туморских ћелија *in vitro* праћено је применом МТТ теста, а апоптоични ефекат комплексних једињења испитан је коришћењем анексин V-FITC и пропидијум-јодида (PI). *In vitro* антимикуробна активност одређена је микродилуционом методом уз примену ресазурина. За оба лиганда и оба комплекса одређене су минималне инхибиторне концентрације (МИК) и минималне микробицидне концентрације (ММК).

Резултати истраживања систематично су приказани и адекватно документовани сликама и табеларним приказом. Лиганди и комплекси бакра(II) синтетисани су одговарајућим хемијским реакцијама у задовољавајућем приносу. Структуре синтетисаних лиганда потврђене су на основу IR и NMR спектроскопије, док је структура синтетисаних комплексних једињења претпостављена на основу резултата елементарне микроанализе, IR и EPR спектроскопије. У IR спектрима уочавају се карактеристичне траке које одговарају очекиваној структури комплекса и показују да је дошло до координовања, док резултати EPR спектроскопије указују да оба комплекса у воденом раствору имају квадратно-планарну

геометријску структуру. Рендгенском структурном анализом установљено је да се координативно-ковалентна веза бакар(II)-јона и 2-(1-аминоциклохексил)сирћетне киселине остварује преко атома кисеоника из депротонованих карбоксилних група и преко атома азота из аминокиселинске групе у *transOtransN* положају, формирајући неутрални комплексни молекул квадратно-планарне структуре.

Оба комплекса су показала стабилност у воденом раствору и растворима који су се користили при испитивању интеракција са молекулом ДНК и испитивању биолошке активности. Установљено је да комплекси имају могућност интеркалације у молекул ДНК, али да је и поред интеракције са ДНК њихов антитуморски потенцијал селективан и генерално нижи од оног који показује *цисплатина*. Од испитиваних ћелијских линија највећу осетљивост према синтетисаним комплексима показале су ћелије карцинома плућа, LLC1. На туморским ћелијама карцинома колоне, СТ26, комплекси при нижим концентрацијама показује бољу активност у поређењу са *цисплатином*. Оба комплекса доводе до апоптозе ћелија ове ћелијске линије са израженим повећањем броја изумрлих ћелија у касној апоптози.

И поред тога што неке природне, цикличне  $\beta$ -аминокиселине показују антигљивично дејство, самостална примена лиганда у овом истраживању није показала значајан антимикробни потенцијал. Вредности МИК и ММК за лиганде били су у распону од 500 до  $> 1000 \mu\text{g/mL}$ , а за комплексе у распону од 125 до  $> 1000 \mu\text{g/mL}$ . Уопштено гледано активност комплекса била је већа него активност одговарајућих лиганда. Између Грам-позитивних и Грам-негативних бактерија није било разлике у осетљивости на испитиване супстанце. Ниска и селективна антимикробна активност коју су показали комплекси може се повезати са смањеном липофилношћу, због слабије хелатизације (квадратно-планарне геометријске структуре).

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и упоређивани су са резултатима публикованих истраживања сличне тематике. Сваки резултат сагледан је и детаљно дискутовани на прегледан и следбен начин.

У Закључку су јасно и таксативно наведени резултати овог истраживања.

Након дискусије главних резултата и закључака студије, кандидат је навео коришћену литературу у припреми и реализацији ове дисертације.

На основу претходно наведених чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата *mr ph* Андриане М. Букоњић под називом „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса бакра(II) са  $\beta$ -аминокиселинама” по обиму и квалитету израде одговара пријављеној теми дисертације.



## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати спроведеног истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Лиганди ( $\beta$ -аминокиселине) и одговарајући комплекси бакра(II) синтетисани су у одговарајућем приносу.
2. Структура синтетисаних бидентатних лиганата потврђене су на основу IR и NMR спектроскопије.
3. Структура синтетисаних комплексних једињења претпостављена на основу резултата елементарне микроанализе, IR и EPR спектроскопије.
4. Резултати EPR спектроскопије указују да оба комплекса у воденом раствору имају квадратно-планарну геометријску структуру.
5. Рендгенском структурном анализом потврђена је квадратно-планарна структура комплекса бакра(II) са 2-(1-аминоциклохексил)сирћетном киселином.
6. Вредност константе брзине другог реда,  $k_2$  показује да долази до формирања производа при реверзибилној реакцији супституције комплекса са СТ-ДНК и НТ-ДНК.
7. UV-Vis титрациони спектри и вредности константе везивања,  $K_b$  указују на интеракцију комплекса и молекула ДНК.
8. Значајно смањење интензитета флуоресценције са приметним црвеним померањем указује да је EtBr ослобођен из EtBr-ДНК комплекса и замењен синтетисаним комплексом. С обзиром да се EtBr понаша као интеркалатор, може се рећи да је то један од начина интеракције и комплексних једињења са ДНК молекулом.
9. Повећање релативног вискозитета при додавању комплекса у раствор ДНК сугерише да су оба комплекса интеркалатори који размичу суседне базе и продужавају молекул ДНК.
10. Комплекси показују релативно низак цитотоксични ефекат на мишјим ћелијама карцинома дојке, умерен ефекат на ћелије карцинома колона и релативно високу цитотоксичност према ћелијама карцинома плућа.
11. Комплексна једињења индукују апоптозу ћелија карцинома колона и при нижим концентрацијама имају бољу активност од *цисплатине*.
12. Оба комплексна једињења испољавају ниску и селективну антимикуробну активност која је вероватно последица њихових слабих липофилних карактеристика.
13. Између Грам-позитивних и Грам-негативних бактерија није било разлике у осетљивости на испитиване супстанце, а најбољу антимикуробну активност показује

комплекс бабра(II) са 2-(1-аминоциклохексил)сирћетном киселином на *Pseudomonas aeruginosa*.

## 2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Синтеза комплекса бабра(II) са различитим лигандима даје могућност развоја потенцијалних лекова са антитуморском и антимикуробном активношћу. Испитивање биолошке активности сваког потенцијалног фармакотерапутика омогућава да се приближније повеже структура комплекса са механизмом дејства и антитуморским и антимикуробним потенцијалом. Од комплекса бабра углавном се очекује нижа токсичност у поређењу са *цисплатином* на нетуморским ћелијама. Усмеравање синтезе на избор одговарајућег лиганда даје могућност да се синтетише комплекс са циљаним местом дејства и значајном биолошком активношћу уз знатно мање нежељених дејстава која иначе прате примену хемиотерапеутика.

## 2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове Докторске дисертације публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M23) и саопштени су на интернационалној конференцији:

- 1) **Bukonjić AM**, Tomović DLj, Stanković AS, Jevtić VV, Ratković ZR, Bogojeski JV, Milovanović JZ, Đorđević DB, Arsenijević AN, Milovanović MZ, Potočňák I, Trifunović SR, Radić GP. Synthesis, characterization and biological activity of copper(II) complexes with ligands derived from  $\beta$ -amino acids. *Transit Met Chem.* 2018. <https://doi.org/10.1007/s11243-018-0270-0> **M23**
- 2) **A. Bukonjić**, D. Tomović, A. Stanković, M. Nikolić, M. Mijajlović, V. Jevtić, Z. Ratković, I. Potočňák, S. Trifunović and G. Radić. The crystal structure of *bis*(2-(1'-aminocyclohexyl)-ethanoato)copper(II)-complex. 24th conference of the Serbian crystallographic society, Vršac, 2017. **M64**

## ЗАКЉУЧАК

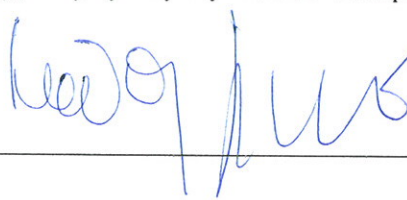
Комисија за оцену и одбрану завршене Докторске дисертације кандидата mr ph Андриане М. Букоњић под називом „*Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса бакра(II) са  $\beta$ -аминокиселинама*” на основу свега наведеног, сматра да је истраживање обухваћено овом тезом засновано на новим сазнањима и валидној методологији и да је спроведено прецизно и у складу са протоколом. Добијени резултати дају значајан допринос у недовољно испитаној области која проучава биолошку активност комплекса бакра(II) са  $\beta$ -аминокиселинама.

Комисија сматра да Докторска дисертација кандидата mr ph Андриане М. Букоњић, урађена под менторством доц. др Јоване В. Богојески, представља оригинално научно истраживање и даје допринос у потрази за биолошки активним комплексима бакра(II) који потенцијално могу показати значајну биолошку активност.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „*Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности комплекса бакра(II) са  $\beta$ -аминокиселинама*” кандидата mr ph Андриане М. Букоњић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

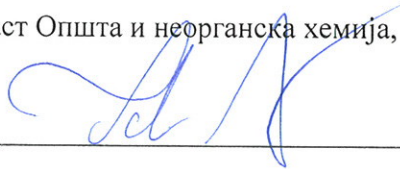
ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. Проф. др Небојша Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник



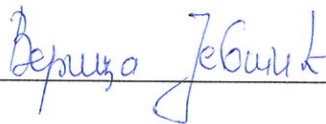
---

2. Проф. др Тибор Сабо, редовни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Општа и неорганска хемија, члан



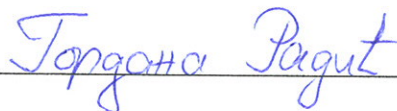
---

3. Доц. др Верица Јевтић, доцент Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Неорганска хемија, члан



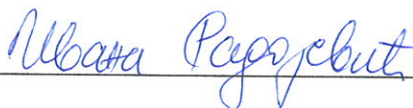
---

4. Проф. др Гордана Радић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија, члан;



---

5. Др Ивана Радојевић, научни сарадник Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, за научну област Биологија, члан



---