

**НАСТАВНО–НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА ЗА ФИЗИЧКУ ХЕМИЈУ
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На VIII редовној седници Наставно-научно већа Факултета за физичку хемију, Универзитета у Београду, одржаној 14. 05. 2021. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације мастера физикохемичара Милоша Огњановића под насловом:

„Развијање површински модификованих наночестица на бази магнетита обележених радионуклидима ^{90}Y и ^{177}Lu за потенцијалну примену у магнетној хипертермији и радионуклидној терапији малигнух тумора“

Израда докторске дисертације кандидата Милоша Огњановића под наведеним насловом одобрена је одлуком Наставно-научног већа Факултета за физичку хемију на I редовној седници која је одржана 11. 10. 2019. године. На основу те одлуке, Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је, на својој XXIX седници одржаној 31.10.2019. године, дало сагласност на предлог теме докторске дисертације.

На основу прегледа и анализе докторске дисертације кандидата, комисија подноси Наставно-научном већу Факултета за физичку хемију Универзитета у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја дисертације

Докторска дисертација Милоша Огњановића написана је на 114 страна куцаног текста, у складу са Упутством за обликовање докторске дисертације Универзитета у Београду. Дисертација, осим главног текста, садржи и следеће делове: насловне странице на српском и енглеском језику (2 стране), страницу са информацијама о менторима и члановима комисије (1 страна), захвалницу (1 страна), странице са изводом и подацима о докторској дисертацији на српском и енглеском језику (2 стране), садржај (2 стране). Кандидат је уз текст дисертације приложио и Биографију (1 страна) и изјаве прописане од стране Универзитета, изјаву о ауторству (1 страна), изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације (1 страна) и изјаву о коришћењу (2 стране). Главни текст дисертације подељен је у 6 поглавља: **Увод** (2 стране), **Преглед теоријских и експерименталних истраживања у области магнетних наночестица и њихове примене у биомедицини** (35 страна), **Предмет и циљ истраживања** (1 страна), **Експериментални део** (11 страна), **Резултати и дискусија** (35 страна), **Закључак** (3 стране), **Литература** (13 страна) и **Прилог 1** (1 страна). У дисертацији је представљено 15 табела и 44 слика, од којих 1 табела и 7 слика адаптираних из постојеће литературе док 14 табела и 37 слика приказују оригиналне резултате истраживања кандидата.

У поглављу **Увод** даје се сажет приказ развоја и примене нанонаука и нанотехнологија у решавању проблема савременог друштва, као и решавању фундаменталних научних хипотеза. Такође, дат је преглед урађених истраживања која су предмет докторске дисертације. На крају поглавља даје се кратак преглед садржаја дисертације.

У другом поглављу **Преглед теоријских и експерименталних истраживања у области магнетних наночестица и њихове примене у биомедицини** (2 табеле, 11 слика) приказују се резултати досадашњих истраживања у области теме дисертације. Прегледом литературе сумирају се резултати истраживања који се односе на примену магнетних наночестица у биомедицини. Посебан акценат је на физичким и медицинским принципима магнетне хипертермије. Дат је увод у физику наночестичних система, поготово у наномагнетизам. У овом поглављу је објашњена примена радионуклида и радионуклидима обележених магнетних наночестица у дијагностици и терапији малигних тумора. Пошто примена магнетних наночестица у биомедицини захтева формирање стабилних колоидних суспензија, дат је литературни приказ решавања проблема који се односе на стабилизацију наночестица и формирања колоида.

У трећем поглављу **Предмет и циљ истраживања** дефинисани су главни циљеви и задаци дисертације.

У четвртном поглављу **Експериментални део** (2 табеле, 4 слике) дат је преглед и опис метода синтезе магнетних наночестица коришћених у раду. У оквиру потпоглавља *Синтеза магнетних наночестица* описане су технике синтезе које су примењиване и модификоване у истраживањима: (i) таложна метода; (ii) модификована таложна која се заснива на таложној методи као првој фази и накнадном хидротермалном третману у микроталасном пољу и (iii) модификована полиол метода. У оквиру потпоглавља *Површинска модификација наночестица* приказане су методе облагања и лиганди који су коришћени за стабилизацију суспензије магнетних наночестица. У оквиру потпоглавља *Карактеризација наночестица* приказане су експерименталне технике и теоријски модели коришћени за морфолошку, структурну и магнетну анализу синтетисаних наночестица. У следећем потпоглављу дат је сажет опис коришћених експерименталних техника, и то: рендгенска дифракција X-зрака на праху, трансмисиона електронска микроскопија, инфрацрвена спектроскопија са *Fourier*-овом трансформацијом, ICP анализа елемената, мерења зета потенцијала, мерења динамичког расејања светлости, магнетна хипертермија и *SQUID* магнетометрија. У оквиру потпоглавља *Поступак радиообележавања магнетних наночестица* описани су протоколи радиообележавања обложених магнетних наночестица са три различита радионуклида: итријумом-90, лутецијумом-177 и технецијумом-99m. Поред тога, описана је процедура испитивања *in vitro* стабилности радиообележених наночестица гвожђе оксида у физиолошком раствору и у раствору хуманог серум албумина.

Поглавље **Резултати и дискусија** (11 табела, 29 слика) подељено је на 5 целина. У оквиру потпоглавља *Магнетне наночестице добијене таложном методом* приказани су резултати оптимизације таложне методе синтезе у циљу добијања биокомпатибилних магнетних наночестица, као и резултати површинске модификације синтетисаних наночестица са три лиганда (лимунском киселином, декстраном и (3-аминопропил)триетоксисиланом). Поред тога наночестице су тестиране у хипертермији мерењем специфичне брзине апсорпције (потпоглавље: *Мерење специфичне брзине апсорпције Fe₃O₄ наночестица*). У потпоглављу *Магнетне наночестице добијене микроталасима потпомогнутом хидротермалном синтезом* приказани су резултати анализе физичких и хемијских особина магнетних наночестица (МНЧ) припремљених микроталасима потпомогнутом хидротермалном синтезом након реакције таложења на собној температури. Синтетисане су кобалтом и магнезијумом супституисане наночестице магнетита ($Co_xFe_{3-x}O_4$ и $Mg_xFe_{3-x}O_4$) и приказани су резултати структурне и

микроструктурне анализе, као и анализе магнетних и колоидних особина, које су урађене са циљем да се испита могућност њихове потенцијалне примене у медицини (потпоглавља: *Структурна и микроструктурна анализа $Co_xFe_{3-x}O_4$* и *Структурна и микроструктурна анализа $Mg_xFe_{3-x}O_4$*), као и резултати примене $Mg_xFe_{3-x}O_4$ у магнетној хипертермији (потпоглавље: *Мерење специфичне брзине апсорпције $Mg_xFe_{3-x}O_4$ наночестица*). Након тога у потпоглављу *Магнетне наночестице добијене полиол синтезом* описани су резултати синтезе модификацијом полиол методе. Наночестице гвожђе оксида (на бази Fe_3O_4 и $\gamma-Fe_2O_3$) су синтетисане полиол методом на атмосфером притиску и солвотермалном полиол методом. Описане су њихове физичко-хемијске особине, површинска модификација, радиообележавање, као и тестови за потенцијалну примену у магнетној хипертермији и тераностици (потпоглавља: *Магнетне наночестице добијене полиол синтезом на атмосферском притиску (IONP_A)* и *Магнетне наночестице добијене солвотермалном полиол методом (IONP_S)*). На крају су резултати радиообележавања и хипертермијске ефикасности упоређени са резултатима у литератури (потпоглавља: *Радиообележавање наночестица: закључци и поређење са литературом* и *Магнетна хипертермија: закључци и поређење са литературом*).

У **Закључку** дат је сажетак добијених резултата докторске дисертације.

У последњем делу **Литература**, наведене су све референце по редоследу њиховог појављивања.

Б. Опис резултата дисертације

Имајући у виду значај и перспективе примене магнетних наночестица (МНЧ) у терапији болести и дијагностици, истраживања која су предмет докторске дисертације су фокусирана на развијање метода синтезе МНЧ базираних на оксидима гвожђа и испитивању њихове потенцијалне медицинске примене, пре свега за терапију малигних болести. Истраживања су подељена у две фазе.

Прва фаза била је развијање изабраних метода синтезе, детаљна физичкохемијска анализа синтетисаних МНЧ и њихова површинска модификација различитим биокомпатибилним једињењима. МНЧ на бази магнетита су припремљене модификацијом: таложне методе, микроталасима потпомогнуте хидротермалне синтезе након реакције таложења соли гвожђа на собној температури и полиол методе. Таложном методом синтетисан је магнетит. Хидротермалном синтезом у микроталасном пољу су синтетисане серије узорака кобалтом и магнезијумом супституисаног магнетита ($Co_xFe_{3-x}O_4$ и $Mg_xFe_{3-x}O_4$), док су полиол солвотермалном и синтезом у полиолима на атмосферском притиску синтетисана два узорка оксида гвожђа. Синтетисане наночестице су облагане изабраним једињењима у циљу повећања колоидне стабилности у физиолошким условима, боље биокомпатибилности, спречавања агрегације и стварања услова за даљу функционализацију преко слободних група на површини. Полазећи од литературних протокола и њиховом даљом модификацијом урађена је површинска модификација МНЧ молекулима са различитом структуром и различитим механизмима површинске стабилизације суспензије наночестица (електростатички или просторно). Као молекули за облагање коришћени су СА (лимунска киселина), РАА (поли(акрилна киселина)), РЕГ (поли(етилен гликол)), ДЕХ (декстран) и АРС ((3-аминопропил)триетоксисилан). Нетоксичност обложених наночестица је потврђена у оквиру испитивања цитотоксичности. Избором једињења и успешном модификацијом површине постигла се

електростатичка стабилизација, при чему су МНЧ биле значајно наелектрисане на физиолошком рН, изузев DEX@IONP_A код којих је мерењима зета потенцијала показано да је стабилизација постигнута стерним механизмом. У циљу анализе корелација физичкохемијских параметара и магнетне хипертермије одређени су хидродинамички пречник и зета потенцијал колоидних честица.

Друга фаза у истраживањима била је испитивање особина обележених и обложених МНЧ у циљу њихове потенцијалне примене у магнетној хипертермији (МХ) и радионуклидној терапији малигнух тумора. Након оптимизације метода синтезе, хемијског састава и површинске модификације, испитана је способност грејања МНЧ у променљивом магнетном пољу при различитим спољашњим условима и одређени су параметри као што је специфична брзина апсорпције (*SAR*) и параметар унутрашњег губитка снаге (*ILP*). Један од главних циљева истраживања био је добијање биокompatibilних МНЧ које у спољашњем магнетном пољу генеришу велику количину топлоте. Испуњењем овог циља очекивао би се изражен хипертермијски ефекат, и за терапију би било потребно допремити мању количину наночестица у туморско ткиво. Резултати истраживања магнетне хипертермије показују да најбољу способност генерисања топлоте у *ac* магнетном пољу имају честице синтетисане солвотермалном синтезом у полиолима, PAA@IONP_S (*SAR* = 478,1 W·g⁻¹, са *ILP* = 7,49 nHm²·kg⁻¹), затим наночестице синтетисане полиол синтезом на атмосферском притиску обложене цитратима, CA@IONP_A (*SAR* = 252,9 W·g⁻¹, са *ILP* = 3,96 nHm²·kg⁻¹). Наночестице на бази Fe₃O₄, синтетисане таложном методом и двостепеном методом показују ниже *SAR* вредности. У закључку се наводи да резултати указују да наночестице синтетисане полиол-посредованом техником синтезе, уз пажљиво подешавање параметара синтезе и избора протокола површинске модификације, могу бити успешно примењене као агенси за *in vitro* и *in vivo* магнетну хипертермију.

Изабрани узорци који показују висок потенцијал за примене у МХ су обележавани радионуклидима у циљу испитивања њихове потенцијалне примене у радионуклидној терапији. За радиообележавање су коришћени итријум-90 (⁹⁰Y), лутецијум-177 (¹⁷⁷Lu) и технецијум-99m (^{99m}Tc). Радиообележавање наночестица је урађено према развијеним протоколима у Лабораторији за радиоизотопе Института за нуклеарне науке „Винча“, методом директног везивања радионуклида. Да би се могао користити као радиофармацеутик, неопходно је да радиообележене наночестице (⁹⁰Y-МНЧ и ¹⁷⁷Lu-МНЧ) поред великог приноса радиообележавања буду стабилне довољно дуго да би се постигао терапијски ефекат. Из тог разлога урађени су тестови стабилности у физиолошком раствору и у раствору хуманог серум албумина, у коме МНЧ морају остати стабилне довољно дуго како би се потенцијално могле применити *in vivo*. Анализирани су потенцијал МНЧ за примене у магнетној хипертермији, радионуклидној терапији, као и у комбинованој радионуклидној-хипертермијској терапији и тераностици. Високи приноси обележавања и одговарајућа *in vitro* стабилност током целог инкубационог периода у физиолошким условима указују на могућност примене испитаних МНЧ у радионуклидној терапији тумора (ако се за радиообележавање користе ⁹⁰Y и ¹⁷⁷Lu), као и на могућу примену у дијагностици, ако се користи дијагностички радионуклид ^{99m}Tc. Поред тога, PAA@IONP_S синтетисане солвотермалном полиол техником поседују изузетну способност генерисања топлоте и јако високу *ILP* вредност, што указује на њихов велики хипертермијски потенцијал. Овакве особине PAA@IONP_S издвајају као кандидата за потенцијалну примену у комбинованој хипертермијско-радионуклидној терапији и дијагностици малигнух тумора.

V. Упоредна анализа резултата дисертације са подацима из литературе

Одговарајућим одабиром метода синтезе значајно се утиче на величину, морфологију и расподелу честица по величини чиме се даље одређују магнетне особине, што је од значаја за примену МНЧ у магнетној хипертермији (МХ) и контролисаној достави лекова. Развијене се различите методе синтеза у сврху добијања МНЧ циљаних карактеристика, али веома мали број омогућава добро контролисане услове за синтезу са величинама незнатно изнад критичне границе супермагнетизма, што је битно за примене у МХ [1]. У реализацији докторске дисертације урађена је синтеза МНЧ на бази Fe_3O_4 модификацијом три методе које су напред наведене. Познајући механизме формирања честица подешавани су параметри синтеза у циљу добијања МНЧ циљаних карактеристика. Протоколи синтеза су детаљно описани у публикованим научним радовима који се наводе у Извештају кандидата и доступни су за коришћење. Када се говори о контролисаној синтези, резултати су упоредиви са литературним: таложна метода је најмање подложна контроли [2], док је цветна морфологија МНЧ у синтези у полиолима репродуцибилна, слично као и у радовима *Gavilán* и сарадника [3] и *Hugouenq* и сарадника [4]. Када се говори о синтетисаним наночестицама резултати се могу упоређивати са другим кроз приказ њихових особина које се разматрају у дисертацији и које су значајне за биомедицинску примену.

Синтетисане наночестице су облагане изабраним једињењима. Утицај врсте облоге на вредности хидродинамичких параметара (зета потенцијала и хидродинамичког пречника) који утичу на вредности специфичне брзине апсорпције (*SAR*) су разматране приликом избора једињења за облагање. Литературних података о утицају облоге на *SAR* нема пуно и контрадикторни су [5-6], па се не може дати нека детаљна упоредна анализа са резултатима кандидата, где је показано да утицај постоји али да није значајан.

У истраживањима у оквиру дисертације, наночестице које су по саставу магнезијумом супституисани магнетит ($\text{Mg}_{0,2}\text{Fe}_{2,8}\text{O}_4$) показују хипертермијску ефикасност у опсегу за МНЧ добијене сличним поступцима [7-8]. Ипак, у научним радовима описан је већи број синтетисаних МНЧ које имају *ILP* и до неколико пута већи од $\text{Mg}_{0,2}\text{Fe}_{2,8}\text{O}_4$, па је развијање нових метода синтезе у циљу добијања наночестица са већим *ILP* био изазов. Коришћена микроталасима потпомогнута хидротермална метода је погодна за синтезу МНЧ за хипертермијску примену, али само до одређене границе, будући да је први корак синтезе мање ефикасна таложна метода, са слабијом контролом величине и облика МНЧ. Вредност *ILP* за комерцијалне Fe_3O_4 са називом *Feridex*[®] користе се у Извештају за поређење са резултатима кандидата [9].

Наночестице синтетисане солвотермалном полиол методом (*IONP_S*) показују високу хипертермијску ефикасност након успешног облагања *PAA* лигандом. Измерена *ILP* вредност *PAA@IONP_S* је чак једанаест пута већа у поређењу са $\text{Zn}_{0,6}\text{Mn}_{0,4}\text{F}_2\text{O}_4$ наночестицама и око пет пута већа у односу на *Feridex*[®] [9]. Прегледом литературних података о примени МНЧ на бази магнетита у МХ, нађено је само неколико примера са вишим *ILP* вредностима. *Jang* и сарадници су недавно синтетисали наночестице у којима су јони магнезијума имплементирани у вакантну $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ структуру ($\text{Mg}_{0,13}\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) и имају веома високе *ILP* које износе око $14 \text{ nHm}^2\cdot\text{kg}^{-1}$ [10]. Наночестице синтетисане полиол методом на атмосферском притиску (*IONP_A*) такође су добар агенс за примену у МХ. Применом одговарајућих протокола површинске модификације, ефикасност грејања се може побољшати тако да постаје упоредива или већа од већине резултата публикованих у

новијој литератури, при чему је достигнута скоро три пута већа *ILP* вредност од комерцијалних *Feridex*[®] наночестица.

У циљу развоја нових магнетних радиофармацеутика синтетисане МНЧ су обележаване различитим радионуклидима ⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu и ^{99m}Tc. Добијен је висок принос, као и знатна стабилност радиообележених једињења. Везивањем радионуклида за наночестице омогућава се допремање веће активности у циљано ткиво него у случају везивања за биомолекуле, па су ова истраживања значајна за могућу терапију канцера и веома актуелна према литературним подацима. Наводимо неколико резултата из литературе. Липидне наночестице које садрже хемиотерапеутик доксорубицин су обележаване ⁹⁰Y и тестиране на ћелијској линији CNE1 (хумане епителне ћелије назофарингеалног карцинома) у сврху комбиноване терапије малигнух тумора [11]. Магнетне наночестице су биле обележене ⁹⁰Y и за примене у би-модалној терапији (фототермална-радиотерапија) [11]. ¹⁷⁷Lu су обележаване наночестице злата које су претходно модификоване антителима и које су показале ефекат на ћелијама малигног тумора плућа (EGFR) [11].

Имајући у виду високе приносе радиообележавања испитиваних наночестица различитим радионуклидима, може се рећи да узорци синтетисани полиол методом показују изузетан потенцијал за могућну примену у комбинованој хипертермијско-радионуклидној терапији и дијагностици малигнух тумора. Истраживања која се надовезују на она приказана у докторској дисертацији су показала значајан цитотоксични ефекат ⁹⁰Y-PAA@IONPs *in vitro*, у комбинованој хипертермијско-радионуклидној терапији на СТ-26 ћелијама тумора дебелог црева миша, док су ⁹⁰Y-SA@IONPs имале значајан терапијски ефекат *in vivo* у дуалној хипертермијско-радионуклидној нанобрахитерапији ксенографта СТ-26 и 4T1 (малигног тумора дојке) тумора миша, након интратуморске инјекције [12].

Сврха формирања платформе радионуклид-облога@МНЧ је постизање бољег терапијског ефекта. Познато је да мултимодална терапија појачава ефикасност терапије малигнух тумора. Недавно су публиковани резултати о вишеструком побољшању ефикасности терапије када се магнетна хипертермија примени у комбинацији са фототермалном терапијом [13]. Други пример је комбинација магнетне хипертермије са хемиотерапијом [14]. На неколико клиника у свету хипертермија се примењује као допунска терапији хемиотерапији. Магнетна хипертермија у клиничкој пракси почела је да се примењује на Универзитетској клиници у Берлину [15]. Данас се магнетна хипертермија користи у третману глиобластома и рака простате на неколико клиника у Немачкој и на једној клиници у Пољској које су у власништву компаније „MagForce AG“ (<https://www.magforce.com/>).

[1] Duan, M., Shapter, J.G., Qi, W., Yang, S. and Gao, G. „Recent progress in magnetic nanoparticles: synthesis, properties, and applications“, *Nanotechnology*, (2018), **29(45)**, 452001.

[2] Massart, R. „Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media“ *IEEE transactions on magnetics*, (1981), **17(2)**, 1247-1248.

[3] Gavilán, H., Sánchez, E.H., Brollo, M.E., Asín, L., Moerner, K.K., Frandsen, C., Lázaro, F.J., Serna, C.J., Veintemillas-Verdaguer, S., Morales, M.P. and Gutiérrez, L. „Formation mechanism of maghemite nanoflowers synthesized by a polyol-mediated process“, *ACS Omega*, (2017), **2(10)**, 7172-7184.

- [4] Hugounenq, P., Levy, M., Alloyeau, D., Lartigue, L., Dubois, E., Cabuil, V., Ricolleau, C., Roux, S., Wilhelm, C., Gazeau, F. and Bazzi, R. „Iron oxide monocrystalline nanoflowers for highly efficient magnetic hyperthermia“, *The Journal of Physical Chemistry C*, (2012), **116(29)**, 15702-15712.
- [5] Osaci, M. and Cacciola, M. „About the influence of the colloidal magnetic nanoparticles coating on the specific loss power in magnetic hyperthermia“, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, (2021), **519**, 167451.
- [6] Liu, X.L., Fan, H.M., Yi, J.B., Yang, Y., Choo, E.S.G., Xue, J.M. and Ding, J. „Optimization of surface coating on Fe₃O₄ nanoparticles for high performance magnetic hyperthermia agents“, *Journal of Materials Chemistry*, (2012), **22(17)**, 8235-8244.
- [7] Nikitin, A., Khramtsov, M., Garanina, A., Mogilnikov, P., Sviridenkova, N., Shchetinin, I., Savchenko, A., Abakumov, M. and Majouga, A. „Synthesis of iron oxide nanorods for enhanced magnetic hyperthermia“, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, (2019) **469**, 443-449.
- [8] Blanco-Andujar, C., Ortega, D., Southern, P., Pankhurst, Q.A. and Thanh, N.T.K. „High performance multi-core iron oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia: microwave synthesis, and the role of core-to-core interactions“, *Nanoscale*, (2015), **7(5)**, 1768-1775.
- [9] Jang, J.T., Nah, H., Lee, J.H., Moon, S.H., Kim, M.G. and Cheon, J. „Critical enhancements of MRI contrast and hyperthermic effects by dopant-controlled magnetic nanoparticles“, *Angewandte Chemie International Edition*, (2009), **48(7)**, 1234-1238.
- [10] Jang, J.T., Lee, J., Seon, J., Ju, E., Kim, M., Kim, Y.I., Kim, M.G., Takemura, Y., Arbab, A.S., Kang, K.W. and Park, K.H. „Giant magnetic heat induction of magnesium-doped γ -Fe₂O₃ superparamagnetic nanoparticles for completely killing tumors“, *Advanced Materials*, (2018), **30(6)**, 1704362.
- [11] Jeon, J. Review of Therapeutic Applications of Radiolabeled Functional Nanomaterials. *International Journal of Molecular Sciences.*, (2019), **20**, 2323.
- [12] Stanković, A., Mihailović, J., Mirković, M., Radović, M., Milanović, Z., Ognjanović, M., Janković, D., Antić, B., Mijović, M., Vranješ-Đurić, S. and Prijović, Ž. „Aminosilanized flower-structured superparamagnetic iron oxide nanoparticles coupled to ¹³¹I-labeled CC49 antibody for combined radionuclide and hyperthermia therapy of cancer“, *International Journal of Pharmaceutics*, (2019), **587**, 119628.
- [13] Espinosa, A., Kolosnjaj-Tabi, J., Abou-Hassan, A., Plan Sangnier, A., Curcio, A., Silva, A.K., Di Corato, R., Neveu, S., Pellegrino, T., Liz-Marzán, L.M. and Wilhelm, C. „Magnetic (hyper) thermia or photothermia? Progressive comparison of iron oxide and gold nanoparticles heating in water, in cells, and *in vivo*“, *Advanced Functional Materials*, (2018), **28(37)**, 1803660.
- [14] Mai, B.T., Balakrishnan, P.B., Barthel, M.J., Piccardi, F., Niculaes, D., Marinaro, F., Fernandes, S., Curcio, A., Kakwere, H., Autret, G. and Cingolani, R. „Thermoresponsive iron oxide nanocubes for an effective clinical translation of magnetic hyperthermia and heat-mediated chemotherapy“, *ACS applied materials & interfaces*, (2019), **11(6)**, 5727-5739.
- [15] Jordan, A., Rheinländer, T., Waldöfner, N. and Scholz, R., „Increase of the specific absorption rate (SAR) by magnetic fractionation of magnetic fluids“, *Journal of Nanoparticle Research*, (2003), **5(5)**, 597-600.

Г. Научни радови и саопштења публиковани из резултата дисертације

Из резултата докторске дисертације кандидата Милоша Огњановића објављена су два рада у међународним часописима изузетних вредности (M_{21a})

Ognjanović, M., Radović, M., Mirković, M., Prijović, Ž., Morales, M.P., Čeh, M., Vranješ-Đurić, S., Antić, B. „^{99m}Tc-, ⁹⁰Y- and ¹⁷⁷Lu-labeled iron oxide nanoflowers designed for potential use in dual magnetic hyperthermia/radionuclide cancer therapy and diagnosis“ *ACS Appl. Mater. Interfaces*, (2019), **11(44)**, 41109–41117. doi: [10.1021/acsami.9b16428](https://doi.org/10.1021/acsami.9b16428)

(IF₂₀₁₈ = 8,456; 27/293 Materials Science, Multidisciplinary)

Ognjanović, M., Dojčinović, B, Fabián, M, Stanković, D.M., Mariano, J.F.M.L. Antić, B. „Microwave assisted hydrothermal synthesis of (Fe,Co)₃O₄ nanoparticles in the presence of surfactants and effects of Co/Fe ratio on microstructure and magnetism”, *Ceram. Int.*, (2018), **44**, 13967–13972. doi: [10.1016/j.ceramint.2018.04.246](https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2018.04.246)

(IF₂₀₁₈ = 3,450; 2/28 Materials Science, Ceramics)

један рад у међународном часопису (M₂₃)

Ognjanović, M., Spasojević, I, Stanković, D.M., Ming, Y, Jančar, B. Dojčinović, B., Spasojević, V., Antić, B. „Enhancing Analytical Performance of (Mg,Fe)₃O₄/Glassy Carbon Electrodes by Tailoring Chemical Composition of (Mg,Fe)₃O₄ Nanoparticles“, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, (2019), **19(7)**, 4205-4213. doi: [10.1166/jnn.2019.16284](https://doi.org/10.1166/jnn.2019.16284)

(IF₂₀₁₇ = 1,354; 114/171 Chemistry, Multidisciplinary)

четири саопштења са међународних скупова штампаних у изводу (M₃₄)

Ognjanović, M., Dojčinović, B., Ming, Y., Zhang, H., Jančar, B., Vranješ Đurić, S., Antić B., „Microwave assisted hydrothermal synthesis of magnetite based nanoparticles for hyperthermia therapy“, Applied Nanotechnology and Nanoscience International Conference, Barcelona, Spain 11.11.2016, Book of Proceedings. p. 193.

Ognjanović, M., Stanković, D., Dojčinović, B., Antić, B., „Bifunctional Mg-doped magnetite nanoparticles: tuning their efficiency toward potential application in magnetic hyperthermia and electrochemical biosensors“, MECAME 2018, Zadar, Croatia, 28.05.2018, Book of Proceedings. p. 51. ISBN: 978-953-7941-23-9.

Helena Gavilán, Mario Viñambres, **Miloš Ognjanović**, Eva Mazarío, Aída Serrano, Maria Puerto Morales, Ana Espinosa, *Polyol-Mediated synthesis strategies of multicore iron oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia*, 3rd International Conference on Polyol Mediated Synthesis, Madrid, Spain, 25.06.2018, Book of Proceedings. p. 53.

Vojislav Spasojević, Irena Spasojević, **Miloš Ognjanović**, Marija Mirković, Magdalena Radović, Sanja Vranješ-Đurić, Tatjana Stanojković, Željko Prijović, Bratislav Antić,

Multifunctional (Mg,Fe)₃O₄ nanoparticles: Test for possible magnetic hyperthermia and radionuclide carriers applications, NanoBio&Med International Conference, Barcelona, Spain 22.11.2018 Book of Proceedings p. 111.

и два саопштења са скупова националног значаја штампана у изводу (M₆₄)

Ognjanović, M., Spasojević, I., Dojčinović, B., Antić, B., „*Hydrothermal Synthesis of Zinc and Magnesium Substituted Magnetite Nanoparticles in a Microwave field*“, 24th Conference of the Serbian Crystallographic Society, Vršac, Serbia June 22, 2017, Book of Proceedings. p. 82-83. ISBN: 978-86-7031-327-9.

Ognjanović, M., Stanković, D., Mirković, M., Radović, M., Stanojković, T., Antić, B., *Magnetite nanoflowers synthesized by a polyol-mediated process for application in medicine*, 25th Conference of the Serbian Crystallographic Society, Bajina Bašta, Serbia June 22, 2018, Book of Proceedings. p. 88-89. ISBN: 978-86-912959-4-3.

Д. Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „**Развијање површински модификованих наночестица на бази магнетита обележених радионуклидима ⁹⁰Y и ¹⁷⁷Lu за потенцијалну примену у магнетној хипертермији и радионуклидној терапији малигнух тумора**“, дана 24. 05. 2021. године кандидата Милоша Огњановића, констатовано је да подударање текста са другим цитатима износи 3 %. Овај степен подударности последица је цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, општих места и података, одређених фраза као и претходно публикованих резултата истраживања проистеклих из дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, изјављујемо да је докторска дисертација Милоша Огњановића у потпуности оригинална, као и да су у потпуности поштована академска правила цитирања, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Ђ. Закључак Комисије

На основу изложеног Комисија закључује да резултати кандидата Милоша Огњановића, мастера физикохемичара, приказани у оквиру ове докторске дисертације представљају оригиналан и значајни научни допринос у области физичке хемије, посебно у домену физичке хемије материјала. Он се пре свега огледа у развијању метода синтезе наночестица на бази магнетита за могућну примену у комбинованој хипертермијско-радионуклидној терапији малигнух тумора и тераностици, одакле и произилазе потенцијални практични доприноси ове дисертације. Делови дисертације су публиковани у виду два рада у међународним часописима изузетних вредности (M_{21a}), једном раду у међународном часопису (M₂₃) као и у четири саопштења са скупова међународног (M₃₄) и два саопштења са скупова националног значаја (M₆₄) штампаних у изводу.

На основу изложеног Комисија позитивно оцењује докторску дисертацију мастера физикохемичара Милоша Огњановића под насловом „**Развијање површински модификованих наночестица на бази магнетита обележених радионуклидима ^{90}Y и ^{177}Lu за потенцијалну примену у магнетној хипертермији и радионуклидној терапији малигних тумора**“ и предлаже Наставно-научном већу Факултета за физичку хемију да прихвати ову оцену и одобри јавну одбрану дисертације, чиме би били испуњени сви услови да кандидат стекне звање *доктор физикохемичких наука*.

У Београду, 26. 05. 2021. године.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

др Љиљана Дамјановић-Василић, редовни професор,
Универзитет у Београду-Факултет за физичку хемију

др Братислав Антић, научни саветник,
Универзитет у Београду-Институт за нуклеарне науке “Винча”,
Институт од националног значаја за Републику Србију

др Никола Цвјетићанин, редовни професор,
Универзитет у Београду-Факултет за физичку хемију

др Марко Даковић, доцент,
Универзитет у Београду-Факултет за физичку хемију

др Сања Врањеш-Ђурић, научни саветник,
Универзитет у Београду-Институт за нуклеарне науке “Винча”,
Институт од националног значаја за Републику Србију