

ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат: Мр Милош Свирчев

I. ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовao комисију: Комисију именовало Наставно-научно веће Природно-математичког факултета у Новом Саду, на својој 31. седници, одржаној 19.4.2018. год.</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Др Велимир Попсавин, редовни професор, ужа научна област Органска хемија и Биохемија, датум избора 06. 08. 1999. године, Природно-математички факултет, Нови Сад, председник • Др Мирјана Попсавин, редовни професор, ужа научна област Органска хемија, датум избора у звање: 01. 01. 2003. године, Природно-математички факултет, Нови Сад, ментор • Др Весна Којић, научни сарадник Института за онкологију Сремска Каменица, Медицински факултет у Новом Саду, члан • Др Борис Поповић, ванр. проф. Пољопривредног факултета у Новом Саду, члан
II. ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Милош, Миленко, Свирчев</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 21.6.1979, Нови Сад, Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив: Природно-математички факултет, Хемија, Дипломирани хемичар</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2013. године, Докторске студије биохемије (3. година)</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: Природно-математички факултет, „Синтеза и биолошка активност аналога тиазофурина са 2'-амидним функцијама“, Хемија, 29.1.2009.</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: Хемија</p>
III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Синтеза и биомедицинска испитивања нових биоизостера стирил-лактона и антитуморског агенса тиазофурина
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Број поглавља: 10 (укључујући поглавље Прилог). Страна: 200 (укључујући 51 страну поглавља Прилог). Лит. цитата: 241. Табела: 15 (10 у поглављу Прилог). Схема: 87. Слика: 127 (97 у поглављу Прилог).

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

У поглављу **УВОД** образложени су и дефинисани циљеви истраживања који подразумевају развој нових поступака синтезе одабраних деривата природног стирил-лактона гониофуфурана и синтетског С-нуклеозида тиазофурина као и дизајн и синтезу нових конформационо крутих деривата гониофуфурана. Процена цитотоксичности *in vitro*, успостављања корелационих односа између структуре и биолошке активности, односно испитивање механизма антитуморског дејства синтетизованих једињења, као и испитивање *in vivo* токсичности најпотентнијег аналога на моделу зебрице (*Danio rerio*) био је додатни важан задатак овог рада.

Циљеви истраживања су представљени јасно и прецизно.

У одељку **ОПШТИ ДЕО** приказан је преглед литературе који се односи на особине природног стирил-лактона гониофуфурана, синтетичког С-нуклеозида тиазофурина и његове молекулске мете, ензима IMPDH, као и на синтезу фурано-фуронских и тиазолних структура.

Приказани преглед литературе је одговарајући, јасан и сажет.

У поглављу **НАШИ РАДОВИ** приказани су и дискутовани резултати добијени у истраживању. Подељени су у потпоглавља:

- Синтеза једињења **1-3** и **7-9**
- Алтернативна синтеза једињења **1, 2, 7** и **8**
- Синтеза једињења **4-6**
- Синтеза једињења **10** и **11** и алтернативно добијање једињења **6**
- Синтеза једињења **12-15**
- Синтеза једињења **16**
- Испитивање антипролиферативне активности једињења **1-3** и **6-15**
- Успостављање корелационих односа између структуре синтетисаних једињења и антипролиферативне активности (SAR)
- Испитивање апоптогичке активности једињења **12-14**
- Испитивање *in vivo* токсичности једињења **6**

Резултати истраживања обухваћених овом докторском дисертацијом су нови и оригинални, а проблематика је интересантна и актуелна.

У **ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ ДЕЛУ** рада су детаљно описани поступци синтезе интермедијера и финалних производа, као и одговарајућа карактеризација синтетизованих једињења (асигнације NMR, IR, М-спектра, R_f вредности, вредности угла оптичке ротације, као и температуре топљења за кристалне супстанце).

Јасно и прегледно изведени закључци из резултата приказаних у одељку Наши радови су приказани у поглављу **ЗАКЉУЧАК**, а одговарајући закључци на енглеском језику су приказани у поглављу **SUMMARY**.

Одељак **ПРИЛОГ**, који је дат само у електронској форми (CD), садржи скениране слике ^1H и ^{13}C NMR спектра свих синтетизованих једињења што доприноси лакшем праћењу дела текста у поглављима Наши радови и Експериментални део, који се односе на тумачење спектроскопских доказа структуре синтетизованих једињења, као и слике и табеле Western blot анализе, апоптозе и ћелијског циклуса тестираних једињења што доприноси лакшем праћењу дела текста у одељку Наши радови, који се односи на тумачење механизма биолошког дејства синтетизованих једињења.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

1. Popsavin, M.; Kojić, V.; Torović, L.; Svirčev, M.; Spaić, S.; Jakimov, D.; Aleksić, L.; Bogdanović, G.; Popsavin, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *111*, 114–125.
2. Popsavin, M.; Kojić, V.; Spaić, S.; Svirčev, M.; Bogdanović, G.; Jakimov, D.; Aleksić, L.; Popsavin, V. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2343–2350.

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

У раду је остварена синтеза хибридних биоизостера гониофуфурана (**GF**) и тиазофурина (**TF**) (**1-11**), конформационо крутих биоизостера гониофуфурана (**12-15**) као и С-нуклеозида са тиазолном хетероцикличном базом и ацикличним бутандиолним фрагментом (**16**). Хирални прекурсор новосинтетисаних једињења **1-15** била је D-глукоза, а једињења **16** D-арабиноза.

Једињења **1-3** и **7-9** су синтетисана у нашој лабораторији у по 10 (**1-3**, алтернативно у 9 фаза) односно 9 (**7-9**, алтернативно у 8 фаза) синтетских фаза, у укупним приносима од 0.33%, 0.68% и 0.49% (**1-3**, респективно), односно 1.08%, 1.29% и 0.75% (**7-9**, респективно). Тачке дивергенције су биле реакција грађења цијанхидрина када је дошло до формирања два еписмера у положају C-5 (C-7 у финалним једињењима) као и двофазно грађење тиазолног прстена када је дошло до делимичног деоксигеновања у положају C-5. Након овог корака, новонастало 5-деокси једињење (**3.9**) и 5-хидрокси еписмери (**3.8a** и **3.8b**) су раздвојени после обраде сирове реакционе смесе.

У покушају да се избегне грађење 5-деокси-интермедијера (**3.9**) и на тај начин повећа принос тиазола **3.8a** и **3.8b**, а самим тим и финалних лактона **1** и **2**, и имајући у виду да је присуство бензоил-групе у положају C-5 било највероватнији разлог за деоксигеновање одређене количине интермедијера **3.6** у том положеју, из алтернативног синтетског пута је изостављена реакција бензоиловања цијанхидрина **3.4a** и **3.4b**, те је на овим једињењима директно изведена циклизација. Остварени приноси су побољшани у случају (*S*) деривата, 0.51% и 1.63% (**1** и **7**, респективно), док су приноси (*R*) деривата остали приближно исти као и у претходном реакционом путу, 0.65% и 1.22% (**2** и **8**, респективно).

Амидни деривати **4-6** су синтетисани у нашој лабораторији у 9 синтетских фаза, у приносима од 0.09%, 0.06% и 0.08%, респективно. Као и у случају већ споменутих етилестарских аналога **1-3** и **7-9**, први синтетски корак је био усмерен ка добијању диацетонида (**3.1**). Пошто је у ранијим, неуспешним покушајима синтезе финалних амида, последњи корак, уклањање бензилне функције са C-3 (тј. C-5), представљало непремостиву препреку, испитана је стратегија маскирања хидроксилне групе у овом положају естарском функцијом уместо етарске. Као најперспективнији кандидат за заштиту изабрана је бензоил група, будући да је показала највећу стабилност. Претпостављено је да ће се у току амонолизе ова бензоилна заштита рутински уклонити, што се испоставило као тачно. Међутим последња, Meldrum-ова реакција је дала врло ниске приносе у случају сва три једињења, те је у задовољавајућој мери пречишћено и припремљено за биолошке тестове само C-7-деокси-једињење **6**, док еписмерни C-7 алкохоли (**4** и **5**) нису изоловани у задовољавајућој мери и количини.

У делимично успелом покушају прилагођавања синтетског пута добијања 4'-етоксикарбонил-тиазолних мотива (**1-3**) синтетском путу добијања амидних деривата (**4-6**) проширењем за реакцију амонолизе, добијени су бензилни деривати (**10** и **11**) који нису успешно деблокирани, док је аналогни деокси дериват **3.26** успешно дебенилизован у **6**.

Поново се служећи гониофуруроном као основним једињењем, конформационо крути 5,7-метиленски фурано-фурони **12-15** су синтетисани у нашој лабораторији у 5 (алтернативно 3), 3, 3 и 6 синтетских фаза, респективно. Синтетски пут који је водио преко почетног грађења фурано-фуруноског скелета Meldrum-овом реакцијом са D-глукозом те накнадне оксидативне циклизације којом је добијена смеша трицикличних лактона **3.30**, дао је три финална производа. Бензоат **12** је добијен дејством VZCl на смесу **3.30** у апсолутном пиридину, као и дејством VZCN у анхидрованом DMSO на пречишћени **3.30a** при чему је принос побољшан. Флуорид **13** добијен је дејством DAST на **3.30**. Хлорид **14** је добијен на 2 начина. У оба случаја у питању је била супституција хлоридним анионом добре одлазеће групе у коју је преведена ОН функција. Први је заснован на супституцији мезилованог интермедијера добијеног у реакцији смесе **3.30** са мезил-хлоридом, док је у другом на **3.30** примењена Appel-ова реакција у којој је хлорид супституисао оксифосфонијумску групу. Синтетски путеви који су водили преко грађења почетне изопропилиденске заштите C₁-ОН и C₂-ОН (у облику моно- и ди-ацетонида **3.27** и **3.1**, респективно) обухватили су заједнички интермедијер, смесу еписмера **3.29**, од које је пут за добијање финалног азида (**15**) укључио две супституционе реакције, прву, Appel-ову и другу, са NaN₃, после које је уследила рутинска синтетска секвенца хидролиза/Meldrum-ова реакција. Бензоат **12** је из **3.29** добијен естерификацијом са VZCN такође праћеном синтетском секвенцом хидролиза/Meldrum-ова реакција.

Синтеза C-нуклеозида са тиазолном хетероцикличном базом и ацикличним бутандиолним фрагментом (**16**) се састојала од трофазне хемијске трансформације D-арабинозе у погодне функционализоване ацикличне дериват који садржи реактивну алдехидну функцију (**3.39**). Вишефазна изградња хетероцикличног агликона укључила је оксиминовање, дехидратацију, циклизацију и на крају оксидацију тиазолина (**3.42**). Наша претпоставка је била да се елиминација и оксидација тиазолинског прстена одигравају повезано. Ради доказа механизма настанка незасићености у бочном низу, пречишћени тиазолин је подвргнут оксидацији само са DBU и без присуства VBrCCl₃. На тај начин смо потврдили механизам синхроних процеса оксидације хетероцикличног прстена и реакције дебениловања. Критична фаза синтетског пута, хидрогенизација 1',2'-двоструке везе, осим што је захтевала стехиометријске количине катализатора, као споредни производ дала је бутански дериват (**3.45**), па је као последица тога и принос жељеног засићеног дибензоата (**3.44**) био само 54%. Све три естарске везе су уклоњене у последњем кораку амонолизом, што је дало финално једињење **16** у коначном приносу од 1.24%.

Након синтезе, испитана је *in vitro* антипролиферативна активност једињења **1-3** и **6-15** на 10 малигних (K562, HL60, Jurkat, Raji, PC3, HT29, MCF-7, MDA-MB-231, HeLa, Hs 249T, A549) и једну нормалну (MRC-5) ћелијску линију. Нормална ћелијска линија је послужила за испитивање селективности добијених деривата. *In vitro* цитотоксичност је одређена колориметријским МТТ тестом.

Веома снажну, суб-наномоларну активност показало је једињење **6** према ћелијама MCF-7 (53516 пута већу од **GF**, више од 5742 пута већу од **TF** и 645 пута већу од доксорубина (**DOX**)).

Значајну, суб-микромоларну активност показала су једињења **1** према ћелијама HL60 (више од 1111 пута већу од **GF**, више од 10 пута већу од **DOX** и 2 пута већу од **TF**), **6** према ћелијама HL60 (више од 153 пута већу од **GF**), **9** према ћелијама Jurkat (130 пута већу од **GF**) и Raji (скоро 19 пута већу од **GF**, 5 пута већу од **TF** и 3 пута већу од **DOX**), **10** према ћелијама K562 (5 пута већу од **TF**), **11** према ћелијама K562 (7 пута већу од **TF**) и HeLa (832 пута већу од **GF**, 382 пута већу од **TF** и 7 пута већу од **DOX**), **12** према ћелијама K562 (2 пута већу од **TF**), HL60 (416 пута већу од **GF** и скоро 4 пута већу од **DOX**) и Raji (230 пута већу од **GF**, 66 пута већу од **TF** и 37 пута већу од **DOX**), **13** према ћелијама K562 (2 пута већу од **TF**) и Raji (30 пута већу од **GF**, 8 пута већу од **TF** и скоро 5 пута већу од **DOX**), и једињење **14** према ћелијама K562 (189 пута већу од **TF**, 41 пут већу од **GF** и 25 пута већу од **DOX**), MCF-7 (скоро 20 пута већу од **GF** и 2 пута већу од **TF**) и HeLa (10 пута већу од **GF** и скоро 5 пута већу од **TF**).

Ниједно од испитаних финалних једињења **1-3** и **6-15** се није показало токсичним према здравој ћелијској линији MRC-5.

Након одређивања профила цитотоксичности, приступило се успостављању корелационих односа између структуре и антипролиферативне активности између једињења **3** и **6**, **3** и **GF**, **6** и **GF**, **11-15** и **GF** као и најактивнијих крутих аналога **12** и **14**.

Аналози **3** и **6** су забележили релативно сличне антипролиферативне профиле, са кључном разликом у случају MCF-7. Наиме, амидни аналог **6** је према овој ћелијској линији показао више од 4 реда величине (PB) јачу активност у односу на умерено цитотоксични етилестар **3**. Такође, једињење **6** је за више од једног PB било активније према HL60, док је благо побољшање изазвано присуством амидне функције (< 1 PB) регистровано у случају MDA-MB-231.

Замена фенилног прстена етилтиазолкарбоксилатним и уклањање C₇-ОН резултовали су умереним повећањем активности (> 1 PB) у случају Jurkat, Raji и A549, док је блаже повећање активности (< 1 PB) забележено у случају HL60, PC3, HeLa и Hs 249T.

Замена фенилног прстена тиазолкарбоксамида и уклањање C₇-ОН, пак, резултовали су драматичним (MCF-7, > 4 PB), као и значајним (HL60, > 2 PB), односно умереним (Jurkat, A549, > 1 PB) до благим (MDA-MB-231, HeLa, < 1 PB) повећањем активности према испитаним ћелијским линијама.

Побољшања активности **GF** изазвана заменом фенолног прстена тиазолкарбоксамида, променом конфигурације на C-7 и повећањем неполярности и волуминозности молекула превођењем C₅-ОН у бензилни етар која се огледају у структури аналога **11**, испољила су се значајно у случају HeLa (≈ 3 PB), као и умерено (≈ 1 PB) у случају HL60, MCF-7 и MDA-MB-231, односно благо (< 1 PB) у случају Raji.

Фиксирање структуре фурано-фуронског молекула увођењем трећег, диоксанског прстена, праћено уклањањем фенолне функције уз надоградњу (и измену конфигурације) C₇-ОН до бензоилне групе, резултовало је значајним повећањем активности једињења **12** према HL60 и Raji (≈ 2.5 PB), док је према Jurkat (≈ 1.5 PB) односно MDA-MB-231 (≈ 1 PB) забележено умерено повећање активности.

Сличне структурне измене као и у претходном случају, са флуором на C-7 уместо бензоатне функције, резултовале су значајним до умереним повећањима активности једињења **13** према HL60, Raji, MDA-MB-231 (≈ 1.5 PB), MCF-7 и A549 (≈ 1 PB).

Други испитани халогенид, хлорид **14**, показао је значајно повећање активности према MDA-MB-231 (≈ 2 PB), док је умереније повећање забележено према K562 и MCF-7 (≈ 1.5 PB).

Четврти у низу крутих аналога **GF**, азид **15** на коме је задржана конфигурација на C-7, показао је како најслабија побољшања активности тако и њихов најмањи број, и то умерено у случају HL60, MDA-MB-231 и A549 (≈ 1 PB).

Поређење два најактивнија крута аналога **GF**, бензоата **12** и хлорида **14** указало је на изразито позитиван утицај бензоатне функције на C-7 на активност према Raji (≈ 3 PB) као и на умерен утицај на активност према HL60 (≈ 1.5 PB). Хлор је, пак, имао значајан позитиван утицај на активност према K562 и MCF-7 (≈ 2 PB) као и умерен утицај на активност према PC3, MDA-MB-231 и HeLa (≈ 1 PB).

Применом проточне цитометрије у испитивању ћелијског циклуса K562 изложених дејству **GF** и аналога **12-15** је установљено да **GF** утиче на благ пораст процента ћелија у sub-G1 фази, док синтетисани аналози **12-15** значајно повећавају проценат ћелија у sub-G1 фази како у односу на контролу (6.7, 4.6, 8.3 и 14.6 пута за **12**, **13**, **14** и **15**, респективно) тако и у односу на **GF** (5.7, 3.9, 7.1 и 12.5 пута више за **12**, **13**, **14** и **15**, респективно). Истовремено, проценат ћелија K562 третираних једињењима **12-15** у фазама G0/G1 и S је смањен. Након испитивања методом двоструког бојења утврђено је да су испитани K562 контролни узорак, као и K562 узорак изложен **GF**, обиловали вијабилним ћелијама (94.1% и 94.8%, респективно), док су K562 ћелије третиране једињењима **12-15** садржале висок проценат раних апоптотских ћелија (56.6%, 61.3%, 61.8% и 63.0%, респективно).

Семи-квантитативном Western blot методом је испитана експресија маркера апоптозе (Bcl-2, Вах, каспаза 3 и PARP) након третмана ћелија K562 једињењима **12-15**. Добијени резултати указују на потенцијални утицај деривата **12**, **14** и **15** на изазивање апоптозе у ћелијама K562 преко каспазног метаболичког пута регулисаног Bcl-2 суперфамилијом, док аналог **13** потенцијално изазива апоптозу преко метаболичког пута под утицајем Bcl-2 али независно од утицаја каспаза.

Коначно, у циљу испитивања безбедности примене најпотентнијег аналога **6** на људе, одређена је његова *in vivo* токсичност на модел зебрице (*Danio rerio*). Добијени резултати показали су да једињење **6** није токсично

на испитиваним концентрацијама до 125 μM , пошто су сви третирани ембриони преживели и нису испољили тератогене особине. Такође, чињеница да третирани ембриони нису развили ни перикардијални едем нити поремећај срчаног ритма указују на то да једињење **6** није кардиотоксично.

На основу испољене антиканцерне активности и токсиколошког профила одређеног за модел зебрице, једињење **6** је показало врло добар терапеутски индекс (LC_{50}/IC_{50} однос за 48 односно 72 h, *respektivno*) за A549 (13 и 79), K562 (43 и 86), HeLa (14 и 116), Jurkat (6 и 123), HL60 (4 и 192) и нарочито за MCF-7 ћелије (8446 и 403226), те му се може приписати значајан потенцијал у примени у антиканцерној терапији против одређених типова ћелија канцера.

Закључци формулисани у дисертацији логично су изведени из добијених резултата и јасно одражавају значај и научни допринос спроведеног истраживања.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Кандидат је успешно систематизовао у логичке целине рационално обрађене и анализираним обимне експерименталне податке. Резултати веома актуелних и исцрпних истраживања су аналитички изложени, а где је то било неопходно статистички су обрађени (нпр. код биолошких тестова). Добијени резултати су детаљно дискутовани и критички упоређени са расположивим резултатима из литературе. На основу резултата и дискусије изведени су закључци који дају одговоре на задатке и циљеве постављене у пријави ове докторске дисертације.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

1. *Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?*

Комисија оцењује да је докторска дисертација урађена потпуно у складу са образложењима наведеним у пријави теме.

2. *Да ли дисертација садржи све битне елементе?*

Дисертација садржи све битне елементе – дефинисање теме истраживања, преглед постојећих истраживања, детаљан приказ експерименталних техника, јасан и прегледан приказ резултата и њихову дискусију, списак литературе и закључак.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Докторска дисертација је прошла проверу плагијарности применом софтвера iThenticate (<https://www.ithenticate.com/>), који је показао да проценат сличности износи 20% (према упутству произвођача све вредности испод 15% указују на оригиналан рад). Када се, међутим, узме у обзир да је највећи проценат слагања (5%) добијен са докторском дисертацијом Др Весне Којић (наведеном у референцама под редним бројем 6), са којом дисертација кандидата има заједничко једињење (аналог **16**), а самим тим и све спектре тог једињења и део експерименталних поступака за његово добијање, као и да је кандидат коаутор рада у којем је споменуто једињење описано (референца 7), и имајући у виду да се слагања са наредне две дисертације, др Јоване Француз (4%) и др Иване Ковачевић (2%) односе на генерички стил писања којим се описују експерименталне и аналитичке методе, комисија закључује да је ова докторска дисертација оригинално дело и да не представља плагијат.

Комисија сматра да ова докторска дисертација има све елементе оригиналног научног рада. Развијени су нови и оригинални поступци дивергентне синтезе 11 деривата природног стирил-лактона гониофуфурана и антитуморског С-нуклеозида тиазофурина, као и четири конформационо круга трициклична диоксанска деривата гониофуфурана вишефазном синтезом полазећи из D-глукозе. Додатно, испитан је механизам споредне реакције деоксигеновања на моделу претходно добијеног бутандиолног деривата тиазофурина полазећи из D-арабинозе. Испитан је утицај синтетизованих једињења на инхибицију раста 10 туморских и једне нормалне ћелијске линије. Успостављене су корелације између структуре и антипролиферативне активности (SAR) добијених једињења, а испитан је и механизам њиховог антитуморског дејства применом проточне цитометрије и Western blot анализе. Токсичност најпотентнијег једињења испитана је *in vivo* на моделу зебрице (*Danio rerio*). Део добијених резултата публикован је у облику два научна рада, категорије М21, који садрже резултате из дисертације у комбинацији са резултатима других сарадника из лабораторије, што указује на висок квалитет и оригиналност спроведених истраживања.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања?

Комисија је мишљења да ова докторска дисертација не садржи никакве недостатке.

Х ПРЕДЛОГ:

На основу свега наведеног, комисија предлаже да се прихвати позитивна оцена докторске дисертације под насловом: “Синтеза и биомедицинска испитивања нових биоизостера стирил-лактона и антитуморског агенса тиазофурина” и да се кандидату Милошу Свирчеву одобри одбрана.

КОМИСИЈА:

Др Велимир Попсавин, редовни професор Природно-математичког факултета у Новом Саду, председник

Др Мирјана Попсавин, редовни професор Природно-математичког факултета у Новом Саду, ментор

Др Весна Којић, научни сарадник Института за онкологију Сремска Каменица, Медицински факултет у Новом Саду, члан

Др Борис Поповић, ванр. проф. Пољопривредног факултета у Новом Саду, члан

У НОВОМ САДУ,

.. 2018.