

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРЕДЛОЖИТЕЉ	13.06.18	СТАТУС
05	7349/7-7	

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 17.05.2018. године, одлуком бр. IV-03-353/24 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-алкенил дериватима тиосалицилне киселине” кандидата mr ph Душана Љ. Томовића, у следећем саставу:

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. **Доц. др Јована Богојески**, доцент Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област *Неорганска хемија*, члан;
5. **НС 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 Душана Љ. Томовића 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 Душана Љ. Томовића под насловом „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности бинуклеарних комплекса бакра(II) са *S*-алкенил дериватима тиосалицилне киселине” урађена под менторством проф. др Гордане П. Радић, ванредног професора Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија, представља оригиналну студију која се бавила синтезом, карактеризацијом, испитивањем антимикуробне и антитуморске активности два новосинтетисана комплекса бакра(II), као и испитивањем њихове интеракције са молекулом гуанозин-5'-монофосфата и СТ-ДНК (ДНК изолована из крављег тимуса).

После глобалног успеха клиничке примене *цисплатине* (*cis*-диамминдихлоридоплатина(II)-комплекс) у хемотерапији рака, настављено је са истраживањем и откривањем нових комплексних једињења са различитим јонима прелазних метала као новим антитуморским агенсима. То је првенствено условило неповољан фармаколошки профил *цисплатине* (неселективно дејство, широк спектар нежељених ефеката, појава резистенције итд.).

Интересовања све већег броја истраживачких група је фокусирано на комплексе бакра(II), што је подстакнуто присуством овог метала у металопротеинима и металоензимима, као и због антимикуробног, анти-инфламаторног и цитотоксичног потенцијала његових једињења. Лиганди карбоксилатног типа су занимљиви за истраживања, јер карбоксилна група показује мноштво различитих начина координовања од којих су неки још неидентификовани. То условљава формирање различитих врста структура комплекса бакра(II) у присуству органских лиганата. Лиганди са тиолном групом као што су тиосалицилна киселина и њени деривати су у фокусу испитивања јер се могу координовати са мноштвом јона прелазних метала.

Тиосалицилна киселина и њени деривати имају многобројне примене, почевши од употребе код инфламаторних, алергијских и респираторних обољења па до потенцијалне примене у спречавању цирозе јетре и у испитивању појаве фотоконтактне дерматитиса на лекове. Као ефективни лиганди за координовање могу се користити етри тиосалицилне киселине. Синтеза нових комплекса прелазних метала са тиоетарским лигандима повећава допринос у налажењу потенцијалних биолошки и фармаколошки активних агенаса.

У погледу антимикробне активности је доказано да су комплекси бакра(II) са дериватима петочланих хетероцикличних система довели до инхибиције раста бактерија: *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Модификацијом лиганда са различитим хетероцикличним Шифовим базама синтетисани су комплекси са ширим спектром антибактеријске (*Escherichia coli*, *Shigella flexneri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* и *Bacillus subtilis*) и антигљивичне (*Candida albicans*, *Aspergillus flavus*, *Microsporium canis*, *Trichophyton longifusus*, *Fusarium soloni* и *Candida glabrata*) активности. Такође, добијени су комплекси бакра(II) са неким антибиотицима (као што су олфлорксацин и норфлорксацин), што представља добар приступ у развоју лекова који показују антибактеријску активност уз могућност смањења нивоа резистенције. Нови концепт у унапређивању бактерицидног ефекта комплекса бакра(II) са новосинтетисаним лигандима заснива се на испитивању липофилности добијених једињења. Повећањем липофилности побољшава се продор комплекса на циљано место у бактеријама.

Изучавање интеракција бакар(II)-комплекса са нуклеобазама је од изузетне важности јер је ДНК примарна мета комплекса који испољавају антитуморских ефекат. Велика способност везивања бакар(II)-комплекса за ДНК се може приписати њиховој биокompatibilности, великом афинитету према нуклеобазама и поседовању биолошки погодних редокс-потенцијала. Они могу „препознати“ одређене секвенце ДНК молекула, везати се за њих и довести до промене у њиховом функционисању.

Раније спроведена истраживања су показала да комплекси бакра(II) који имају цитотоксичну активност садрже као лиганде полидентатне Шифове базе, петочлане ароматичне хетероцикле (имидазол, пиразол, триазол), шесточлане ароматичне хетероцикле (фенантролин и бипиридин), терцијарне фосфине. Координовање лиганда у комплексима бакра(II) се остварује преко донорских атома кисеоника, азота, сумпора или фосфора.

У оквиру овог истраживања описани су поступци синтезе S-алкенил деривата тиосалицилне киселине и одговарајућих бинуклеарних комплекса бакра(II). Састав праћених једињења потврђен је на основу резултата елементарне микроанализе. Структура синтетисаних бидентатних лиганда претпостављена је на основу резултата инфрацрвене (IR) и нуклеарно-магнетно-резонанционе спектроскопије (^1H и ^{13}C NMR), док је структура одговарајућих комплекса претпостављена на основу резултата инфрацрвене (IR) спектроскопије, магнетних мерења и моларне проводљивости. Стварна структура синтетисаног комплекса бакра(II), потврђена је на основу резултата рендгенске структурне анализе.

Испитивањем антимикробне активности синтетисаних S-алкенил деривата тиосалицилне киселине и одговарајућих бинуклеарних комплекса бакра(II) утврђено је да су

Грам-позитивне бактерије показале нешто већу осетљивост него Грам-негативни сојеви. Пробиотичке бактерије су показале највећу осетљивост. Комплекси бакра(II) показали су ниску антифунгалну активност.

Реакције супституције код новосинтетисаних комплекса су се одвијале у два узастопна корака, које су зависне од концентрације 5'-гуанозин-монофосфата. Високе вредности константи везивања за испитиване комплексе указују на снажну интеракцију између новосинтетисаних комплекса бакра(II) и СТ-ДНК преко спољашњих контаката, претпостављајући да се ради о водоничним везама и електростатичким интеракцијама. Висока везивна природа комплекса метала може бити узрокована додатном π - π^* интеракцијом посредством ароматичних фенил прстенова.

Испитивањем антитуморске активности утврђено је да комплекси бакра(II) са S-алкенил дериватима тиосалицијане киселине показују нешто нижу цитотоксичност према хуманој ћелијској линији карцинома колона НСТ-116 у поређењу са *цисплатином* као стандардом.

Истраживања у овој области усмерена су ка испитивању биолошки активних супстанци које се неће ковалентно везивати за ДНК ланац, већ ће показати способност остваривања нековалентне везе. То би био битан допринос у потрази за селективнијим и ефикаснијим агенсима са антимикуробним и антитуморским ефектом.

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

Прегледом доступне литературе и детаљним и систематским увидом у биомедицинске базе података „PubMed”, „Medline”, „KOBSON”, „SCIndeks”, коришћењем кључних речи: „S-alkenyl derivatives of thiosalicylic acid”, „copper(II)-complexes”, „biological activity” није пронађена студија са истим методолошким приступом која се на идентичан начин бавила испитивањем биолошке активности комплекса бакра(II) са S-алкенил дериватима тиосалицијане киселине.

Студија која је предмет ове Докторске дисертације је до сада прва која је обухватила синтезу, карактеризацију и испитивање биолошке активности новосинтетисаних комплекса бакра(II) са S-алкенил дериватима тиосалицијане киселине.

На основу ових података, Комисија констатује да Докторска дисертација кандидата *mr ph Душана Љ. Томовића* под насловом „*Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-алкенил дериватима*

тиосалицилне киселине” представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Кратка биографија кандидата

Душан Љ. Томовић је рођен 03. 11. 1988. године у Крагујевцу. Основну школу и Медицинску школу са домом ученика „Сестре Нинковић“ у Крагујевцу, смер за фармацеутског техничара, завршио је са одличним успехом. Интегрисане академске студије фармације на Факултету медицинских наука у Крагујевцу уписао је 2007. године где је и дипломирао 2012. године са просечном оценом 9,59 (девет и 59/100). На завршној години основних студија био је стипендиста Фонда за младе таленте Министарства омладине и спорта Републике Србије. За време основних студија три пута је награђиван од стране факултета као један од најуспешнијих студената у генерацији (2008, 2010. и 2011. године). Активно је учествовао на више конгреса и континуираних едукација са националним или међународним учешћем. Стручни испит за магистра фармације је положио 26. 09. 2013. године у Министарству здравља Републике Србије.

Докторске академске студије (смер: клиничка и експериментална фармакологија) уписао је школске 2012/2013. године. У периоду април 2013 - мај 2014, одобрено му је учешће, као стипендисти, на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије под називом „Преклиничка испитивања биоактивних супстанци” чији је руководилац доц. др Снежана Марковић (евиденциони број пројекта - ИИИ 41010). Положио је усмени докторски испит 21. јула 2014. године са оценом 10 (десет).

Од 09. јуна 2014. године засновао је радни однос као сарадник у настави за ужу научну област Фармацеутска хемија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, а од септембра 2016. године је ангажован у извођењу наставе у звању асистента.

Од маја 2018. године му је одобрено прикључење 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” чији је руководилац проф. др Срећко Трифуновић (евиденциони број пројекта - ОИ 172016). Говори енглески језик и познаје рад на рачунару.

Mr ph Душан Љ. Томовић се активно бави научно-истраживачким радом. Аутор је и коаутор више радова у часописима од међународног и националног значаја са рецензијом.

Тема Докторске дисертације „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-алкенил дериватима тиосалицилне киселине”, представља резултат оригиналног научног рада и прихваћена је у фебруару 2017. године на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у два рада од којих је један објављена у часопису индексираним на SCI листи. Резултати радова наведених под редним бројем 1 и 3 су саставни део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

У истраживању под називом „DNA binding, antibacterial and antifungal activities of copper(II) complexes with some S-alkenyl derivatives of thiosalicylic acid” у коме је кандидат први аутор представљен је велики део резултата саме докторске дисертације. Рад садржи рендгенском анализом потврђену структуру бинуклеарног комплекса бакра(II) са S-изобутенил дериватом тиосалицилне киселине. Циљ овог рада је био да се изучи механизам супституционих реакција са 5'-гуанозин-монофосфатом и интеракција са СТ-ДНК коришћењем UV-Vis апсорпционих студија, флуоресцентних мерења и мерења вискозитета. Такође, ово истраживање показује какву антимикуробну активност испољавају испитивани лиганди и комплекси. Овај рад је публикован у часопису категорије **M23** (Transit Met Chem. 2018;43(2): 137-148).

Публикација под називом „Antibacterial, antibiofilm and antioxidant screening of copper(II)-complexes with some S-alkyl derivatives of thiosalicylic acid”, где је кандидат коаутор, такође је повезана са тематиком ове докторске дисертације. У самом раду потврђена је структура бинуклеарног комплекса бакра(II) са S-пропил дериватом тиосалицилне киселине и испитана антимикуробна активност одређених комплекса бакра(II) са S-алкил дериватима тиосалицилне киселине. Резултати овог рада су помогли приликом упоређивања и дискутовања резултата Докторске дисертације. Овај рад је објављен у часопису категорије **M23** (J Mol Struct. 2017; 1128:330-7).

У студији под називом „Synthesis, characterization and cytotoxicity of binuclear copper(II)-complexes with some S-alkenyl derivatives of thiosalicylic acid” где је кандидат први аутор, приказана је хемијска карактеризација S-алкенил деривата тиосалицилне киселине као и одговарајућих комплекса бакра(II). Такође је приказан цитотоксичан ефекат на хумане ћелијске линије карцинома колоне НСТ-116. Рад је објављен у часопису категорије **M51** (Ser J Exp Clin Res. 2017; 18(1): 13-8).

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

- 1) **Tomović DLj**, Bukonjić AM, Jevtić VV, Ratković ZR, Bogojeski JV, Đeković A, Radojević I, Čomić Lj, Novaković S, Bogdanović G, Trifunović S, Radić G, 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): 137-148. **M23**
- 2) Bukonjić AM, **Tomović DLj**, Nikolić MV, Mijajlović MŽ, Jevtić VV, Ratković ZR, Novaković S, Bogdanović G, Radojević I, Maksimović J, Vasić S, Čomić Lj, 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) **Tomović DLj**, Bukonjić AM, Kočović A, Nikolić MV, Mijajlović MŽ, Jevtić VV, Ratković Z, Arsenijević A, Milovanović J, 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**
- 4) 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 some S-alkyl derivatives of thiosalicylic acid. Crystal structure of the S-butyl derivative of thiosalicylic acid. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research* 2017; 18(3): 195-201. **M51**
- 5) 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. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*. 2017; doi: 10.1515/SJECR-2017-0005. **M51**

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

Наслов докторске дисертације је у складу са спроведеним истраживањем. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду су остали неизмењени. Примењена методологија истраживања је идентична са одобреном. Докторска дисертација *mr ph* Душана Љ. Томовића написана је на 129 страна и садржи следећа поглавља: Увод, Хипотеза и циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература.

У уводном делу кандидат је, цитирајући релевантну литературу, детаљно објаснио хемијске карактеристике тиосалицилне киселине и њених деривата, као и њихову биомедицинску примену. Систематично је описана координациона хемија како за бакар(II)-јон тако и за лиганде. Посебно су представљене и карактеристике бинуклеарних комплекса бакра(II). Такође, у овом одељку Докторске дисертације, значајно место заузимају поглавља која се тичу хомеостазе бакра и његове улоге у различитим поремећајима људског здравља, као и оно које садржи детаљан преглед биолошке активности раније синтетисаних комплекса бакра(II).

Након јасно дефинисаних циљева истраживања и хипотезе студије, који се поклапају са онима одобреним приликом пријаве тезе, кандидат је детаљно описао методологију спровођења истраживања. Материјал и методе рада су детаљно и прецизно написани, и поклапају се са подацима представљеним у пријави тезе. У оквиру овог поглавља је детаљно описан поступак синтезе S-алкенил деривата тиосалицилне киселине и одговарајућих комплекса бакра(II). Наведене су све анализе и методе мерења које су биле од користи за потврђивање структуре лиганда и комплекса. Такође су изучаване супституционе реакције као реакције псеудо-првог реда као и интеракције са СТ-ДНК коришћењем UV-Vis апсорпционих студија, флуоресцентних мерења и мерења вискозитета. *In vitro* антимикробна активност је испитивана микродилуционом методом са ресазурином при чему су одређиване минимална инхибиторна концентрација (МИК) и минимална микробицидна концентрација (ММК). Испитивање промене вијабилности туморских ћелија (HCT-116) *in vitro* је вршено применом МТТ теста.

Резултати истраживања систематично су приказани и адекватно документовани. Бидентатни лиганди S-алкенил деривати тиосалицилне киселине и одговарајући бинуклеарни комплекси бакра(II) синтетисани су одговарајућим хемијским реакцијама. Састав награђених комплекса бакра(II) са S-алкенил деривата тиосалицилне киселине је потврђен на основу резултата елементарне микроанализе при чему је утврђено да су експериментално нађене вредности процентуалне заступљености за угљеник, водоник и сумпор у сагласности са израчунатим вредностима.

У структуру синтетисаних бидентатних лиганда смо се са још већом сигурношћу уверили на основу резултата инфрацрвене (IR) и нуклеарно-магнетно-резонанционе спектроскопије (^1H и ^{13}C NMR). Инфрацрвени спектри су нам пружили и вредне информације о начину координовања слободних S-алкенил деривата тиосалицилне киселине за централни метални јон у одговарајућим бакар(II)-комплексима. Асиметричне валенционе вибрације карбоксилне групе у области око $1676\text{-}1680\text{ cm}^{-1}$ су указивале да се координовање одвијало посредством депротоноване карбоксилне групе.

На основу вредности моларне проводљивости, у диметилсулfoxиду као растварачу, синтетисане комплексе бакра(II) са S-алкенил дериватима тиосалицилне киселине можемо сврстати у неелектролите. Врло мала проводљивост указује да су добијени комплекси неутрални. Резултати магнетних мерења са вредностима $\approx 1,90 \mu\text{B}$ за бакра(II)-комплексе такође могу сугерисати на могуће заузимње искривљене октаедрске геометрије око централног јона метала. Ове субнормалне вредности магнетног момента синтетисаних комплекса иду у прилог бинуклеарној структури комплекса бакра(II) са S-алкенил дериватима тиосалицилне киселине. Стварна структура синтетисаних комплекса потврђена је на основу резултата рендгенске структурне анализе комплекса $[\text{Cu}_2(\text{S-isobutenyl-thiosal})_4(\text{DMSO})_2]$.

У погледу испитивања *in vitro* антимикуробне активности комплекса бакра(II) са S-алкенил дериватима тиосалицилне киселине Грам-позитивне бактерије показале су нешто већу осетљивост него Грам-негативни сојеви. Међу Грам-позитивним бактеријама, *Staphylococcus aureus* ATCC® 25923 је показао највећу отпорност. Пробиотичке бактерије су показале највећу осетљивост. Најосетљивији је био *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*. Комплекси бакра(II) показали су ниску антифунгалну активност.

Реакције супституције код оба комплекса су се одвијале у два узастопна корака, која су зависна од концентрације нуклеофила ($5'$ -гуанозин-монофосфата). Реакције супституције новосинтетисаних комплекса бакра(II) биле су веома брзе. Високе вредности K_{sv} за испитиване комплексе указују на потенцијално интеркалативно везивање комплекса са СТ-ДНК. Квантитативне студије измене са ЕБ (етидијум-бромид) су показале да растућа концентрација комплекса $[\text{Cu}_2(\text{S-propenyl-thiosal})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ или $[\text{Cu}_2(\text{S-isobutenyl-thiosal})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ (0-30 μM) резултирала је значајним смањењем интензитета флуоресценције, што указује да су оба комплекса способна да истисну молекул ЕБ из комплекса ЕБ-ДНК, па се могу везати за одређена места у оквиру ДНК молекула. Додавање растућих количина (до $r = 1,0$) новосинтетисаних комплекса у ДНК раствор (0,01 mM) довело је до повећања релативне вискозности ДНК. У случају класичне интеркалације, једињење се умеће између базних парова ДНК, што доводи до повећања вискозности ДНК. Јачина интеракције је обично пропорционална са повећањем вискозности ДНК.

Цитотоксични ефекат новосинтетисаних комплекса бакра(II) на хуманим ћелијама карцинома колона НСТ-116 био је виши у односу на цитотоксичност лиганада. Комплекси бакра(II) су такође показали нешто нижу цитотоксичност у поређењу са *цисплатином*. Међутим, у већим концентрацијама примећено је да комплекс $[\text{Cu}_2(\text{S-isobutenyl-thiosal})_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ има готово једнак цитотоксични ефекат на НСТ-116 ћелије као *цисплатина*.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са литературним подацима који су се бавили сличном проблематиком. Коментари добијених резултата су врло детаљно дискутовани, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим. Резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих, па чак и опречних података у вези са тематиком истраживања. При томе су наведени ставови из најзначајнијих оригиналних и ревијских научних радова поменуте области.

У Закључку су јасно и таксативно наведени резултати овог истраживања.

Након сумирања главних резултата и закључака студије, кандидат је прецизно навео све референце коришћене у припреми и реализацији дисертације.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата *mr ph* Душана Љ. Томовића под насловом „*Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-алкенил дериватима тиосалицилне киселине*”, по обиму и квалитету израде одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Синтетисани су S-алкенил деривати тиосалицилне киселине и одговарајући бинуклеарни комплекси бакра(II).
2. Састав награђених једињења потврђен је на основу резултата елементарне микроанализе.
3. Структура добијених бидентатних лиганата претпостављена је на основу инфрацрвене (IR) и нуклеарно-магнетно-резонанционе спектроскопије (^1H и ^{13}C NMR), док је структура одговарајућих комплекса претпостављена коришћењем инфрацрвене (IR) спектроскопије, резултата магнетних мерења и моларне проводљивости.
4. Стварна структура добијених једињења одређена је на основу рендгенске структурне анализе комплекса при чему је утврђена бинуклеарна структура комплекса.
5. Антимикробни ефекат је варирао у зависности од врсте микроорганизама и испитиваног једињења. Уопштено гледано, активност комплекса била је већа или слична одговарајућим лигандима.
6. Све испитиване супстанце показале су селективну и умерену антибактеријску активност и ниску антифунгалну активност. Вредности МИК и ММК за лиганде и комплексе су биле у распону од 31,25 до $> 1000 \mu\text{g/mL}$.

7. Реакције супституције новосинтетисаних комплекса бакра(II) биле су веома брзе, одвијале су се у два узастопна корака и биле су зависне од концентрације 5'-гуанозин-монофосфата.
8. Високе вредности K_{sv} за испитиване комплексе указују на интеркалативно везивање комплекса са СТ-ДНК.
9. Испитивани комплекси су способни да истисну молекул ЕБ из комплекса ЕБ-ДНК, што указује да се могу везати за одређена места у оквиру ДНК молекула.
10. Два новосинтетисана бидентатна лиганда и одговарајући бинуклеарни бакар(II)-комплекси након 24 часа показују цитотоксичну активност на хуманим ћелијама карцинома колона НСТ-116.
11. Цитотоксични ефекат комплекса бакра(II) био је већи у односу на цитотоксичност лиганда.
12. Комплекси бакра(II) су показали нешто нижу цитотоксичност у поређењу са *цисплатином*.
13. У већим концентрацијама примећено је да комплекс $[Cu_2(S-isobutenyl-thiosal)_4(H_2O)_2]$ има готово једнак цитотоксични ефекат на НСТ-116 ћелије као *цисплатина*.

Резултати ове Докторске дисертације су верификовани објављивањем резултата испитивања у два научна рада (од којих је један у часописима са SCI листе) и већег броја саопштења на домаћим и интернационалним конференцијама.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Хемијске карактеристике комплекса бакра(II) пружају могућност развоја нових антимикуробних и антитуморских лекова са различитим механизмом деловања. Откриће потенцијалне антимикуробне, антигљивичне и антитуморске активности комплекса бакра(II) је битан предуслов за подстицање даљих истраживања у области координовања бакра са лигандима од фармаколошког значаја, који би могли бити специфичнији према циљаним местима деловања у људском организму. Синтеза таквих комплекса не само да омогућава проналазак комплекса који имају бољу биолошку активност, већ даљим истраживањем постоји шанса да се пронађу комплекси који ће имати шири спектар дејства у медицинској примени са прихватљивим крајњим исходом лечења.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категирија M23) и у водећем часопису националног значаја (категирија M51):

- 1) **Tomović DLj**, Bukonjić AM, Jevtić VV, Ratković ZR, Bogojeski JV, Đeković A et al. DNA binding, antibacterial and antifungal activities of copper(II) complexes with some S-alkenyl derivatives of thiosalicylic acid. *Transit Met Chem.* 2018;43(2): 137-148. **M23**
- 2) **Tomović DLj**, Bukonjić AM, Kočović A, Nikolić MV, Mijajlović MŽ, Jevtić VV et al. 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**

Такође резултати су приказани на XXIII конференцији Српског кристалографског друштва на Фрушкој гори и Интернационалном симпозијуму биоорганске хемије у Констанцу.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене Докторске дисертације кандидата mg ph Душана Љ. Томовића под насловом „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-алкенил дериватима тиосалицилне киселине” на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и валидној методологији, и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос у решавању актуелне и недовољно проучаване проблематике.

Комисија сматра да ова Докторска дисертација кандидата mg ph Душана Љ. Томовића, урађена под менторством проф. др Гордане П. Радић, представља оригинални научни допринос и да је од великог научног и практичног значаја у потрази за биолошки активним комплексима бакра(II) који потенцијално могу показати селективније и циљано антибактеријско, антигљивично и антитуморско дејство.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Синтеза, карактеризација и испитивање биолошке активности бинуклеарних комплекса бакра(II) са S-алкенил дериватима тиосалицилне киселине” кандидата mg ph Душана Љ. Томовића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

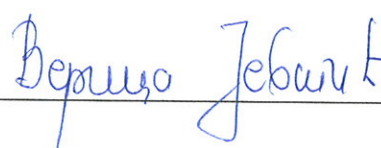
1. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија; Онкологија, председник



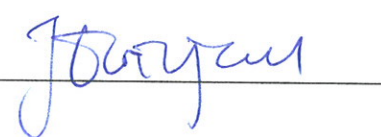
2. **Проф. др Тибор Сабо**, редовни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Општа и неорганска хемија, члан



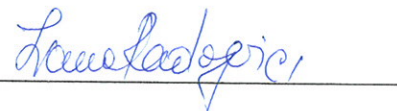
3. **Доц. др Верица Јевтић**, доцент Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Неорганска хемија, члан



4. **Доц. др Јована Богојески**, доцент Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Неорганска хемија, члан



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



Крагујевац, 21.05.2018. године