

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ
ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА**

ПРЕДМЕТ: Извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације Тамаре А. Петровић, мастер хемичара

На редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Хемијског факултета, одржаној 13. 3. 2025. године (одлука бр. 716/7), одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидаткиње Тамаре А. Петровић, мастер хемичара, истраживача - сарадника Универзитета у Београду - Хемијског факултета, под насловом:

„Синтеза, карактеризација и цитотоксична активност комплекса ренијума(V) са N,O-лигандима“

Веће научних области природних наука Универзитета у Београду је на својој седници одржаној 31. 10. 2024. године, на захтев Хемијског факултета, дало сагласност на предлог теме докторске дисертације (евиденциони број 61206-3945/2-24).

Комисија је докторску дисертацију прегледала и Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Хемијског факултета подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација Тамаре А. Петровић написана је на 113 страна А4 формата (фонт *Times New Roman*, величина 12 pt, са проредом 1,5 и маргинама 2 cm) и садржи 40 слика и 9 табела. Докторска дисертације је подељена на 6 поглавља: Увод (2 стране), Општи део (39 страна), Експериментални део (10 страна), Резултати и дискусија (22 стране), Закључак (3 стране) и Литература (9 страна, 134 цитата). Поред наведеног, дисертација садржи и насловне стране на српском и енглеском језику, једну страну са именима ментора и чланова комисије, Захвалницу (1 страна), Сажетак на српском и енглеском језику (по 1 страна), Листу скраћеница (3 стране), Садржај (2 стране), Прилог (23 стране), Биографију кандидата (1 страна), Списак објављених радова и саопштења проистеклих из дисертације (1 страна), Изјаву о ауторству (1

страна), Изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада (1 страна) и Изјаву о коришћењу (2 стране).

У **УВОДУ** је дат кратак осврт на актуелност проблематике и дефинисани су предмет и циљ истраживања, као и опис и садржај осталих поглавља ове дисертације.

У **ОПШТЕМ ДЕЛУ** дат је опширан преглед литературе који обухвата дефиницију канцера као болести и статистичке податке стања у свету и Србији. Пажња је посвећена употреби прелазних метала у терапији тумора. Затим, дат је детаљан опис и механизам деловања комплексних једињења која се већ користе у клиничкој пракси. На крају, дискутоване су различите научне студије у вези са комплексним једињењима ренијума и дериватима пиколинске киселине који су последњих деценија у фокусу пажње.

У **ЦИЉЕВИМА** су представљене опште хипотезе ове докторске дисертације.

У **ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ ДЕЛУ** су описане синтезе комплексних једињења ренијума(V) са дериватима пиколинске киселине, као и технике и методе коришћене за структурну карактеризацију добијених комплекса и преглед биолошких тестова помоћу којих је испитан цитотоксични потенцијал новосинтетисаних једињења.

У **РЕЗУЛТАТИМА И ДИСКУСИЈИ** детаљно су описане структуре комплекса претпостављене на основу резултата спектроскопских метода и рендгенске структурне анализе, као и резултати проучавања нековалентних интеракција ових комплекса до којих се дошло помоћу DFT прорачуна, као и различитих биолошких тестова у *in vitro* условима.

У **ЗАКЉУЧКУ** су представљени најважнији закључци добијени током израде ове докторске дисертације.

У делу **ЛИТЕРАТУРА** налази се укупно 134 референци наведених на основу редоследа појављивања у тексту.

Поред наведеног, дисертација садржи и **ПРИЛОГ** у коме су дате слике ИЦ, НМР и масених спектра комплексних једињења.

Б. Кратак приказ резултата

У овој докторској дисертацији приказан је поступак синтезе и детаљне структурне карактеризације шест комплексних једињења ренијума(V) са дериватима пиколинске киселине (**K1 - K6**). Као лиганди су коришћени комерцијално доступни деривати пиколинске киселине: пиколинска киселина (**L1**), 3-метил пиколинска киселина (**L2**), 6-метил пиколинска киселина (**L3**), 2,3-дипиколинска киселина (**L4**), 2,5-дипиколинска киселина (**L5**) и 2,6-дипиколинска киселина (**L6**). Свих шест

новосинтетисаних неутралних, октаедарских комплекса је потпуно окарактерисано применом инфрацрвене спектроскопије, НМР спектроскопије, масене спектрометрије и елементалне анализе. Три комплексна једињења (**K1** - **K3**) добијена су у облику монокристала задовољавајућег квалитета и њихова структура је решена применом рендгенске структурне анализе. Рачунским DFT прорачунима претпостављена је најстабилнија могућа геометрија комплекса ренијума(V). Могућност испитивања ових комплекса као потенцијалних биолошких агенаса потврђује и анализа дијаграма израчунатих нековалентних интеракција, која указује на присуство π - π интеракција између ароматичних прстенова, што може бити повезано са биолошком активношћу новосинтетисаних ренијум(V) комплекса.

Инфрацрвена спектроскопија потврдила је бидентатну N,O координацију металног јона код свих шест комплекса, што се огледа у одсуству O-H истежуће вибрационе траке, указујући на учешће кисеоника карбоксилне групе у координацији. Присуство Re-N апсорпционе траке у спектрима свих комплекса потврђује координацију азота из пиридинског дела лиганда. Елементална анализа је показала подударање састава са претпостављеним молекулским формулама, док су масеном спектрометријом идентификовани очекивани фрагментациони јони ренијум(V) комплекса.

Затим, НМР спектри потврђују формирање комплекса што се огледа кроз промене у вредностима хемијског померања водоника и угљеника у односу на слободне лиганде. Посебно је уочено одсуство протона карбоксилне групе, што доказује координацију атома кисеоника за метални центар, као и померање протона пиридинског дела лиганда ка већим вредностима. У ^{13}C НМР спектрима најзначајније промене су забележене код угљеника карбоксилне групе, нарочито код комплекса са дипиколинским киселинама (**K4** - **K6**). Такође, рендгенском структурном анализом комплекса **K1** - **K3** утврђена је њихова структура, дужина веза и углови везе. Из ORTEP приказа молекулске структуре уочава се да су хлоридо лиганди у *trans* положају у односу на метални центар, што није случај код комплекса **K4** - **K6**. Код ових комплекса DFT прорачунима урађена је оптимизација геометрије и потврђено је да се хлоридо лиганди налазе у *cis* положају у односу на метални центар.

Најчешће коришћен растварач у биолошким тестовима је DMSO, због чега је од суштинског значаја испитати стабилност синтетисаних комплексних једињења у њему током периода од 72 h, колико траје инкубација комплекса са ћелијама у МТТ методи. Стога, испитивање стабилности комплекса у DMSO-у у току 72 h праћено је помоћу ^1H НМР спектроскопије чиме је потврђено да су сви комплекси стабилни и да се даље могу биолошки испитивати у *in vitro* условима.

Свих шест комплекса је тестирано МТТ методом у *in vitro* условима на следећим хуманим туморским ћелијским линијама: A549 (ћелије аденокарцинома плућа), PANC-1 (ћелије аденокарцинома панкреаса), MDA-MB-231 и MCF-7 (ћелије

карцинома дојке), LS-174 (ћелије аденокарцинома дебелог црева), EA. hy 926 (ћелије ендотела крвних судова) и здравој (нетуморској) ћелијској линији MRC-5 (пореклом од феталних фибробласта плућа) употребом МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолијум бромида) као реагенса и поређењем са цисплатином - *cis*-диаминдихлороплатина(II), као референтним комплексним једињењем, који као стандардни лек налази примену у терапији солидних тумора.

Потврђено је да сви комплекси испољавају умерени цитотоксични потенцијал према хуманим туморским ћелијским линијама PANC-1 (ћелије аденокарцинома панкреаса) и MDA-MB-231 (ћелије аденокарцинома дојке), при чему су се као најбољи кандидати издвојили - комплекс ренијума(V) са пиколинском киселином (**K1**) и комплекс ренијума(V) са 2,6-дипиколинском киселином (**K6**).

Анализом ефекта комбинованог деловања комплексних једињења и верапамил хидрохлорида закључено је да комбинацијом комплексних једињења ренијума(V) са верапамил хидрохлоридом на PANC-1 ћелијској линији долази до побољшања цитотоксичног потенцијала датих комплекса и то нарочито комбинације комплекса **K6** и верапамил хидрохлорида чија је IC₅₀ вредност упоредива са комбинацијом цисплатине и верапамил хидрохлорида.

У сврху проучавања механизма деловања комплекса у ћелијама у *in vitro* условима урађено је неколико биолошких анализа где је уочено да комбинација L-BSO (L-бутионин сулфоксимин) и комплекса ренијума(V) доводи до снижавања IC₅₀ вредности на испитиваној ћелијској линији. Такође, анализом ћелијског циклуса закључено је да новосинтетисани комплекси ренијума(V) доводе до заустављања ћелијског циклуса у S фази, док је морфолошка анализа ћелијске смрти помоћу флуоресцентне микроскопије показала да механизам деловања комплекса ренијума(V) има карактеристике секундарне апоптозе што је у потпуности другачији механизам од некрозе која карактерише цисплатину.

В. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе

Од открића цисплатине, оксалиплатине и карбоплатине, научна истраживања о цитотоксичном деловању комплексних једињења прелазних метала и њиховој примени у медицинске сврхе су у константној експанзији. Главни циљ је проналазак ефикасних цитостатика са минималним нежељеним ефектима. Током последњих деценија, фокус се све више усмерава на развој неплатинских потенцијалних цитостатика при чему су се посебно истакла једињења рутенијума и осмијума [1]. Поред њих, у новије време значајна пажња посвећена је и комплексима ренијума. Овај метал, који се одликује широким спектром оксидационих стања, од -1 до +7, може формирати једињења различитих геометријских структура и координационих бројева. Нарочито се издвајају ренијум(III)-трикарбонилни комплекси, који су показали цитотоксични потенцијал вредан даљег истраживања [2, 3].

Такође, значајно оксидационо стање ренијума у комплексним једињењима са потенцијалном цитотоксичном активношћу је +5. Досадашња истраживања ренијум(V) комплекса са различитим органским лигандним системима, попут N,S, N,O и N,N типа, показала су да је мали број ових једињења имао изражену цитотоксичну активност. Као најбољи кандидати показали су се оксоренијум(V) комплекси са хелатним N,S-тиосемикарбазонским лигандима, чије су IC₅₀ вредности у милимоларном опсегу [4].

Комплекси ренијума(V) са 1,10-фенантролинским типом лиганда који су били изузетно активни у *in vitro* условима били су први који су испитани и у *in vivo* условима при чему резултати указују да би ови комплекси могли заменити цисплатину јер су изузетно стабилни у људској крви и не изазивају штетне ефекте по организам. Такође још две научне студије указују да се активност, стабилност и липофилност ренијум(V) комплекса може побољшати ако се за метални центар координује и лиганд O,O-типа при чему је показано да је примарни механизам деловања ових комплекса некроза [5].

Пиколинска киселина (2-пиридинкарбоксилна киселина) и њени деривати представљају бидентатне N,O-лиганде, који су последњих година привукли пажњу због значајне цитотоксичне активности комплекса осмијума(II) и иридијума(III) према хуманим туморским ћелијама са IC₅₀ вредностима у микромоларном опсегу [6].

Истраживања су потврдила да пиколинска киселина и њени деривати могу побољшати биолошку активност координацијом за метални јон преко атома азота и кисеоника присутних у њиховој структури. Код дипиколинских киселина присуство две карбоксилне групе доприноси бољој растворљивости новосинтетисаних једињења у води и олакшава њихов транспорт кроз ћелијску мембрану [7].

Последњих пар година научна истраживања указују да комплексна једињења са пиколинском киселином и различитим прелазним металима могу надмашити цитотоксични потенцијал стандардних платинских лекова који се користе годинама уназад у клиници. Једна научна студија указује да када се пиколинска координује за платину(II), настаје комплексно једињење *trans* конфигурације које испољава јак цитотоксични ефекат на различитим хуманим туморским ћелијским линијама. Значајно је напоменути да сви комплекси имају IC₅₀ вредности у микромоларном опсегу и да су активнији од карбоплатине. Такође, испитиван је цитотоксични потенцијал комплекса рутенијума(III) са три еквивалента пиколинске киселине, при чему једињење показује већу активност од оксалиплатине и доводи до индукције апоптозе туморских ћелија. Затим ако се за рутенијум(II) поред пиколинске киселине координују и фосфини или диимини поспешује се липофилност новосинтетисаних једињења па самим тим је цитотоксична активност боља од цисплатине на две хумане туморске ћелијске линије [8]. Такође, комплексна једињења антимоно, и ванадијума са 2,6-дипиколинском киселином, која захваљујући својој природи може да стабилизује њихова различита

оксидациона стања, испољила су високу цитотоксичну активност у микроларном опсегу. [9].

Имајући у виду литературне податке о биолошкој активности комплекса ренијума(V) са различитим органским лигандима и резултате научних истраживања антитуморске активности пиколинске киселине и њених деривата, као и закључке добијене из ове докторске дисертације анализом цитотоксичне активности и механизма деловања новосинтетисаних комплекса ренијума(V) са дериватима пиколинске киселине потврђује се могућа примена ових једињења као цитотоксичних агенаса.

Литература:

- [1] a) A.F.A Peacock, P.J. Sadler, Medicinal Organometallic Chemistry: Designing Metal Arene Complexes as Anticancer Agents, *Chem. Asian J.* **3** (2008) 1890. <https://doi.org/10.1002/asia.200800149> b) C.S. Allardyce, P.J. Dayson, Metal-based drugs that break the rules, *Dalton Trans.* **45** (2015) 3201. <https://doi.org/10.1039/C5DT03919C>
- [2] a) P.V. Simpson, N.M. Desai, I. Casari, M. Massi, M. Falasca, Metal-based antitumor compounds: beyond cisplatin, *Future Med. Chem.* **11** (2019) 119. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0248>; b) K.M. Mackay, R.A. Mackay, W. Henderson, *Introduction to Modern Inorganic Chemistry*, Taylor & Francis, 2002, p. 366.
- [3] C.C. Konkankit, B.A. Vaughn, Z. Huang, E. Boros, J.J. Wilson, Systematically altering the lipophilicity of rhenium(I) tricarbonyl anticancer agents to tune the rate at which they induce cell death, *Dalton Trans.* **49** (2020) 16062. <https://doi.org/10.1039/D0DT01097A>.
- [4] P.I. da S. Maia, H.H. Nguyen, A. Hagenbach, S. Bergemann, R. Gust, V.M. Deflon, U. Abram, Rhenium mixed-ligand complexes with S,N,S-tridentate thiosemicarbazone / thiosemicarbazide ligands, *Dalton Trans.* **42** (2013) 5111. <https://doi.org/10.1039/C3DT32950J>.
- [5] a) K. Suntharalingam, S. G. Awuah, P. M. Bruno, T. C. Johnstone, F. Wang, W. Lin, Y. R. Zheng, J. E. Page, M. T. Hemann, S. J. Lippard, Necroptosis-Inducing Rhenium(V) Oxo Complexes, *J. Am. Chem. Soc.* **137** (2015) 2967. <https://doi.org/10.1021/ja511978y> b) Sh. Das, P. Joshi, M. Patra, Necrosis-Inducing High-Valent Oxo–Rhenium(V) Complexes with Potent Antitumor Activity: Synthesis, Aqueous Chemistry, Cisplatin Cross-Resistance Profile, and Mechanism of Action, *Inorg. Chem.* **62** (2023) 19720. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.3c03110> c) Sh. P. Vaidya, M. Manikandan, S. Chhatrar, S. Dey, C. Patra, M. Patra, A hydrolytically stable oxo-rhenium(v) antitumor agent for synergistic combination therapy with cisplatin: from synthesis and mechanistic studies to toxicity assessment in zebrafish, *Inorg. Chem. Front.* **10** (2023) 6711 <https://doi.org/10.1039/D3QI01653F>
- [6] a) S.H. van Rijt, A.F.A. Peacock, R.D.L. Johnstone, S. Parsons, P.J. Sadler, Organometallic Osmium(II) Arene Anticancer Complexes Containing Picolinate Derivatives, *Inorg. Chem.*, **48** (2009) 1753. <https://doi.org/10.1021/ic8020222>. b) L.E. Mihajlović-Lalić, J. Poljarević, S. Grgurić-Šipka, Metal complexes with α -picolinic acid frameworks and their

antitumor activity, *Inorg. Chim. Acta*, **527** (2021) 120582. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2021.120582>.

[7] A. Aliabadi, M. Zangeneh, Z. Izadi, M. Badzohre, M. Ghadermazi, D. Marabello, F. Bagheria, A. Farokhif, E. Motieian, S. Abdolmaleki, Green synthesis, X-ray crystal structure, evaluation as in vitro cytotoxic and antibacterial agents of a new Zn(II) complex containing dipicolinic acid, *J. Mol. Struct.* **1247** (2022) 131327. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131327>.

[8] a) S. Abdolmaleki, A. Aslani, A. Aliabadi, S. Khazayel, S. Mojtaba Amininasab, Z. Izadi, M. Ghadermazi, E. Motieian, D. Marabello, V. Hugo, N. Rodrigues, Study on a Ru(III) complex containing picolinate with potent inhibition effect against melanoma cell line, *J. Coord. Chem.* **75** (2022) 147. <https://doi.org/10.1080/00958972.2022.2039916> b) M. Buczkowska, A. Bodtke, U. Lindequist, M. Gdaniec, P. J. Bednarski, Cytotoxic and Antimicrobial Activities of Cu(II), Co(II), Pt(II) and Zn(II) Complexes with *N,O*-Chelating Heterocyclic Carboxylates, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **344** (2011) 605. <https://doi.org/10.1002/ardp.201100101> c) R.A. De Grandis, M.S. de Camargo, M.M. da Silva, E.O. Lopes, E.C. Padilha, F. A. Resende, R.G. Peccinini, F.R. Pavan, A. Desideri, A.A. Batista, E.A. Varanda, Human topoisomerase inhibition and DNA/BSA binding of Ru(II)–SCAR complexes as potential anticancer candidates for oral application, *Biometals* **30** (2017) 321. <https://doi.org/10.1007/s10534-017-0008-z>

[9] a) S. Abdolmaleki, N. Yarmohammadi, H. Adibi, M. Ghadermazi, M. Ashengroph, H. A. Rudbari, G. Bruno, Synthesis, X-ray studies, electrochemical properties, evaluation as in vitro cytotoxic and antibacterial agents of two antimony (III) complexes with dipicolinic acid, *Polyhedron* **159** (2019) 239. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2018.11.063>. b) D. Biswal, N. R. Pramanik, S. Chakrabarti, M. G. B. Drew, K. Acharyad, S. Chandra, Syntheses, crystal structures, DFT calculations, protein interaction and anticancer activities of water-soluble dipicolinic acid-imidazole based oxidovanadium(IV) complexes, *Dalton Trans.* **46** (2017) 16682. <https://doi.org/10.1039/c7dt02903a>.

Г. Објављени радови и саопштења која чине део докторске дисертације

Из резултата ове докторске дисертације проистекла су два научна рада. Оба рада су публикована у врхунским међународним часописима (катеорија М21). Такође, резултати су презентовани и у виду саопштења на научним скуповима од међународног и националног значаја (три саопштења категорије М34 и једно саопштење категорије М64).

М21 - Радови објављени у врхунским међународним часописима:

1. **T. Petrović**, N. Gligorijević, F. Belaj, S. Arandelović, Lj. E. Mihajlović-Lalić, S. Grgurić-Šipka, J. Poljarević, J. *Inorg. Biochem.* (2022), 231, 111807, <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.111807>.

2. **T. Petrović**, N. Gligorijević, V. Medaković, D. Veljković, S. Arandelović, S. Grgurić - Šipka, J. Poljarević, Appl. Organomet. Chem. (2024), e7623. <https://doi.org/10.1002/aoc.7623>.

M34 - Саопштења са међународних скупова штампана у изводу

T. Petrović, N. Gligorijević, F. Belaj, S. Grgurić-Šipka, S. Nikolić, M. Krstić, J. Poljarević, Lj. E. Mihajlović-Lalić, Oxorhenium(V) complexes in the drug combination study, Österreichische Chemietage, September 20 - 22, 2022, Vienna, Austria, Book of abstracts, p. 90.

T. Petrović, N. Gligorijević, F. Belaj, J. Poljarević, Lj. E. Mihajlović-Lalić, S. Arandelović, S. Nikolić, S. Grgurić-Šipka, Oxorhenium(V) complexes with N,O ligands - synthesis and biological studies, 16th ISABC, June 11 - 14, Ioannina, Greece, Book of abstracts, p. 241.

S. Arandelović, N. Gligorijević, G. Rakić, I. Ćirić, **T. Petrović**, J. Poljarević, S. Grgurić-Šipka Comparison of the antiproliferative activity of Platinum, Ruthenium, and Rhenium Complexes with Pyridine Derivatives, EuroBIC-17, August 25 - 29, Münster, Germany, Book of abstracts, p. 34.

M64 - Саопштења са скупова националног значаја штампана у изводу

T. Petrović, N. Gligorijević, F. Belaj, S. Grgurić-Šipka, S. Nikolić, M. Krstić, J. Poljarević, Lj. E. Mihajlović-Lalić, Oxorhenium(V) complexes in the drug combination study, 8th Conference of Young Chemists of Serbia, Belgrade, 29th October 2022, Book of abstracts, p. 81.

Д. Провера оригиналности докторске дисертације

Оригиналност ове докторске дисертације проверена је на начин прописан Правилником о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду (Гласник Универзитета у Београду, бр. 204/22.06.2018.). Помоћу програма *iThenticate*, утврђено је да количина подударарања текста износи 11 %. Овај степен подударности последица је цитата, личних имена/звања, библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података, као и претходно публикованих резултата истраживања кандидаткиње који су проистекли из ове докторске дисертације, што је у складу са чланом 9. овог Правилника.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, Комисија сматра да извештај указује на оригиналност докторске дисертације кандидаткиње Тамаре А. Петровић, те да су у потпуности испоштована

академска правила цитирања и да се прописани поступак за њену одбрану може наставити.

Ђ. Закључак

На основу приказаних резултата, Комисија је закључила да је у поднетој докторској дисертацији под називом „Синтеза, карактеризација и цитотоксична активност комплекса ренијума(V) са N,O-лигандима“ кандидаткиња Тамара А. Петровић, мастер хемичар, успешно одговорила на задате циљеве у оквиру којих је синтетисано и потпуно структурно окарактерисано шест нових неутралних, октаедарских комплекса ренијума(V) са дериватима пиколинске киселине применом инфрацрвене спектроскопије, НМР спектроскопије, масене спектрометрије и елементалне анализе. Такође је рачунским DFT прорачунима претпостављена најстабилнија могућа геометрија комплекса ренијума(V). Анализа дијаграма израчунатих нековалентних интеракција показала је присуство π - π интеракција између ароматичних прстенова синтетисаних комплекса ренијума(V) што је уско повезано са биолошком активношћу коју су ови комплекси испољили. За три комплексна једињења која су добијена у облику монокристала структура је решена применом рендгенске структурне анализе. Након испитивања стабилности комплексних једињења помоћу ^1H НМР спектроскопије у току 72 h, комплекси ренијума(V) подвргнути су даљим биолошким испитивањима у *in vitro* условима.

Испитивање цитотоксичности ових комплексних једињења ренијума(V) помоћу МТТ методе показало је да највећи цитотоксични потенцијал испољавају према хуманој туморској ћелијској линији PANC-1 (ћелије аденокарцинома панкреаса). С обзиром да ћелије PANC-1 ћелијске линије испољавају резистенцију на већину клинички коришћених лекова, тестирање нових супстанци на њима веома корисно. Стога, треба истаћи да је четири од шест комплекса ренијума(V) са дериватима пиколинске киселине испољило цитотоксични ефекат према поменутој ћелијској линији чије су IC_{50} вредности у микроларном опсегу (μM): **K1** - $69,84 \pm 2,3$; **K4** - $92,70 \pm 6,01$; **K5** - $87,41 \pm 3,75$; **K6** - $48,73 \pm 0,31$.

Анализом ефекта комбинованог деловања комплексних једињења и верапамил хидрохлорида утврђено је да комплекс ренијума(V) са 2,6-дипиколинском киселином (**K6**) и верапамил хидрохлорида, има IC_{50} вредност која је упоредива са вредности која се добија комбиновањем цисплатине са верапамил хидрохлоридом.

Такође утврђено је да додаток L-BSO (L-бутионин сулфоксимила) у комбинацији са комплексима ренијума(V) доводи до смањења IC_{50} вредности за дату ћелијску линију. Анализом ћелијског циклуса показано је да новосинтетисани комплекси ренијума(V) изазивају заустављање ћелијског циклуса у S фази, док је морфолошка анализа ћелијске смрти, спроведена коришћењем флуоресцентне

микроскопије, указала да механизам деловања комплекса ренијума(V) значајно одступа од механизма деловања цисплатине.

Резултати постигнути у оквиру ове докторске дисертације објављени су у два научна рада на којима је кандидаткиња први аутор (оба рада у врхунским међународним часописима категорије M21), као и у виду четири саопштења са научних скупова од међународног и националног значаја штампаних у изводу (категорија M34 и категорија M64). Комисија сматра да постигнути резултати поднети у докторској дисертацији кандидаткиње Тамаре А. Петровић представљају значајан допринос у области бионеорганске координационе хемије у циљу примене комплексних једињења прелазних метала као потенцијалних цитотоксичних агенаса.

На основу свега наведеног, а у складу са Законом о високом образовању и Статутом Универзитета у Београду - Хемијског факултета, Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације и са задовољством предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Хемијског факултета да поднету докторску дисертацију Тамаре А. Петровић, мастер хемичара, под насловом „**Синтеза, карактеризација и цитотоксична активност комплекса ренијума(V) са N,O-лигандима**“ прихвати и одобри њену одбрану за стицање академског звања доктора хемијских наука.

У Београду, 24. 03. 2025.

Комисија:

др Сања Гргурић-Шипка
редовни професор Универзитета у Београду - Хемијског факултета

др Милица Миленковић
ванредни професор Универзитета у Београду - Хемијског факултета

др Сандра Аранђеловић
научни саветник Института за онкологију и радиологију Србије