

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРЕДЛОЖИО		12.12.19	
Средств	Број	Прилог	Вредност
05	16242/3-3		

### 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-910/24 од 13.11.2019. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Ксеније Којичић, под називом:

#### "Карактеризација биљних врста представника рода *Syclamen* са подручја Србије – хемијска и фармаколошка анализа"

Чланови Комисије су:

1. проф. др Марија Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија; председник;
2. проф. др Весна Станков-Јовановић, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Аналитичка хемија, члан;
3. др сци. Марија Марковић, научни сарадник Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Ботаника, члан;
4. проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан;
5. проф. др Марина Томовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска Технологија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу следећи

### 2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

#### 2.1. Кратка биографија кандидата

Маг.фарм. Ксенија Којичић је рођена 22.08.1992. у Крагујевцу. Основну школу „Светозар Марковић“ у Лапову завршила је са одличним успехом. Средњу медицинску школу „Сестре Нинковић“ у Крагујевцу завршила је као носилац Вукове дипломе 2011. г. Уписала је Интегрисане академске студије фармације на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу школске 2011/12. г. Звање магистар фармације је стекла на Интегрисаним академским студијама фармације 2016. г., са средњом оценом 9,38 и оценом

10 на дипломском испиту. Била је учесник студентског конгреса 2015. г. Постдипломске студије је уписала школске 2016/17. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу на смеру Истраживања у фармацији. Тренутно је студент треће године академских докторских студија. Положила је усмени докторантски испит 30.10.2018. г. са оценом 9. Тренутно је запослена у ЗУ Апотека Бену, где је радни однос засновала 2017. године.

## 2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

**Наслов:** "Карактеризација биљних врста представника рода *Cyclamen* са подручја Србије – хемијска и фармаколошка анализа"

**Предмет:** Предмет ове студије је испитивање хемијског састава и поређење фармаколошких ефеката три различита екстракта *Cyclamen hederifolium* и *Cyclamen purpurascens*

**Хипотеза:** На основу досадашњих сазнања и постављених циљева, радне хипотезе студије су следеће:

Екстракти *C. hederifolium* и *C. purpurascens* садрже феноле, флавоноиде и сапонине; показују антиоксидативну активност; показују антимикуробну активност према испитиваним сојевима гљивица и бактерија; смањују вијабилност туморских ћелија. Садржај активних принципа екстракта *C. hederifolium* и *C. purpurascens* зависи од биљне врсте, поларности растварача употребљеног за екстракцију и од вегетационог периода. *In vitro* истраживања су у сагласности са традиционалном антитуморском и антиинфективном употребом поменутих биљних врста.

## 2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је публикувао један рад у целини за штампу у часопису са CC/SCI листе, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

**Kojicic K.** Analysis of potentially inappropriate drug prescribing in hospitalized elderly patients. SJEER 2019; doi: 10.2478/sjeer-2019-0040. **M51**

## 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Број нових дијагностикованих случајева оболелих од малигних болести као и проценат смрти од карцинома је у порасту широм света. Пажња истраживача усмерена је ка традиционалној фитотерапији као извору потенцијалних антитуморских једињења, с обзиром на то да конвенционалну хемијску терапију прате снажни нежељени ефекти који значајно умањују квалитет живота пацијената. Истраживање биљног материјала открива различите биолошке ефекте (антимикуробно, цитотоксично, антиоксидативно деловање), који могу бити адјувантни третман у имуносупресивним, инфективним, метаболичким или туморским обољењима. Процес испитивања биљних екстракта започиње *in vitro* и *in vivo* студијама и може или не мора да се заврши дизајнирањем ефикасног антитуморског

препарата. Овај процес је дуг и тешко је предвидети резултате, али је извођење *in vitro* студија на биљном материјалу први и неопходан корак на овом тежном путу. Он је предуслов који обезбеђује увид у даља истраживања биљног материјала и има суштинску вредност, без обзира на његову лимитирану улогу за формулисање евентуалног антитуморског препарата. Једине две биљне врсте рода *Cyclamen* које расту у Србији, *Cyclamen hederifolium* и *Cyclamen purpurascens* (sin. *Cyclamen europaeum*), припадају породици *Primulaceae*, која обухвата 23 врсте циклама, природно дистрибуиране у централној и јужној Европи, западној Азији и неким деловима Северне Африке. Екстракти луковица се спорадично користе у традиционалној медицини и хомеопатији за неколико различитих индикација. Луковице рода циклама су богате токсичним компонентама које узрокују мучнину, повраћање, дијареју, бол у стомаку, крваву столицу, хемолизу, конвулзије, иритацију коже, појаву пликова, чак и смрт услед гушења. Сматрају се отровним и непогодним за људску употребу. *C. hederifolium* као ендемска врста се користи у народној медицини различитих делова Србије у лечењу тумора, реуматизма, менструалних проблема, мигрене, кожних обољења, као пургатив. Постоје подаци да се свеже луковице ове биљке користе у италијанској традиционалној медицини у лечењу хемороида и промрзлина. *C. purpurascens* је врло оскудно окарактерисана у литератури, која наводи само да се користи за различита обољења, без дефинисања којих. У савременим базама за претраживање једина терапеутска индикација је акутни синуситис.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

Главни циљ ове студије је испитивање хемијског састава и поређење фармаколошких ефеката три различита екстракта *Cyclamen hederifolium* и *Cyclamen purpurascens*. Употребљени растварачи за добијање екстраката ће бити вода, 70% етанол и ацетон. Водени, етанолни и ацетонски екстракти ће бити припремљени од биљног материјала који потиче из два различита вегетациона периода тј. из пролећа и јесени. Сходно основном циљу, постављени су конкретни задаци:

1. Извршити хемијску карактеризацију екстраката цикламе одређивањем укупног садржаја фенола, флавоноида и сапонина
2. Испитати *in vitro* антиоксидативну активност екстраката различитим методама
3. Испитати антимикробну активност екстраката
4. Испитати цитотоксичну активност екстраката на туморским ћелијским линијама

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Претходна истраживања показала су да је за читав низ различитих биолошких активности *Cyclamen spp.* одговоран јединствен садржај секундарних метаболита, који настају као резултат одбрамбеног механизма биљке. Подаци из *in vitro* студија потврђују цитотоксичну, антиоксидативну, антиинфламаторну и антимикробну активност

различитих представника рода *Cyclamen*. Хемијском анализом нису потпуно дефинисане све класе једињења које доприносе антиоксидативним и антимулагеним ефектима. Највећи број различитих биолошких ефеката представника рода *Cyclamen* су доведени у везу са садржајем фенола и тритерпенских сапонозида. Процеси као што су апоптоза, цитотоксични и хемолитички ефекти услед промене пермеабилности ћелијске мембране и интрацелуларних сигналних путева, а индуковани деловањем екстраката *C. hederifolium* су доведени у везу са присуством сапонина (цикламин, деглукоцикламин, цикламинорин, хедерифолиозиди А-Е и ардисикренозид Д). Изоловани су неки сапонини из *C. purpurascens* - изоцикламин и десглукоцикламин I.

## 2.7. Методе истраживања

**Врста судије:** Студија је дизајнирана као експериментална *in vitro* студија на материјалу различитог порекла:

- материјал за испитивање цитотоксичности: користиће се туморске ћелијске линије различитог порекла (у зависности од лабораторијских услова).

- за испитивање антибактеријског дејства ће се користити следећи сојеви:

СОЈЕВИ	АТСС <sup>®</sup>
<b>Gram (-)</b>	
<i>S. enteritidis</i>	13076
<i>E. coli</i>	25922
<i>P. aeruginosa</i>	9027
<i>P. mirabilis</i>	12453
<i>K. pneumoniae</i>	10031
<i>E. aerogenes</i>	13048
<b>Gram (+)</b>	
<i>B. cereus</i>	11778
<i>S. aureus</i>	25923
<i>E. faecalis</i>	19433
<b>Гљивица</b>	
<i>C. albicans</i>	14053

## Варијабле истраживања

Независну варијаблу студије (узрок) представљаће три различита типа екстраката направљена помоћу три растварача различите поларности (вода, 70% етанол и ацетон). Као полазни биљни материјал користиће се подземни органи (луковице) биљних врста *Cyclamen hederifolium* и *Cyclamen purpurascens*, а зависне варијабле (исход), представљаће вредности мерених параметара.

### **Биљни материјал и испитивани екстракти**

Биљни материјал представљаће луковице *Cyclamen hederifolium* и *Cyclamen purpurascens*. Обе врсте ће бити сакупљене са станишта у Србији. Луковице цикламе ће бити очишћене од земље и осталих делова биљке. Осушен и уситњен биљни материјал екстраховаће се мацерацијом помоћу воде, 70% етанола и ацетона. Суви екстракт ће бити добијен употребом вакуум упаривача и лиофилизатора.

### **Методe истраживања**

#### **Садржај укупних фенола испитаће се методом по Folin-Ciocalteu**

Укупни садржај фенола (TPC) ће бити изражен као  $\mu\text{g}$  еквивалената галне киселине (GAE) по  $\text{mg}$  суве масе ( $\mu\text{g}$  GAE /  $\text{mg}$  сувог екстракта). Одредиће се Folin-Ciocalteu реагенсом, према Singleton и Orthofer-у. Метода се заснива на реакцији оксидације/ редуције. 0,02 ml екстракта ће се помешати са 0,5 ml Folin-Ciocalteu реагенса, 5,03 ml дестиловане воде и 2 ml натријум карбоната (20%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ). Смеша ће се оставити да стоји у мраку 30 мин. Апсорбанција ће се мерити на 750 nm. Као стандард користиће се гална киселина (0,5  $\text{mg}$  / ml). Тест ће се извести у трипликату.

#### **Садржај укупних флавоноида испитаће се спектофотометријски са $\text{AlCl}_3$**

Укупни садржај флавоноида (TFC) одредиће се колориметријском методом базираном на формирању комплекса између флавоноида и алуминијум хлорида, коју су описали Baba и Malik. 0,05 ml екстракта ће се измешати са 0,15 ml 5%  $\text{NaNO}_2$ . После 5 мин инкубације, додаће се 0,75 ml 2%  $\text{AlCl}_3$ . Након 5 мин додаће се 1 ml  $\text{NaOH}$  и 2,05 ml дестиловане воде. Смеша ће бити остављена да одстоји 15 мин. Апсорбанција ће се мерити на 520 nm. Рутин ће се користити као стандард. Укупни садржај флавоноида ће се израчунати из калибрационе криве, а резултати ће бити изражени као  $\mu\text{g}$  еквивалента рутина по  $\text{mg}$  суве масе ( $\mu\text{g}$  RE /  $\text{mg}$  сувог екстракта). Тест ће се извести у трипликату.

#### **Испитивање укупног садржаја сапонина**

Стандардни раствор сапонина ће се припремити растварањем 10  $\text{mg}$  диосгенина у 16 ml метанола и 4 ml дестиловане воде. У сваку епрувету додаће се 10  $\mu\text{L}$  узорка (20  $\text{mg}/\text{mL}$ ), 240  $\mu\text{L}$  DMSO и 250  $\mu\text{L}$  ванилин реагенса (8%). На крају ће се пажљиво, низ зид епрувете додати и 2,5 ml сумпорне киселине (72% v/v). Овако припремљен раствор ће се добро измешати и оставити на 10 минута у воденом купатилу (60 °C). Након инкубације и хлађења, апсорбанција ће се мерити на 544 nm. Резултати ће се изразити као  $\text{mg}$  диосгенин еквивалената/  $\text{g}$  сувог екстракта. Тест ће се извести у трипликату.

Антиоксидативно дејство екстраката испитаће се методама (DPPH, ABTS, TRP, CUPRAC FRAP):

**а) DPPH - 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical scavenging assay**

Потенцијална антиоксидативна активност екстраката ће се проценити спектрофотометријским DPPH тестом. Метода се заснива на редукцији DPPH радикала прихватањем Н-атома или електрона из антиоксидантних молекула. Када DPPH радикалом реагује са антиоксидансом, редукује се у стабилан хидразин и мења боју из љубичасте у жуту.

Поступак се састоји у томе да се измеша 1,5 ml метанолног раствора DPPH радикала (концентрација 90  $\mu\text{mol} / \text{l}$ ), 0,002 ml екстракта и 2,5 ml метанола. Епрувета са смешом ће бити остављена да одстоје на собној температури 60 мин, на тамном месту. Апсорбанца ће се мерити на 515 nm, насупрот слепој проби (метанол). Сви тестови ће се извести у трипликату и резултати ће се добити из калибрационе криве. Trolox у концентрацији 0,025 mg / ml ће се користити као стандард. Резултати ће бити изражени као  $\mu\text{g}$  Trolox еквивалената (TE) по mg тежине сувог екстракта ( $\mu\text{g TE} / \text{mg}$  сувог екстракта).

**б) ABTS - 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) radical "scavenging" activity assay**

Радни раствор се припрема мешањем једнаких количина раствора ABTS (7 mM) и калијум персулфата (2,4 mM). Реакцијом ова два раствора ствара се плаво/зелени ABTS радикал. Након 12-16 часова инкубације овако добијеног раствора на собној температури у мраку, додаће се 240 ml метанола. Апсорбанција се мери на 734 nm. 0,002 ml испитиваног екстракта ће се измешати са 1,8 ml претходно припремљеног раствора ABTS, а затим разблажити додатком 2,198 ml метанола. Антиоксиданси из екстракта обезбојавају раствор, пропорционално њиховој концентрацији. Апсорбанција ће се мерити на 734 nm. Trolox ће се користити као стандард, а резултати ће се изразити као  $\mu\text{g}$  Trolox еквивалената по mg сувог екстракта ( $\mu\text{g TE}/\text{mg}$  сувог екстракта). Тест ће се извести у трипликату.

**в) TRP - Total reducing power assay**

0,01 ml екстракта ће се помешати са 1 ml 1% раствора  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , 1 ml фосфатног пуфера (pH 6,6) и 1,69 ml дестиловане воде. Смеша ће бити остављена да одстоји на 50 °C током 30 минута. Након истека времена инкубације, додаће се 1 ml 10% раствора  $\text{CCl}_3\text{COOH}$  и 0,6 ml  $\text{FeCl}_3$ . Апсорбанција ће се мерити на 700 nm. Аскорбинска киселина ће се користити као стандард. Експерименти ће се извести као три независна мерења. Резултати ће бити изражени као  $\mu\text{g}$  еквивалента аскорбинске киселине по mg сувог екстракта ( $\mu\text{g AAE} / \text{mg}$  сувог екстракта). Већа апсорбанција указује на већу редукујућу снагу (19).

**г) FRAP - Ferric-reducing antioxidant power assay**

Антиоксидативна активност екстраката ће такође бити одређена тестом заснованим на редукцији комплекса  $\text{Fe}^{3+}$  - TPTZ (трипиридилтриазин) до интензивног плавог  $\text{Fe}^{2+}$ -TPTZ

облика при киселом рН (19). FRAP реагенс ће се припремити мешањем 200 ml CH<sub>3</sub>COONa x 3H<sub>2</sub>O, 20 ml TPTZ и 20 ml FeCl<sub>3</sub> у односу 10:1:1. 0,01 ml екстракта ће се помешати са 1 ml припремљеног FRAP реагенса и 2,99 ml дестиловане воде. Смеша ће бити остављена да стоји 5 минута на 37 °C. Апсорбанција ће се мерити на 595 nm. Експерименти ће се извести као три независна мерења. Резултати ће се изразити као µg Fe/ mg сувог екстракта.

#### д) CUPRAC - Cupric reducing antioxidant capacity assay

Метода се заснива на редукцији (Cu(II)–Nc) антиоксидансима из екстракта до облика (Cu(I)–Nc) (20). Метода је применљива на широк спектар хидрофилних и липофилних антиоксидантних молекула, као што су полифенолне киселине, флавоноиди, каротеноиди, антоцијанини, синтетички антиоксиданти и витамин Ц и Е. Експеримент ће се извести мешањем 0,01 ml екстракта, 1 ml неокупроина, 1 ml фосфатног пуфера (рН 7,0) и 1 ml бакар (II) хлорида. У смешу ће се додати 1,09 ml етанола. Смеша ће бити остављена да стоји 30 мин на собној температури. Апсорбанција ће се мерити на 700 nm и Trolox (410 µg / ml) ће се користити као стандард. Експерименти ће се извести као три независна мерења. Резултати ће се изразити као µg еквивалента Trolox по mg суве тежине (µg TE / mg сувог екстракта).

#### Одређивање антимикробне активности

Антимикробна активност биће испитана микродилуционом методом (21). Одредиће се минимална инхибиторна и минимална микробицидна концентрација (mg/ml). Минимална инхибиторна концентрација је најнижа концентрација испитиваних екстраката при којој није дошло до промене боје ресазурина (индикатора ћелијског раста) из плаве у ружичасту боју. Минимална микробицидна концентрација ће се утврдити пресејавањем 10 µl узорка из бунара у којима није уочен раст микроорганизама, на плочаст агар. Концентрација на којој после периода инкубације није уочен раст биће дефинисана као минимална микробицидна концентрација.

#### Испитивање антитуморске активности *in vitro*

Потенцијална антитуморска активност испитиваних екстраката утврдиће се МТТ колориметријском методом (3-(4,5-dimethylthiazolyl-2)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) (21,22). Туморске ћелије ће бити засејане у микротитар плоче са 96 бунара. Плоче ће се затим инкубирати на 37 °C и 5% CO<sub>2</sub> током 24 сата како би се залепиле за подлогу. Након 24 сата, када су ћелије причвршћене на дно плоче, супернатант ће се одлити и заменити са 100 µl раствора екстракта, који се серијски разређује два пута у медијуму до концентрација у распону од 2000 µg / ml, 1000 µg / ml, 500 µg / ml, 250 µg / ml, 125 µg / ml, 62,5 µg / ml, 31,25 µg / ml и 15,625 µg / ml. Сваки екстракт ће бити тестиран у трипликату, а цисплатина ће се користити као позитивна контрола. Плоче ће се инкубирати на 37 °C у 5% CO<sub>2</sub> током 24, 48 и 72 сата. Након периода инкубације, супернатант ће се уклонити и 100 µl раствора МТТ (5 mg / ml у PBS) у DMEM-у (Dulbecco's modified Eagle's medium) (10 µl МТТ и 90 µl,

по бунару) ће се додати у сваки бунар. У овој реакцији настају љубичасти кристали формазана услед редукције жутог МТТ митохондријалном дехидрогеназом живих ћелија. После 4 сата инкубације под горе поменутих условима, медијум са МТТ ће бити уклоњен. Затим ће се додати DMSO (150  $\mu$ l) са глицинским пуфером (20  $\mu$ l) у сваки бунар како би се растворили кристали формазана. Апсорбанција се мери на 595 nm коришћењем *Zenyth 3100 Multimode detector*. За сваки од испитиваних екстраката ће бити процењивана цитотоксичност у три одвојена експеримента.

### Снага студије и величина узорка

Величина узорка је израчуната на основу вредности средње инхибиторне концентрације ( $IC_{50}$ ) испитиваних екстраката које су добијене у прелиминарним експериментима. Укупна величина узорка је израчуната узимајући алфа грешку од 0,05 и снагу студије од 0,8 за *Studentov t* тест (два независна узорка) поредећи групе између себе (у оба смера), према статистичком програму G\*Power 3. На основу очекиване разлике у испитиваном параметру између група утврђен је број понављања МТТ теста и он износи 3 за сваку од група.

### Статистичка обрада података

Сви експерименти ће се изводити у трипликату, а резултати ће се изражавати као средње вредности мерења. За обраду података користиће се Microsoft Office Excel 2007

## 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Планираним истраживањем ће се евалуирати антиоксидативно, антимикуробно и антитуморско дејство екстраката *C. hederifolium* и *C. purpurascens*.

Очекивани резултати су следећи:

Испитивани екстракти садрже феноле, флавоноиде и сапонине, а садржај зависи од биљне врсте, растварача употребљеног за екстракцију и времена прикупљања биљног материјала.

Испитивани екстракти имају антиоксидативно дејство

Антиоксидативно дејство водених, етанолних и ацетонских екстраката луковица *C. hederifolium* и *C. purpurascens* је у функцији поларности растварача и вегетационог периода биљног материјала,

Испитивани екстракти имају антитуморско дејство

Антитуморско дејство водених, етанолних и ацетонских екстраката луковица *C. hederifolium* и *C. purpurascens* је у функцији поларности растварача и вегетационог периода биљног материјала,

Испитивани екстракти имају антимикуробно дејство



Антимикробно дејство водених, етанолних и ацетонских екстраката луковица *C. hederifolium* и *C. purpurascens* је у функцији поларности растварача и вегетационог периода биљног материјала.

## 2.9. Оквирни садржај дисертације

Једине две биљне врсте рода *Cyclamen* које расту у Србији, *Cyclamen hederifolium* и *Cyclamen purpurascens* (sin. *Cyclamen europaeum*), припадају породици *Primulaceae*, која обухвата 23 врсте циклама, природно дистрибуиране у централној и јужној Европи, западној Азији и неким деловима Северне Африке. *C. hederifolium* се спорадично користи у народној медицини различитих делова Србије у лечењу тумора, реуматизма, менструалних проблема, мигрене, кожних обољења, као пургатив. Луковице биљке су богате токсичним компонентама, због чега се сматрају отровним и непогодним за људску употребу. *C. purpurascens* је врло оскудно окарактерисан у литератури, која наводи само да се користи за различита обољења, без дефинисања којих. У савременим базама за претраживање једина терапеутска индикација је акутни синуситис. Обе ове биљке се у народу називају дивља циклама, расту на сличним стаништима у Србији и претпоставка овог рада је да имају сличан састав и деловање.

Циљ овог истраживања је хемијска и фармаколошка карактеризација и компарација обе биљне врсте. Испитиваће се антиоксидативно, антимикробно и цитотоксично дејство водених, етанолних и ацетонских екстракта луковица *C. hederifolium* и *C. purpurascens*, из два различита вегетациона периода (јесен и пролеће).

Студија је дизајнирана као експериментална *in vitro* студија на материјалу различитог порекла. Садржај укупних фенола ће се испитати методом по Folin-Ciocalteu-у, а укупан садржај флавоноида спектофотометријски са  $AlCl_3$ . Антиоксидантно дејство екстраката ће се испитати различитим методама: DPPH, FRAP, ABTS, TRP и CUPRAC. Антимикробно дејство ће бити испитано микродилуционом методом. Цитотоксично дејство екстраката испитаће се МТТ тестом.

На основу литературних података очекивани хемијски састав испитиваних врста су феноли, флавоноиди и сапонини, чији садржај зависи од различитих фактора: биљне врсте, растварача за екстракцију и вегетационог периода биљног материјала.

Очекивана су антиоксидативна, антимикробна и антитуморска активност. Добијени резултати за ове биљне врсте са локалних станишта су значајан допринос карактеризацији представника рода *Cyclamen* који расту у Србији и омогућиће боље разумевање биолошких ефекта тј. оправданости терапијске употребе дивље цикламе у традиционалној фитотерапији. Резултати овог истраживања ће проширити и допунити информације о *C. hederifolium* и *C. purpurascens* врстама из различитих делова света и тако допринети свеукупном сазнању о овом роду.

### 3. Предлог ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже проф. др Снежану Цупару, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска технологија. Проф. др Снежана Цупара испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9.

#### 3.1. Компетентност ментора

Релевантне референце које су из области теме докторске дисертације:

1. Kojičić K, Arsenijević A, Marković M, Stankov Jovanović M, Simić Z], Tadić V and **Cupara S**. Hemijska i farmakološka karakterizacija vodenog i etanolnog ekstrakta lukovica *Cyclamen hederifolium* ait. (Primulaceae). *Vojnosanitetski pregled* 2019; doi: 10.2298/VSP190703096K
2. Pinto D, Franco SD, Silva AM, **Cupara S**, Koskovac M, Kojicic K, Soares S, Rodrigues F, Sut S, Dall'Aqua S, Oliveira B. Chemical characterization and bioactive properties of a coffee-like beverage prepared from *Quercus cerris* kernels. *Food Funct.* 2019;10:2050-60.
3. Tomovic D, Bukonjic A, Jevtic V, Ratkovic Z, Bogojeski J, Djekovic A, Radojevic I, Comic Lj, Novakovic S, Bogdanovic G, Trifunovic S, Radic G, **Cupara S**. DNA binding, antibacterial and antifungal activities of copper(II) complexes with some S-alkenyl derivatives of thiosalicylic acid. *Transit Metal Chem.* 2018;43(2): 37-148.
4. Radovanovic A, Stojceska V, Plunkett A, Jankovic S, Milovanovic D, **Cupara S**. The use of dry Jerusalem artichoke as a functional nutrient in developing extruded food with low glycaemic index. *Food Chem.* 2015;177:81- 8.
5. Radovanovic AM, Milovanovic OZ, Kipic MZ, Ninkovic MB, and **Cupara SM**. Characterization of bread enriched with Jerusalem artichoke powder content. *J Food Nutr Res.* 2014;2(12):895-8.
6. Radovanovic AM, **Cupara SM**, Popovic SLj, Tomovic MT, Slavkovska VN and Jankovic SM. Cytotoxic effect of *Potentilla reptans* L. rhizome and aerial part extracts. *Acta Pol Pharm* 2013; 70(5): 851 – 4.

### 4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Истраживања у фармацији.

## 5. Научна област чланова комисије

1. проф. др Марија Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија; председник;
2. проф. др Весна Станков-Јовановић, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Аналитичка хемија, члан;
3. др сци. Марија Марковић, научни сарадник Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Ботаника, члан;
4. проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан;
5. проф. др Марина Томовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска Технологија, члан.

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада, кандидат маг.фарм. Ксенија Којичић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата, Ксеније Којичић под називом "Карактеризација биљних врста представника рода *Susclaten* са подручја Србије – хемијска и фармаколошка анализа" и одобри њену израду.

**ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:**

**проф. др Марија Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија; председник;

*Марија Миловановић*

---

**проф. др Весна Станков-Јовановић**, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Аналитичка хемија, члан;

*Весна Станков-Јовановић*

---

**др сци. Марија Марковић**, научни сарадник Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Ботаника, члан;

*Марија Марковић*

---

**проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан;

*Драган Миловановић*

---

**проф. др Марина Томовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска Технологија, члан.

*Марина Томовић*

---

У Крагујевцу, 29. 11. 2019.