

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

ПРЕМИЈА		25. 07. 2023	
Оргјед.		Иницијал	ФАКУЛТЕТ
05	7507		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 14.06.2023. године у Крагујевцу, одлуком бр. IV-03-423/29 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Карактеризација биљних врста представника рода *Syclamen* са подручја Србије – хемијска и фармаколошка анализа“ кандидата Ксеније Обрадовић, у следећем саставу:

- 1) др Ана Барјактаревић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска технологија, председник
- 2) др Данијела Пецарски, научни сарадник Технолошко-металуршког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Биотехнологија - Фармацеутска технологија, члан
- 3) др Марија Марковић, виши научни сарадник Института за шумарство у Београду за ужу научну област Биологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Ксеније Обрадовић и подноси Наставно - научном већу следећи извештај.

## 2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

### 2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Ксеније Обрадовић под називом „Карактеризација биљних врста представника рода *Cyclamen* са подручја Србије – хемијска и фармаколошка анализа“ урађена је под менторством проф. др Снежане Цупаре, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Фармацеутска технологија.

У уводном делу дисертације, кандидаткиња је на свеобухватан, јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложила актуелна сазнања о таксономији, распрострањености, етимологији, ботаничким карактеристикама, употреби, хемијском саставу и фармаколошкој активности врста *Cyclamen hederifolium* и *Cyclamen purpurascens*. Наведена докторска дисертација представља оригиналну научну студију чији је предмет хемијска и фармаколошка карактеризација дванаест различитих екстраката луковица *Cyclamen hederifolium* и *Cyclamen purpurascens*, самониклих биљних врста рода *Cyclamen* које расту у Србији.

Циљеви и хипотезе су јасно дефинисани и изложени, и у складу су са одобреном пријавом тезе. Избор биљног материјала (*Cyclamen hederifolium* и *Cyclamen purpurascens*) заснован је на широкој традиционалној употреби различитих врста рода *Cyclamen* и потенцијалној употреби у савременој медицини. Како ове две врсте расту у Републици Србији и користе се у традиционалној медицини у лечењу карцинома, циљ ове докторске дисертације био је хемијска и фармаколошка карактеризација екстраката луковица испитиваних врста.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударaju се са одобреном пријавом тезе. Наведена докторска дисертација представља оригиналну научну студију. За добијање екстраката употребљена су три различита растварача - вода, 70% етанол и ацетон. Водени, етанолни и ацетонски екстракти су припремљени од биљног материјала (луковица) сакупљеног у два различита вегетациона периода (пролеће и јесен). Хемијска карактеризација односила се на одређивање садржаја укупних фенола, флавоноида и сапонина, а фармаколошка карактеризација на испитивање антиоксидационе, антимикуробне и антитуморске активности свих испитиваних екстраката. Садржај укупних фенола одређен је методом по *Folin-Ciocalteu*-у, а садржај укупних флавоноида колориметријском методом базираном на формирању комплекса између флавоноида и алуминијум хлорида. Садржај укупних сапонина испитан је тестом ванилин-сумпорне киселине. Антиоксидациона активност екстраката је процењена помоћу пет различитих *in vitro* тестова (DPPH, ABTS, TRP, FRAP и CUPRAC). Антимикуробна активност екстраката је испитана на Грам-позитивним и Грам-негативним бактеријама и једној гљивици применом микродилуционе методе. Антитуморска активност свих екстраката испитана је МТТ тестом на хуманим ћелијама карцинома грлића материце (HeLa), хуманим ћелијама карцинома колоне (HCT-116) и хуманим ћелијама карцинома плућа (A549).

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 12), графиконима (укупно 26) и сликама (укупно 4). Приказ резултата је прегледан и разумљив. Водени, етанолни и ацетонски екстракти луковица *Cyclamen hederifolium* и *Cyclamen purpurascens* садрже феноле, флавоноиде и сапонине, а концентрације наведених једињења зависе од врсте растварача употребљеног за

екстракцију, биљне врсте и вегетацијског периода у коме је биљни материјал прикупљен. Сви испитивани екстракти луковица *C. hederifolium* и *C. purpurascens* испољавају антиоксидационо дејство. Утврђена је корелација садржаја укупних фенола и флавоноида и индекса антиоксидационог потенцијала. Сви испитивани екстракти су испољили антимикробну активност према испитиваним сојевима, при чему је интензитет активности варирао у зависности од врсте микроорганизма, типа екстракта и вегетационог периода. Испитивани екстракти показали су антитуморско дејство ка свим туморским ћелијским линијама. Степен инхибиције вијабилности ћелија разликовао се у односу на тип екстракта и ћелијску линију.

У поглављу Дискусија детаљно су анализирани и објашњени резултати истраживања уз поређење са доступним и релевантним литературним подацима.

## 2.2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Различите врсте рода *Cyclamen* су широко испитиване, у смислу хемијског састава и биолошке активности. Данас је познато њихово антиинфламаторно, антиноцицептивно, антимикробно, спермицидно, антипаразитарно, антиоксидационо и антитуморско дејство. *Cyclamen hederifolium* Ait. и *Cyclamen purpurascens* Mill. расту на територији Републике Србије, а њихова употреба је спорадична у оквиру традиционалне медицине. Испитивањем хемијског састава различитих врста циклама, откривено је присуство различитих биоактивних једињења, носиоца лековитих својстава посматраних врста. Значај ове студије је у допуни постојећих сазнања о хемијском саставу и фармаколошкој активности врста *Cyclamen hederifolium* и *Cyclamen purpurascens*. За врсте које расту у Србији постоји мали број доступних података. С' обзиром да су доступни подаци оскудни, један од циљева је била хемијска карактеризација испитиваних екстраката у смислу садржаја укупних фенола, флавоноида и сапонина. Како на садржај активних принципа утичу поларност растварача употребљеног за екстракцију и вегетациони период у коме се биљка налази у тренутку прикупљања, анализирани су водени, етанолни и ацетонски екстракти луковица испитиваних врста, прикупљаних у пролеће и јесен. Досадашња истраживања су показала да су екстракти луковица ове две врсте циклама богати сапонинима, за које се сматра да су одговорни за већину биолошких активности ових биљних врста. У овом истраживању је поред сапонина испитан и садржај фенола и флавоноида, као једињења која могу бити носиоци различитих фармаколошких активности.

За процену антиоксидационе активности водених, етанолних и ацетонских екстракта луковица *C. hederifolium* и *C. purpurascens* коришћено је пет различитих *in vitro* тестова (DPPH, ABTS, TRP, CUPRAC и FRAP), док је у претходним истраживањима коришћен мањи број. Такође је утврђена и корелација између индекса антиоксидационог потенцијала свих испитиваних екстраката луковица обе биљне врсте и садржаја укупних фенола и флавоноида, што до сада није испитивано.

Антимикробна (антибактеријска и антифунгална) активност екстраката различитих врста рода *Cyclamen* генерално је потврђена у неколико истраживања, али подаци о врстама *C. hederifolium* и *C. purpurascens* које су предмет ове докторске дисертације су оскудни. У овој дисертацији први пут је антимикробна активност посматраних врста испитивана микродилуционом методом, на већем броју сојева микроорганизма (бактерија

и гљивице) за разлику од претходно спроведених истраживања. Такође, испитани су екстракти израђени помоћу растварача различите поларности (водени, етанолни и ацетонски), док истраживања других аутора нису била свеобухватна у том смислу.

Резултати претходно публикованих студија показали су да сапонини и цели екстракти различитих врста циклама испољавају цитотоксични ефекат ка различитим туморским ћелијским линијама. Цитотоксичност врста *C. hederifolium* и *C. purpurascens* је описана у свега пар студија. На основу података доступних у литератури, циљ је био испитати цитотоксично дејство врста циклама које расту у Р. Србији ка ћелијским линијама карцинома против којих се иначе екстракти користе као део традиционалне медицине. Према до сада доступној литератури, ово је први извештај о цитотоксичној активности ендемских врста *C. hederifolium* и *C. purpurascens* са природних станишта Р. Србије. У овој дисертацији се први пут прати вијабилност ћелија након третмана туморских ћелија растућим концентрацијама екстраката, у три различита времена инкубације (24, 48 и 72 сата). Хумане ћелијске линије карцинома грлића материце (HeLa), карцинома колоне (HCT-116) и карцинома плућа (A549) су одабране сходно традиционалној употреби *C. hederifolium* и *C. purpurascens*.

У овој докторској дисертацији се први пут наводи поређење хемијског састава и фармаколошких ефеката водених, етанолних и ацетонских екстраката луковица *C. hederifolium* и *C. purpurascens*, прикупљаних у два вегетациона периода. Хемијски састав и фармаколошки ефекти *C. hederifolium* и *C. purpurascens* допуњују постојећа сазнања. Како су обе врсте недовољно испитане, резултати ове дисертације би могли бити основа за будућа испитивања.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "PubMed" и "CoBSON", уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*Cyclamen hederifolium*“, „*Cyclamen purpurascens*“, „antioxidant activity“, „antimicrobial activity“, „cytotoxic activity“, нису пронађене сличне студије по питању дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Ксеније Обрадовић под називом „**Карактеризација биљних врста представника рода *Cyclamen* са подручја Србије – хемијска и фармаколошка анализа**“ представља резултат оригиналног научног рада.

### 2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

#### А. Лични подаци

Ксенија З. Обрадовић (рођена 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. године. Интегрисане академске студије фармације на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2011/12. године. Током средње школе и студија била је стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије. Дипломирала је 2016. године, са просечном оценом 9,38 (девет и 38/100) и оценом 10 на дипломском испиту. Била је учесник 56. конгреса биомедицинских наука Србије одржаног 2015. године и Првог фармакотерапијског приступа одржаног 2016. године.

Постдипломске студије је уписала школске 2016/17. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу на смеру Истраживања у фармацији. Положила је усмени докторантски испит 30.10.2018. године са оценом 9. Дана 19. фебруара 2020. године на седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, усвојен је Извештај о научној заснованости теме докторске дисертације под називом „Карактеризација биљних врста представника рода *Cyclamen* са подручја Србије – хемијска и фармаколошка анализа“.

Поседује лиценцу Фармацеутске коморе Србије и тренутно је запослена у Крагујевцу, у Апотекарској установи „БЕНУ“ (радни однос засновала 2017. године).

Аутор је више стручних радова у домаћим и страним часописима, као и сажетака на међународним и домаћим научним скуповима.

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

- 1) **Kojicic K**, Arsenijevic A, Markovic M et al. Chemical and pharmacological characterization of aqueous and ethanolic extracts of *Cyclamen hederifolium* Ait. (Primulaceae) tuber. *Vojnosanit Pregl* 2021; 78(5): 532–41. **M23**
- 2) Pinto D, Franco SD, Silva AM, Cupara S, Koskovic 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. **M21**
- 3) Cirovic T, Radovanovic Barjaktarevic A, Ninkovic M, Bauer R, Nikles S, Brankovic S, Markovic M, Jovanovic V, Ilic M, Milovanovic O, **Kojicic K**, Cupara S. Biological activities of *Sanguisorba Minor* L. extracts - in vitro and in vivo evaluations. *Acta Pol Pharm - Drug Res* 2020; 77: 745-58. **M23**

#### **2.5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Сprovedено истраживање је у потпуности усклађено са пријавом теме докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија су идентични са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Ксеније Обрадовић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Теза је написана је на 81 страни и садржи 12 табела, 26 графикана и 4 слике. Поглавље Литература садржи 119 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Ксеније Обрадовић под називом „**Карактеризација биљних врста представника рода *Cyclamen* са подручја Србије – хемијска и фармаколошка анализа**“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## 2.6. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

Водени, етанолни и ацетонски екстракти луковица *C. hederifolium* и *C. purpurascens* сакупљаних у пролеће и јесен садрже феноле, флавоноиде и сапонине. Сви растварачи, коришћени у овом истраживању су показали способност екстракције фенола, флавоноида и сапонина, без обзира у ком вегетацијском периоду је материјал био сакупљен. Садржај укупних фенола, флавоноида и сапонина разликовао се у зависности од растварача употребљеног за екстракцију, биљне врсте и вегетацијског периода у коме је биљни материјал прикупљен.

Сви испитивани екстракти луковица *C. hederifolium* и *C. purpurascens* испољавају антиоксидационо дејство. Постоји корелација између индекса антиоксидационог потенцијала свих испитиваних екстраката луковица обе биљне врсте и садржаја укупних фенола и флавоноида:

- Постоји средње јака корелација између индекса антиоксидационог потенцијала свих испитиваних екстраката луковица *C. hederifolium* прикупљаних у пролеће и њиховог садржаја укупних фенола и флавоноида.
- Постоји јака позитивна корелација између индекса антиоксидационог потенцијала свих испитиваних екстраката луковица *C. hederifolium* прикупљаних у јесен и њиховог садржаја укупних фенола и флавоноида.
- Постоји релативно слаба корелација између индекса антиоксидационог потенцијала испитиваних екстраката луковица *C. purpurascens* прикупљаних у пролеће и њиховог садржаја укупних фенола.
- Постоји јака позитивна корелација између индекса антиоксидационог потенцијала свих испитиваних екстраката луковица *C. purpurascens* прикупљаних у пролеће и њиховог садржаја укупних флавоноида.
- Постоји јака позитивна корелација између индекса антиоксидационог потенцијала свих испитиваних екстраката луковица *C. purpurascens* прикупљаних у јесен и њиховог садржаја укупних фенола и флавоноида.

Сви испитивани екстракти *C. hederifolium* и *C. purpurascens* испољили су антимикумно дејство према испитиваним сојевима бактерија и гљивица. Највећу антимикумну активност екстракти су остварили на сојевима бактерија *P. aeruginosa*, *E. aerogenes*, *S. aureus* и гљивици *C. albicans*. Водени, етанолни и ацетонски екстракти луковица *C. hederifolium* показали су бољу антимикумну активност ка испитиваним сојевима у односу на екстракте луковица *C. purpurascens*. Екстракти *C. hederifolium* и *C. purpurascens* добијени из воденог раствора, као и екстракт *C. hederifolium* добијен из ацетонског раствора имали су најснажније антибактеријско дејство. Екстракти *C. hederifolium* и *C. purpurascens* добијени из воденог раствора имали су најснажније

антифунгално дејство. Екстракти обе испитиване биљне врсте припремљени од биљног материјала прикупљаног у пролеће показују снажнију антимикуробну активност у односу на екстракте припремљене од биљног материјала прикупљаног у јесен.

Сви испитивани екстракти луковица *C. hederifolium* и *C. purpurascens* показују цитотоксичну активност ка свим испитиваним хуманим туморским ћелијским линијама (HeLa, A549, HCT-116). Највећу цитотоксичну активност ка HeLa ћелијама остварили су ацетонски екстракти луковица *C. hederifolium* из оба вегетациона периода и етанолни екстракти луковица *C. purpurascens* из оба вегетациона периода. Највећу цитотоксичну активност ка A549 ћелијама остварили су водени екстракти луковица *C. hederifolium* и ацетонски екстракти луковица *C. purpurascens*, из оба вегетациона периода. Највећу цитотоксичну активност ка HCT-116 ћелијама остварили су ацетонски екстракт луковица *C. hederifolium* прикупљаних у јесен, етанолни екстракт луковица *C. hederifolium* прикупљаних у пролеће и етанолни екстракти луковица *C. purpurascens* из оба вегетациона периода.

## 2.7. Примењивост резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и значајан допринос у допуни постојећих сазнања о хемијском саставу и фармаколошкој активности биљних врста *C. hederifolium* и *C. purpurascens*, што је од значаја имајући у виду примену испитиваних врста у традиционалној медицини.

## 2.8. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи категорије M23:

**Kojic K, Arsenijevic A, Markovic M et al.** Chemical and pharmacological characterization of aqueous and ethanolic extracts of *Cyclamen hederifolium* Ait. (Primulaceae) tuber. *Vojnosanit Pregl* 2021; 78(5): 532–41.

characterization of aqueous and ethanolic extracts of *Cyclamen hederifolium* Ait. (Primulaceae)

## Закључак

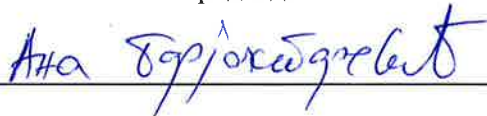
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Ксеније Обрадовић под називом „**Карактеризација биљних врста представника рода *Cyclamen* са подручја Србије – хемијска и фармаколошка анализа**“ сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Ксеније Обрадовић под менторством проф. др Снежане Цупаре, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска технологија, представља оригинални научни допринос испитивању хемијских и фармаколошких ефеката екстраката луковица *Cyclamen hederifolium* и *Cyclamen purpurascens*.

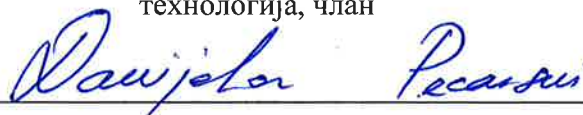
Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Карактеризација биљних врста представника рода *Cyclamen* са подручја Србије – хемијска и фармаколошка анализа**“, кандидата Ксеније Обрадовић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

## Чланови комисије

др Ана Барјактаревић, ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска технологија,  
председник



др Данијела Пецарски, научни сарадник Технолошког-металуршког факултета  
Универзитета у Београду за ужу научну област Биотехнологија - Фармацеутска  
технологија, члан



др Марија Марковић, виши научни сарадник Института за шумарство у Београду  
за ужу научну област Биологија, члан



У Крагујевцу, јул 2023. године