

UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET
11000 BEOGRAD
Ul. Vojvode Stepe 450
01 broj 676/4
11.05.2017. godine

Na osnovu člana 28. Statuta Univerziteta u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta i predloga Komisije za poslediplomske studije – doktorske studije, Nastavno-naučno veće Farmaceutskog fakulteta u Beogradu na sednici održanoj 11. 05. 2017. godine, donelo je

ODLUKU

PRIHVATA SE izveštaj Komisije za ocenu ispunjenosti uslova kandidata **dipl. farmaceuta Suručić Relje** i naučne zasnovanosti teme za izradu doktorske disertacije pod naslovom:

„Hemijska i farmakološka karakterizacija etarskih ulja biljnih vrsta *Seseli gracile* Waldst. & Kit i *Seseli pallasii* Besser (Apiaceae)“

i upućuje Veću naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu na usvajanje, a po dobijenoj pisanoj saglasnosti odobrava izradu doktorske disertacije.

Odluku dostaviti: imenovanom, Univerzitetu, dekanu, prodekanu za poslediplomsku nastavu i kontinuiranu edukaciju, sekretaru, Odseku za nastavu i studentska pitanja, poslovnom sekretaru i arhivi.

**PREDSEDNIK
NASTAVNO-NAUČNOG VEĆA
FARMACEUTSKOG FAKULTETA**

Prof. dr Zorica Vujić

**UNIVERZITET U BEOGRADU – FARMACEUTSKI FAKULTET
NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU FARMACEUTSKOG FAKULTETA
KOMISIJI ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU – DOKTORSKE STUDIJE**

Odlukom Nastavno-naučnog veća Univerzitet u Beogradu - Farmaceutskog fakulteta br. 676/2 od 06.04.2017. godine, donetoj na sednici Veća održanoj 06.04.2017. godine, imenovana je Komisija za ocenu ispunjenosti uslova kandidata dipl. farm. Relje Suručića i naučne zasnovanosti teme doktorske disertacije pod naslovom:

Hemijska karakterizacija i farmakološki skrining etarskih ulja biljnih vrsta *Seseli gracile* Waldst. & Kit i *Seseli pallasii* Besser (Apiaceae)

Komisiju čine:

1. Dr Nada Kovačević, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, mentor
2. Dr Tatjana Kundaković, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, mentor
3. Dr Svjetlana Stoisavljević Šatara, redovni profesor, Univerzitet u Banjoj Luci - Medicinski fakultet
4. Dr Slobodan Milovanović, redovni profesor, Univerzitet u Istočnom Sarajevu - Medicinski fakultet

Na osnovu analize priložene dokumentacije, Komisija podnosi sledeći

I Z V E Š T A J

A. Biografija kandidata

Relja Suručić je rođen 04.07.1979. godine u Banja Luci. Osnovnu školu i gimnaziju završio je u Banja Luci i Beogradu, a studije farmacije na Farmaceutskom fakultetu u Beogradu upisao školske 1998/99. godine. Tokom studija, bio je stipendista Ministarstva prosvjete i kulture Republike Srpske, Fonda „Petar Kočić“ za nadarene studente i Apotekarske Ustanove Banja Luka. Diplomirao je 2004. godine sa ocenom 10 na diplomskom ispitu i prosečnom ocenom tokom studiranja 9,29.

Pripravnički staž u trajanju od 12 meseci obavio je u apoteci, nakon čega je položio stručni ispit i stekao licencu za obavljanje delatnosti magistra farmacije. Od 2009. godine zaposlen je u zvanju asistenta na Katedri za farmakognoziju Medicinskog fakulteta u Banja Luci gde učestvuje u izvođenju praktične nastave i laboratorijskih vježbi, kao i u naučno-istraživačkom radu sa studentima.

B. Objavljeni naučni radovi i saopštenja

Do sada je publikovao 1 rad u istaknutom međunarodnom časopisu (M22) i saopštio 2 rada na međunarodnim naučnim skupovima (štampana su u izvodu). Na skupovima nacionalnog značaja prezentovao je 8 radova (štampani su u izvodu). Takođe, kolega Suručić je autor i jedne publikacije, stručnog karaktera.

Rad objavljen u istaknutom međunarodnom časopisu:

1. Suručić, R., Kundaković, T., Lakušić, B., Drakul, D., Milovanović, S. R. and Kovačević, N. (2016), Variations in chemical composition, vasorelaxant and angiotensin I-converting enzyme inhibitory activities of essential oil from aerial parts of *Seseli pallasii* Besser (Apiaceae) Chem Biodiversity. Accepted Author Manuscript. doi:10.1002/cbdv.201600407 (in press).

Radovi saopšteni na skupovima međunarodnog značaja štampani u izvodu:

1. Vučen, S., Mihajlica, N., Topić, V., Suručić, R. Outcomes assessment of the Bologna process at the Pharmacy department-University of Banja Luka. 70th World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Lisboa, Portugal 08/2010-poster prezentacija.
2. Suručić R., Kovačević N., Lakušić B., Drakul D., Milovanović S. Composition, antispasmodic and vasomodulatory activity of essential oil from the aerial parts of *Seseli varium* Trev. (Apiaceae). The International Congress of Phytopharm, Institute of Pharmacy of Saint-Petersburg, Saint-Petersburg, Russian Federation 07/2014-poster prezentacija.

Radovi saopšteni na skupovima nacionalnog značaja štampani u izvodu:

1. Suručić R., Pavlović-Drobac M., Lakušić B., Kovačević N. Hemijski sastav etarskog ulja korena i nadzemnih delova *Seseli varium* Trev. Second Congress of pharmacists with international participation, 17-20.11.2011., Banjaluka, Zbornik radova, str. 154-155.
2. Suručić R., Simić M., Lakušić B., Kundaković T., Pavlović M., Kovačević N. Antioksidantna aktivnost metanolnih ekstrakata herbe *Epilobium dodonaei* Vill. (Oenotheraceae). XXVIII Savetovanje o lekovitim i aromatičnim biljkama, 08-11.10. 2008., Vršac, Zbornik sažetaka, str. 127-128.
3. Kundaković T., Milenković M., Suručić R., Krivokuća M., Gajić M., Vučen M., Đuza B., Trifunović J. Hemijski sastav, antioksidantna i antimikrobna aktivnost etarskog ulja bosiljka (*Ocimum basilicum* L. familija Lamiaceae). VI Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, 15-19.10.2014, Beograd, Zbornik sažetaka, str. 327-328.
4. Suručić R., Krivokuća M., Drakul D. Antispazmotska i vazomodulatorna aktivnost limonena. VI Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, 15-19.10.2014., Beograd, Zbornik sažetaka, str. 341-342.
5. Suručić R., Kovačević N., Lakušić B., Milenković M., Krivokuća M. Antimikrobna aktivnost etarskog ulja *Seseli varium* Trev. VI Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem, 15-19.10.2014., Beograd, Zbornik sažetaka, str. 342-343.
6. Suručić R., Kovačević N., Lakušić B. Hemijski sastav i biološka aktivnost etarskog ulja izolovanog iz različitih dijelova *Peucedanum longifolium* Waldst. & Kit. 3. Kongres farmaceuta Bosne i Hercegovine sa međunarodnim učešćem 14-17.05.2015., Sarajevo, Zbornik sažetaka, str. 132.
7. Suručić R., Krivokuća M., Kopanja Đ. Ispitivanje sastava i antispazmotske aktivnosti etarskih ulja iz četina i oleorezina *Pseudotsuga menziesii* (Mirb.) Franco. 3. Kongres farmaceuta Bosne i Hercegovine sa međunarodnim učešćem 14-17.05.2015., Sarajevo, Zbornik sažetaka, str. 134.
8. Suručić R., Kovačević N., Lakušić B. Ispitivanje angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE) inhibitorne aktivnosti etarskog ulja izolovanog iz korijena *Seseli pallasii* Besser. 3. Kongres farmaceuta Bosne i Hercegovine sa međunarodnim učešćem 14-17.05.2015., Sarajevo, Zbornik sažetaka, str. 135.

C. Obrazloženje teme doktorske disertacije

1. Naučna oblast

Farmacija, farmakognozija

2. Predmet naučnog istraživanja

U okviru ove doktorske disertacije biće rađeno ispitivanje dve vrste roda *Seseli* L. (Apiaceae). Radi se o vrstama *Seseli gracile* Waldst. & Kit i *Seseli pallasii* Besser (syn. *Seseli varium* Trev.). *S. gracile* je endemična biljna vrsta, ograničenog areala rasprostranjenosti u Srbiji. Do sada nije bila predmet detaljnijih hemijskih ispitivanja. Druga vrsta je šire rasprostranjena u istočnim delovima Srbije. Pored želje da se jedna endemična vrsta uporedi sa drugim vrstama istog roda, ove biljne vrste su izabrane jer postoje podaci o potencijalnoj spazmolitičkoj aktivnosti etarskih ulja biljaka roda *Seseli* i potencijalnim efektima na kardiovaskularni sistem.

Istraživanje će biti organizovano kroz tri dela od kojih će se prvi odnositi na hemijsku analizu sastava etarskog ulja različitih biljnih delova dve ispitivane vrste, u različitim fazama ontogenetskog razvoja.

Drugi deo će se odnositi na ispitivanje farmakološke aktivnosti izolovanih etarskih ulja, sa posebnim osvrtom na ispitivanja koja bi ukazala na određeni potencijal etarskih ulja i njihovih sastojaka u delovanju na kardiovaskularni sistem.

U trećem delu pomoću *in silico* metode molekularog dokinga biće izvršena procena doprinosa pojedinih sastojaka ispitivanih etarskih ulja na inhibitornu aktivnost angotenzin konvertujućeg enzima (ACE).

3. Naučna zasnovanost predložene teme doktorske disertacije

S. gracile i *S. pallasii* predstavljaju dve od deset vrsta roda *Seseli* zastupljenih u flori Srbije. *S. gracile* je endemična vrsta i u Srbiji je rasprostranjena samo na području Đedapske klisure, dok je vrsta *S. pallasii* nešto šire rasprostranjena na području Istočne Srbije. To su obično višegodišnje zeljaste biljke, sa razgranatim podzemnim delovima, uspravne stabljike, izdvojenih listova, i cvetova sakupljenih u terminalne štitove [1].

Različite *Seseli* vrste, poznate pod narodnim nazivom devesilje, korišćene su u tradicionalnoj medicini u Srbiji i na Balkanu, uglavnom, kod blažih digestivnih smetnji [2]. Predstavnici roda *Seseli* su aromatične biljke. Prethodna istraživanja su pokazala da se povoljni farmakološki efekti različitih predstavnika ovog roda, u jednom delu, zasnivaju i na prisutnom etarskom ulju [2-5]. Novija istraživanja su potvrdila različite biološke aktivnosti poput

antioksidantne, antimikrobne, antiinflamatorne i antinociceptivne etarskih ulja izolovanih iz različitih predstavnika roda *Seseli* [6, 7].

I pored velikog interesovanja za predstavnike ovog roda, varijabilnost hemijskog sastava etarskog ulja različitih delova *S. pallasii* i *S. gracile* u odnosu na stanište i fazu biljnog razvića nisu do sada proučavani, a prema dostupnoj literaturi nema podataka za hemijski sastav etarskog ulja endemične vrste *S. gracile*. Prethodna istraživanja hemijskog sastava etarskog ulja izolovanog iz nadzemnih delova raznih *Seseli* vrsta, uključujući i *S. pallasii* pokazala su da pored razlike u glavnim komponentama, dominantnu klasu jedinjenja predstavljaju monoterpeni [3, 7-9]. Etarska ulja bogata monoterpenskim jedinjenjima izolovana iz nekih predstavnika roda *Ferula* pokazala su značajnu spazmolitičku aktivnost [10, 11]. Prema dostupnim literaturnim podacima spazmolitička aktivnost etarskih ulja izolovanih iz predstavnika roda *Seseli* do sada nije ispitivana. Ukoliko bi se pokazalo da etarsko ulje izolovano iz *S. pallasii* i *S. gracile* opušta glatku muskulaturu ileum-a, to bi potencijalno i bilo obrazloženje za primenu ovih biljaka u tradicionalnoj medicini u terapiji digestivnih poremećaja.

Potencijal određenih monoterpenskih jedinjenja (karvakrol, 1,8-cineol, mentol, rotundifolon itd.) za delovanje na kardiovaskularni sistem je već uočen kroz brojna *in vitro* istraživanja, ali nema podataka o delovanju etarskih ulja izolovanih iz različitih vrsta roda *Seseli* u tom smislu [12]. *Seseli sibiricum* (L.) Garcke je jedina vrsta čije je etarsko ulje, dobijeno iz nadzemnih dijelova biljke pokazalo hipotenzivno dejstvo u *in vivo* ogledu na psima [13]. Hemijski sastav *in vivo* ispitivanog etarskog ulja *S. sibiricum* se uklapa u već ustanovljeni profil sa monoterpenskim jedinjenjima kao dominantnom grupom [14]. Mehanizam hipotenzivnog delovanja u ovom istraživanju nije objašnjen. Neki od mogućih mehanizama hipotenzivnog djelovanja biljnih sastojaka su vazorelaksacija i ACE inhibicija [15], što predstavlja poznate farmakoterapijske pristupe u lečenju kardiovaskularnih oboljenja [16, 17]. Do sada je bilo nekoliko izveštaja o vazorelaksantnoj (npr. *Nigella sativa*) i ACE inhibitornoj aktivnosti etarskih ulja drugih biljnih vrsta (npr. *Ajuga pseudoiva*, *Periploca laevigata*), ali aktivnost etarskog ulja nijednog predstavnika roda *Seseli* nije ispitivana [18-20].

S obzirom da su etarska ulja isparljivi lipofilni sekundarni metaboliti biljaka koji predstavljaju smeše velikog broja jedinjenja, procena individualnog doprinosa pojedinih komponenti posmatranom efektu je veliki izazov. Potrebno je izolovati pojedinačne komponente u čistom stanju u odgovarajućoj količini potrebnoj za ponavljanje ogleda, što često nije moguće zbog veoma malog procenta zastupljenosti datih komponenti, ali i malog prinosa etarskog ulja od ograničene količine biljnog materijala.

Metoda molekularnog dokinga, kao *in silico* metoda pruža mogućnosti da se izvrši procena efekta svih pojedinačnih sastojaka etarskog ulja na proučavani farmakološki efekat [21]. Rezultati ovog ispitivanja mogu da ukažu na klase ili konkretna jedinjenja koja su nosioci aktivnosti, te da presudno odrede dalje istraživanje.

4. Ciljevi istraživanja

Ciljevi istraživanja predložene doktorske disertacije su:

- Kvalitativna i kvantitativna analiza etarskog ulja izolovanog iz različitih delova ispitivanih biljnih vrsta i poređenje sa drugim vrstama ovog roda.
- Ispitivanje antioksidantne, antimikrobne, spazmolitičke, vazorelaksantne i ACE inhibitorne aktivnosti izolovanih etarskih ulja.
- Analiza molekularnog dokinga pojedinačnih sastojaka odabranih etarskih ulja na ACE enzimu.

5. Metodologija naučnog istraživanja

Biljni materijal

Različiti biljni organi (rizom, koren, herba i plod) dve izabrane vrste u različitim fazama ontogenetskog razvoja (cvetanje i plodonošenje) biće prikupljeni na odgovarajućim staništima Istočne Srbije i to: Veliki Štrbac za *S. gracile* i dolina reke Pek za *S. pallasii*. Kandidat je predvideo klasične metode sušenja i čuvanja biljnog materijala i usitnjavanja neposredno pred izolaciju etarskog ulja.

Hemijska analiza

Izolovanje etarskih ulja i određivanje njihovog sadržaja iz odgovarajućih biljnih organa vrsta *S. gracile* i *S. pallasii* biće sprovedeno destilacijom vodenom parom u aparaturi po Clevenger-u [22]. Kvalitativna i kvantitativna hemijska analiza komponenata uzoraka etarskih ulja biće sprovedena metodama gasne hromatografije: GC-FID i GC-MS [23]. Predviđene su klasične metode kvantitativne i kvalitativne analize aromatičnih biljaka i etarskog ulja.

Farmakološka ispitivanja

Antioksidantna aktivnost etarskog ulja biće ispitana korišćenjem 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) reagensa. Ovaj kolorimetrijski test se zasniva na neutralizaciji DPPH radikala uz promenu boje reakcione smeše iz ljubičaste u žutu [11].

Antimikrobna aktivnost etarskih ulja biće testirana bujon-mikrodilucionom metodom ("Clinical and Laboratory Standards Institute" 2014) na devet sojeva bakterija, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Micrococcus luteus* (ATCC 9341, 2003 je predloženo da se soj *Micrococcus luteus*, pod oznakom ATCC 9341, reklasifikuje u *Kocuria rhizophila*), *Micrococcus flavus* (ATCC 10240), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Klebsiella pneumoniae* (NCIMB9111), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) i dva soja gljivice *Candida albicans* (ATCC 24433 i ATCC 10259) [24].

Vazorelaksantna aktivnost odabranih etarskih ulja biće ispitana na izolovanim bubrežnim i mezenteričnim arterijama pacova „Wistar“ soja.

Spazmolitička aktivnost odabranih etarskih ulja biće ispitana na izolovanom ileumu pacova „Wistar“ soja.

Kod navedenih *in vitro* testova za ispitivanje vazorelaksantne i spazmolitičke aktivnosti, na odgovarajući način pripremljen izolovan organ, prethodno se prekontrahuje, a zatim se izometrijskim transdjuserom registruju kontrakcije, nakon dodatka rastućih koncentracija uzoraka etarskog ulja, koje se beleže softverski [11, 25].

ACE inhibitorna aktivnost odabranih etarskih ulja biće ispitivana kolorimetrijskom metodom kojom se enzimski detektuje 3-hidroksibuterna kiselina, koja se dobija iz supstrata 3-Hidroksibutiril-Gli-Gli-Gli (3HB-GGG) [26].

Sve predložene analitičke metode su primerene i njihova primena može pružiti informacije dovoljne za sagledavanje osnovnog potencijala antioksidantne, antimikrobne, spazmolitičke, odnosno vazorelaksantne aktivnosti. U zavisnosti od dobijenih rezultata, moguć je i nastavak ispitivanja u smislu preciznije postavljenih testova, odnosno uvođenje novih, ili rad sa pojedinačnim frakcijama ispitivanih etarskih ulja radi dobijanja konkretnijih rezultata i povezivanja delovanja sa konkretnim sastojcima ulja.

U prilogu ovog izveštaja nalazi se i dozvola Etičkog komiteta Univerziteta u Istočnom Sarajevu-Medicinski fakultet u Foči, a koja se odnosi na ispitivanje spazmolitičke i vazorelaksantne aktivnosti etarskih ulja koja su predmet ovog doktorata.

Studija molekularnog dokinga će biti izvedena pomoću AutoDock Vina 1.1.2 programa, a AutoDock Tools 1.5.6 će biti korišćen za pripremu ACE enzima i odgovarajućih komponenata odabranog etarskog ulja, kao liganda [27]. Kristalna struktura kompleksa ACE sa lizinoprilom će biti preuzeta sa iz baze podataka Protein Data Bank (www.pdb.org) sa identifikacionim brojem PDB ID:1O86 [28]. Hemijske strukture sastojaka etarskog ulja (liganda) će biti preuzete iz Pubchem baze podataka. (www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).

6. Literatura

1. Nikolić, V., *Flora SR Srbije*. Flora SR Srbije, ed. M. Josifović. Vol. 5. 1973: Srpska akademija nauka i umetnosti.
2. Milosavljevic, S., V. Tesevic, I. Vuckovic, et al., *Composition and antifungal activity of the essential oil of Seseli annuum wild-growing in Serbia*. Fitoterapia, 2007. **78**(4): p. 319-22.
3. Marčetić, M., D. Božić, M. Milenković, et al., *Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of different parts of Seseli rigidum*. Nat Prod Commun, 2012. **7**(8): p. 1091-4.
4. Gonçalves, M.J., A.C. Tavares, C. Cavaleiro, et al., *Composition, antifungal activity and cytotoxicity of the essential oils of Seseli tortuosum L. and Seseli montanum subsp. peixotoanum (Samp.) M. Láinz from Portugal* Ind Crops Prod., 2012.
5. Ilić, M.D., V.P.S. Jovanović, V.D. Mitić, et al., *Comparison of chemical composition and biological activities of Seseli rigidum fruit essential oils from Serbia*. Open Chem, 2015. **13**(1).
6. Stankov-Jovanovic, V.P., M.D. Ilic, V.D. Mitic, et al., *Secondary metabolites of Seseli rigidum: Chemical composition plus antioxidant, antimicrobial and cholinesterase inhibition activity*. J. Pharm. Biomed. Anal., 2015. **111**: p. 78-90.
7. Stankov Jovanović, V., S. Simonović, M. Ilić, et al., *Chemical Composition, Antimicrobial and Antioxidant Activities of Seseli pallasii Besser. (syn Seseli varium Trev.) Essential Oils* Rec Nat Prod, 2016. **10**(3): p. 277-286.
8. Kovacevic, N.N., M.D. Marcetic, D.V. Lakusic, et al., *Composition of the Essential Oils of Different Parts of Seseli annuum L. (Apiaceae)*. Journal of Essential Oil Bearing Plants, 2016. **19**(3): p. 671-677.
9. Zivkovic, L., A. Cabarkapa, M. Marcetic, et al., *Evaluation of genotoxic and antigenotoxic properties of essential oils of Seseli rigidum Waldst. & Kit. (Apiaceae)*. Archives of Biological Sciences, 2016. **68**(1): p. 135-144.

10. Sadraei, H., G.R. Asghari, V. Hajhashemi, et al., *Spasmolytic activity of essential oil and various extracts of Ferula gummosa Boiss. on ileum contractions*. Phytomedicine, 2001. **8**(5): p. 370-6.
11. Pavlović, I., S. Petrović, M. Radenković, et al., *Composition, antimicrobial, antiradical and spasmolytic activity of Ferula heuffelii Griseb. ex Heuffel (Apiaceae) essential oil*. Food Chem, 2012. **130**(2): p. 310-315.
12. Santos, M.R.V., F.V. Moreira, B.P. Fraga, et al., *Cardiovascular effects of monoterpenes: a review*. Revista Brasileira de Farmacognosia, 2011. **21**(4): p. 764-771.
13. Jamwal, K.S., O.P. Sethi, and I.C. Chopra, *Pharmacodynamical effects of a volatile fraction isolated from Seseli sibiricum (Benth.)*. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 1963. **143**: p. 41-51.
14. Khare, C.P., *Indian Medicinal Plants: An Illustrated Dictionary* 2008: Springer.
15. Al Disi, S.S., M.A. Anwar, and A.H. Eid, *Anti-hypertensive Herbs and their Mechanisms of Action: Part I*. Front Pharmacol, 2015. **6**: p. 323.
16. Mancia, G., R. Fagard, K. Narkiewicz, et al., *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur. Heart J., 2013. **34**(28): p. 2159-219.
17. Muntwyler, J. and F. Follath, *Calcium channel blockers in treatment of hypertension*. Prog. Cardiovasc. Dis., 2001. **44**(3): p. 207-16.
18. Ben Mansour, M., R. Balti, L. Rabaoui, et al., *Chemical composition, angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory, antioxidant and antimicrobial activities of the essential oil from south Tunisian Ajuga pseudoiva Rob. Lamiaceae*. Process Biochem., 2013. **48**(4): p. 723-729.
19. Hajji, M., O. Masmoudi, N. Souissi, et al., *Chemical composition, angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory, antioxidant and antimicrobial activities of the essential oil from Periploca laevigata root barks*. Food Chem, 2010. **121**(3): p. 724-731.
20. Dib, I., M.L. Fauconnier, M. Sindic, et al., *Chemical composition, vasorelaxant, antioxidant and antiplatelet effects of essential oil of Artemisia campestris L. from Oriental Morocco*. BMC Complement Altern Med, 2017. **17**(1): p. 82.
21. Ma, D.-L., D.S.-H. Chan, and C.-H. Leung, *Molecular docking for virtual screening of natural product databases*. Chem. Sci., 2011. **2**(9): p. 1656-1665.
22. Council of, E., C. European Pharmacopoeia, M. European Directorate for the Quality of, et al., *European pharmacopoeia* 2010, Strasbourg: Council Of Europe : European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare.
23. Adams, R.P., *Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography/Quadrupole Mass Spectroscopy* 2001: Allured Pub. Corporation.
24. Surucic, R., T. Kundakovic, B. Lakusic, et al., *Variations in chemical composition, vasorelaxant and angiotensin I-converting enzyme inhibitory activities of essential oil from aerial parts of Seseli pallasii Besser (Apiaceae)*. Chem Biodivers, 2016.
25. de Menezes, I.A., I.J. Moreira, J.W. de Paula, et al., *Cardiovascular effects induced by Cymbopogon winterianus essential oil in rats: involvement of calcium channels and vagal pathway*. J. Pharm. Pharmacol., 2010. **62**(2): p. 215-21.
26. Lam le, H., T. Shimamura, K. Sakaguchi, et al., *Assay of angiotensin I-converting enzyme-inhibiting activity based on the detection of 3-hydroxybutyric acid*. Anal. Biochem., 2007. **364**(2): p. 104-11.
27. Trott, O. and A.J. Olson, *AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading*. J Comput Chem, 2010. **31**(2): p. 455-61.
28. Natesh, R., S.L.U. Schwager, E.D. Sturrock, et al., *Crystal Structure of Human Angiotensin Converting Enzyme in complex with lisinopril*. 2003.

7. Očekivani rezultati

Na osnovu predloženih istraživanja vrsta *S. gracile* i *S. pallasii* očekujemo da hemijska karakterizacija njihovih etarskih ulja upotpuni podatke o kompoziciji isparljivih sekundarnih metabolita vrsta roda *Seseli*, te omogućiti procenu varijabilnosti hemijskog sastava kako u odnosu na fazu razvoja biljaka, tako i sa drugim ranije istraživanim predstavnicima ovog roda.

Rezultati ispitivanja hemijskog sastava etarskih ulja pokazaće stvarni značaj ovih biljnih vrsta kao potencijalnih farmaceutskih sirovina, odnosno na drugi način korisnih sirovina. Takođe dodatno informacije o varijabilnosti hemijskog sastava uslovljenog fazom razvoja omogućiće određivanje optimalnog vremena za sakupljanje biljnog materijala u zavisnosti od potencijalne primene.

Etarska ulja drugih vrsta roda *Seseli* su pokazala značajnu antimikrobnu i antioksidantnu aktivnost, pa se slični rezultati mogu očekivati i za ove dve vrste. Takođe, dobijeni rezultati istraživanja mogu ukazati i na neke klase terpenskih jedinjenja koje su nosioci ovih aktivnosti.

S obzirom na ranije pomenute farmakološke dokaze hipotenzivnog djelovanja vrste *S. sibiricum*, a u skladu sa značajnim rezultatima preliminarnih ispitivanja ACE inhibitorne aktivnosti etarskog ulja nadzemnih delova dve odabrane vrste, može se očekivati da se potvrdi naučna opravdanost za dalje istraživanje pojedinačnih aktivnih principa kao lekovitih sirovina, sa potencijalno korisnim efektima na kardiovaskularni sistem.

D. Zaključak

Na osnovu uvida u priloženu dokumentaciju i dosadašnji rad kandidata, može se zaključiti da je kandidat dipl. farm. Relja Suručić ispunio uslove potrebne da prijavi temu doktorske disertacije.

Sama prijava i prateća dokumentacija, pripremljene su u skladu sa zahtevima propisanim Zakonom i aktima Univerziteta i Fakulteta. Kandidat je pregledom relevantne literature proučio postojeće podatke o predmetu istraživanja i stekao potrebna znanja i veštine o metodama za izolaciju i analizu isparljivih biljnih sekundarnih metabolita. Plan rada i predložene metode su odgovarajuće i u skladu sa postavljenim naučnim ciljevima predložene doktorske disertacije.

Sve predložene analitičke i farmakološke metode su primerene i njihova primena može pružiti informacije dovoljne za sagledavanje osnovnog potencijala antioksidantne, antimikrobne, spazmolitičke, odnosno vazorelaksantne aktivnosti ispitivanih etarskih ulja *S. gracile* i *S. pallasii*. U zavisnosti od dobijenih rezultata, moguć je i nastavak ispitivanja u smislu preciznije postavljenih testova, eventualno uvođenje novih, ili rad sa pojedinačnim frakcijama ispitivanih etarskih ulja radi dobijanja konkretnijih rezultata i povezivanja delovanja sa konkretnim sastojcima ulja.

U prilogu ovog izveštaja nalazi se i dozvola Etičkog komiteta Univerziteta u Istočnom Sarajevu-Medicinski fakultet u Foči, a koja se odnosi na ispitivanje spazmolitičke i vazorelaksantne aktivnosti etarskih ulja koja su predmet ovog doktorata.

Tokom predstavljanja prijave teme doktorske disertacije na sastanku Komisije za posle diplomске studije - doktorske studije, kao i tokom odlučivanja o predlogu teme i sastava komisije na sednici Nastavno-naučnog veća, date su određene primedbe na predloženi naslov. Sugerisano je da obim i vrsta primenjenih farmakoloških ispitivanja prevazilazi pojam farmakološki skrining, naročite u delu ispitivanja vazorelaksantne i spazmolitičke aktivnosti i da naziv treba izmeniti u smislu korišćenja drugog termina. Ukazano je na neke tehničke greške koje su bile prisutne u materijalu i naslovu predstavljenom na sednici Nastavno-naučnog veća

(pravilnog pisanja autora biljnih vrsta, što je zaista bila samo greška u predstavljenom materijalu). Takođe, sugerisane su izmene u naslovu disertacije u smislu korišćenje mogućnosti da se naziv roda, kod navođenja druge biljne vrste, skрати (*S. pallasii*). Ovakvo skraćivanje se može primeniti u slučaju kada se više vrsta jednog roda navode u uzastopnom nizu. Kako su predmet ove doktorske disertacije samo dve vrste, a kako i sam naziv nije previše dug, smatramo da nije neophodno vršiti skraćivanja na ovaj način. Sličan pristup je primenjivan i sa drugim disertacijama na Katedri za farmakognoziju; imena ispitivanih biljaka su u nazivu doktorske disertacije bila pisana u celini zajedno sa navođenjem autora. Svakako da će korišćenje skraćenih imena biljnih vrsti, posle prvog pojavljivanja, biti primenjivano tokom pisanja doktorske disertacije.

Shodno svemu iznetom u prethodnom tekstu, Komisija je saglasna da prijava teme doktorske disertacije pod nazivom **Hemijska karakterizacija i farmakološki skrining etarskih ulja biljnih vrsta *Seseli gracile* Waldst. & Kit i *Seseli pallasii* Besser (Apiaceae)** kandidata dipl. farm. Relji Suručića, ispunjava uslove naučne zasnovanosti.

U skladu sa sugestijama, Komisija predlaže da naziv doktorske disertacije bude izmenjen i da glasi:

Hemijska i farmakološka karakterizacija etarskih ulja biljnih vrsta *Seseli gracile* Waldst. & Kit i *Seseli pallasii* Besser (Apiaceae).

Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću da prihvati ovakav predlog i prosledi ga Veću naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu na dalje postupanje.

Članovi Komisije:

Dr. Nada Kovačević, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet

Dr. Tatjana Kundaković, vanredni profesor
Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet

Dr. Svetlana Stoisavljević Šatara, redovni profesor
Univerzitet u Banjoj Luci-Medicinski fakultet

Dr. Slobodan Milovanović, redovni profesor
Univerzitet u Istočnom Sarajevu-Medicinski fakultet u Foči

Beograd, 3. maj 2017. god.

Факултет Фармацеутски факултет

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

676/4
(Број захтева)

Веће научних области медицинских наука
(Назив већа научне области коме се захтев упућује)

11.05.2017.
(Датум)

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на предлог теме докторске дисертације за кандидата на докторским студијама

Молимо да, сходно члану 47. ст.5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 162/11-пречишћени текст, 167/12 и 172/13), дате сагласност на предлог теме докторске дисертације:

Хемијска и фармаколошка карактеризација етарских уља биљних врста *Seseli gracile* Waldst. & Kit i *Seseli pallasii* Besser (Apiaceae)

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ Медицина-фармација-фармакогнозија

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име , име једног од родитеља и презиме кандидата:
Реља Војин Суручић

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):
Фармацеутски факултет у Београду, Војводе Степе 450, Београд, дипл.фармацеут

3. Година дипломирања: 2004.

4. Година уписа на докторске студије: Поновни упис 2013/14

5. Назив студијског програма докторских студија: Фармацеутске науке, модул: Фармакогнозија

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

Име и презиме ментора: др Нада Ковачевић

Звање: редовни професор

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Omar Eihab, Pavlovic Ivan, Drobac Milica, Radenkovic Mirjana, Brankovic Suzana, Kovacevic Nada. Chemical composition and spasmolytic activity of *Cymbopogon nervatus* (Hochst.) Chiov. (Poaceae) essential oil, *INDUSTRIAL CROPS AND PRODUCTS*, (2016), vol. 91 br. , str. 249-254
2. Kovacevic Nada, Marcetic Mirjana, Lakusic Dmtar, Lakusic Branislava. Composition of the Essential Oils of Different Parts of *Seseli annuum* L. (Apiaceae); *JOURNAL OF ESSENTIAL OIL BEARING PLANTS*, (2016), vol. 19 br. 3, str. 671-677.
3. Zivkovic Lada, Cabarkapa Andrea, Marcetic Mirjana, Kovacevic Nada, Bajic Vladan, Jovicic Snezana, Biljana Spremo-Potparevic. Evaluation of Genotoxic and Antigenotoxic Properties of Essential Oils of *Seseli Rigidum* Waldst. & Kit. (Apiaceae); *ARCHIVES OF BIOLOGICAL SCIENCES*, (2016), vol. 68 br. 1, str. 135-144.
4. Marcetic Mirjana, Bozic Dragana, Milenkovic Marina, Malesevic Nevenka, Radulovic Sinisa, Kovacevic Nada. Antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory activity of young shoots of the smoke tree, *Cotinus coggygria* Scop; *PHYTOTHERAPY RESEARCH*, (2013), vol. 27 br. 11, str. 1658-1663.
5. Pavlovic Dragana, Brankovic Suzana, Kovacevic Nada, Kitic Dusanka, Veljkovic Slavimir. Comparative Study of Spasmolytic Properties, Antioxidant Activity and Phenolic Content of *Arbutus unedo* from Montenegro and Greece; *PHYTOTHERAPY RESEARCH*, (2011), vol. 25 br. 5, str. 749-754.

Име и презиме ментора: др Татјана Кундаковић

Звање: ванредни професор

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Kundaković T., Kolundžić M., Therapeutic properties of mushrooms in managing adverse effects in the metabolic syndrome, *Curr. Top. Med. Chem.*, 13(21), 2734-2744, 2013. (M21)
2. Kundakovic Tatjana D, Stanojkovic Tatjana P, Kolundzija Branka S, Markovic Stevan, Sukilovic Branka, Milenkovic Marina T, Lakusic Branislava S, Cytotoxicity and Antimicrobial Activity of the Essential Oil from *Satureja montana* subsp. *pisidica* (Lamiaceae), *Nat. Prod. Com.*, 9(4), 569-572, 2014. (M23)
3. Marija Krivokuća, Marjan Niketić, Marina Milenković, Nataša Golić, Carla Masia, Maria Maddalena Scaltrito, Francesca Sisto and Tatjana Kundaković, Anti-*Helicobacter pylori* Activity of Four *Alchemilla* Species (Rosaceae), *Nat. Prod. Com.*, 10(8), 1369-1371, 2015. (M23)
4. Kolundžić M, Grozdanić NĐ, Dodevska M, Milenković M, Sisto F, Miani A, Farronato G, Kundaković T. Antibacterial and cytotoxic activities of wild mushroom *Fomes fomentarius* (L.) Fr., Polyporaceae. *Ind. Crop. Prod.*, 79:110-115, 2016. (M21a)
5. Marina D. Kolundžić, Nađa Đ. Grozdanić, Tatjana P. Stanojković, Marina T. Milenković, Miroslav R. Dinić, Nataša E. Golić, Milan Kojić and Tatjana D. Kundaković, Antimicrobial and cytotoxic activities of the sulphur shelf medicinal mushroom, *Laetiporus sulphureus* (Agaricomycetes), from Serbia, *Int. J. Med. Mushrooms*, 18(6), 469-476, 2016. (M23)

У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији техничко-технолошких, природно-математичких и медицинских наука ментор треба да има најмање три рада са SCI, SSCI, AHCI или SCIE листе, као и Math-Net.Ru листе.

У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији природних наука ментор треба да има најмање три рада са SCI, SSCI, AHCI или SCIE листе, као и Math-Net.Ru листе.

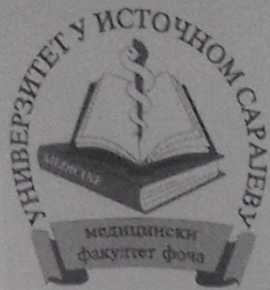
Обавештавамо вас да је Наставно-научно веће

(назив надлежног тела факултета).

на седници одржаној 11.05.2017 размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

- Прилог**
- 1. Предлог теме докторске дисертације са образложењем.**
 - 2. Акт надлежног тела факултета о подобности теме за израду докторске дисертације.**
 - 3. Електронска верзија.**



УНИВЕРЗИТЕТ У ИСТОЧНОМ САРАЈЕВУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ ФОЧА

Студентска 5, 73300 Фоча, Република Српска, БиХ

тел:+38758210420, факс:+38758210007, e-mail: office-mf@ues.rs.ba,

http: www.mf-foca.edu.ba

UNIVERSITY OF EAST SARAJEVO

FACULTY OF MEDICINE FOCA

Studentska 5, 73300 Foca, Republika Srpska, BiH

tel:+38758210420, fax:+38758210007, e-mail: office-mf@ues.rs.ba,

http: www.mf-foca.edu.ba



Број:01-784

Датум: 12.04.2017. године

ЕТИЧКИ КОМИТЕТ

На основу члана 35. Правилника о раду Етичког комитета медицинског факултета у Фочи број 01-3-88 од 11.03.2014. године, на сједници одржаној 12.04.2017. године, донијета је

ОДЛУКА

Члан 1.

В.асист.Драгани Дракул и мр Рељи Суручићу даје се сагласност за спровођење истраживања *in vitro* процјена вазорелаксантог ефекта, на изолованим бубрежним и мезентеричним артеријама пацова, и спазмолитичког ефекта на изолованом илеуму пацова, етарског уља изолованог из различитих биљних органа два представника рода *Seseli*: *Seseli gracile* Waldst & Kit и *Seseli pallasii* Besser (sin.*Seseli varium* Trev.).

Члан 2.

Кандидат из члана 1. ове одлуке подноси периодичне извештаје свака 3 месеца, које разматра и усваја Етички комитет.

Члан 3.

Одлука ступа на снагу даном доношења.

Достављено:

1.Кандидату

2.У досије кандидата

3.А/А



Предсједник Е.К

Проф.др Маја Рачић