

ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ
ФАКУЛТЕТ
35/26
(Број захтева)

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋЕ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ТЕХНИЧКИХ НАУКА
(Назив већа научне области и коме се захтев упућује)

13.03.2017.
(Датум)

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на предлог теме докторске дисертације

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“, број 131/06), дате сагласност на предлог теме докторске дисертације:

„Оптимизација процеса екстракције хербе *Thymus serpyllum* L., биолошке активности и инкапсулација екстракта“

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ: ТЕХНОЛОШКО ИНЖЕЊЕРСТВО

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

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

АЛЕКСАНДРА (Арса) ЈОВАНОВИЋ (рођена Чанчаревић), магистар фармације

2. Назив и седиште факултета на коме је стекао основно образовање: Универзитет у Београду, Фармацеутски факултет.

3. Година дипломирања: 2011.

Обавештавамо Вас да је Наставно-научно веће, на седници одржаној 23.02.2017. године размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

Прилог:

1. Предлог теме докторске дисертације са образложењем
2. Акт надлежног тела факултета о подобности теме за израду докторске дисертације
3. Подаци о ментору.

На основу чл. 30. став 3. Закона о високом образовању, чл. 40. Статута ТМФ-а и чл. 32. Правилника о докторским студијама ТМФ, на седници Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета од 23.02.2017. године, донета је

О Д Л У К А

о прихватању Реферата Комисије за оцену подобности теме и кандидата
за израду докторске дисертације

Прихвата се Реферат Комисије за оцену подобности теме и кандидата и одобрава израда докторске дисертације АЛЕКСАНДРИ ЈОВАНОВИЋ, магистру фармације, под називом: „Оптимизација процеса екстракције хербе *Thymus serpyllum* L., биолошке активности и инкапсулација екстраката“.

Одлуку о давању сагласности на предлог теме докторске дисертације доноси Универзитет у Београду.

За ментора се одређује др Бранко Бугарски, редовни професор Универзитета у Београду, Технолошко-металуршки факултет.

Одлуку доставити: Универзитету у Београду на сагласност, кандидату, ментору, Служби за наставно студентске послове и архиви Факултета.

Д Е К А Н

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

за кандидата **Александру А. Јовановић**, магистра фармације

Име и презиме ментора: **Бранко Бугарски**

Звање: редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитет у Београду

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Трифковић К., Милашиновић Н., Ђорђевић В., Калагасидис Крушић М., Кнежевић-Југовић З., Недовић В., Бугарски Б.: Chitosan microbeads for encapsulation of Thyme (*Thymus serpyllum* L.) polyphenols, Carbohydrate Polymers 111, 2014, 901-907. (IF=4,074; 2014, ISSN: 2214-8604)
2. Стојановић Р., Белшчак-Цвитановић А., Манојловић В., Комес Д., Недовић В., Бугарски Б.: Encapsulation of thyme (*Thymus serpyllum* L.) aqueous extract in calcium alginate beads, Journal of the Science of Food and Agriculture 92, 3, 2012, 685-696. (IF=1,994; 2014, ISSN: 0022-5142)
3. Белшчак-Цвитановић А., Стојановић Р., Манојловић В., Комес Д., Јурановић Циндрић И., Недовић В., Бугарски Б.: Encapsulation of polyphenolic antioxidants from medicinal plant extracts in alginate-chitosan system enhanced with ascorbic acid by electrostatic extrusion, Food Research International 44, 4, 2011, 1094-1101. (IF=3,535; 2013, ISSN: 0963-9969)
4. Вајић У.Ј., Грујић-Милановић Ј., Живковић Ј., Шавикин К., Гођевац Д., Милорадовић З., Бугарски Б., Михаиловић-Станојевић Н.: Optimization of extraction of stinging nettle leaf phenolic compounds using response surface methodology, Industrial Crops and Products 74, 2015, 912-917. (IF=3,559; 2013, ISSN: 0926-6690)
5. Белшчак-Цвитановић А., Ђорђевић В., Карловић С., Павловић В., Комес Д., Језек Д., Бугарски Б., Недовић В.: Protein-reinforced and chitosan-pectin coated alginate microparticles for delivery of flavan-3-ol antioxidants and caffeine from green tea extract, Food Hydrocolloids 51, 2015, 361-374. (IF=4,637; 2014, ISSN: 0268-005X)

Заокружити одговарајућу опцију (А, Б, В или Г):

А У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији техникотехнолошких, 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.

Б) У случају менторства дисертације на докторским студијама у групацији друштвено-хуманистичких наука ментор треба да има најмање три рада са релевантне листе научних часописа (Релевантна листа научних часописа обухвата SCI, SSCI, AHCI и SCIE листе, као и ERIH листу, листу часописа које је Министарство за науку класификовало као M24 и додатну листу часописа коју ће, на предлог универзитета, донети Национални савет за високо образовање. Посебно се вреднују и монографије које Министарство науке класификује као M11, M12, M13, M14, M41 и M51.)

В) У случају израде докторске дисертације према ранијим прописима за кандидате који су стекли академски назив магистра наука ментор треба да има пет радова (референци) које га, по оцени Већа научних области, квалификују за ментора односне дисертације.

Г) У случају да у ужој научној области нема квалификованих наставника, приложити одлуку Већа докторских студија о именовању редовног професора за ментора.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Датум: 10.01.2017.

М.П.

Проф. др Ђорђе Јанаћковић

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ТЕХНОЛОШКО-МЕТАЛУРШКИ ФАКУЛТЕТ

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Подобност теме и кандидата **Александра (Арса) Јовановић, магистра фармације** за израду докторске дисертације

Одлуком Наставно-научног већа Технолошко-металуршког факултета бр. 35/657 од 29.12.2016. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену подобности теме и кандидата **Александра (Арса) Јовановић, магистра фармације** за израду докторске дисертације и научне заснованости теме под називом:

„Оптимизација процеса екстракције хербе *Thymus serpyllum* L., биолошке активности и инкапсулација екстракта“

На основу материјала приложеног уз Захтев кандидата, Комисија подноси следећи

РЕФЕРАТ

1. ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1.1. Биографски подаци

Кандидат **Александра (Арса) Јовановић** рођена је 21.01.1987. у Београду. Основну школу „Соња Маринковић“ у Земуну је завршила 2002. као носилац Вукове дипломе, након чега је уписала Зуботехничку школу у Београду, у којој је матурирала 2006. Основне академске студије на Фармацеутском факултету у Београду уписала је 2006. где је дипломирала у јулу 2011. са просечном оценом 9,10 и стекла звање магистра фармације. Докторске студије на Технолошко-металуршком факултету у Београду уписала је 2011. на студијском програму Биохемијско инжењерство и биотехнологија под менторством проф. др Бранка Бугарског. Испите предвиђене планом и програмом докторских студија је положила са просечном оценом 10,00 и одбранила завршни испит под називом „Оптимизација процеса екстракције из мајчине душице (*Thymus serpyllum*)“.

1.2. Стечено научноистраживачко искуство

Од децембра 2011. запослена је као истраживач приправник у Иновационом центру Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду на пројекту Министарства просвете и науке Републике Србије, под називом „Развој нових инкапсулационих и ензимских технологија за производњу биокатализатора и биолошки активних компонената хране у циљу повећања њене конкурентности, квалитета и безбедности“ ИИИ 46010. У звање истраживач сарадник изабрана је у октобру 2015. Такође, као истраживач је укључена у билатерални пројекат са Словенијом, под називом „Липозоми обложени биополимерима као нови системи за доставу природних фенолних компонената“, 2016/2017.

Списак предмета положених на докторским студијама

Предмет	ЕСПБ	Оцена
1. Математичка обрада експерименталних података	5	10
2. Феномени преноса у биолошким системима	5	10
3. Одабрана поглавља биохемије-витамини	5	10
4. Инжењерство ћелије	5	10
5. Физичко-хемијске основе фармацеутског инжењерства	4	10
6. Одабрана поглавља пројектовања процеса у биохемијском инжењерству	5	10
7. Одабрана поглавља инструменталне анализе	7	10
8. Биоактивне материје у козметичким производима	4	10
9. Хемијска кинетика	5	10
10. Енглески језик	/	10
11. Хемија физиолошки активних једињења	5	10
12. Завршни испит	30	10
Укупно	80	

Списак објављених научних радова и саопштења

1. Научни радови објављени у часописима међународног значаја (**M23**)

1.1. **Александра Јовановић**, Верица Ђорђевић, Гордана Здунић, Катарина Шавикин, Дејан Пљевљакушић, Бранко Бугарски (2016) Ultrasound-assisted extraction of polyphenols from *Thymus serpyllum* and its antioxidant activity, Хемијска индустрија 70 (4), 391-398, Савез хемијских инжењера (IF=0,364, ISSN: 0367-598X)

2. Научни радови објављени у часопису националног значаја (**M52**)

2.1. **Александра Чанчаревић (Јовановић)**, Бранко Бугарски, Катарина Шавикин, Гордана Здунић (2013) Biological activity and ethnomedicinal use of *Thymus vulgaris* and *Thymus serpyllum*, Лековите сировине 33 (33), 3-17, Институт за проучавање лековитог биља „Др Јосиф Панчић“ (ISSN: 0455-6224)

3. Саопштење са међународног скупа штампано у целини (**M33**)

3.1. **Александра Јовановић**, Гордана Здунић, Катарина Шавикин, Нада Ђујић, Катарина Букара, Стева Левић, Бранко Бугарски (2015) Antioxidant activity of ethanolic extracts of *Thymus serpyllum*, IV International Congress: „Engineering, Environment and Materials in Processing Industry“, 444-452, ДОИ: 10.7251/EEMSR1501444J, 4-6. март 2015. Јахорина, Босна и Херцеговина (ISBN: 978-99955-81-18-3)

3.2. **Александра Јовановић**, Гордана Здунић, Катарина Шавикин, Радослава Правиловић, Верица Ђорђевић, Бојана Исаиловић, Бранко Бугарски (2015) Effects of solvent and degree of fragmentation on total polyphenols and antioxidant activity of *Thymus serpyllum* extracts, IV International Congress: „Engineering, Environment and Materials in Processing Industry“, 453-459, ДОИ: 10.7251/EEMSR1501453J, 4-6. март 2015. Јахорина, Босна и Херцеговина (ISBN: 978-99955-81-18-3)

3.3. Бугарски Бранко, Ђорђевић Верица, Трифковић Ката, Костић Ивана, Исаиловић Бојана, Букара Катарина, **Јовановић Александра**, Правиловић Радослава, Недовић Виктор (2015) Trends in encapsulation technologies for delivery of bioactive compounds, IV International Congress: „Engineering, Environment and Materials in Processing Industry“, CD proceedings (PL-04-E), 48-50, 4-6. март 2015. Јахорина, Босна и Херцеговина (ISBN: 978-99955-81-18-3)

3.4. Ката Трифковић, Бојана Исаиловић, Никола Милашиновић, **Александра Јовановић**, Зорица Кнежевић-Југовић, Верица Ђорђевић, Бранко Бугарски (2015) Mechanical properties of alginate-liposomes-based beads with encapsulated resveratrol, IV International Congress: „Engineering, Environment and Materials in Processing Industry“, 318-325, DOI: 10.7251/EEMEN1501318T, 4-6. март 2015. Јахорина, Босна и Херцеговина (ISBN: 978-99955-81-18-3)

4. Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (**M34**)

4.1. Нада Ђујић, Катарина Шавикин, Гордана Здунић, Светлана Ибрић, **Александра Јовановић** (2014) Optimization of polyphenols extraction from dry chokeberry (*Aronia melanocarpa* L.), International Symposium Natural Products and Drug Discovery - Future Perspectives, 11, 13-14. новембар 2014. Беч, Аустрија

4.2. **Александра Јовановић**, Предраг Петровић, Гордана Здунић, Катарина Шавикин, Бранко Бугарски (2015) Polyphenolic content and antioxidant activity of *Thymus serpyllum* extracts depending on extraction conditions, THIRD CONGRESS OF SERBIAN SOCIETY FOR MITOCHONDRIAL AND FREE RADICAL PHYSIOLOGY, Redox medicine, 26, 25.09.-26.09.2015. Београд, Србија (ISBN: 978-86-912893-3-1)

4.3. **Александра Јовановић**, Верица Ђорђевић, Гордана Здунић, Катарина Шавикин, Ката Трифковић, Јелена Јовановић, Виктор Недовић, Бранко Бугарски (2015) Ultrasound Extraction of Polyphenolic Compounds from *Thymus serpyllum*, 29th EFFoST International Conference, Food Science Research and Innovation: Delivering sustainable solutions to the global economy and society, 1386, 10-12. новембар 2015. Атина, Грчка (ISBN: 978-618-82196-1-8)

1.3. Оцена подобности кандидата за рад на предложеној теми

У свом досадашњем раду кандидат Александра А. Јовановић, магистар фармације, је постигла значајне резултате и показала висок степен самосталности и способности за тимски научноистраживачки рад. Положила је све испите на докторским студијама, као и завршни испит везан за тему дисертације. Аутор је једног рада објављеног у међународном часопису (M23 категорија), један рад објављен у домаћем часопису (часопис националног значаја, M52), док је седам радова представљено на скуповима међународног значаја (4 рада штампана у целини, M33 и три рада штампана у изводу, M34). Такође, тема докторске дисертације припада области из које је кандидат као први аутор објавио један рад у часопису међународног

значаја, један рад у часопису националног значаја, два рада штампана у целини и два рада штампана у изводу на скуповима међународног значаја. На основу изложеног, Комисија сматра да је Александра А. Јовановић, магистар фармације испунила све услове за рад на предложеној теми докторске дисертације.

2. ПРЕДМЕТ И ЦИЉ НАУЧНОГ ИСТРАЖИВАЊА

Употреба ароматичног и лековитог биља у исхрани и терапији датира још из доба старих Египћана, Грка и Римљана. Ове биљке синтетишу и складиште велики број различитих биохемијских производа, који данас налазе широку примену у прехранбеној и фармацеутској индустрији, због чега их називају „хемијским златним рудницима“. Полифенолне компоненте лековитог биља показују антиоксидативне, антимикробне, цитотоксичне, спазмолитичне, експекторантне, антиинфламаторне, стимулантне, аналгетичне и диуретичне ефекте. С обзиром да је већину ових секундарних метаболита биљака немогуће синтетисати у лабораторији, најбоља опција је њихова екстракција из природних извора. Даље, оптимизација процеса екстракције представља есенцијални корак у изоловању датих полифенолних једињења, због њихове структурне и физичко-хемијске разноврсности у различитим природним изворима. Зато није могуће установити стандардизован метод екстракције који би омогућио екстракцију велике количине полифенола из сваке биљне дроге. Фактори који значајно утичу на принос екстракције полифенола су: карактеристике биљног материјала (услови узгајања, период сакупљања, део биљке, степен уситњености биљне дроге), однос дрога:растварач, врста растварача, време екстракције, температура, притисак, као и изабрана метода екстракције. Стога, да би се постигао највећи принос полифенола у екстрактима неопходно је извршити оптимизацију фактора од интереса за сваки појединачни биљни извор. Мацерација, као традиционални метод екстракције, представља једноставну и економичну методу, која је погодна за термолабилне компоненте. Ипак због дужине процеса екстракције и ниског приноса полифенола, у данашње време се предност даје савременим методама попут екстракције на повишеној температури, екстракције ултразвучним таласима (применом ултразвучног купатила или ултразвучне сонде) и екстракције микроталасима. Предности ових метода су бржа кинетика и висока ефикасност екстракције. С обзиром да су предмет истраживања овог рада полифенолне компоненте које ће бити коришћене у прехранбеној и фармацеутској

индустрији, избор одговарајућег растварача представља важан корак. У циљу добијања фактора и нивоа фактора који статистички значајно утичу на садржај укупних полифенола у екстракту, користе се различите софтверске алатке унутар статистичког програма *Statistica 7.0 (one-way ANOVA, experimental design)*.

Thymus serpyllum (мајчина душица) је вишегодишња зељаста биљка чије се збијено и густо бусење састоји од полеглих, врло танких, местимично за земљу прираслих, црвено-мрких изданака и врежа из којих се дижу многобројни усправни огранци висине 20-30 cm. Стабљика је при основи одрвенела, полегла и са ње се развијају адвентивни корени, док се на врху завршава розетом листова. Цветне гране се развијају дуж стабла и равномерно су прекривене жлезданим длакама. Листови су мали, чврсти, крути, јајаст и голи, са израженим средњим нервом. Цвасти су лоптасте, чашица је длакава и двоусната, док је круница двоусната и углавном ружичаста. Цела биљка је пријатног и врло ароматичног мириса и укуса. Цвета од јуна до октобра, углавном на песковитим местима. Расте у спонтаној флори Северне Африке и већине европских земаља као што су Србија, Велика Британија, Шпанија, Бугарска и земље скандинавског региона. У Србији је распрострањена у Војводини и на Фрушкој гори. Користи се надземни део биљке у цвету. Мајчина душица има разноврсну примену у медицини, фармацији, прехранбеној и козметичкој индустрији, индустрији алкохолних и безалкохолних пића, боја и лакова. Етарско уље се користи у изради парфема, сапуна и пасти за зубе. Поседује антисептична, антихелминтична, дијафоретична, спазмолитична, антиоксидативна, експекторантна, седативна, аналгетична, карминативна и диуретична својства. Биљка је ефикасна код болести респираторног, дигестивног и урогениталног тракта. Користи се код спазма у великом кашљу и бронхитису, као и у превенцији опадања косе. Водени екстракти ове биљке показују антихипертензивни, антиинфламаторни и цитотоксични потенцијал.

Антиоксидативна својства полифенола омогућавају употребу мајчине душице у превенцији оксидативног стреса повезаног са кардиоваскуларним, неуродегенеративним и инфламаторним поремећајима. Такође, ова својства полифеноле чине великим изазовом за прехранбену индустрију, због њихове способности да елиминишу слободне радикале и замене токсичне синтетске антиоксидансе. *T. serpyllum*, као важан извор полифенолних антимикробних компонената, може бити користан у борби против мултирезистентних сојева патогених микроорганизама, као и у комбинацији са антибиотцима, у циљу повећања ефикасности, смањења дозе и нежељених ефеката антибиотика. Притисак потрошача

да се синтетски антимикуробни агенси, који се сматрају канцерогеним и тератогеним, замене природним конзервансима, додатно стимулише истраживање биљних извора. Традиционална примена мајчине душице у третману астме, обољења гастрионтестиналног тракта и менструалних тегоба, оправдава испитивање спазмолитичних ефеката екстракта ове биљке.

Хемијска нестабилност полифенолних једињења када су изложени спољашњим утицајима (светлост, температура, слободни радикали) главна је препрека за њихову примену у прехранбеним и фармацеутским производима. Такође, полифеноли морају бити заштићени при *per os* примени, због услова који владају у дигестивном тракту. Зато је важно развити систем у коме ће полифеноли бити инкапсулирани, ради очувања њихових физичко-хемијских карактеристика и отпуштања на жељном месту.

Научни циљеви докторске дисертације

Са циљем да се добију екстракти мајчине душице богати полифенолима и испитају различити ефекти добијених екстраката, који би могли да се користе у прехранбеној и фармацеутској индустрији, истраживања у оквиру ове тезе биће усмерене ка оптимизацији процеса екстракције (варирањем степена уситњености биљне дроге, односа дрога:растварач, типа растварача, времена и методе екстракције) и хемијској карактеризацији екстраката. Потом ће бити испитана антиоксидативна, антимикуробна и спазмолитична активност, у циљу откривања могућих улога полифенола из *T. serpyllum*, попут улога антиоксиданаса и конзерванаса у храни и фармацеутским производима, терапеутских агенаса код инфекција, кардиоваскуларних, неуродегенеративних и инфламаторних обољења, као и болести респираторног, дигестивног и урогениталног тракта. Будући да је предмет истраживања биљна врста са дугом традицијом употребе, циљ тезе је да се дефинише састав и деловање екстракта мајчине душице како би се употребом ових екстраката могао осигурати довољан унос биолошки активних једињења која потенцијално позитивно утичу на људско здравље. Такође, кроз ову тезу биће развијен систем у коме ће полифеноли бити инкапсулирани, што ће омогућити њихову физичку и хемијску стабилност, као и отпуштање на циљном месту, ради даљег коришћења у прехранбеној и фармацеутској индустрији.

Списак литературе

1. Aziz S., Rehman H., 2008. Studies on the Chemical Constituents of *Thymus serpyllum*. Turkish Journal of Chemistry 32, 605-614.
2. Белшчак-Цвитановић А., Стојановић Р., Манојловић В., Комес Д., Јурановић Циндрић И., Недовић В., Бугарски Б., 2011. Encapsulation of polyphenolic antioxidants from medicinal plant extracts in alginate-chitosan system enhanced with ascorbic acid by electrostatic extrusion. Food Research International 44, 1094-1101.
3. Boros B., Jakabová S., Dörnyei Á., Horváth G., Pluhár Z., Kilar F., Felinger A. 2010. Determination of polyphenolic compounds by liquid chromatography-mass spectrometry in *Thymus* species. Journal of Chromatography A 1217, 7972-7980.
4. Both S., Chemat F., Strube J., 2014. Extraction of polyphenols from black tea – Conventional and ultrasound assisted extraction. Ultrasonic Sonochemistry 21, 1030-1034.
5. Буцић-Којић А., Планинић М., Томас С., Мујић И., Билић М., Велић Д., 2011. Effect of Extraction Conditions on the Extractability of Phenolic Compounds from Lyophilised Fig Fruits (*Ficus Carica* L.). Polish Journal of Food and Nutrition Sciences 61, 195-199.
6. Casiglia S., Bruno M., Scandolera E., Senatore F., Senatore F., 2015. Influence of harvesting time on composition of the essential oil of *Thymus capitatus* (L.) Hoffmans. & Link. growing wild in northern Sicily and its activity on microorganisms affecting historical art crafts. Arabian Journal of Chemistry, doi: 10.1016/j.arabjc.2015.05.017., in press.
7. Costa P., Gonçalves S., Valentão P., Andrade P., Coelho N., Romano A., 2012. *Thymus lotocephalus* wild plants and in vitro cultures produce different profiles of phenolic compounds with antioxidant activity. Food Chemistry 135, 1253-1260.
8. Chizzola R., Michitsch H., Franz C., 2008. Antioxidative Properties of *Thymus vulgaris* Leaves: Comparison of Different Extracts and Essential Oil Chemotypes. Journal of Agricultural and Food Chemistry 56, 6897-6904.
9. Deng Y., Zhao Y., Padilla-Zakour O., Yang G., 2015. Polyphenols, antioxidant and antimicrobial activities of leaf and bark extracts of *Solidago canadensis* L. Industrial Crops and Products 74, 803-809.
10. Дент М., Драговић-Узелац В., Пенић, М., Брнчић М., Босиљков Т., Левај Б., 2013. The Effect of Extraction Solvents, Temperature and Time on the Composition and Mass Fraction of Polyphenols in Dalmatian Wild Sage (*Salvia officinalis* L.) Extracts. Food Technology and Biotechnology 51, 84-91.
11. Farooqi A.A., Sreeramu B.S., Srinivasappa K.N., 2005. Cultivation of Spice Crops. Universities Press, Hyderabad, India, 404-407.

12. Fecka I., Turek S., 2008. Determination of polyphenolic compounds in commercial herbal drugs and spices from Lamiaceae: thyme, wild thyme and sweet marjoram by chromatographic techniques. *Food Chemistry* 108, 1039-1053.
13. Хоржић Д., Режек Јамбрак А., Белшчак-Цвитановић А., Комес Д., Лелас Б., 2012. Comparison of Conventional and Ultrasound Assisted Extraction Techniques of Yellow Tea and Bioactive Composition of Obtained Extracts. *Food and Bioprocess Technology* 5, 2858-2870.
14. Hossain M.B., Barry-Ryan C., Martin-Diana A.B., Brunton N.P., 2011. Optimization of accelerated solvent extraction of antioxidant compounds from rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.), marjoram (*Origanum majorana* L.) and oregano (*Origanum vulgare* L.) using response surface methodology. *Food Chemistry* 126, 339-346.
15. Јарић С., Митровић М., Павловић П., 2015. Review of Ethnobotanical, Phytochemical, and Pharmacological Study of *Thymus serpyllum* L. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015, 1-10.
16. Кулишић Т., Драговић-Узелац В., Милош М., 2006. Antioxidant Activity of Aqueous Tea Infusions Prepared from Oregano, Thyme and Wild Thyme. *Food Technology and Biotechnology* 44, 485-492.
17. Lan-Sook L., Namhyouck L., Young Ho K., Chang-Ho L., Sang P.H., Yeo-Won J., Young-Eon K., 2013. Optimization of Ultrasonic Extraction of Phenolic Antioxidants from Green Tea Using Response Surface Methodology. *Molecules* 18, 13530-13545.
18. Lisi A.D., Tedone L., Montesano V., Sarli G., Negro D., 2011. Chemical characterization of *Thymus* populations belonging from Southern Italy, *Food Chemistry* 125, 1284-1286.
19. Luthria D., 2008. Influence of experimental conditions on the extraction of phenolic compounds from parsley (*Petroselinum crispum*) flakes using a pressurized liquid extractor. *Food Chemistry* 107, 745-752.
20. Михаиловић-Станојевић Н., Белшчак-Цвитановић А., Грујић-Милановић Ј., Иванов М., Јововић Ђ., Бугарски Д., Милорадовић З., 2013. Antioxidant and Antihypertensive Activity of Extract from *Thymus serpyllum* L. in Experimental Hypertension. *Plant Foods for Human Nutrition* 68, 235-240.
21. Moon J.-K., Shibamoto T., 2009. Antioxidant Assays for Plant and Food Components. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 57, 1655-1666.
22. Mustafa A., Turner C., 2011. Pressurized liquid extraction as a green approach in food and herbal plants extraction: A review. *Analytica Chimica Acta* 703, 8-18.

23. Nayak B., Dahmoune F., Moussi K., Remini H., Dairi S., Aoun O., Khodir M., 2015. Comparison of microwave, ultrasound and accelerated-assisted solvent extraction for recovery of polyphenols from *Citrus sinensis* peels. Food Chemistry 187, 507-516.
24. Недовић В., Калушевић А., Манојловић В., Левић С., Бугарски Б., 2011. An overview of encapsulation technologies for food applications. Procedia Food Science 1, 1806-1815.
25. Николић М., Гламочлија Ј., Ferreira I.C.F.R., Calhelha R.C., Fernandes A., Марковић Т., Марковић Д., Giweli A., Соковић М., 2014. Chemical composition, antimicrobial, antioxidant and antitumor activity of *Thymus serpyllum* L., *Thymus algeriensis* Boiss. and Reut and *Thymus vulgaris* L. essential oils. Industrial Crops and Products 52, 183-190.
26. Oniszczyk A., Podgórski R., 2015. Influence of different extraction methods on the quantification of selected flavonoids and phenolic acids from *Tilia cordata* inflorescence. Industrial Crops and Products 76, 509-514.
27. Parejo A., Viladomat F., Bastida J., Rosas-Romero A., Flerlage N., Burillo J., Codina C., 2002. Comparison between the Radical Scavenging Activity and Antioxidant Activity of Six Distilled and Nondistilled Mediterranean Herbs and Aromatic Plants, Journal of Agricultural and Food Chemistry 50, 6882-6890.
28. Paz J.W., Márquez D.M., Ávila G.M., Cerda R.B., Aguilar C., 2015. Ultrasound-assisted extraction of polyphenols from native plants in the Mexican desert. Ultrasonics Sonochemistry 22, 474-481.
29. Rasooli I., Mirmostafa S., 2002. Antibacterial properties of *Thymus pubescens* and *Thymus serpyllum* essential oils. Fitoterapia 73, 244-250.
30. Silva E.M., Rogez H., Larondelle Y., 2007. Optimization of extraction of phenolics from *Inga endulis* leaves using response surface methodology. Separation and Purification Technology 55, 381-387.
31. Skotti E., Anastasaki A., Kanellou G., Polissiou M., 2014. Total phenolic content, antioxidant activity and toxicity of aqueous extracts from selected Greek medicinal and aromatic plants. Industrial Crops and Products 53, 46-54.
32. Стојановић Р., Белшчак-Цвитановић А., Манојловић В., Комес Д., Недовић В., Бугарски Б., 2012. Encapsulation of thyme (*Thymus serpyllum* L.) aqueous extract in calcium alginate beads. Journal of the Science of Food and Agriculture 92, 685-696.
33. Трифковић К., Милашиновић Н., Ђорђевић В., Калагасидис Крушић М., Кнежевић-Југовић З., Недовић В., Бугарски Б., 2014. Chitosan microbeads for

encapsulation of Thyme (*Thymus serpyllum* L.) polyphenols. Carbohydrate Polymers 111, 901-907.

34. Vergara-Salinas J., Pérez-Jiménez J., Torres J.L., Agosin E., Pérez-Correa J., 2012. Effects of Temperature and Time on Polyphenolic Content and Antioxidant Activity in the Pressurized Hot Water Extraction of Deodorized Thyme (*Thymus vulgaris*). Journal of Agricultural and Food Chemistry 60, 10920-10929.

35. Wang L., Weller C., 2006. Recent advances in extraction of nutraceuticals from plants. Trends in Food Science & Technology 17, 300-312.

36. Yang Y., Zhang F., 2008. Ultrasound-assisted extraction of rutin and quercetin from *Euonymus alatus* (Thunb.) Sieb. Ultrasonics Sonochemistry 15, 308-313.

3. ПОЛАЗНЕ ХИПОТЕЗЕ

Полатне хипотезе које се могу издвојити као основа за започињање научно-истраживачког рада у оквиру ове докторске дисертације су следеће:

- Полифенолне компоненте лековитог биља показују антиоксидативне, антимикробне, цитотоксичне, спазмолитичне, експекторантне, антиинфламаторне, стимулантне, аналгетичне и диуретичне ефекте
- Већину ових секундарних метаболита биљака немогуће је синтетисати у лабораторији, тако да је најбоља опција њихова екстракција из природних извора
- У циљу постизања највећег приноса полифенола у екстрактима неопходно је извршити оптимизацију фактора од интереса (карактеристике биљног материјала, однос дрога-растварач, врста растварача, време екстракције, температура и изабрана метода екстракције) за сваки појединачни биљни извор
- Савремене методе екстракције применом ултразвука или микроталаса омогућавају бржу кинетику и високу ефикасност екстракције полифенола
- Мајчина душица је биљна врста са дугом традицијом употребе у болестима респираторног, дигестивног и урогениталног тракта
- Притисак потрошача да се синтетски антиоксиданси и конзерванси, који се сматрају канцерогеним и тератогеним, замене природним компонентама, додатно стимулише истраживање биљних извора

- Хемијска нестабилност полифенолних једињења када су изложени спољашњим утицајима (светлост, температура, слободни радикали) главна је препрека за њихову примену у прехранбеним и фармацеутским производима, што иницира развијање система у којима ће полифеноли бити инкапсулирани

Детаљан преглед литературе потврђује да су приказане полазне хипотезе и планирано истраживање у складу са глобалним активностима у науци.

4. НАУЧНЕ МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

Оптимизација процеса екстракције полифенола из хербе мајчине душице представљаће прву фазу експеримента и биће спроведена кроз варирање степена уситњености биљне дроге (0,3, 0,7 и 1,5 mm), односа дрога:растварач (1:10 – 1:40), типа растварача (0 – 96% етанола), времена и методе екстракције (мацерација, екстракција на повишеној температури, екстракција у ултразвучном купатилу, екстракција ултразвучном сондом и екстракција микроталасима). Вода и етанол, као безбеднији и погоднији у односу на друге раствараче са токсиколошке тачке гледишта, биће коришћени у експерименталном раду. Садржај укупних полифенола у екстрактима биће квантификован спектрофотометријски Фолин-Чиклтеу методом, док ће за одређивање садржаја укупних флавоноида бити коришћена алуминијум-хлорид колориметријска метода.

Следећи корак ће бити хемијска карактеризација добијених екстраката кроз употребу две методе: течна хроматографија-масена спектроскопија (LC/MS) и течна хроматографија високих перформанси (HPLC).

Статистички програм који ће бити коришћен за обраду података је *Statistica 7.0* (*one-way ANOVA, experimental design*).

Након тога планирано је испитивање биолошких активности добијених екстраката: антиоксидативна, антимикробна и спазмолитична активност. Евалуација антиоксидативне активности ће подразумевати праћење способности неутрализације слободних радикала (АБТС - 2,2'-азино-бис(3-етилбензотиазолин-6-сулфонска киселина) и ДППХ - 2,2-дифенил-1-пикрилхидразил) и инхибиције липидне оксидације (тест супресије оксидативне деградације β -каротена). АБТС и ДППХ методе, које се заснивају на редукцији слободних АБТС^{•+} и ДППХ[•] радикала, биће примењене на све

добијене екстракте, уз утврђивање корелације између ова два теста. β -каротен тестом, којим се утврђује способност супресије оксидативне деградације β -каротена у емулзији β -каротен-линолна киселина, биће испитани само одабрани екстракти. Минимална инхибиторна и бактерицидна концентрација екстракта ће бити квантификована микродилуционим тестом на следећим микроорганизмима: *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica* и *Candida albicans*. Спазмолитична активност изабраних екстракта ће бити испитана на изолованом илеуму пацова, уз папаверин као позитивну контролу.

Финална фаза ће подразумевати инкапсулацију екстракта са највећим приносом укупних полифенола у желатин, методом лиофилизације и методом спреј сушења. У осушеним и инкапсулираним екстрактима ће бити квантификован садржај укупних полифенола, флавоноида, шећера (фенол-сумпорна киселина метод) и пептида (Бредфордова метода), као и антиоксидативна активност (АБТС и ДППХ тестови). Такође, изабрани екстракти ће бити анализирани применом скенирајуће електронске микроскопије (СЕМ) и инфрацрвене спектроскопије са Фоуриеровом трансформацијом (FTIR).

5. ОЧЕКИВАНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

Очекивани научни доприноси предложене докторске дисертације су:

- Одређивање оптималних услова са становишта степена уситњености биљне дроге, односа дрога:растварач, типа растварача, времена и методе екстракције при којима се постиже максимални принос полифенола у екстракту хербе *T. serpyllum* L.
- Оптимизација метода за хемијску карактеризацију добијених екстракта (течна хроматографија-масена спектроскопија и течна хроматографија високих перформанси)
- Оптимизација метода за евалуацију антиоксидативне, антимикробне и спазмолитичне активности добијених екстракта ради утврђивање нових улога екстракта мајчине душице у намирницама и терапеутским препаратима
- Развој метода за добијање честица са инкапсулираним екстрактом мајчине душице које даље могу да се користе у прехранбеној и фармацеутској индустрији, као замена синтетским компонентама

6. ПЛАН ИСТРАЖИВАЊА И СТРУКТУРА РАДА

Предмет рада ове докторске дисертације обухвата оптимизацију процеса екстракције полифенола из хербе мајчине душице, хемијску карактеризацију и испитивање антиоксидативне, антимикробне и спазмолитичне активности добијених екстраката. Затим, истраживање ће обухватити инкапсулацију изабраних екстраката у желатин, процесом лиофилизације и спреј сушења, уз карактеризацију добијених честица.

Рад ће обухватити следећа поглавља: *Увод, Циљ истраживања, Експериментални део, Резултате и дискусију, Закључак и Литературу.*

Увод ће обухватити детаљан преглед досадашњих истраживања у овој области кроз анализу доступне литературе.

Циљ истраживања ће обухватити опште и појединачне циљеве рада и научни допринос дисертације.

У *Експерименталном делу* биће детаљно приказане све методе и материјали коришћени у оптимизацији процеса екстракције, хемијској карактеризацији и испитивању биолошких активности екстраката, као и њиховој инкапсулацији у желатин, уз анализу добијених честица.

Резултати и дискусија обухватиће све резултате добијене током експерименталног рада и статистичке обраде података, адекватно сумиране и јасно приказане, детаљно анализиране и продискутоване.

У поглављу *Закључак* биће приказани најважнији закључци до којих је кандидат дошао у току израде ове докторске дисертације, уз осврт на њихову иновативност, важност и потенцијалну примену.

У *Литератури* ће бити приказани сви радови цитирани у дисертацији, као и радови проистекли током израде ове докторске дисертације.

7. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

На основу изнетих података Комисија сматра да је тема предложене докторске дисертације кандидата Александре А. Јовановић, магистра фармације „Оптимизација процеса екстракције хербе *Thymus serpyllum* L., биолошке активности

и инкапсулација екстраката“, научно заснована и предлаже Наставно-научном већу да је прихвати. За ментора се предлаже др Бранко Бугарски, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитет у Београду. Истраживања у оквиру ове докторске дисертације припадају научној области Технолошко инжењерство, ужој научној области Биохемијско инжењерство и биотехнологија, за коју је матичан Технолошко-металуршки факултет, Универзитет у Београду.

У Београду, 10.01.2017.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др Бранко Бугарски, редовни професор
Универзитета у Београду,
Технолошко-металуршки факултет

др Зорица Кнежевић-Југовић, редовни
професор Универзитета у Београду,
Технолошко-металуршки факултет

др Катарина Шавикин, научни саветник
Института за проучавање лековитог
биља „Др Јосиф Панчић“

др Гордана Здунић, виши научни сарадник
Института за проучавање лековитог
биља „Др Јосиф Панчић“

др Верица Ђорђевић, виши научни сарадник
Универзитета у Београду,
Технолошко-металуршки факултет