

НАСТАВНО-НАУЧНО ВЕЋЕ ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

Одлуком Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Крагујевцу, број 310/XVIII-1 од 23.3.2016. године, именована је комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под називом ***In vitro* контрола патогених бактерија пореклом из хуманог материјала деловањем етарских уља и екстраката одабраних биљних врста**, кандидата **Немање Станковића**, дипломираног биолога, специјалисте, у следећем саставу:

1. др Љиљана Чомић, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област: Микробиологија (председник комисије);
2. др Бранислава Коцић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу, ужа научна област: Микробиологија;
3. др Бојан Златковић, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу, ужа научна област: Ботаника;
4. др Весна Станков-Јовановић, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу, ужа научна област: Аналитичка хемија.

Комисија, на основу увида у приложену документацију и рукопис, сагласно члану 58. став 3. Статута Природно-математичког факултета у Крагујевцу, подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

о докторској дисертацији кандидата **Немање Станковића**, дипл. биолога, специјалисте

Кандидат **Немања С. Станковић**, дипл. биолог, специјалиста је, сагласно Закону о високом образовању, Статуту и Правилнику о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу и одлуци Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу од 09.12.2015. године, урадио докторску дисертацију под насловом ***In vitro* контрола патогених бактерија пореклом из хуманог материјала деловањем етарских уља и екстраката одабраних биљних врста** и доставио је Факултету ради оцене и провођења даље процедуре.

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

Докторска дисертација ***In vitro* контрола патогених бактерија пореклом из хуманог материјала деловањем етарских уља и екстраката одабраних биљних врста** припада научној области Биологија, ужа научна област Микробиологија, и има како фундаментални научни тако и шири апликативни значај.

Појава смањене осетљивости и резистентности бактерија на деловање комерцијалних антибиотика последњих деценија представља један од озбиљних проблема у медицини. Бактерије које показују значајну резистентност на постојеће антибиотике су: метицилин резистентни *Staphylococcus aureus* (MРСА), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и друге. Приликом деловања на патогене бактерије, антибиотици неселективно утичу и на непатогене бактерије, изазивајући при том непредвидиве генетске промене. Поред корисних ефеката у деловању на бактерије, расположиви антибиотици могу проузроковати нежељене ефекте као што су хиперсензитивност и имуносупресија. Све ово иницира бројна

истраживања потенцијално нових антибактеријских супстанци и развој метода за ефикаснију контролу бактеријских инфекција.

Један од природних извора таквих агенаса су етарска уља и екстракти ароматичних биљака који се користе у традиционалној медицини за лечење многих инфективних болести и болести које настају као последица оксидативног стреса. Антимикробне и антиоксидативне супстанце природног порекла имају велику предност у односу на синтетичке, за које је утврђен низ нежељених ефеката, као што су и генотоксичност и стварање резистентних сојева микроорганизама. Пораст употребе препарата алтернативне медицине заједно са савременим лековима довела је до бројних испитивања њихових међусобних интеракција. Уочавање и упознавање механизма деловања ових интеракција значајно је и са медицинског аспекта јер указује на евентуалне негативне интеракције или наглашава позитивне, синергистичке интеракције. Могућност секундарних биљних метаболита да појачавају активност антибиотика сматра се једним од алтернативних начина у решавању појаве резистенције на поједине антибиотике.

Сагласно описаном стању истраживања у области којој припада, ова докторска дисертације доприноси бољем познавању ефеката биолошки активних супстанци пореклом од изабраних биљних врста. Истраживања у оквиру докторске дисертације кандидата су обухватила процену антибактеријске активности етарских уља и метанолних екстраката одабраних биљних врста *Hyssopus officinalis*, *Angelica sylvestris*, *Angelica panicii*, *Achillea crithmifolia*, *Achillea grandifolia*, *Artemisia absinthium*, *Tanacetum parthenium* и *Laserpitium latifolium* у односу на селекционисане мултирезистентне сојеве патогених бактерија изолованих из хуманог материјала.

У овој дисертацији су презентовани нови подаци о антибактеријској активности етарских уља биљних врста *A. sylvestris*, *A. panicii* и *A. grandifolia*, као и метанолних екстраката биљних врста *A. panicii*, *A. grandifolia*, *L. latifolium* и *T. parthenium*. За све испитиване биљне врсте приказани су први резултати о њиховој антимикробној активности против мултирезистентних изолата из пацијената. У циљу превазилажења проблема мултирезистентности бактерија на деловање антибиотика, вршена су испитивања синергистичког деловања одабраних етарских уља и антибиотика, при чему је забележен синергизам испитиваних уља и антибиотика према свим тестираним бактеријским сојевима. Такође, нови су и подаци о антиоксидативној активности етарских уља биљних врста *A. sylvestris*, *A. panicii*, *L. latifolium*, *A. crithmifolia* и *T. parthenium*, као и метанолних екстраката *A. panicii*, *A. sylvestris*, *A. grandifolia*, *A. crithmifolia* и *H. officinalis*.

На основу актуелности испитиване проблематике и резултата приказаних у оквиру докторске дисертације, кандидата **Немање С. Станковића**, Комисија је закључила да ова докторска дисертација представља значајан допринос у области Микробиологије.

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

Имајући увид у актуелно стање у области истраживања, а узевши у обзир предмет дисертације, изложене хипотезе, образложени циљ и резултате истраживања приложене докторске дисертације, Комисија је, утврдила да је докторска дисертација под насловом ***In vitro* контрола патогених бактерија пореклом из хуманог материјала деловањем етарских уља и екстраката одабраних биљних врста** резултат оригиналног научног рада кандидата што је потврђено радовима објављеним у међународним научним часописима са SCI листе и саопштењима на међународним научним скуповима.

3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

Кандидат **Немања С. Станковић**, дипломирани биолог специјалиста, бави се научно-истраживачким радом у области Биологија. Резултате својих досадашњих истраживања кандидат **Немања С. Станковић** је објавио у оквиру 12 публикација од којих је четири рада у

међународним часописима са SCI листе (2-M21, 2-M23), 1 рад у часопису националног значаја (M53) и 7 радова саопштених на међународним и стручним скуповима.

Радови објављени у врхунском међународном часопису (M21)

1. Stanković, N., Mihajilov-Krstev, T., Zlatković, B., Matejić, J., Stankov-Jovanović, V., Kocić, B., Čomić, Lj. (2016). Comparative Study of Composition, Antioxidant, and Antimicrobial Activities of Essential Oils of Selected Aromatic Plants from Balkan Peninsula. *Planta Med.* DOI: 10.1055/s-0042-101942.
ISSN: 0032-0943
Kategorije: Chemistry, Medicinal (33/59); Pharmacology & Pharmacy (137/255); Plant Sciences (60/204)
IF2014 2.152
2. Stanković, N., Mihajilov-Krstev, T., Zlatković, B., Stankov-Jovanović, V., Mitić, V., Jović, J., Čomić, Lj., Kocić, B., Bernstein, N. (2016). Antibacterial and Antioxidant Activity of Traditional Medicinal Plants from the Balkan Peninsula. *NJAS-WAGEN J LIFE SC.* DOI:10.1016/j.njas.2015.12.006
ISSN: 1573-5214
Kategorije: Agriculture, Multidisciplinary (17/56)
IF2014 1.143

Радови објављени у међународном часопису (M23)

1. Savić, D., Miljković-Selimović, B., Lepšanović, Z., Tambur, Z., Konstantinović, S., Stanković, N., & Ristanović E. (2015). Antimicrobial susceptibility and B-lactamase production in *Bacillus cereus* isolates from human stool, food and environmental samples. *Vojnosanit pregl.* DOI: 10.2298/VSP150415134S
ISSN:0042-8450
Kategorije: Medicine, General & Internal (141/153)
IF2014 0.292
2. Stanković, N., Čomić, Lj., Kocić, B., Nikolić, D., Mihajilov-Krstev, T., Ilić, B., & Miladinović, D. (2011). Odnos antibakterijske aktivnosti i hemijskog sastava etarskih ulja gajenih biljaka iz Srbije. *Hem. Ind.* 65 (5), 583–589
ISSN:0367-598X
Kategorije: Engineering, Chemical (121/134)
IF20140.364

Рад објављен у националном научном часопису (M53)

1. Stanković, N., Čomić, Lj., & Kocić, B. (2006). Microbiological correctness of spices on sale in health food stores and supermarkets in Niš, *Acta Fac Med Naiss*, 23 (2), 79-84.
ISSN:0351-6083

Саопштења са научних скупова штампана у изводу (M34)

1. Stanković, N., Mihajilov-Krstev, T., Zlatković, B., Stankov-Jovanović, V., Mitić, V., Ilić, M., Čomić, Lj., Kocić, B. (2013). Antimikrobna aktivnost etarskih ulja odabranih aromatičnih biljaka protiv patogenih bakterija izolovanih iz humanog materijala. *Knjiga apstrakata (Elektronski izvor) – IX Kongres mikrobiologa Srbije*, ISBN 978-86-914897-1-7.
2. Svetozarević-Nikolić, A., Bogojević, Z., Krivokapić, Lj., Stanković, N. (2013). Swimming pool waters - microbiological aspect. *Зборник резимеа - 47. Days of preventive medicine-International congress*, 95. Niš. ISBN 978-86-915991-2-6.
3. Bogojević, Z., Svetozarević-Nikolić, A., Krivokapić, Lj., Stanković, N. (2012). The presence of Enterobacteriaceae in thermally processed foods. *Зборник резимеа - 46. Days of preventive medicine-International congress*, 41, Niš. ISBN 978-86-915991-1-9.
4. Stanković, N., Čomić, Lj., Miladinović, D., Mihajilov-Krstev, T., Mladenović, M. (2011). *In vitro* antibacterial activities of some Lamiaceae essential oils against human pathogens. *Proceedings of Preclinical testing of active substances and cancer research, with International*

Symposium on Anti-Cancer Agents, Cardiotoxicity and Neurotoxicity, 67, ISBN: 978-86-7760-064-8, Kragujevac, Serbia.

5. Svetozarević-Nikolić, A., Bogojević, Z., Krivokapić, Lj., Stanković, N., Gligorijević, S. (2010). The results of the bacteriological analysis of salad vegetables from the territory of the city of Niš. Зборник резимеа - 44. Days of preventive medicine-International congress, Niš.
6. Stanković, N. (2009). Zagađenje površinskih voda. Srpsko lekarsko društvo, Sekcija za preventivnu medicine, 43. Days of preventive medicine-International congress, Niš.
7. Svetozarević-Nikolić, A., Bogojević, Z., Krivokapić, Lj., Stanković, N. (2008). Bacteriological monitoring of the water from the swimming pools in Niš. Зборник резимеа - 42. Days of preventive medicine-International congress, Niš.

4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Комисија је прегледом рукописа докторске дисертације кандидата **Немање С. Станковића** утврдила да планирани обим експерименталног рада, научни и стручни садржај рада, циљ и хипотезе, методолошки приступи у реализацији наведених задатака потпуности одговарају пријављеној теми ***In vitro* контрола патогених бактерија пореклом из хуманог материјала деловањем етарских уља и екстраката одабраних биљних врста**, а добијени резултати представљају оригиналан научни допринос у области Микробиологије.

1. Научни резултати докторске дисертације

Резултати истраживања у оквиру приложене дисертације су значајни су за разумевање биотичких интеракција микроорганизама и биљака, употпуњују сазнања о ефикасности биљних екстраката као потенцијалних антибактеријских агенаса и чине основу за даља испитивања фармаколошких својстава одабраних биљних врста у циљу тражења нових антимикуробних агенаса и превазилажења проблема мултирезистентности патогених бактерија

У овој дисертацији су презентовани нови подаци о антиоксидативној активности секундарних метаболита биљних врста *A. sylvestris*, *A. pancicii*, *L. latifolium*, *A. crithmifolia* и *T. parthenium*, као и метанолних екстраката *A. pancicii*, *A. sylvestris*, *A. grandifolia*, *A. crithmifolia* и *H. officinalis*. Такође, нови су и подаци о антибактеријској активности етарских уља биљних врста *A. sylvestris*, *A. pancicii* и *A. grandifolia*, као и метанолних екстраката биљних врста *A. pancicii*, *A. grandifolia*, *L. latifolium* и *T. parthenium*. За све испитиване биљне врсте у овој дисертацији су презентовани први резултати о њиховој антимикуробној активности против мултирезистентних изолата из пацијената. Генерално, с обзиром да су истраживања вршена на високо мултирезистентним сојевима бактерија, испитиване биљне врсте поседују значајан антимикуробни потенцијал и могу бити потентан природни извор биоактивних једињења.

Резултати истраживања добијени приликом израде приложене докторске дисертације публиковани су у објављени су у виду 5 научних публикација, од којих су 3 рада објављена у међународном научном часопису са SCI листе и 2 рада саопштена на међународном научном скупу штампана у изводу и то:

Радови објављени у врхунском међународном часопису (M21)

1. Stanković, N., Mihajilov-Krstev, T., Zlatković, B., Matejić, J., Stankov-Jovanović, V., Kocić, B., Čomić, Lj. (2016). Comparative Study of Composition, Antioxidant, and Antimicrobial Activities of Essential Oils of Selected Aromatic Plants from Balkan Peninsula. *Planta Med.* DOI: 10.1055/s-0042-101942.
ISSN: 0032-0943
Kategorije: Chemistry, Medicinal (33/59); Pharmacology & Pharmacy (137/255); Plant Sciences (60/204)
IF2014 2.152
2. Stanković, N., Mihajilov-Krstev, T., Zlatković, B., Stankov-Jovanović, V., Mitić, V., Jović, J., Čomić, Lj., Kocić, B., Bernstein, N. (2016). Antibacterial and Antioxidant Activity of

Traditional Medicinal Plants from the Balkan Peninsula. NJAS-WAGEN J LIFE SC.
DOI:10.1016/j.njas.2015.12.006
ISSN: 1573-5214
Kategorije: Agriculture, Multidisciplinary (17/56)
IF2014 1.143

Рад објављен у међународном часопису (M23)

1. Stanković, N., Čomić, Lj., Kocić, B., Nikolić, D., Mihajilov-Krstev, T., Ilić, B., & Miladinović, D. (2011). Odnos antibakterijske aktivnosti i hemijskog sastava etarskih ulja gajenih biljaka iz Srbije. Hem. Ind. 65 (5), 583–589
ISSN:0367-598X
Kategorije: Engineering, Chemical (121/134)
IF20140.364

Саопштења са међународних скупова штампана у изводу (M34)

1. Stanković, N., Mihajilov-Krstev, T., Zlatković, B., Stankov-Jovanović, V., Mitić, V., Ilić, M., Čomić, Lj., Kocić, B. (2013). Antimikrobna aktivnost etarskih ulja oдаbranih aromatičnih biljaka protiv patogenih bakterija izolovanih iz humanog materijala. Knjiga apstrakata (Elektronski izvor) – IX Kongres mikrobiologa Srbije, ISBN 978-86-914897-1-7.
2. Stanković, N., Čomić, Lj., Miladinović, D., Mihajlov-Krstev, T., Mladenović, M. (2011). In vitro antibacterial activities of some Lamiaceae essential oils against human pathogens. Proceedings of Preclinical testing of active substances and cancer research, with International Symposium on Anti-Cancer Agents, Cardiotoxicity and Neurotoxicity, 67, ISBN: 978-86-7760-064-8, Kragujevac.

6. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси

Истраживање у оквиру докторске дисертације под називом ***In vitro* контрола патогених бактерија пореклом из хуманог материјала деловањем етарских уља и екстраката одабраних биљних врста** су дала нове резултате о квантитативно-квалитативном саставу, антимикробној и антиоксидативној активности секундарних метаболита осам широко употребљаваних ароматичних биљних врста. За све испитиване биљне врсте су приказани први резултати о њиховој антимикробној активности против селекционисаних мултирезистентних изолата из пацијената. У циљу смањења активних концентрација и повећања ефикасности антибиотика вршена су и испитивања њиховог синергистичког деловања у комбинацији са најактивнијим етарским уљима. Утврђени антиоксидативни потенцијал је показао да су оне потентан природни извор биоактивних једињења. Добијени резултати могу наћи примену у неколико грана индустрије, фармацеутској, козметичкој и прехранбеној индустрији.

7. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати научно-истраживачког рада кандидата су представљени у оквиру докторске дисертације под насловом ***In vitro* контрола патогених бактерија пореклом из хуманог материјала деловањем етарских уља и екстраката одабраних биљних врста**, као и у виду научних радова публикованих у међународним научним часописима и зборницима са научних и стручних скупова.

Докторска дисертација је написана на 176 страна куцаног текста у оквиру 8 поглавља, уз списак од 210 библиографских јединица и укључује 8 слика, 17 табела и 33 графикана. Експериментални део ове докторске дисертације урађен је у следећим институцијама: Институт за јавно здравље у Нишу и Природно-математички факултет у Нишу.

У **Уводу** (1-4 стр.) докторске дисертације дат је осврт на један од водећих проблема у данашњој медицини, појави и порасту резистентности патогених микроорганизама на деловање антибиотика, као и на неопходност тражења нових извора антимикробних агенаса. У поглављу **Општи део и преглед литературе** (5-58 стр.) дати су општи подаци о

инфективним болестима, појму патогености и патогених микроорганизама, као и опис изабраних патогених микроорганизама (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp., *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* sp.). Објашњени су механизми деловања антибиотика на патогене микроорганизме, као и начини стварања резистентности код патогених микроорганизама на постојеће антибиотике. Дат је приказ биљних секундарних метаболита и њихових биолошких активности које могу бити значајне за човека (антиинфламаторно, антивирусно, антиканцерогено, антимикумно деловање, итд). Описане су морфолошке карактеристике одабраних биљних врста (*Hyssopus officinalis*, *Angelica sylvestris*, *Angelica panicii*, *Achillea crithmifolia*, *Achillea grandifolia*, *Artemisia absinthium*, *Tanacetum parthenium* и *Laserpitium latifolium*) и дат је преглед објављених података о њиховој употреби у традиционалној медицини, фитохемијским карактеристикама и антимикумним и антиоксидативним својствима. У поглављу **Циљеви истраживања** (59 стр.) јасно су изложени циљеви истраживања који су обухваћени овом дисертацијом. Циљеви студије су били:

1. Извршити селекцију материјала: мултирезистентних сојева и биљних врста са антимикумним потенцијалом;
2. Утврдити фитохемијска својства изабраних биљних врста са посебним освртом на садржај етарских уља и изабраних екстраката
3. Утврдити антиоксидативна својства етарских уља и екстраката и извођење компаративне анализе са постојећим подацима
4. Одредити *in vitro* антибактеријску активност изабраних врста биљака као доприноса бољем познавању њихових биолошких активности
5. Проценити могућности примене биљних метаболита у контроли антибиотик резистентних сојева
6. Испитати постојање синергистичког деловања фитонцида и антибиотика у односу на изоловане хумане патогене.

У Поглављу **Материјал и методе** (60-73 стр.) је дат детаљан преглед одабраних биљних врста, са бројевима ваучер примерака, деловима коришћеним за анализу, подацима о фенофази, станишту и локалитетима на којима је вршено сакупљање материјала. Описана је изолација, идентификација и начин селекционисања мултирезистентних бактеријских сојева на којима су вршена даља испитивања. Детаљно је описана методологија изоловања секундарних метаболита и испитивања њиховог хемијског састава, антиоксидативне и антибактеријске активности. Такође, наведен је и начин статистичке обраде података. У поглављу **Резултати и дискусија** (74-139 стр.) су систематично приказани резултати истраживања у оквиру ове докторске дисертације и добро су документовани табелама и графиконима. Ово поглавље садржи три веће целине од којих се у првој разматра хемијски састав испитиваних биљака и представљена је компаративна анализа података о антибактеријској и антиоксидативној активности етарских уља, као и синергистичког деловања етарских уља појединих биљака са антибиотиком. У другој целини дат је увид у компаративну анализу података о антибактеријској и антиоксидативној активности метанолних екстраката, док се у трећој целини даје осврт на потенцијална антимикумна својства биљака у решавању проблема резистенције у поређењу са резултатима који су презентовани у овој студији. Резултати истраживања су детаљно објашњени и упоређени са подацима из научне литературе, а дата су и могућа објашњења добијених резултата у светлу познатих чињеница које се односе на испитивану проблематику. У поглављу **Закључци** (140-143 стр.) су представљени појединачни и општи закључци у односу на остварене резултате истраживања. Поглавље **Литература** (144-161 стр.) садржи списак од 210 референци, које су цитиране у тексту докторске дисертације. У Поглављу **Прилози** (162-176 стр.) су приказани добијени хроматограми, као и научни радови у којима су презентовани резултати истраживања.

Дисертација садржи и Извод на српском и енглеском језику, Листу скраћеница, Листу табела, графикана и слика, Биографију са публикацијама кандидата, Библиотечку

документацију која обухвата основне податке о докторској дисертацији и прилог са хроматограмима и објављеним радовима.

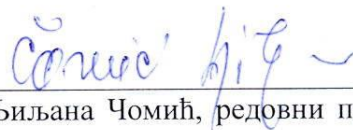
Резултати ће бити презентовани и на јавној одбрани докторске дисертације, након прихватања овог извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Стручног већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ


На основу прегледаног рукописа и достављеног материјала, Комисија констатује да је докторска дисертација кандидата **Немање С. Станковића**, дипломираног биолога, специјалисте, под насловом ***In vitro* контрола патогених бактерија пореклом из хуманог материјала деловањем етарских уља и екстраката одабраних биљних врста** проистекла из оригиналног научно-истраживачког рада и да представља научни допринос на пољу испитивања нових природних извора антимикуробних и антиоксидативних агенаса, како на пољу превазилажења проблема мултirezистенције патогених бактерија и снижавању активних концентрација антибиотика, тако и на пољу употребе природних антиоксиданаса у прехранбеној или козметичкој индустрији. Резултати научно-истраживачког рада кандидата **Немање С. Станковића** објављени су у укупно 12 публикација. При томе су 4 рада објављена у међународним часописима са SCI листе (2-M21, 2-M23), 1 у часопису националног значаја (M53), као и 7 саопштења на међународним и стручним скуповима.

Комисија је закључила да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за прихватање наведене докторске дисертације и предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу да прихвати докторску дисертацију под насловом ***In vitro* контрола патогених бактерија пореклом из хуманог материјала деловањем етарских уља и екстраката одабраних биљних врста**, кандидата **Немање С. Станковића** и спроведе даљу процедуру у циљу одобравања одбране докторске дисертације.

У Крагујевцу,



др Љиљана Чомић, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област: Микробиологија (председник комисије)



др Бранислава Коцић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу, ужа научна област: Микробиологија



др Бојан Златковић, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу, ужа научна област: Ботаника



др Весна Станков-Јовановић, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу, ужа научна област: Аналитичка хемија