

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ -  
БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА**

На X редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду - Биолошког факултета, одржаној 10.09.2021. године, на основу молбе ментора, др Ане Ћирић, научног саветника, Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Институт од националног значаја за Републику Србију и др Јелене Вукојевић, редовног професора, Универзитета у Београду, Биолошки факултет, одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације **Марине З. Костић**, истраживача сарадника, Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“, Институт од националног значаја за Републику Србију под насловом: „**Хемијски састав екстраката макромицета и етарских уља дивљег оригана и коријандера и њихов *in vitro* потенцијал у третману узрочника хроничног тонзилитиса**“, у саставу:

1. др Ана Ћирић, научни саветник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду,
2. др Јелена Вукојевић, редовни професор, Универзитет у Београду – Биолошки факултет,
3. др Јасмина Гламочлија, научни саветник, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду,
4. др Биљана Николић, ванредни професор, Универзитет у Београду – Биолошки факултет,
5. др Снежана Санковић Бабић, доцент, Универзитет у Београду – Стоматолошки факултет.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Наставно-научном већу Универзитета у Београду - Биолошког факултета подноси следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**Општи подаци о докторској дисертацији**

Докторска дисертација Марине З. Костић, под насловом „**Хемијски састав екстраката макромицета и етарских уља дивљег оригана и коријандера и њихов *in***

*vitro* потенцијал у третману узрочника хроничног тонзилитиса“ је написана на укупно 127 страна компјутерски обрађеног текста. Пагинирани текст садржи 8 поглавља докторске дисертације (111 страна): Увод (16 страна), Циљеви рада (1 страна), Материјал и методе (12 страна), Резултати и дискусија (56 страна), Општа дискусија (2 стране), Закључак (2 стране), Литература (20 страна) и Прилог (2 стране). Дисертација садржи 20 табела (2 у поглављу Материјал и методе, 18 у поглављу Резултати и дискусија), 16 слика (10 у поглављу Увод, 1 у поглављу Материјал и методе, 5 у поглављу Резултати и дискусија), 4 графика (4 у поглављу Резултати и дискусија) и 2 фигуре у поглављу Резултати и дискусија. Поглавље Литература садржи 272 библиографских јединица које се адекватно наводе у тексту. Непагинирани текст (16 страна) обухвата насловне стране и листу ментора и чланова комисије, захвалницу, сажетке на српском и енглеском језику, листу скраћеница, садржај, биографију, изјаву о ауторству, изјаву о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада и изјаву о коришћењу.

### **Анализа докторске дисертације**

У докторској дисертацији кандидаткиња **Марина З. Костић** је изоловала и идентификовала бактерије из ткива непчаних тонзила и аденоида код особа са хроничним тонзилитисом. Затим је анализирала хемијски састав екстраката 7 врста гљива из родова *Armillaria*, *Lactarius* и *Russula* пореклом са територије Србије и комерцијалних етарских уља дивљег оригана (*Origanum minutiflorum*) и коријандера (*Coriandrum sativum*) као и њихову биолошку активност (антимикробну, антибиофилм, антиоксидативну и цитотоксичну) на узрочнике хроничног тонзилитиса.

Поглавље **УВОД** садржи четири тематске целине у којима је аргументована проблематика докторске дисертације и истакнута њена релевантност. У првом потпоглављу представљена је проблематика хроничног тонзилитиса. Описана је улога тонзила као дела горњег респираторног тракта, затим етиологија болести, фактори ризика који доводе до хроничних инфекција, могуће компликације и на крају је описано лечење инфекције. Значај природних продуката, који се од давнина користе у лечењу различитих обољења, представљен је у другом потпоглављу. Хемијски састав плодноносних тела макромицета као и њихов медицински значај представљени су у трећем потпоглављу. Кандидаткиња је посебну пажњу посветила анализи података који се тичу садржаја угљених хидрата,

протеина, масти, пепела, минералних елемената и витамина у базидиокарпима. Такође, приказани су досадашњи резултати о садржају органских, фенолних и масних киселина у плодноносним телима макромицета. У овом потпоглављу анализирани су резултати до сада потврђене биолошке активности тестираних макромицета: антимикуробна, антибиофилм, антиоксидативна, антитуморска, имуномодулаторна, антихиперхолестеролна, неуропротективна и антиинфламаторна. У четвртом потпоглављу говори се о етарским уљима дивљег оригана и коријандера, њиховом пореклу, хемијском саставу као и о њиховом биолошком потенцијалу. Описан је састав етарских уља са посебним акцентом на терпенима за која је доказано да су носиоци различите биолошке активности. Поред тога, приказане су антимикуробна, антибиофилм, антиоксидативна, антитуморска, антимуутагена, неуропротективна и антихипергликемијска активности етарских уља неких представника родова *Origanum* и *Coriandrum*.

У поглављу **ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА** постављено је осам циљева, од којих се прва два односе на прикупљање демографско-епидемиолошких и клиничких података о пацијентима са хроничним тонзилитисом, изолацију и идентификацију микроорганизама из тонзиларног ткива и хистолошку анализу ткива. Следећи циљ се односио на сакупљање плодноносних тела макромицета са терена у Србији и њихову идентификацију. Један од циљева био је и одређивање нутритивног састава плодноносних тела и садржаја токоферола, простих органских, фенолних и масних киселина проучаваних врста. Осим одређивања хемијског састава базидиокарпа макромицета један од задатих циљева био је и хемијска анализа комерцијалних етарских уља *Origanum minutiflorum* O.Schwarz & P.H.Davis и *Coriandrum sativum* L. Завршни циљеви рада су обухватили испитивање антибактеријске, антибиофилм, антиоксидативне и цитотоксичне активности екстраката одабраних врста макромицета (*Armillaria mellea* (Vahl) P. Kumm., *Lactarius piperatus* (L.) Pers., *Lactarius quietus* (Fr.) Fr., *Lactarius vellereus* (Fr.) Fr.; *Russula integra* (L.) Fr.; *Russula nigricans* (Bull.) Fr.; *Russula rosea* Pers.) и етарских уља.

У поглављу **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ** налази се седам потпоглавља. У првом потпоглављу представљена је методологија истраживања и наведене су институције које су учествовале у реализацији докторске дисертације. Дизајн студије и технике коришћене за микробиолошку и хистолошку анализу ткива тонзила описани су у другом

потпоглављу. У оквиру микробиолошке анализе представљен је састав и поступак прављења хранљивих подлога; поступак обраде ткива, изолације бактерија и њихове идентификације коришћењем МАЛДИ – ТОФ масене спектрометрије. Начин сакупљања плодноносних тела макромицета, припрема екстраката и методе које се користе за хемијску анализу базидиокарпа описани су у трећем и четвртом потпоглављу. За одређивање нутритивних компоненти, коришћене су процедуре препоручене од стране Асоцијације Аналитичких Хемичара, док је карактеризација одабраних шећера код тестираних врста макромицета изведена путем HPLC уређаја са рефракционим детектором. Карактеризација токоферола урађена је HPLC методом са флуоресцентним детектором а органских, фенолних и масних киселина методом течне хроматографије у комбинацији са различитим детекторима (детектор низа фотодиода за органске киселине, детектор низа диода за фенолне киселине и пламено јонизујућим за масне киселине). Пето потпоглавље представља опис методе гасне хроматографије која је коришћена за анализу хемијског састава етарских уља, као и поступак методе гасне хроматографије-масене спектрометрије која се користи за идентификацију појединачних компоненти етарских уља. У шестом потпоглављу су описани протоколи за процену биолошке активности екстраката плодноносних тела макромицета и етарских уља. За процену антибактеријске и антибиофилм активности коришћена је микродилуциона метода а испитивање синергистичког деловања етарских уља и антибиотика вршено је методом шаховске табле. Методе коришћене за испитивање антиоксиданте активности су тест реактивне супстанце тиобарбитурне киселине и тест инхибиције оксидативне хемоллизе. Објашњена је и Сулфородамин Б метода за анализу цитотоксичне активности на малигну ћелијску линију хуманог порекла (NCI-H460) и ћелијску културу (PLP2). У седмом потпоглављу су представљене статистичке методе коришћене за обраду података.

У седам потпоглавља која сачињавају поглавље **РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА**, кандидаткиња је систематично представила резултате истраживања и критички их дискутовала у односу на литературне податке. У првом потпоглављу прецизно су описане демографско епидемиолошке (пол и узрасна група) и клиничке (симптоми хроничног тонзилитиса, број упала ушију и грла, употреба антибиотика, орофарингоскопски и отоскопски статус) карактеристике пацијената са дијагностификованим хроничним тонзилитисом (1 табела) који су на основу узраста подељени у две групе. У другом

поглављу наведен је диверзитет бактерија изолован из непчаних тонзила и аденоида код одраслих пацијената и деце и приказана је процентуална заступљеност бактерија у узорцима тонзила (1 табела и 2 фигуре). Хистолошка анализа ткива тонзила представљена је такође у другом потпоглављу, на сликама (4 слике) су документовани резултати који у криптама тонзила потврђују присуство две врсте бактерија *Staphylococcus aureus* и *Stenotrophomonas maltophilia*. У трећем потпоглављу наведени су локалитети на којима су сакупљана плодносна тела макромицета (1 табела), објашњен је поступак њихове идентификације и приказане су опште карактеристике и таксономска припадност идентификованих врста (1 слика). Четврто потпоглавље обухвата анализу хемијског састава плодносних тела одабраних врста макромицета. Табеларно су приказани анализирани резултати нутритивне вредности, садржаја шећера, токоферола, органских, фенолних и масних киселина (6 табела). Хемијски састав етарског уља дивљег оригана и коријандера саопштени су у петом потпоглављу (1 табела). Резултати испитиваних биолошких активности екстраката тестираних макромицета презентовани су у шестом поглављу. Представљени су резултати антибактеријске активности метанолних (МЕ) и етанолних екстраката (ЕЕ) макромицета на 16 бактерија изолованих из ткива тонзила (2 табеле). Описано је деловање екстраката макромицета на инхибицију формирања и на већ формирану биофилм *S. aureus* (2 графика). Табеларно (2 табеле) су приказани и резултати испитивања антиоксидативне и цитотоксичне активности МЕ и ЕЕ макромицета. У седмом потпоглављу су у 4 табеле и на 2 графика приказани резултати антибактеријске, антибиофилм, антиоксидативне и цитотоксичне активности етарских уља.

Кандидаткиња је дискутовала добијене резултате уз свако од наведених поглавља. У првом поглављу дискотовани су подаци добијени на основу упитника у поређењу са другим сличним студијама у свету. Најчешћи узрочници хроничног тонзилитиса и њихова заступљеност у ткивима тонзила, као и хистологија и присуство бактерија у ткиву тонзила је дискутовани су у другом потпоглављу. Кандидаткиња је истакла важност биофилма који бактерије формирају у криптама тонзила као и њихову резистенцију на антибиотике. Продискутована је нутритивна вредност и садржај шећера, токоферола, органских, фенолних и масних киселина у плодносним телим тестираних макромицета пореклом из Србије поредећи их са резултатима других аутора за исте врсте са других географских локалитета, истичући важност ових једињења у погледу бројних биолошких активности. У

петом потпоглављу дискутовани су добијени резултати хемијске анализе етарских уља са подацима из литературе, при чему је истакнута важност монотерпена као групе једињења која је најзаступљенија у етарским уљима. Дискусија о биолошким активностима екстракта макромицета изложена је у шестом потпоглављу. Разматрана је различита осетљивост бактерија на екстракте тестираних макромицета различитог порекла. Истакнут је значај проучавања биофилма и потенцијала екстракта у његовој редукцији. Поред антибактеријске и антибиофилм активности, кандидаткиња је дискутовала антиоксидативне и цитотоксичне активности екстракта поредећи добијене резултате са резултатима из литературе. Биолошка активност тестираних етарских уља је дискутована у седмом потпоглављу. Разматран је утицај етарских уља на раст бактерија, формирање биофилма, смањење примене антибиотика, као и на инхибицију липидне пероксидације и раста малигних ћелија.

У поглављу **ОПШТА ДИСКУСИЈА** додатно је дискутовано о потенцијалу одабраних екстракта макромицета и етарских уља у третману хроничног тонзилитиса. Кандидаткиња у овом поглављу указује на важност изолације и идентификације бактерија узрочника инфекције код популације људи у Србији, пре свега *Staphylococcus aureus* са посебним освртом на факторе вируленције који су заслужни за патогеност. Истакнут је значај хемијске карактеризације аутохтоних врста макромицета и тестирања њихове потенцијалне биолошке активности. Кандидаткиња наглашава способност екстракта базидиокарпа *L. quietus* (ME), *L. vellereus* (EE), *R. integra* (EE) и *R. rosea* (ME i EE) да инхибирају формирање биофилма боље од комерцијалних антибиотика. Дискутована је и антиоксидативна активност етанолног екстракта *R. nigricans*, јер је показано да боље инхибира липидну пероксидацију у поређењу са контролом. Осим активности екстракта макромицета дискутована је и активност етарских уља која до сада нису истраживана у контексту третмана хроничног тонзилитиса. Кандидаткиња је на крају истакла значај истраживања природних продуката у циљу третмана различитих инфекција.

У поглављу **ЗАКЉУЧЦИ** кандидаткиња изводи закључке на основу чињеница изложених у потпоглављима резултата а у складу са постављеним циљевима дисертације. Закључци су изложени у 25 ставки. Наиме, кандидаткиња констатује да је сакупљено 79 узорака тонзила од пацијената са хроничним тонзилитисом који су на основу узраста подељени у

две групе. На основу података прикупљених упитником закључено је да прву групу пацијената чине претежно особе женског пола просечне старости 28,13 година, док већину друге групе чине особе мушког пола просечне старости 5,56 година. Показано је да су најчешћи симптоми код пацијената бол у грлу, отежано дисање, присуство густог секрета у носу и хркање. Такође, утврђено је да су позитивни орофарингоскопски и отоскопски налази, индикације за оперативно уклањање тонзила. На основу микробиолошке анализе тонзиларног ткива закључено је да је *S. aureus* најчешће изолована врста код пацијената старијих од 16 година, док је *S. oralis* највише изолована код пацијената млађих од 16 година. Поред тога, хистолошком анализом је потврђено присуство бактерија у анализираном ткиву непчаних тонзила и аденоида. Анализом нутритивне вредности закључено је да су одабране макромиците нискокалоријске намирнице са значајним садржајем шећера, токоферола, органских, фенолних и масних киселина. Такође, један од закључака је да је доминантно једињење у етарском уљу дивљег оригана карвакрол, док је линалол доминирао у етарском уљу коријандера. Показано је да је етарска уља поседују бољу антибактеријску активност од метанолних и етанолних екстраката плодноносних тела макромицета, док су екстракти показали бољу антибиофилм активност. Поред тога, закључено је да тестиране смеше етарског уља и антибиотика, у различитим комбинацијама, немају синергистички ефекат на инхибицију раста *S. aureus*. Сумирајући резултате антиоксидативне активности кандидаткиња је закључила да ЕЕ *R. nigricans* поседује најбољу активност од свих тестираних екстраката макромицета, док је етарско уље дивљег оригана показало умерену активност. На крају, анализирајући добијене резултате кандидаткиња је закључила да тестирани екстракти поседују слабију цитотоксичну активност од комерцијалног цитостатика елиптицина, за разлику од етарских уља која су показала значајну цитотоксичност према туморској ћелијској линији NCI – H460.

Поглавље **ЛИТЕРАТУРА** садржи 272 библиографске јединице из интернационалних и домаћих извора. Литературни извори су адекватно одабрани, правилно и на одговарајућим местима цитирани у докторској дисертацији.

Поглавље ПРИЛОГ садржи Одлуку Етичког одбора Клиничко болничког центра Звездара (Прилог 1) и пример Упитника који је коришћен за прикупљање демографско-епидемиолошких података пацијената (Прилог 2).

## Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације

### Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Kostić M.**, Smiljković M., Petrović J., Glamočlija J., Barros L., Ferreira I. C. F. R., Ćirić A., Soković M. (2017). Chemical, nutritive composition and wide-broad bioactive properties of honey mushroom *Armillaria mellea* (Vahl: Fr.) Kummer, *Food and Function*, 8(9), 3239-3249.

DOI: [10.1039/C7FO00887B](https://doi.org/10.1039/C7FO00887B)

M21

Линк: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/FO/C7FO00887B>

2. **Kostić M.**, Ivanov M., Babić S.S., Petrović J., Soković M., Ćirić A. (2020). An up-to-date review on bio-resource therapeutics effective against bacterial species frequently associated with chronic sinusitis and tonsillitis. *Current Medicinal Chemistry*, 27(41).

DOI: 10.2174/0929867327666200505093143

M21

Линк: <https://www.eurekaselect.com/181657/article>

3. **Kostić, M.**, Ivanov, M., Fernandes, Â., Pinela, J., Calhelha, R.C., Glamočlija, J., Barros, L., Ferreira, I.C.F.R., Soković, M., Ćirić, A. (2020). Antioxidant Extracts of Three *Russula* Genus Species Express Diverse Biological Activity. *Molecules*, 25, 4336.

DOI: [10.3390/molecules25184336](https://doi.org/10.3390/molecules25184336)

M22

Линк: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/18/4336>

### Б2. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **Kostić M.**, Smiljković M., Petrović J., Soković M., Glamočlija J., Ćirić A. *Lactarius piperatus* as a prominent antibacterial and antibiofilm agent. 6th International scientific meeting mycology, mycotoxicology, and mycoses, 27-29 September 2017, Novi Sad, Serbia, pp.40.

<https://www.maticasrpska.org.rs/wordpress/assets/BOOK-OF-ABSTRACTS.pdf> M34

### Б3. Конгресна саопштења на скуповима домаћег значаја

**Kostić M.**, Ćirić A., Filipović F., Smiljković M., Petrović J., Glamočlija J., Soković M. Antimikrobni potencijal vrsta roda *Russula* Pers.. Drugi kongres biologa Srbije, 25-30 Septembar, 2018, Kladovo, Srbija, Knjiga sažetaka str. 220



### Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација Универзитета у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације **”Хемијски састав екстраката макромицета и етарских уља дивљег оригана и коријандера и њихов *in vitro* потенцијал у третману узрочника хроничног тонзилитиса“**, кандидаткиње Марине З. Костић, утврђено је подударање текста од 18% што је највећим делом последица подударности навођења личних имена и података о члановима комисије и институцијама у којима је докторска дисертација урађена, навођења цитата, библиографских података у литератури, затим употребе латинских назива микроорганизама, уобичајених стручних израза, као и мања подударност у деловима реченице претходно публикованих радова кандидаткиње, а који су проистекли из њене докторске дисертације.

### Мишљење и предлог Комисије

На основу изложеног, Комисија сматра да докторска дисертација кандидаткиње **Марине З. Костић**, под насловом **”Хемијски састав екстраката макромицета и етарских уља дивљег оригана и коријандера и њихов *in vitro* потенцијал у третману узрочника хроничног тонзилитиса“**, представља оригиналну научну студију, урађену по свим критеријумима научно-истраживачког рада. Дисертација представља опсежну студију о хемијском саставу екстраката макромицета и етарских уља као и њиховој *in vitro* активности против узрочника хроничног тонзилитиса, посебно њихову активност против *Staphylococcus aureus*.

Медикаменти који су примењивани, у дужем временском периоду, у третману бактерија изазивача хроничног тонзилитиса све више показују неефикасност. Потрага за новим, потенцијалним, изворима супстанци које се могу користити у третману овог обољења је опсежна и непрестана. Природни прозводи различитог порекла (метаболити из плодноносних тела макромицета и биљака) који се традиционално користе, а објекат су истраживања изложених у докторској дисертацији, могу представљати основу за даља

испитивања биолошке активности једињења и подробније студије (*in vivo* и клиничке) што би омогућило напредак у области биомедицине.

Имајући у виду све наведено, Комисија за преглед и оцену докторске дисертације позитивно оцењује докторску дисертацију кандидаткиње **Марине З. Костић**, под насловом **”Хемијски састав екстракта макромицета и етарских уља дивљег оригана и коријандера и њихов *in vitro* потенцијал у третману узрочника хроничног тонзилитиса“**, и са задовољством предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да **прихвати Извештај и одобри јавну одбрану** ове докторске дисертације.

#### КОМИСИЈА:

У Београду, 13.09.2021. године

---

др Ана Ћирић, научни саветник  
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“  
Институт од националног значаја за Републику Србију  
Универзитет у Београду

---

др Јелена Вукојевић, редовни професор  
Универзитет у Београду – Биолошки факултет

---

др Јасмина Гламочлија, научни саветник  
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“  
Институт од националног значаја за Републику Србију  
Универзитет у Београду

---

др Биљана Николић, ванредни професор,  
Универзитет у Београду – Биолошки факултет

---

др Снежана Санковић Бабић, доцент,  
Универзитет у Београду – Стоматолошки  
факултет