

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ХЕМИЈСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА  
У БЕОГРАДУ

На редовној седници Наставно-научног већа Хемијског факултета Универзитета у Београду, одржаној 14.03.2019. године, одређени смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације мастер хемичара Гордане Крстић, асистента Хемијског факултета Универзитета у Београду, под насловом:

**„Испитивање хемијског састава секундарних метаболита одабраних биљних врста рода *Euphorbia*“.**

На основу прегледа дисертације подносимо Наставно-научном већу следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**А. Приказ садржаја дисертације**

Докторска дисертација Гордане Крстић написана је на 211 страна, А4 формата и садржи 103 слике, 37 табела и 6 шема. Рад обухвата Извод (4 стране), Извод на енглеском језику (4 стране), Увод (1 страна), Општи део (29 страна), Наши радови (139 страна), Експериментални део (27 страна), Закључак (3 стране), Литературу (10 страна, 113 цитата). Поред наведеног, дисертација садржи Садржај (5 страна), Биографију са библиографијом (2 стране) и Захвалницу (2 стране).

**Увод** садржи циљ истраживања и кратак опис осталих поглавља дисертације.

У **Општем делу** дат је приказ морфолошких карактеристика рода *Euphorbia* L. и испитиваних биљних врста (*Euphorbia palustris* L., *Euphorbia lucida* Waldst. & Kit. и *Euphorbia nicaeensis* All.). Приказан је медицински значај и употреба биљака рода *Euphorbia* у традиционалној и савременој медицини. У овом делу приказане су структуре секундарних метаболита изолованих из латекса овог рода.

У **Нашим радовима** описан је поступак изоловања и одређивања структуре изолованих метаболита применом спектрометријских и спектроскопских техника. Такође, приказани су резултати метаболомичке студије здравих и заражених јединки биљне врсте *E. palustris*, као и резултати одређивања састава епикутикуларних воскова листова 11 биљних врста овог рода. У овом делу приказани су резултати биолошких испитивања одабраних секундарних метаболита.

**Експериментални део** обухвата приказ инструмената и хемикалија коришћених у изради ове тезе, детаљан опис изоловања секундарних метаболита, поступак припреме узорака за метаболомичку студију, као и одређивање састава епикутикуларних воскова листова испитиваних биљних врста. Поред тога, у овом делу детаљно су описани поступци и процедуре одређивања биолошких активности.

У **закључку** су сумирани најважнији резултати хемијских и биолошких испитивања одабраних биљних врста рода *Euphorbia*. Као општи закључак истиче се важност биљака испитиваног рода као извора разноликих секундарних метаболита са широким спектром биолошких активности.

**Лирература** обухвата (113 цитата) радове из области истраживања и покрива све делове дисертације.

## **Б. Кратак приказ резултата**

У оквиру докторске дисертације Гордане Крстић испитан је хемијски састав секундарних метаболита биљних врста *Euphorbia palustris* L., *Euphorbia lucida* Waldst. & Kit. и *Euphorbia nicaeensis*. Латекс биљке је коришћен за изоловање секундарних метаболита из *E. palustris*, док су код *E. lucida* коришћени латекс и стабло биљке, а код *E. nicaeensis* латекс и корен биљке. Применом стандардних хроматографских техника из три наведене биљне врсте изоловано је 46 терпенских једињења и један кумарин. Структуре изолованих једињења одређене су применом савремених спектроскопских (UV, IR, 1D и 2D NMR) и спектрометријских (HRESIMS) техника.

Из латекса *E. palustris* изоловано је укупно осам једињења (два циклоартанска деривата, два дитерпена ингенанског типа и четири дитерпена тиглијанског типа). Три од четири изолована тиглијана по први пут описани су у литератури.

Из стабла *E. lucida* изолован је један тритерпен циклоартанског типа, један дериват кумарина и три ингенанска дитерпена (од којих је један први пут описан као природни производ). Из латекса *E. lucida* изоловано је пет дитерпена тиглијанског типа; од тога је један дериват по први пут описан.

Из латекса *E. nicaeensis* изолована су два тритерпенска деривата и петанаест дитерпена јатрофанског типа. Од укупног броја изолованих јатрофанских деривата први пут је изоловано осам једињења.

Из корена *E. nicaeensis* изоловани су један тритерпен, два јатрофанска дитерпена и осам тиглијанских дитерпена. По први пут описани су изоловани јатрофани и шест тиглијана.

У оквиру биолошких проучавања испитан је антитуморски ефекат одабраних ингенана на пет хуманих туморских ћелијских линија (неситноћелијски карцином плућа – NCI-H460 і NCI-H460/R, колоректални карцином – DLD1 і DLD1-TxR и меланом). Најјачи антитуморски ефекат испитани ингенани показали су на ћелије меланома.

За одабране јатрофане испитано је инхибиторно дејство на Р-гр, као и заштитни утицај на ДНК хуманих лимфотица у поређењу са алкилујућим агенсом митомицином Ц, као негативном контролом, и амифостином WR-2721, као позитивном контролом. Најјаче инхибитарно дејство на Р-гр показали су јатрофани 5 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -диацетилокси-15 $\beta$ -хидрокси-7 $\beta$ -изобутаноилокси-8 $\alpha$ -никотиноилокси-3 $\beta$ -пропаноилоксијатрофа-6(17),11E-диен-14-он и 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,15 $\beta$ -тетраацетилокси-7 $\beta$ -изобутаноилоксијатрофа-9 $\alpha$ -никотиноилокси-6(17),11E-диен-14-он. Најјачи заштитни ефекат на ДНК хуманих лимфоцита показали су јатрофани 5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -диацетилокси-15 $\beta$ -хидрокси-3 $\beta$ ,7 $\beta$ -диизобутаноилокси-9 $\alpha$ -никотиноилокси-јатрофа-6(17),11E-диен-14-он и 2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -триацетилокси-15 $\beta$ -хидрокси-3 $\beta$ ,7 $\beta$ -диизобутаноилокси-9 $\alpha$ -никотиноилоксијатрофа-6(17),11E-диен-14-он.

## **В. Упоредна анализа резултата кандидата са резултатима из литературе**

Род *Euphorbia* је највећи род породице млечика и броји око 2000 биљних врста. Неке врсте рода *Euphorbia* користе се за лечење кожних болести, гонереје, мигрене, цревних паразита и за лечење брадавица. За испитивање хемијског састава секундарних метаболита користе се корен, стабло, латекс, листови и семе. Претходна испитивања биљних врста рода *Euphorbia* показала су хемијску разноликост изопреноидних деривата. Из биљних врста овог рода до сада су изоловани сесквитерпенски деривати, али и деривати различитих класа дитерпена (казбани, јатрофани, латирани, ингенани, тиглијани, мирсинани, сегетани и др.) и тритерпена. Поред терпенских деривата из овог рода изоловани су и деривати флаваноидних једињења, цереброзида, глицерола и стероида.

Према литературним подацима најзаступљенији дитерпенски деривати припадају класи јатрофана, док су од тритерпенских деривата најзаступљенији циклоартани.

Досадашња истраживања биљне врсте *E. palustris* била су усмерена на фенолна једињења и из ове биљне врсте изоловани су флаваноиди, полифенолна једињења и танини. У литератури до сада није описан терпенски састав ове биљне врсте. У оквиру ове докторске дисертације описана су два тритерпена циклоартанског типа, два ингенанска деривата и четири тиглијанска деривата.

Биљна врста *E. lucida* до сада није била предмет детаљних фитохемијских истраживања и из ове врсте до сада су изоловани и описани деривати кверцетина. У оквиру ове докторске дисертације из *E. lucida* изоловани су једен тритерпен

циклоартанског типа, један кумарин, три ингенанска и пет тиглијанских дитерпена.

*E. nicaeensis* је од свих биљних врста испитиваних у овој докторској дисертацији највише описана у литератури. Подаци који су доступни указују да ова биљна врста садрже различите тритерпенске деривате циклоартаског, олеанског, тараксеранског, амиринског скелета, али и деривате цереброзида и глицерогликолипида. У овом истраживању из латекса *E. nicaeensis* су изолована два тритерпенска деривата и петнаест дитерпена јатрофанског типа, док су из корена изоловани један тритерпен, два дитерпена јатрофанског типа и осам дитерпена тиглијанског типа.

## Г. Објављени радови и саопштења која чине део дисертације

### 1) Објављени радови

1. **Gordana Krstić**, Boban Anđelković, Young Hae Choi, Vlatka Vajs, Tatjana Stević, Vele Tešević, Dejan Godevac, Metabolic changes in *Euphorbia palustris* latex after fungal infection, *Phytochemistry* (2016), 131, 17-25; (M21) IF<sub>2016</sub>=3,205; <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2016.08.005>
2. **Gordana Krstić**, Milka Jadranin, Nina M. Todorović, Milica Pešić, Tijana Stanković, Ivana S. Aljančić, Vele V. Tešević, Jatrophone diterpenoids with multidrug-resistance modulating activity from the latex of *Euphorbia nicaeensis*. *Phytochemistry* (2018), 148, 104-112; (M21) IF<sub>2016</sub>=3,205; <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2018.01.016>
3. **Gordana Krstić**, Ivana Aljančić, Jovana Stanković, Mirjana Cvetković, Petar Marin, Peđa Janačković, Vele Tešević, Leaf epicuticular waxes of eleven *Euphorbia* species (Euphorbiaceae) from the central Balkans: impact on chemotaxonomy. *Archives of Biological Sciences* (2019), 71 (1), 21-26; (M23) IF<sub>2017</sub>=0,648; <https://doi.org/10.2298/ABS180608041K>
4. **Gordana Krstić**, Milka Jadranin, Miroslava Stanković, Ivana Aljančić, Ljubodrag Vujisić, Boris Mandić, Vele Tešević, Jatrophone Diterpenoids With Protective Effect on Human Lymphocytes DNA. *Natural Product Communications* (2019) 14(5), (M23) IF<sub>2017</sub>=0,809 <https://doi.org/10.1177/1934578X19848168>

### 2) Саопштења

1. **Gordana B. Krstić**, Ivana V. Sofrenić, Mirjana T. Cvetković, Jovana M. Stanković, Izolovanje i određivanje strukture diterpena jatrofanskog tipa iz biljne vrste *Euphorbia glareosa* L., III Konferencija mladih hemičara, postersko saopštenje, 24.10.2015., Beograd (M34).

#### Д. Провера оригиналности докторске дисертације

Оригиналност докторске дисертације Гордане Крстић проверена је на начин прописан Правилником о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду (Гласник Универзитета у Београду. Бр. 204/22.06.2018.). Помоћу програма iThenticate, утврђено је да степен подударња текста износи 16%, што је последица цитата, личних имена, библиографских података коришћених у литератури, тзв. општих места и података у вези са темом дисертације, као и претходно публикованих резултата истраживања проистеклих из дисертације, што је у складу са чланом 9. овог правилника.

Комисија сматра да је докторска дисертација Гордане Крстић у потпуности оригинална, као и да су у потпуности поштована академска правила цитирања.

#### Ђ. Закључак

На основу изложеног, може се закључити да је у дисертацији под насловом „Испитивање хемијског састава секундарних метаболита одабраних биљних врста рода *Euphorbia*“ кандидат Гордана Крстић успешно испунила постављене циљеве који се односе на испитивање хемијског састава секундарних метаболита биљних врста *Euphorbia palustris* L., *Euphorbia lucida* Waldst. & Kit. и *Euphorbia nicaeensis* All. Применом класичних и савремених хроматографских техника, савремених спектроскопских и спектрометријских техника, из наведених биљних врста изоловала је и окарактерисала 46 секундарних метаболита. Од укупног броја изолованих једињења, по први пут изоловано је укупно 20 секундарних метаболита. За одабране јатрофане и ингенане испитане су биолошке активности. Испитивани јатрофани имају заштитно дејство на ДНК хуманих лимфоцита и показали су се као инхибитори Р-гр-а, док су испитивани ингенани показали јако антиканцерогено дејство на ћелије меланома са високим индексом селективности. Комисија сматра да докторска дисертација „Испитивање хемијског састава секундарних метаболита одабраних биљних врста рода *Euphorbia*“ кандидата Гордане Крстић представља научно вредан допринос у познавању састава секундарних метаболита биљних врста рода *Euphorbia* које расту на просторима наше државе.

Резултати истраживања проистекли из ове дисертације објављени су у два рада у врхунском међународном часопису (M21) и два рада у међународном часопису (M23) и приказани на једном домаћем скупу са међународним учешћем (штампан у изводу) (M34).

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Хемијског факултета Универзитета у Београду, да поднегу докторску дисертацију Гордане Крстић под насловом „**Испитивање хемијског састава секундарних метаболита одабраних биљних врста рода *Euphorbia***“ прихвати и одобри њену одбрану за стицање академског звања доктора хемијских наука.

У Београду,  
09.10.2019.

Комисија:

Др Веле Тешевић, редовни професор  
Хемијски факултет - Универзитет у Београду

Др Милка Јадранин, виши научни сарадник  
Универзитет у Београду Научна установа Институт за хемију,  
технологију и металургију Институт од националног значаја

Др Ивана Аљанчић, научни саветник  
Универзитет у Београду Научна установа Институт за хемију,  
технологију и металургију Институт од националног значаја

Др Нина Годоровић, научни саветник  
Универзитет у Београду Научна установа Институт за хемију,  
технологију и металургију Институт од националног значаја

Др Љубодраг Вујисић, доцент  
Хемијски факултет - Универзитет у Београду

Др Ивица Димкић, научни сарадник  
Билошки факултет - Универзитет у Београду