

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовео комисију: 16.04.2021., Наставно-научно веће Природно-математичког факултета Универзитета у Новом Саду		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. Мимица-Дукић Неда	редовни професор	биохемија, 01.08.2003.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Природно-математички факултет		председник
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Беара Ивана	редовни професор	биохемија, 01.03.2021.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Природно-математички факултет		ментор, члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Торовић Љиља	редовни професор	броматологија, 21.04.2021.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
4. Четојевић-Симин Драгана	научни саветник	биотехничке науке - прехрамбено инжењерство, 28.01.2016.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Институт за онкологију Војводине, Сремска Каменица		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
5. Лесјак Марија	ванредни професор	биохемија, 21.07. 2018.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Природно-математички факултет		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Татјана , Младен, Мајкић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 15.09.1990., Нови Сад, Р. Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив: Природно-математички факултет, мастер академске студије биохемије, мастер биохемичар</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2014. година, Докторске академске студије биохемије</p>
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
<p>Модулатори метаболизма арахидонске киселине у процесу инфламације: утицај одабраних полифенола на продукцију простагландина E₂ и тромбоксана A₂</p>
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
<p>Навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикона и сл.</p> <p>Докторска дисертација „Модулатори метаболизма арахидонске киселине у процесу инфламације: утицај одабраних полифенола на продукцију простагландина E₂ и тромбоксана A₂“ написана је на српском језику, латиничним писмом, са кључном документацијом написаном и на српском и на енглеском језику и једним поглављем SUMMARY написаним на енглеском језику.</p> <p>Дисертација је написана на 386 страна, од којих је 257 страна у штампаној верзији, а 129 страна у Додатном материјалу на ЦД-у. Дисертација садржи: 45 слика (од којих 26 у Додатном материјалу на ЦД-у), 181 табелу (од којих 143 у Додатном материјалу на ЦД-у), 39 хистограма, 47 графикона (од којих 47 у Додатном материјалу ЦД-у), и 423 литературна навода. Текст је подељен у 9 поглавља: РЕЗИМЕ (2 стране), SUMMARY (2 стране), УВОД (4 стране), ОПШТИ ДЕО (56 страна), ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДЕО (27 страна), РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА (112 страна), ЗАКЉУЧАК (9 страна), ЛИТЕРАТУРА (21 страна) и ПРИЛОГ (129 страна, Додатни материјал на ЦД-у). На почетку дисертације се налази захвалница, скраћенице, кључна документацијска информација на српском и енглеском језику, а након литературних навода следи биографија кандидаткиње.</p>

ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

НАСЛОВ докторске дисертације је јасно дефинисан, одражава суштину испитиване проблематике и директно указује на циљ испитивања.

На почетку докторске дисертације налази се **САДРЖАЈ** који даје преглед основних целина дисертације (поглавља и потпоглавља) ради брзе претраге дисертације и јасног прегледа свих делова дисертације.

У поглављу **РЕЗИМЕ** написан је кратак извод дисертације са сажетим приказом постављених циљева, примењеног експерименталног приступа и истакнутих резултата и закључака на српском језику.

У поглављу **SUMMARY** написан је кратак извод дисертације са сажетим приказом постављених циљева, примењеног експерименталног приступа и истакнутих резултата и закључака на енглеском језику.

*Комисија сматра да је **РЕЗИМЕ**, написан на српском и енглеском језику, јасан, прецизан и формулисан на основу приказаних резултата.*

У **УВОДУ** је на јасан и концизан начин представљена улога арахидонске киселине и еикозаноида, првенствено простагландина E_2 и тромбоксана A_2 у инфламацији. Указано је на потребу за проналаском нових анти-инфламаторних лекова, као и потенцијал природних производа у креирању нових анти-инфламаторних агенаса. Јасно је приказана основна идеја истраживања: могућност супресије инфламаторног процеса на нивоу инхибиције продукције простагландина E_2 и тромбоксана A_2 , и потенцијална употреба биолошки активних природних једињења (полифенола) као анти-инфламаторних агенаса, уз разумевање механизма њиховог деловања. Јасно су представљени и дефинисани циљеви истраживања.

*Комисија сматра да је у **УВОДУ** јасно представљена тема и циљ испитивања.*

ОПШТИ ДЕО дисертације је подељен у 8 поглавља. У првом поглављу (*Улога арахидонске киселине у инфламацији*) је на концизан начин представљен метаболизам арахидонске киселине и улога арахидонске киселине у инфламаторним процесима. У наредном поглављу (*Циклооксигеназни пут метаболизма арахидонске киселине*) је представљен циклооксигеназни пут метаболизма арахидонске киселине, структуре и физиолошка дејства најзначајнијих производа (простаноида) овог метаболичког пута. Треће поглавље (*Простагландин E_2 и тромбоксан A_2 : механизам деловања и биолошка функција*) доноси детаљнији приказ механизма деловања и физиолошке функције простаноида који су били у фокусу ове дисертације. У четвртном поглављу (*Ензими укључени у продукцију простагландина E_2 и тромбоксана A_2*) детаљно су представљени ензими укључени у синтезу простагландина E_2 и тромбоксана A_2 из арахидонске киселине (фосфолипазе, циклооксигеназе -1 и -2, три простагландин E_2 синтазе и тромбоксан A_2 синтаза), описани су механизми експресије и протеинске структуре наведених ензима, као и механизми њиховог деловања. У петом поглављу (*Експерименталне методе за праћење активности ензима укључених у продукцију простагландина E_2 и тромбоксана A_2*) дат је приказ метода, првенствено *in vitro*, које се користе за одређивање активности ензима укључених у продукцију простагландина E_2 и тромбоксана A_2 , наведене су њихове предности и недостаци, и описан је модел систем који је одабран као погодан за постављене експерименталне циљеве ове дисертације. Шесто поглавље (*Инхибитори циклооксигеназног пута метаболизма арахидонске киселине*) информиса о постојећим инхибиторима циклооксигеназног пута метаболизма арахидонске киселине (синтетским једињењима), њиховим предностима и недостацима у третману одређених болести. Такође, у наведеном поглављу је дат детаљан преглед доступне литературе о полифенолним једињењима као модулаторима експресије и активности ензима укључених у продукцију простагландина E_2 и тромбоксана A_2 . У седмом поглављу (*Хемијски састав и биолошка активност одабраних врста рода *Plantago L.* (боквице)*) приказан је детаљни литературни преглед досадашњих резултата испитивања хемијског састава и биолошке активности врста боквица које су анализирани у овом раду. У последњем поглављу општег дела (*Хемијски састав и биолошка активност Мерло вина*)

укратко су представљени хемијски састав и подаци о анти-инфламаторном деловању вина.

ОПШТИ ДЕО је приказан веома систематично уз бројне савремене литературне наводе, на основу чега Комисија закључује да је кандидаткиња добро упозната са актуелним истраживањима у овој области.

У **ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ ДЕЛУ** су систематично приказане процедуре примењене у експерименталном раду, уз навођење коришћених реагенса и инструмената. Приказан је детаљан опис припреме метанолних и водених екстраката боквица и узорака вина. Наведене су детаљне процедуре анализе фитохемијског састава екстраката боквица и узорака вина, при чему су коришћене:

- спектрофотометријске методе за одређивање укупног садржаја полифенола, танина, флавоноида и антоцијана;
 - HPLC-MS/MS и HPLC-DAD технике за детекцију одабраних једињења у екстрактима боквица;
 - HPLC-UV/VIS техника за одређивање полифенолног профила *Merlo* вина.
- Затим су описани експерименти на континуалној ћелијској линији - U937 моноцитима, који обухватају:
- приказ гајења ћелија и услове за трансформацију моноцита до макрофага;
 - испитивање цитотоксичности одабраних једињења, екстраката и узорака;
 - одређивање инхибиције продукције простагландина E₂ и тромбосана A₂ у нестимулисаним моноцитима, као и моноцитима и макрофагама у којима је инфламација изазвана додатком бактеријског липополисахарида, применом HPLC-MS/MS технике;
 - одређивање модулатије експресије mRNK ензима који су укључени у синтезу простагландина E₂ и тромбосана A₂ (фосфолипаза A₂, циклооксигеназа -1 и -2, три простагландин E₂ синтазе и тромбосан A₂ синтаза) у моноцитима или макрофагама у којим је инфламација изазвана додатком липополисахарида, применом RT-qPCR технике.

На крају експерименталног дела укратко је описана методологија примењена за статистичку обраду података.

Комисија сматра да су примењене методе савремене, адекватне и поуздане за добијање квалитетних научних резултата и потпуно одговарају постављеним циљевима ове докторске дисертације, а да ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДЕО садржи јасно представљене процедуре.

У поглављу **РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА** кроз шест потпоглавља су приказани и дискутовани добијени резултати. Резултати истраживања су приказани јасно, презентовани у виду табела, хистограма и слика. Кандидаткиња је студиозно, објективно и са критичким освртом на актуелне литературне податке анализирала добијене резултате и изложила их на свеобухватан и исцрпан начин.

У првом потпоглављу (*Оптимизација методе*) дат је приказ резултата истраживања експерименталних услова у којима су варирани различити параметри (број ћелија, стимулуси, количина и врста супстрата, време инкубације) у циљу одабира оптималних услова за праћење утицаја на ниво продукције простагландина E₂ и тромбосана A₂, као и експресију mRNK ензима укључених у продукцију простагландина E₂ и тромбосана A₂ у U937 моноцитима/макрофагама. Одабрани су оптимални услови који ће бити коришћени у даљим експериментима.

У наредном потпоглављу (*Испитивање цитотоксичности – одабир субтоксичних концентрација испитиваних узорака*) су јасно приказани резултати испитивања цитотоксичности и одабране субтоксичне концентрације испитиваних једињења, екстраката боквица и узорака вина.

У трећем потпоглављу (*Метанолни и водени екстракти боквица као модулатори продукције простагландина E₂ и тромбосана A₂*) су приказани и дискутовани резултати анализе састава водених и метанолних екстраката боквица, као и утицај наведених екстраката на продукцију простагландина E₂ и тромбосана A₂ (праћену применом HPLC-MS/MS технике) у нестимулисаним моноцитима, моноцитима и макрофагама у којима је инфламација изазвана

додатком бактеријског липополисахарида. Такође, наведени су и дискутовани резултати добијени применом RT-qPCR технике који приказују утицај екстракта боквица на експресију mRNK ензима који су укључени у синтезу простагландина E₂ и тромбосана A₂ (фосфолипаза A₂, циклооксигеназе 1-2, три простагландин E₂ синтазе и тромбосан A₂ синтаза) у моноцитима у којим је инфламација изазвана додатком липополисахарида. Детаљно су продискутовани и резултати статистичке обраде добијених података (анализа главних компонената, испитивање степена корелације) који се односе на утврђивање разлике између екстракта и повезаност хемијског састава и испољене биолошке активности.

У четвртном потпоглављу (*Мерло вина као модулатори продукције простагландина E₂ и тромбосана A₂*) су приказани резултати евалуације полифенолног профила 17 узорак Мерло вина, као и утицај на продукцију простагландина E₂ и тромбосана A₂ у макрофагама (применом HPLC-MS/MS технике), у којима је инфламација изазвана додатком бактеријског липополисахарида. Такође, наведени су и резултати добијени применом RT-qPCR технике који приказују утицај два одабрана вина на експресију mRNK фосфолипазе A₂, циклооксигеназе 1-2, три простагландин E₂ синтазе и тромбосан A₂ синтазе у макрофагама у којим је инфламација изазвана додатком липополисахарида. Добијени резултати су статистички обрађени: урађена је анализа главних компоненти и израчунати су корелациони фактори између хемијског састава и ефекта на продукцију простагландина E₂ и тромбосана A₂.

У петом потпоглављу (*Утицај одабраних полифенола на продукције простагландина E₂ и тромбосана A₂*) приказани су резултати анализе утицаја одабраних полифенолних једињења на продукцију простагландина E₂ и тромбосана A₂ у модел систему хомеостазе, раних и каснијих фаза инфламације. У нестимулисаним моноцитима (модел хомеостазе) испитана је активност 19 једињења (3 фенолне киселине, 2 флавона и по један њихов глукозид и глукуронид, 2 флаван-3-ола, 1 флавонол, 1 стилбен, 1 тритерпенска киселина, 1 иридоид и 4 стандардна инхибитора циклооксигеназа); у моноцитима, у којима је инфламација изазвана додатком липополисахарида (модел ране инфламације) анализирано је 19 једињења (3 фенолне киселине, 2 флавона и по један њихов глукозид, 2 флаван-3-ола, 1 флавонол, 2 стилбена, 1 дихидрохалкон, 1 тритерпенска киселина, 1 иридоид и 4 стандардна инхибитора циклооксигеназа); у макрофагама (модел касније фазе инфламације), у којима је инфламација изазвана додатком липополисахарида, анализирано је 10 једињења која су карактеристична за вина (6 фенолних киселина, 2 флаван-3-ола, 1 флавонол, 1 стилбен) и 3 стандардна инхибитора циклооксигеназа. Утицај одабраних једињења на експресију ензима укључених у део циклооксигеназног пута који резултује синтезом простагландина E₂ и тромбосана A₂ анализиран је у модел систему који представља рану фазу инфламације – у моноцитима стимулираним додатком липополисахарида, а анализирана је активност 17 једињења (3 фенолне киселине, 2 флавона и по један њихов глукозид и глукуронид, 2 флаван-3-ола, 1 флавонол, 2 стилбена, 1 дихидрохалкон, 1 тритерпенска киселина, 1 иридоид). Сви резултати су статистички обрађени.

У последњем, шестом потпоглављу (*Употреба оптимизоване методе за испитивање анти-инфламаторног потенцијала синтетских једињења*) приказани су и дискутовани резултати испитивања анти-инфламаторне активности 4 синтетска једињења.

*Комисија оцењује да су резултати истраживања оригинални и јасно интерпретирани. Статистичке анализе су сврсисходне и адекватно употребљене. Поглавље **РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА** је разумљиво и прегледно написано, уз адекватна поређење са резултатима других аутора који су се бавили сличном проблематиком.*

У **ЗАКЉУЧКУ** су сажети и истакнути резултат дисертације на основу анализе, тумачења и дискусије добијених експерименталних резултата. Истакнут је њихов значај као и потенцијална примена у будућности и даљи правци истраживања.

*Комисија оцењује да су изведени закључци концизни, поуздани, научно засновани и да у потпуности одговарају на постављене циљеве истраживања. Поглавље **ЗАКЉУЧАК** је концизно написано.*

ЛИТЕРАТУРА цитирана у овој докторској дисертацији обухвата 423 библиографске јединице наведене абecedним редом, адекватно је одабрана и указује на значај и актуелност остварених истраживања.

Комисија сматра да је ЛИТЕРАТУРА цитирана у оквиру докторске дисертације релевантна и у складу са предметом истраживања и постављеним циљевима, као и да су референце наведене прегледно и прецизно на одговарајућим местима у тексту.

У **ПРИЛОГУ** су приказани експериментални резултати у виду табела са резултатима, калибрационе криве и графикони који допуњују поглавље РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА. Прилог се налази на крају дисертације као **ДОДАТНИ МАТЕРИЈАЛ** у електронској форми на ЦД-у, не постоји у штампаној верзији докторске дисертације.

Комисија сматра да су у ПРИЛОГУ наведени сви релевантни експериментални подаци.

НА ОСНОВУ ИЗНЕТИХ ВРЕДНОВАЊА, КОМИСИЈА ПОЗИТИВНО ОЦЕЊУЈЕ СВЕ ДЕЛОВЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ:

Рад објављен у међународном часопису категорије M21a:

1. **Мајкић, Т.,** Torović, L., Lesjak, M., Četojević-Simin, D., Beara, I. (2019). Activity profiling of Serbian and some other European Merlot wines in inflammation and oxidation processes. *Food Research International*, 121, 151-160. doi.org/10.1016/j.foodres.2019.03.033

Рад објављен у међународном часопису категорије M21:

1. **Мајкић, Т.,** Bekvalac, K., Beara, I. (2020). Plantain (*Plantago* L.) species as modulators of prostaglandin E₂ and thromboxane A₂ production in inflammation. *Journal of Ethnopharmacology*, 262, 113140. http://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113140.

Рад објављен у међународном часопису категорије M22:

1. Beara, I., **Мајкић, Т.,** Fioravanti, S., Trulli, L., Mimica-Dukić, N., Pellacani, L., Saso, L. (2020). The effects of trifluoromethylated derivatives on prostaglandin E₂ and thromboxane A₂ production in human leukemic U937 macrophages. *Medicinal chemistry*, 16(1):63-68. doi:10.2174/1573406415666190208150253

Саопштења на међународним скуповима штампана у изводу M34:

1. **Мајкић, Т.,** Berežni, S., Mimica-Dukić, N., Simin, N., Lesjak, M., Beara, I. (2018): Phenolic profile and neuroprotective activity of two closely-related plantain species: *Plantago lanceolata* L. and *Plantago altissima* L. *3rd International Conference on Plant Biology (22nd SPPS Meeting)*. Belgrade, Serbia, 9-12 June. Book of abstracts 165.
2. **Мајкић, Т.,** Torović, Lj., Svirčev, E., Simin, N., Šibul, F., Orčić, D., Berežni, S., Lesjak, M., Beara, I. (2018): Polyphenols from Merlot wine as anti-inflammatory and neuroprotective agents, *3rd International Congress of Chemists and Chemical Engineers of Bosnia & Herzegovina*, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, 19-21 October 2018.
3. **Мајкић, Т.,** Lesjak, M., Nemeš, I., Anačkov, G., Berežni, S., Orčić, D., Beara, I. (2018): Phenolic profile and acetylcholinesterase inhibitory activity of *Plantago argentea* Chaix. *7th Balkan Botanical Congress – 7BBC 2018*; Novi Sad, Serbia, 10-14 September. Book of Abstracts, 135.

Саопштења на скуповима националног значаја штампана у изводу M54:

1. Beara, I., **Мајкић, Т.,** Lesjak, M., Mimica-Dukić, N. (2017): Polyphenols from red wines as modulators of prostaglandin E₂ and thromboxane A₂ production in inflammation. *1ST Congress of Molecular Biologist of Serbia*, Belgrade, Serbia, 20-22. September. Book of Abstracts:108
2. **Мајкић, Т.,** Dobrokes, K., Spevak, M., Orčić, D., Mimica-Dukić, N., Lesjak, M., Beara, I. (2017):

Antioxidant and antiinflammatory activity of Merlot wine. *Serbian Biochemical Society Seventh Conference, Biochemistry of Control in Life and Technology*, Belgrade, Serbia, 11. November. Book of Abstracts: 155-156.

3. Đorđijevski, S., **Majkić, T.**, Torović, Lj., Beara, I. (2018): Wine and health: Merlot suppress inflammation and oxidation processes. *1ST International Students Green Conference*, Osijek, Croatia, 17-18 May. Book of abstracts:187
4. **Majkić, T.**, Lesjak, M., Mimica-Dukić, N., Bekvalac, K., Beara, I. (2018): *Plantago* species as modulators of thromboxane A₂ and prostaglandin E₂ production in inflammation; *Serbian Biochemical Society Eight Conference, "Coordination in Biochemistry and Life"*, 16 November 2018, Novi Sad, Book of abstracts 147-148.
5. **Majkić, T.**, Lesjak, M., Torović, Lj., Mimica-Dukić, N., Beara, I. (2018): Merlot wine phenolics as modulators of cyclooxygenase pathway. *FEBS3+ From Molecules to Living Systems*, 2-5 September 2018., Siofok, Hungary Book of Abstracts, 153
6. **Majkić, T.**, Mimica-Dukić, N., Beara, I. (2019): *Plantago lanceolata* L. effects gene expression of enzymes involved in prostaglandin E₂ production. *Serbian Biochemical Society Ninth Conference with international participation, "Diversity in Biochemistry"*, 14-16.11.2019. Belgrade, Serbia, Book of abstracts, 121.
7. **Majkić, T.**, Bekvalac, K., Lesjak, M., Anačkov, G., Mimica-Dukić, N., Beara, I. (2019): Anti-inflammatory activity of *Plantago* L. species: extracts modulate gene expression of COX1/2 enzymes. *First symposium of the SFUS Section for pharmaceutical sciences From idea to clinical application: Current pharmaceutical research*, Novi Sad, 26. September 2019.

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

Истраживања урађена у оквиру ове докторске дисертације била су усмерена актуелним правцима испитивања нових анти-инфламаторних терапеутика, који неће испољавати нежељене ефекте, а природни производи представљају управо једне од потенцијалних, безбедних анти-инфламаторних агенаса. Са друге стране, еикозаноиди, производи метаболизма арахидонске киселине, имају важну улогу у физиолошким и патофизиолошким процесима, а нарочито у инфламацији и сматра се да регулација њихове продукције може да допринесе супресији инфламације. У фокусу приказаних истраживања, била је могућност инхибиције продукције два еикозаноида: простагландина E_2 и тромбоксана A_2 , једних од најважнијих производа циклооксигеназног пута метаболизма арахидонске киселине. Испитиван је потенцијал полифенолних једињења, екстракта боквица и узорака *Мерло* вина (као богатих извора полифенола) да инхибирају продукцију простагландина E_2 и тромбоксана A_2 у процесу инфламације, као и експресију mRNK ензима који су укључени у синтезу простагландина E_2 и тромбоксана A_2 .

Најважнији резултати и закључци истраживања спроведених у оквиру ове дисертације су:

- Континуална ћелијска линија хуманих моноцита и макрофага (U937) представља погодан *in vitro* биолошки систем за анализу утицаја различитих узорака на продукцију простагландина E_2 и тромбоксана A_2 у инфламацији и могу да се користе као релевантни систем за примарна испитивања анти-инфламаторне активности.

-Добијени резултати показују да модулација циклооксигеназног пута метаболизма арахидонске киселине може да буде један од механизма анти-инфламаторног деловања боквица и вина.

-Резултати спектрофотометријске анализе хемијског састава боквица показују да је највећи садржај укупних полифенолних једињења, флавоноида и танина присутан у врсти *P. holosteum*, а најнижи у врсти *P. lanceolata*. Од анализираних 50 једињења применом HPLC-MS/MS и HPLC-DAD технике детектовано је 28 једињења, а фенилетаноидни гликозид, актеозид, представљао је доминантно једињење у свим врстама. Назаступљеније фенолне киселине биле су хлорогенска и ванилинска, а највише детектованих флавоноида припада класи флавона. Од шест анализираних врста, *P. altissima* је испољила најбољу активност при инхибицији продукције простагландина E_2 и експресије mRNK циклооксигеназе 2 у почетним фазама инфламације, те се може издвојити као врста са значајним анти-инфламаторним потенцијалом. Иако директна корелација између хемијског састава екстракта и утицаја на ниво продукције простагландина E_2 и тромбоксана A_2 није уочена, многа од детектованих једињења као што су нпр. аукубин, актеозид, хлорогенска киселина, апиџенин и лутеолин, позната су по доброј биолошкој активности и благотворном дејству на здравље, те приказани резултати указују на потребу за даљим испитивањима биолошке активности у циљу откривања нових механизма деловања наведених врста.

- Анализом полифенолног састава *Мерло* вина, гална киселина, катехин и малвидин-3-*O*-глукозид су се издвојили као доминантна једињења. *Мерло* вина испољавају бољи потенцијал инхибиције продукције тромбоксана A_2 него простагландина E_2 , што вероватно допринноси њиховом кардиопротективном деловању („Француски парадокс“). Према доступним подацима, претпоставља се да је ово први пут да је испитан утицај *Мерло* вина на продукцију простагландина E_2 у *in vitro* модел систему инфламације.

-Од анализираних синтетских трифлуорометиллованих деривата најбољу активност испољило је једињење код којег је ова група везана за 2-имидазолинов прстен.

-Током хомеостазе (нестимулисани моноцити), лутеолин и лутеолин-7-*O*-глукуронид су били најснажнији инхибитори продукције простагландина E_2 и тромбоксана A_2 .

-У раним фазама инфламаторног процеса, као најбољи инхибитори продукције простагландина E_2 издвојио се птеростилбен, док су гална и урсолна киселина, апиџенин, лутеолин-7-*O*-глукозид и резвератрол највише супресовали синтезу тромбоксана A_2 .

-Такође, полифенолна једињења могу да модулирају метаболизам арахидонске киселине и на нивоу експресије mRNK ензима укључених у синтезу простагландина E_2 и тромбоксана A_2 . Лутеолин, птеростилбен и аукубин су инхибирали експресију mRNK цитосолне фосфолипазе $A_2\alpha$, а најјачи утицај на редукцију експресије mRNK циклооксигеназе 2 имали су епикатехин, катехин, мирицетин и лутеолин. Већина једињења која су смањила експресију mRNK

циклооксигеназе-2, истовремено су повећала експресију микрозомалне простагландин Е₂ синтазе-1. Апигенин-7-О-глукозид, лутеолин, аукубин и урсолна киселина су снажно супресовли експресију mRNK тромбоксан синтазе.

-У модел систему касније фазе инфламаторног одговора (макрофаге у којима је изазвана инфламација додатком липополисахарида), фенолне киселине (протокатехинска и гална) најбоље инхибирају продукцију простагландина Е₂, а резвератрол, гална и кафена киселина тромбоксана А₂.

-Различити нивои и механизми којима полифенолна једињења модулирају продукцију простагландина Е₂ и тромбоксана А₂ указују на потребу за даљим испитивањима потенцијалног синергистичког деловања полифенола у циљу повећања ефикасности инхибиције продукције простагландина Е₂ и тромбоксана А₂ у процесима инфламације.

Комисија је мишљења да су формулисани закључци логично изведени из добијених резултата истраживања и да су у потпуности одговорили на постављене циљеве докторске дисертације. Изведени закључци јасно одражавају значај и научни допринос спроведеног истраживања.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Кандидаткиња је студиозно приступила обради и анализи експерименталних података који су подељени у логичне целине. Резултати истраживања су аналитички представљени, статистички обрађени, графички и табеларно добро интерпретирани, детаљно дискутовани и критички упоређени са резултатима из цитиране литературе. На основу резултата и дискусије изведени су закључци који дају јасне одговоре на постављене циљеве докторске дисертације.

На основу наведеног, Комисија даје позитивну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?

Да.

Комисија оцењује да је докторска дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Да.

Дисертација садржи све битне елементе- дефинисање теме истраживања, преглед постојећих истраживања, детаљни приказ експерименталних метода и техника, јасан и прегледан приказ резултата и њихову дискусију, списак литературе и закључак.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

На основу комплетног увида у докторску дисертацију, постављене циљеве истраживања, преглед литературе, добијене резултате и изведене закључке, Комисија закључује да ова докторска дисертација има све елементе оригиналног научног рада и да прати савремене правце истраживања природних производа као потенцијалних анти-инфламаторних агенаса. Резултати испитивања анти-инфламаторног потенцијала (у смислу потенцијала инхибиције продукције простагландина Е₂ и тромбоксана А₂) шест врста боквица, од којих су само две врсте (*P. major* и *P. lanceolata*) до сада интензивно изучаване, док о другим готово да нема

података, представљају значајан допринос општој карактеризацији биолошке активности ових врста и упућују на могућност њихове примене као терапеутика, као и правце за даља истраживања.

Такође, у оквиру ове дисертације, први пут је испитан утицај *Merlo* вина на продукцију простагландина E_2 у *in vitro* модел систему инфламације. Иако су за многа полифенолна једињења делимично познати механизми деловања на метаболизам арахидонске киселине, утицај одабраних полифенолних једињења на експресију терминалних ензима укључених у продукцију простагландина E_2 и тромбоксана A_2 био је предмет веома малог броја студија. Тачније, модулаторни потенцијал експресије три простагландин E_2 синтазе и тромбоксан синтазе већине анализираних једињења, као и екстракта боквица и узорака вина, први пут је испитан у оквиру ове дисертације.

Део резултата ове докторске дисертације публикован је у три научна рада (категорије M21a, M21 и M22), што потврђује квалитет и оригиналност спроведених истраживања.

Напомена: докторска дисертација је прошла проверу оригиналности применом софтвера за детекцију плагијаризма који је показао да индекс сличности износи 8% (према упутству произвођача софтвера, све вредности испод 15% представљају оригинални рад).

Комисија сматра да ова докторска дисертација има све елементе оригиналног научног истраживања.

4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?

По мишљењу Комисије, ова дисертација нема значајних недостатака.

X ПРЕДЛОГ:

На основу наведеног, Комисија предлаже:
да се докторска дисертација „**Модулатори метаболизма арахидонске киселине у процесу инфламације: утицај одабраних полифенола на продукцију простагландина Е₂ и тромбоксана А₂**” прихвати, а кандидаткињи **Татјани Мајкић** одобри одбрана.

Место и датум:
Нови Сад,
10.06.2021.

1. Неда Мимица-Дукић, редовни професор
_____, председник

2. Ивана Беара, редовни професор
_____, ментор, члан

3. Љиља Торовић, редовни професор
_____, члан

4. Драгана Четојевић Симин, научни саветник
_____, члан

5. Марија Лесјак, ванредни професор
_____, члан

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај и да исти потпише.