

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ  
кандидата Јелене Нађпал (рођ. Ристић)

<b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Датум и орган који је именовao комисију 06.04.2017. године (XXVII седница), Наставно-научно веће Природно-математичког факултета у Новом Саду</li><li>2. Састав комисије са знаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:<ol style="list-style-type: none"><li>1. <b>др Неда Мимица-Дукић</b>, редовни професор, ужа научна област Биохемија, датум избора: 01.08.2003. године, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду, председник</li><li>2. <b>др Ивана Беара</b>, ванредни професор, ужа научна област Биохемија, датум избора: 01.03.2016. године, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду, ментор</li><li>3. <b>др Горан Аначков</b>, ванредни професор, ужа научна област Ботаника, датум избора: 30.11.2014. године, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду, члан</li><li>4. <b>др Драгана Четојевић-Симин</b>, научни саветник, ужа научна област Биотехнологија, датум избора: 28.01.2016. године, Институт за онкологију Војводине, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, члан</li><li>5. <b>др Марија Лесјак</b>, доцент, ужа научна област Биохемија, датум избора: 20.03.2013. године, Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду, члан</li></ol></li></ol>
<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Име, име једног родитеља, презиме: Јелена, Димитрије, Нађпал (рођ. Ристић)</li><li>2. Датум рођења, општина, држава: 21.03.1987. године, Кикинда, Р. Србија</li><li>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду, Биохемија, Мастер биохемичар</li><li>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2011. година, Докторске академске студије биохемије</li><li>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: /</li><li>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: /</li></ol>
<b>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
„Фитохемијски скрининг и биолошка активност екстраката и традиционалних производа од плодова дивљих ружа ( <i>Rosa L.</i> ; Rosaceae)“

#### IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација Јелене Нађпал је написана на српском језику, латиничним писмом, са кључном документацијском информацијом на српском и енглеском језику и једним поглављем (Summary) на енглеском језику. Дисертација је написана на 399 страна од којих је 201 у штампаној верзији, а 198 страна у Додатном материјалу приложеном на ЦД-у. Дисертација садржи: 21 слику, 239 табела (191 у Додатном материјалу на ЦД-у), 306 литературних навода, 293 графикана у Додатном материјалу на ЦД-у и 12 хистограма. Текст је подељен у о осам поглавља: УВОД (3 стране), ОПШТИ ДЕО (54 стране), ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДЕО (40 страна), ДИСКУСИЈА (64 стране), ЗАКЉУЧАК (5 страна), SUMMARY (5 страна), ЛИТЕРАТУРА (30 страна) и ПРИЛОГ (Додатни материјал на ЦД-у, 198 страна). На почетку дисертације налази се захвалница, садржај и скраћенице, а након литературних навода следи биографија кандидаткиње и кључна документацијска информација.

#### V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

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

У **УВОДУ** је представљен значај фитохемијске и биолошке карактеризације биљака у циљу њихове примене у производњи функционалне хране, за којом, под утицајем нових трендова и препорука у исхрани, постоји све већа потражња. Такође, приказан је кратак осврт на традиционалну употребу плодова (шипка) дивљих ружа (*Rosa L.*) у етномедицини и исхрани, као и на досадашње резултате истраживања биолошке активности и хемијског састава шипка. Резултати ових истраживања указују да плодови дивље руже најпознатије врсте овог рода - *Rosa canina L.* представљају значајан извор биолошки активних једињења, као и да поседује широк спектар биолошких активности, као што су на пример антиоксидантна, антиинфламаторна и антипролиферативна активност, те да постоји потреба за испитивањем и плодова других, до сада слабо слабо истражених или потпуно неиспитаних врста.

У уводу су јасно представљени и дефинисани циљеви истраживања:

1. Фитохемијска карактеризација, која обухвата идентификацију и квантификацију фенолних компоненти, одабраних тритерпеноида и витамина Ц у воденим и метанолним екстрактима сувог и свежег плода, као и у екстрактима воћне каше и џема широко познате врсте *Rosa canina L.* и недовољно истражених дивљих ружа *R. tomentosa Sm.*, *R. dumetorum Thuill.*, *R. dumalis Bechst.*, *R. avensis Huds.*, *R. sempervirens L.*
2. Евалуација биолошког потенцијала која обухвата испитивање антиоксидантне и антиинфламаторне активности; испитивање утицаја екстракта на раст нетуморске и туморских ћелија као и одређивање способности наведених екстраката да инхибирају активност ензима ацетилхолинестеразе.
3. Корелација хемијског састава и биолошке активности са коначним циљем да се утврди биомедицински потенцијал испитиваних врста рода *Rosa*, како би се би се издвојиле врсте од могућег интереса за производњу функционалне хране, као и врсте од интереса за фармацеутску индустрију.

**ОПШТИ ДЕО** дисертације подељен је на 6 потпоглавља. У првом потпоглављу (Под *Rosa L.* (*Rosaceae*) и његов таксономски положај) описана је таксономска припадност рода *Rosa L.*, биолошке карактеристике испитиваних врста, као и њихова распрострањеност. Такође, дат је детаљан литературни преглед о досадашњим испитивањима хемијског састава и биолошке активности шипка испитиваних врста, као и њихове примене у етномедицини и исхрани. У другом потпоглављу (Основни концепт функционалне хране и нутрацеутика) приказан је кратак преглед концепта функционалне хране и наведене су дефиниције функционалне хране и нутрацеутика, као и њихова класификација. Такође, укратко су описани и ефекти које остварују на организам. У трећем потпоглављу (Слободни радикали, оксидативни стрес и антиоксидантна заштита) представљене су поделе радикалских врста, механизми њиховог настанка, као и физиолошки и патофизиолошки ефекти ових реактивних молекулских врста на организам. Такође, представљен је појам оксидативног стреса и антиоксидантни механизми заштите, са посебним освртом на функције фенолних једињења и витамина Ц. У четвртном потпоглављу (Метаболизам арахидонске киселине и еикозаноиди) представљени су путеви метаболизма арахидонске киселине, кључни ензими који доводе до продукције еикозаноида (простагландина, тромбоксана, леукотријена, липоксина), физиолошка и патофизиолошка улога еикозаноида праћених у приказаним

истраживањима, као и најзначајнији инхибитори циклооксигеназног и липооксигеназног метаболичког пута арахидонске киселине. У петом потпоглављу (Биолошка функција ацетилхолинестеразе) приказана је биолошка улога ензима ацетилхолинестеразе, његове структурне карактеристике, улога у патолошким стањима и најзначајнији инхибитори овог ензима. У шестом потпоглављу (Канцерогенеза) дати су основни појмови канцерогенезе, описане су фазе овог процеса, услови који су неопходни да би се развио тумор, као и улога природних производа у инхибицији ових процеса.

У оквиру целог општег дела, кандидаткиња веома успешно користи хетерогене и обимне литературне наводе, успешно издвајајући податке који се директно односе на проблематику докторске дисертације.

У **ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ ДЕЛУ** је прво приказан детаљан опис припреме водених и метанолних екстраката свежег и сувог плода, као и екстраката воћне каше и џема. Затим су детаљно описане методе примењене за испитивање фитохемиског састава:

- LC-MS/MS анализа садржаја одабраних фенолних и тритерпенских једињења
- Одређивање укупног садржаја фенолних и флавоноидних једињења
- Одређивање садржаја витамина Ц

Приказан је детаљан опис тестова за испитивање биолошке активности:

- Евалуација антиоксидантне активности применом *in vitro* тестова за одређивање способности хватања дифенилпикрилхидразил (DPPH<sup>•</sup>), супероксиданјон (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>), хидроксил (HO<sup>•</sup>) и азот(II)-оксид (NO) радикала; укупног редукционог потенцијала екстраката (FRAP тест), и способности инхибиције липидне пероксидације
- Одређивање антиинфламаторне активности применом *ex vivo* методе
- Одређивање способности инхибиције ацетилхолинестеразе *in vitro* методом
- Одређивање антипролиферативне активности *in vitro* методом

Такође, укратко је описана и методологија примењена за статистичку обраду података

Поглавље **ДИСКУСИЈА** подељено је у пет потпоглавља и у њима су приказани и детаљно размотрени различити аспекти добијених резултата. У првом потпоглављу (Фитохемијски скрининг екстраката плодова дивљих ружа) приказани су и дискутовани резултати LC-MS/MS анализе садржаја одабрана 64 фенолна једињења, 3 тритерпена и хинске киселине, као и резултати одређивања укупног садржаја фенолних и флавоноидних једињења и витамина Ц. Анализа главних компонената (*Principal Component Analysis*-PCA) примењена је на добијене резултате у циљу идентификације једињења са највећим доприносом разликама између испитиваних врста и екстраката. У другом потпоглављу (Антиоксидантна активност екстраката плодова дивљих ружа) приказани су и дискутовани резултати одређивања способности хватања DPPH<sup>•</sup>, O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, HO<sup>•</sup> и NO, укупног редокс потенцијала екстраката (FRAP тест), и способности инхибиције липидне пероксидације. Анализа главних компоненти примењена је у циљу процене укупне антиоксидантне активности екстраката и њиховог рангирања. Такође, израчуната је и корелација између утврђених антиоксидантних активности и садржаја укупних фенолних и флавоноидних једињења, витамина Ц, као и садржаја најзаступљенијих једињења квантификованих применом LC-MS/MS анализе: протокатехинска, гална и елагна киселина, катехин, кверцетин и урсолна киселина. У трећем потпоглављу (Антиинфламаторна активност екстраката плодова дивљих ружа) дат је приказ и дискусија резултата одређивања антиинфламаторне активности испитиваних екстраката, у смислу инхибиције продукције одабраних метаболита циклооксигеназног (COX-1) и 12-липооксигеназног (12-LOX) метаболичког пута арахидонске киселине (12-HHT, PGE<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>, 12-HETE) у тромбоцитима. У четвртном потпоглављу (Екстракати плодова дивљих ружа као потенцијални инхибитори ацетилхолинестеразе) приказани су и дискутовани резултати одређивања антиацетилхолинестеразне активности екстраката. Такође, израчунати су корелациони фактори између испитане активности и садржаја укупних фенолних и флавоноидних једињења, витамина Ц, као и најзаступљенијих једињења квантификованих применом LC-MS/MS анализе. У петом потпоглављу (Утицај екстраката плодова дивљих ружа на раст нетуморских и туморских ћелијских линија) приказани су и дискутовани резултати инхибиторног потенцијала испитиваних екстраката према расту нетуморске (фетални фибробласти плућа – MRC-5) и туморских (епителни карцином цервикса – HeLa, аденокарцином дојке – MCF7, аденокарцином дебелог црева – HT-29) ћелијских линија.

Резултати истраживања су прегледно приказани и адекватно анализирани. Кандидаткиња је у дискусији користила чињенице недвосмислено проистекле из резултата, систематично их образложила и исцрпно упоредила добијене резултате са актуелним и критички одабраним литературним подацима.

У **ЗАКЉУЧКУ** су сажети и истакнути резултати дисертације и изнети закључци који произилазе из свих приказаних резултата и дискусије. На основу наведеног, Комисија закључује да су остварени планирани циљеви истраживања у оквиру докторске дисертације.

У поглављу **SUMMARY** дат је кратак извод дисертације са сажетим и истакнутим резултатима и закључцима на енглеском језику.

**ЛИТЕРАТУРА** цитирана у овој докторској тези обухвата 306 библиографских јединица, адекватно је одабрана и и указује на значај и актуелност остварених истраживања. Библиографија је навођена на одговарајући начин.

У **ПРИЛОГУ** су приказани експериментални резултати у виду табела са резултатима, калибрационе криве и графикони који допуњују поглавље **ДИСКУСИЈА**.

**ПРИЛОГ** се налази на крају дисертације као **ДОДАТНИ МАТЕРИЈАЛ** у електронској форми на ЦД-у и не постоји у штампаној верзији докторске 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 (M21a категорије):**

1. **Nadpal, J.**, Lesjak, M., Šibul, F., Anačkov, G., Četojević-Simin, D., Mimica-Dukić, N., Beara, I. (2016): Comparative study of biological activities and phytochemical composition of two rose hips and their preserves: *Rosa canina* L. and *Rosa arvensis* Huds. *Food Chemistry*, **192**: 907-914.

### **Саопштења на међународним научним скуповима:**

1. **Nadpal, J.**, Mrkonjić, Z., Ćuk, M., Majkić, T., Pintać, D., Lesjak, M., Beara, I. (2016): *Rosa dumetorum* Thuill. hips and food products as a source of phenolic compounds and acetylcholinesterase inhibitors. *The International Bioscience Conference and the 6th International PSU – UNS Bioscience Conference IBSC 2016*, Novi Sad, Serbia, September 19-21. Book of abstracts, 213-214.
2. Mrkonjić, Z., **Nadpal, J.**, Šibul, F., Majkić, T., Pintać, D., Lesjak, M., Beara, I. (2016): *Rosa sempervirens* L. rose hips as a promising source of antioxidant agents. *The International Bioscience Conference and the 6th International PSU – UNS Bioscience Conference IBSC 2016*, Novi Sad, Serbia, September 19-21. Book of abstracts, 211-212.
3. **Nadpal, J.**, Pintać, D., Anačkov, G., Četojević-Simin, D., Lesjak, M., Beara, I., Mimica, N. (2015): Anti-inflammatory activity and phenolic profile of *Rosa dumalis* Bechst. 1842 rose hips. *1<sup>st</sup> Rose and hawthorn conference in Carpathian Basin*, Gödöllő, Hungary, May 29-30. Book of abstracts, 239.
4. Pintać, D., Majkić, T., **Nadpal, J.**, Mrkonjić, Z., Bekvalac, K., Lesjak, M., Beara, I. (2015): Inhibitory potential of *Rosa canina* and *Rosa sempervirens* fruit extracts towards acetylcholinesterase. *63<sup>rd</sup> International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research (GA2015)*, Budapest, Hungary, August 23-27. Book of abstracts, 460.
5. Mrkonjić, Z., **Nadpal, J.**, Šibul, F., Ćuk, M., Lesjak, M., Majkić, T., Beara, I. (2015): *Rosa arvensis* Huds. 1762 rose hip extracts and preserves as a source of phytochemicals with antioxidant properties. *1<sup>st</sup> Rose and hawthorn conference in Carpathian Basin*, Gödöllő, Hungary, May 29-30. Book of abstracts, 237-238.
6. **Ristić, J.**, Mrkonjić, Z., Majkić, T., Lesjak, M., Beara, I., Mimica-Dukić, N. (2014): Antioxidant potential of *Rosa canina* L. fruits and its traditional food products. *10<sup>th</sup> Meeting of Young Chemical Engineers*, Zagreb, Croatia, February 20-21. Book of abstracts, 183.
7. Majkić, T., **Ristić, J.**, Mrkonjić, Z., Lesjak, M., Beara, I., Mimica-Dukić, N. (2014): Fresh and dry

fruits of *Rosa canina* L. as a source of antioxidant agents. 10<sup>th</sup> Meeting of Young Chemical Engineers, Zagreb, Croatia, February 20-21. Book of abstracts, 161.

#### Саопштења на домаћим научним скуповима:

1. **Nadpal, J.**, Mrkonjić, Z., Šibul, F., Lesjak, M., Beara, I., Mimica-Dukić, N. (2015): *Rosa sempervirens* L. fruits and their fruit preserves as a source of phytochemicals with antioxidant properties. *Closing Conference of Hungary-Serbia IPA Cross-border Co-operation Programme, Cross-border cooperation in development of a novel herbal drug targeting Helicobacter pylori (HELICO) - HUSRB/1203/214/230 (2013-2015)*, Novi Sad, Serbia, February 13. Book of abstracts, 20.
2. Majkić, T, Pintać, D., **Ristić, J.**, Mrkonjić, Z., Lesjak, M., Beara, I. (2015) *Rosa arvensis* Huds. fruits as a source of antioxidant agents. *Closing Conference of Hungary-Serbia IPA Cross-border Co-operation Programme, Cross-border cooperation in development of a novel herbal drug targeting Helicobacter pylori (HELICO) - HUSRB/1203/214/230 (2013-2015)*, Novi Sad, Serbia, February 13. Book of abstracts, 24.
3. **Nadpal, J.**, Marković, N., Mrkonjić, Z., Majkić, T., Pintać, D., Lesjak, M. Beara, I. (2015): Fenolni profil i antioksidantni potencijal šipka vrste *Rosa arvensis* Huds. 52. *Savetovanje srpskog hemijskog društva*, Novi Sad, Srbija, 29-30 Maj. Kratki izvodi radova, 94.
4. **Ristić, J.**, Beara, N. I. (2014): Sirup, džem i ekstrakti ploda vrste *Rosa canina* L. kao potencijalni izvori fenolnih jedinjenja. *Druga konferencija mladih hemičara Srbije*, Niš, Srbija, 7. Jun. Kratki izvodi, str.130.

## VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

У оквиру ове докторске дисертације извршено је испитивање фитохемијског састава и биолошке активности плодова шест самониклих врста дивљих ружа (*Rosa* L.): *Rosa canina* L. 1753, *R. dumalis* Bchst. 1842, *R. dumetorum* Thuill, *R. tomentosa* Sm. 1800, *R. arvensis* Huds. 1762, *R. sempervirens* L. 1753. Док је хемијски састав и биолошка активност плодова врсте *R. canina* добро проучена, детаљнија фитохемијска и биолошка карактеризација осталих наведених врста први пут је извршена у оквиру овог рада. Како плодови дивљих ружа имају дугу традицију употребе у етномедицини и исхрани, испитивања су обухватала водене и метанолне екстракте сувог и свежег шипка, као и екстракте воћне каше и џема. Из дисертације су произашли следећи резултати и закључци:

Испивање фенолног профила резултовало је квантитативним одређивањем 16 једињења, при чему су све врсте показале сличан квалитативан састав, са израженим квантитативним разликама. Елагна киселина представља доминантно фенолно једињење код екстраката свих испитиваних врста. Поред елагне киселине, одређен је и значајан садржај протокатехинске и галне киселине. Анализа одабраних флавоноидних једињења указала је на значајну заступљеност гликозида флавонола (кемферол-3-*O*-глукозид и гликозида кверцетина (хиперозида, кверцетин-3-*O*-глукозида и кверцитрина)), посебно у екстрактима врсте *Rosa arvensis*. Код екстраката врста *R. sempervirens* и *R. dumetorum*, уочена је већа заступљеност катехина (флаванола) у односу на претходно наведене гликозиде флавонола. Садржај квантификованих фенолних једињења у испитиваним екстрактима налази се у распону од 267.7 до 17362 µg/g сувог екстракта (с.е.). У погледу испитиваних терпенских једињења детектовано је присуство урсолне киселине, са највећим садржајем у екстрактима врста *R. dumetorum* и *R. tomentosa*. Такође, у екстрактима свих врста одређен је висок садржај хинске киселине. Садржај укупних фенолних једињења кретао се у опсегу од 6.63 до 96.20 mg екв. галне кис/г с.е., са највећим садржајем у екстрактима врста *R. canina* и *R. sempervirens*. Садржај укупних флавоноидних једињења кретао се од 0.21 до 4.99 mg екв. кверцетина/g с.е., при чему је највећи садржај детектован у екстрактима врсте *R. arvensis*. У екстрактима свих врста, изузев врсте *R. arvensis*, одређен је висок садржај витамина Ц (0.13–3.71 mg/g с.е.). Применом анализе главних компонента уочено је издвајање екстраката сувог плода врсте *R. sempervirens*, на основу варијабилности у садржају доминантних фенолних киселина, катехина, хинске киселине и витамина Ц, који су у наведеним узорцима одређени у високој концентрацији.

Резултати испитивања антиоксидантне активности указују да екстракти одабраних врста *Rosa*

имају висок потенцијал неутрализације DPPH<sup>•</sup> и O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, као и висок редукциони потенцијал, док у погледу неутрализације HO<sup>•</sup> и <sup>•</sup>NO, као и инхибиције липидне пероксидације испољавају умерену активност. Екстракти врста *R. canina*, *R. dumalis*, *R. dumetorum*, *R. tomentosa* и *R. sempervirens* показују високу, врлу сличну укупну антиоксидантну активност, док се екстракти врсте *R. arvensis* издвајају по значајно слабијем антиоксидантном потенцијалу. Такође, екстракти воћних каша већине врста издвајају се по високој активности, док џемови поседују слабији, али, ипак, у извесној мери испољен антиоксидантни потенцијал. Резултати регресионе анализе указују да су највероватније фенолна једињења и витамин Ц главни носиоци испољене антиоксидантне активности.

Резултати одређивања антиинфламаторне активности испитиваних екстраката, у смислу инхибиције продукције одабраних метаболита циклооксигеназног (COX-1) и 12-липооксигеназног (12-LOX) метаболичког пута арахидонске киселине (12-ННТ, PGE<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>, 12-НЕТЕ) у тромбоцитима, указују на умерену активност екстраката, уз изражену разлику у активности међу испитиваним врстама. Наиме, првенствено водени и метанолни екстракти сувог плода, као и екстракти воћне каше врста *R. canina*, *R. dumetorum*, *R. tomentosa*, *R. sempervirens* и *R. arvensis* показали су способност инхибиције продукције PGE<sub>2</sub>, односно COX-1 пута. Ова активност представља могуће објашњење терапијске ефикасности препарата од плода врсте *R. canina* код оболелих од остеоартритиса. TXB<sub>2</sub> синтезу инхибирају екстракти врста *R. dumalis* (метанолни екстракти свежег и сувог плода) и *R. tomentosa* (метанолни екстракт сувог плода и екстракт воћне каше), док се 12-LOX инхибиција уочава само код врста *R. canina* (метанолни екстракт сувог плода и екстракт воћне каше) и *R. dumalis* (метанолни екстракти свежег и сувог плода). Уопштено, екстракти врста *R. tomentosa* и *R. dumalis* показују бољи антиинфламаторни потенцијал од врсте *R. canina*, чија је антиинфламаторна активност потврђена у бројним студијама.

Екстракти врста *Rosa* показали су умерен потенцијал инхибиције ензима ацетилхолинестеразе постижући IC<sub>50</sub> вредности у опсегу од 1.23 до 7.97 mg/mL, при чему су најниже IC<sub>50</sub> вредности постигли екстракти врста *R. tomentosa* и *R. sempervirens*. Такође, уочава се боља активност метанолних екстраката него одговарајућих водених екстраката врста *R. canina*, *R. dumalis*, *R. tomentosa* и *R. sempervirens*. На основу резултата регресионе анализе утврђена је умерено висока корелација између испитане активности и садржаја хинске киселине, као и умерена корелација са садржајем доминантних фенолних киселина (елагна, гална и протокатехинска киселина).

Испитивање цитотоксичне активности обухватало је испитивања утицаја екстраката *Rosa* према расту нетуморске (фетални фибробласти плућа – MRC-5) и туморских (епителни карцином цервикса – HeLa, аденокарцином дојке – MCF7, аденокарцином дебелог црева – HT-29) ћелијских линија. Резултати показују умерену активност првенствено према HeLa ћелијској линији, доминантно испољену од водених екстраката и екстраката воћне каше врста *R. canina*, *R. tomentosa* и *R. sempervirens*. Екстракт воћне каше и водени екстракт свежег плода врсте *R. sempervirens* испољавају цитотоксичну активност и према HT-29 ћелијама. Такође, испитивани екстракти показали су селективност између туморских и нетуморске ћелијске линије што указује на њихов потенцијал за даља испитивања цитотоксичне активности.

Уопштено, резултати ове тезе указују да поред плодова добро проучене врсте *R. canina*, и плодови врста *R. dumalis*, *R. dumetorum*, *R. tomentosa*, *R. arvensis* и *R. sempervirens* представљају значајан извор биолошки активних једињења од интереса за фармацеутску, прехамбену и козметичку индустрију. Такође, резултати ове тезе оправдавају традиционалну употребу чајева, воћних каша и џема од шипка као извора једињења са благотворним утицајем на здравље и указују да су неопходна даља истраживања како би се стекао јаснији увид у механизме њиховог дејства плодова.

Закључци представљени у дисертацији су произашли из добијених резултата и указују на значај и научни допринос спроведених истраживања.

## VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Кандидаткиња је рационално приступила обради и анализи експерименталних података који су подељени у логичке целине. Резултати истраживања су аналитички представљени, статистички обрађени, детаљно дискутовани и критички поређени са резултатима из цитиране литературе. Прегледности резултата значајно су допринели графички прикази (хистограми) и систематичне табеле. На основу резултата и дискусије изведени су закључци који дају одговоре на постављене циљеве у овој докторској дисертацији. На основу наведеног, Комисија даје позитивну оцену приказа и тумачења резултата истраживања.

## IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

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

Да - Комисија оцењује да је докторска дисертација урађена у складу са образложењима наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Да - Дисертација садржи све битне елементе - дефинисање теме истраживања, преглед постојећих истраживања, детаљан 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, прегледа литературе, добијених резултата и њиховог тумачења, Комисија закључује да ова докторска дисертација има све елементе оригиналног научног рада. Наиме, у истраживањима приказаним у овој докторској дисертацији, по први пут је изведена упоредна фитохемијска и биолошка карактеризација екстраката плодова и традиционалних производа слабо истражених (*R. dumalis*, *R. dumetorum*, *R. tomentosa*) и потпуно неиспитаних (*R. arvensis* и *R. sempervirens*) врста дивљих ружа, као и добро познатог, традиционално коришћеног шипка врсте *R. canina*. Употребом савремених инструментаних метода прилагођених и модификованих за предвиђена истраживања, добијени су научни резултати, из којих је било могуће извести поуздане и валидне закључке. Треба истаћи да су истраживања ове докторске тезе у сагласности са савременим трендовима који за циљ имају проналажење нових биљних врста од интереса за фармацеутску и прехранбenu индустрију и да њени резултати снажно подржавају употребу до сада неиспитаних врста шипка и њихових производа.

Део добијених резултата публикован је у научном раду категорије M21a, што указује на квалитет и оригиналност спроведених истраживања

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања

По мишљењу Комисије, ова докторска дисертација нема значајних недостатака.

**X ПРЕДЛОГ:**

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже да се докторска дисертација под називом: **„Фитохемијски скрининг и биолошка активност екстраката и традиционалних производа од плодова дивљих ружа (*Rosa L.*; *Rosaceae*)”** прихвати, а кандидату **Јелени Нађпал** одобри одбрана.

У Новом Саду, 10.04.2017.

**ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ**

---

др Неда Мимица-Дукић, редовни професор,  
Природно-математички факултет,  
Универзитет у Новом Саду, председник

---

др Ивана Беара, ванредни професор,  
Природно-математички факултет,  
Универзитет у Новом Саду, ментор

---

др Горан Аначков, ванредни професор,  
Природно-математички факултет,  
Универзитет у Новом Саду, члан

---

др Драгана Четојевић-Симин, научни  
саветник, Институт за онкологију  
Војводине, Медицински факултет,  
Универзитет у Новом Саду, члан

---

др Марија Лесјак, доцент, Природно-  
математички факултет, Универзитет у  
Новом Саду, члан