MEDICINSKI FAKULTET
Adresa: Kruševac bb
81000 PODGORICA
CRNA GORA
Tel: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.medf.ucg.ac.me
E-mail: infomedf@ac.me

UCG
Univerzitet Crne Gore

MEDICAL FACULTY
Address: Krusevac bb
81000 PODGORICA
MONTENEGRO
Phone: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.medf.ucg.ac.me
E-mail: infomedf@ac.me

Broj: 270/10-1-1
Podgorica, 19.02.2020. godine

UNIVERZITET CRNE GORE
ODBORU ZA DOKTORSKE STUDIJE
SENATU

Poštovani,

U prilogu Vam ponovo dostavljamo D1 obrazac (ocjena podobnosti doktorske teze i kandidata) sa propratnom dokumentacijom za kandidata dr pharm Tijanu Mićović.

S poštovanjem,

DEKAN,
Prof. dr Miodrag Radunović

OCJENA PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	dr pharm Tijana Mićović
Fakultet	Medicinski fakultet u Podgorici – Univerzitet Crne Gore
Studijski program	Farmacija
Broj indeksa	10/17
Podaci o magistarskom radu	/
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Farmakognozijska ispitivanja herbe izopa, *Hyssopus officinalis* L. (Lamiaceae) iz Crne Gore i Srbije
Na engleskom jeziku	Pharmacognostic investigation of aerial parts of *Hyssopus officinalis* L. (Lamiaceae) from Montenegro and Serbia
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	04.02.2020.
Naučna oblast doktorske disertacije	Farmakognozija
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet u Podgorici – Univerzitet Crne Gore	

A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE

Javna odbrana polaznih istraživanja doktorske disertacije kandidatkinje Tijane Mićović pod nazivom „Farmakognozijska ispitivanja herbe izopa, Hyssopus officinalis L. (Lamiaceae) iz Crne Gore i Srbije" održana je 11.12.2019. godine u maloj Sali Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore sa početkom u 10.00 časova, pred Komisijom u sastavu:

1. Prof. dr Zorica Potpara, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (predsjednik Komisije)
2. Prof. dr Zoran Maksimović, vanredni profesor Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (mentor);
3. Prof. dr Danijela Stešević, vanredni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta Crne Gore (član Komisije)

U uvodnom dijelu polusatnog izlaganja kadidatkinja je obrazložila temu rada, dala pregled dosadašnjih istraživanja u oblasti, predstavila metodologiju terenskog i laboratorijskog rada i izložila očekivane rezultate.

Nakon izlaganja kandidatkinje, članovi Komisije su postavili pitanja na koje je kandidatkinja uspješno odgovorila. Jednoglasno su donijeli odluku da je kandidatkinja uspješno odbranila polazna istraživanja doktorske disertacije.

Odbrana je završena u 11.00 časova.

B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

B1. Obrazloženje teme

Farmakognozija je nauka o prirodnim ljekovitim proizvodima, u koje između ostalog spadaju svi oni proizvodi koji kao aktivni (ili na drugi način dominantan) sastojak sadrže biljne droge ili preparate biljnih droga. Biljne droge (biljne supstance) su, uglavnom, cijele biljke ili djelovi biljaka, algi, gljiva i lišajeva u neobrađenom, obično suvom, a ponekad i svježem obliku. Preparati biljnih droga su proizvodi dobijeni iz biljnih sirovina primjenom specifičnih i jednostavnih postupaka kao što su ekstrakcija, prečišćavanje, destilacija, cijeđenje, frakcionisanje, koncentrisanje ili fermentacija. Ovim pojmom su obuhvaćene usitnjene ili sprašene biljne droge, ekstrakti, etarska ulja i slično.

Farmakognozijska ispitivanja za cilj imaju definisanje i praćenje parametara opšteg i specifičnog kvaliteta prirodnih ljekovitih proizvoda, odnosno biljnih supstanci (droga), kao sirovina za primjenu u farmaceutskoj industriji. Pored toga, farmakognozijskim ispitivanjima je obuhvaćena i evaluacija etnofarmakoloških indikacija za primjenu biljnih ljekovitih supstanci, primjenom adekvatnih *in vitro* i *in vivo* testova, radi ocjene efikasnosti njihovog djelovanja i bezbjednosti primjene.

Znanja iz farmakognozije, u praksi primjenu, između ostalog nalaze i u fitoterapiji, koja predstavlja sistem liječenja zasnovan na primjeni prirodnih ljekovitih sirovina (droga), odnosno biljnih ljekovitih i drugih proizvoda. Fitoterapija pripada i tradicionalnoj (narodnoj) medicini, iz koje i vuče korijene, komplementarnoj i alternativnoj medicini, kao i farmakoterapiji i konvencionalnoj medicini, koje se zasnivaju na konceptu racionalne fitoterapije. Koncept racionalne fitoterapije podrazumijeva primjenu prirodnih ljekovitih proizvoda zasnovanu na dokazima (evidence-based phytotherapy).

Rod *Hyssopus* L. (*Lamiaceae*) obuhvata 13 prihvaćenih biljnih vrsta, sa rasprostranjenjem prvenstveno u umjerenom klimatskom pojasu Evroazije, od Sredozemlja, preko srednje Azije do Mongolije.

Rod je u Crnoj Gori i Srbiji monotipski – javlja se samo jedna vrsta *Hyssopus officinalis* L. i to subsp. *aristatus* (Godr.) Nyman (sin. subsp. *pilifer* (Gris. ex Pant.) Murb.). Vrsta je rasprostranjena prije svega u mediteranskoj oblasti, a nalazišta u Srbiji predstavljaju jednu od najsjevernijih tačaka njenog areala.

Hyssopus officinalis L. (narodni nazivi: izop, isop, ižop, hisop, miloduh, milodun, blagovanj, glagoran, crkvinjak, osipant, sipan, šipant, šatrajka, pravi vrisak, mindrak, veljen, veljenduh, vusak, vuzak) je višegodišnja zeljasta biljka, žbunastog izgleda, porijeklom iz Male Azije i iz sušnih, karstnih predjela Sredozemnog mora. Rasprostranjen je od Altaja i Urala, pored Kaspijskog jezera i Crnog mora, Bugarske, ilirskih zemalja, od Crne Gore do Karsta, Italija, južna Francuska, Španija. Mediteranska je vrsta. Samoniklo može da se nađe i u Americi, kao i u Indiji na Himalajima (od Kašmira do Kumaona). Gaji se pretežno u srednjoj i južnoj Evropi. Značajni zasadi pod izopom su u Rusiji, Bugarskoj, Italiji, Španiji, Francuskoj i u Indiji.

Prema literaturnim podacima u Crnoj Gori je registrovan na sljedećim lokalitetima: "*Ad Vučje Gornje pr. Gvožd Han sub monte Vojnik; inter Tušina et Bijela distr. Drobnjaci; Krivača, Radoljev vrh et Bjelice pr. Njeguši; Kokoti distr. Lješanska nahija; Goransko et Šarišnik supra coenob. Piva, Borkovići distr. Piva; Jasenovo polje sub monte Vojnik*".

U Srbiji se nalazi u jugoistočnom dijelu zemlje (Sičevačka klisura, Basara, Sarlak, Belava, Stol, Rakoš, Kamenica, Matejevci, Suva planina. Pošto je gajena vrsta, u nekim krajevima zemlje se javlja i kao podivljala (Deliblatska peščara).

Rasprostranjenost ove biljne vrste u Crnoj Gori i Srbiji je prilično ograničena. Prema Pravilniku o bližem načinu i uslovima sakupljanja, korišćenja i prometa nezaštićenih divljih vrsta, životinja, biljaka i gljiva koje se koriste u komercijalne svrhe („Službeni list CG" broj 51/08) koji je donesen 2010. godine, izop u Crnoj Gori spada u nezaštićene biljne vrste. Kada je u pitanju Srbija, prema Pravilniku o proglašenju i zaštiti strogo zaštićenih i zaštićenih divljih vrsta biljaka, životinja i gljiva (Sl. glasnik RS br. 5/2010, 47/2011, 32/2016 i 98/2016; Prilog II), spada u zaštićene divlje biljne vrste.

Biljka cvjeta od sredine ljeta do oktobra, ima prijatnu, slatkasto-kamforastu aromu i veoma je dobra ispaša za pčele.

Izop je ljekovita i aromatična biljka, čija se ljekovita svojstva koriste u narodnoj medicini od davnina. Koristi se i u prehrambenoj, kozmetičkoj industriji i kao dekorativna biljka. U narodu je zabilježena primjena nadzemnih djelova biljke (herba izopa) i njenih preparata (infuz, sirupi, tinkture, ekstrakti) u različite svrhe - kao karminativ, stomahik, tonik, dijaforetik, emenagog, ekpektorans, antiseptik, miorelaksans; kod probavnih i crijevnih tegoba, gubitka apetita, bolova i grčeva u stomaku; kod infekcija urinarnog trakta; za liječenje respiratornih bolesti, kao što su tuberkuloza, astma, hronični katar i bronhitis, kašalj, bol u grlu, respiratorne infekcije, groznica i iritacije respiratornog trakta koje prate prehladu; takođe je vrednovan u liječenju reumatskih bolova, modrica, rana, opekotina, promrzlina, iritacija kože; stanja anksioznosti i histerije; zubobolje, bolova u uhu; u regulaciji krvnog pritiska; kod noćnog znojenja.

Uprkos brojnim podacima o tradicionalnoj primjeni, informacije zasnovane na naučnim principima su prilično ograničene, tačnije još uvijek nema podataka o zvaničnoj primjeni herbe izopa u terapijske svrhe. Relevantne institucije i udruženja (Evropska agencija za ljekove - EMA, Evropsko naučno udruženje za fitoterapiju – ESCOP, Komisija E njemačkog ministarstva zdravalja i Svjetska zdravstvena organizacija – WHO)) do sada nisu objavile zvanične podatke (monografije) kojima bi bila uređena primjena biljnih ljekovitih proizvoda na bazi *Hyssopus officinalis*. Takođe, do sada nema definisanih zvaničnih podataka o specifičnom kvalitetu biljnih droga biljke *H. officinalis*, odnosno nema oficinalnih droga.

U vezi sa navedenim i u konceptu racionalne fitoterapije, farmakognozijska ispitivanja herbe izopa predstavljaju neophodan korak ka racionalnoj primjeni ove biljne droge koja se koristi u tradicionalnoj medicini mnogih naroda. Predmet istraživanja su farmakološka svojstva hemijski okarakterisanih etarskih ulja i polarnih ekstrakata nadzemnih djelova izopa, *Hyssopus officinalis* L. (Lamiaceae) iz Crne Gore i Srbije.

B2. Cilj i hipoteze

a) Ispitivanje morfoloških i anatomskih karakteristika herbe izopa sa različitih staništa u Crnoj Gori, kao i uzorka iz Srbije u cilju definisanja parametara za makroskopsku i mikroskopsku identifikaciju biljnog materijala;
b) Ispitivanje hemijskog sastava i varijabilnosti hemijskog sastava etarskog ulja i ekstrakata (metanolnog i deodorisanog vodenog ekstrakta) herbe izopa porijeklom sa različitih prirodnih staništa u Crnoj Gori i uzorka iz Srbije, u cilju procjene kvaliteta raspoloživih resursa;
c) Preliminarna procjena opravdanosti tradicionalne primjene i potencijalno novih mogućnosti za primjenu različitih preparata herbe izopa;
d) Preliminarna procjena farmakološke aktivnosti etarskog ulja, ekstrakata i sastojaka

herbe izopa, te njihovog značaja za definisanje specifičnog kvaliteta potencijalno nove biljne droge *Hyssopi herba*.

Radi ostvarivanja postavljenih ciljeva, formulisane su sledeće hipoteze:

H1: hemijski sastav polarnih ekstrakata i isparljivih frakcija herbe izopa sa prirodnih staništa u Crnoj Gori i uzorka iz Srbije ne varira u značajnoj mjeri, i povezan je sa farmakološkom aktivnošću;
H2: preparati herbe izopa ispoljavaju uočljivu antimikrobnu aktivnost, sinergistički efekat kombinovane primjene sa antibioticima, antitumorsku aktivnost, antioksidativno djelovanje, kao i genotoksičnu i antigenotoksičnu aktivnost;
H3: primjena ispitivane vrste u okviru indikacija poznatih iz tradicionalne medicine je opravdana, a preparati imaju određeni ljekoviti potencijal i pružaju nove mogućnosti primjene.
H4: izolovane i/ili identifikovane komponente, čije djelovanje bude potvrđeno, moguće je predložiti kao marker-jedinjenja, pogodna za definisanje specifičnog kvaliteta biljne sirovine *Hyssopi herba*.

B3. Metode i plan istraživanja

a) Porijeklo biljnog materijala

Izvršeno je iscrpno prikupljanje i analiza podataka o lokalitetima na kojima je zabilježen izop (*Hyssopus officinalis* subsp. *aristatus* (Godr.) Nyman) na teritoriji Crne Gore. U periodu cvjetanja biljke, izvršen je terenski dio eksperimenta – potraga za biljnom vrstom na lokalitetima koji se navode u literaturi, ali i na drugim lokacijama koje bi joj po tipu staništa teoretski odgovarale.

Biljni materijal (nadzemni dio (herba) izopa, *Hyssopus officinalis* subsp. *aristatus* (Godr.) Nyman) je sakupljen na 5 lokliteta na teritoriji Crne Gore:

- Piperi, Radovče (N 42° 34' 23" E 19° 16' 0.8", alt = 800m)
- Cuce, između Bata i Trešnjeva (N 42° 35' 19" E 18° 47' 40", alt = 820m)
- Šavnik, između Tušine i Bijele (N 42° 57' 16" E 19° 05' 59", alt = 880m)
- Piva, Unač (N 43° 9' 25" E 18° 50' 46", alt = 750m)
- Kuči, Momče (N 42° 31' 55" E 19° 24' 07", alt = 870m)).

Materijal je sakupljen u jutarnjim časovima, po sunčanom vremenu, u toku mjeseca septembra 2018. godine u fazi punog cvjetanja biljke. Identifikacija biljnog materijala je izvršena po DeFilipps (1972), a herbarski primjerci su deponovani u herbarskoj zbirci Prirodno matematičkog fakulteta u Podgorici, na studijskom programu Biologija (TGU).

Vrsta nije pronađena na svim lokalitetima, koji se navode u literaturi za teritoriju Crne Gore. Tokom terenskog rada i portage za biljnom vrstom, uočeno je da su prirodna staništa izopa u Crnoj Gori rijetka, kao i da su populacije malobrojne. Na lokalitetima na kojima je sakupljen biljni materijal nisu pronađene brojne populacije, ali su bile dovoljne za uzorkovanje, pri čemu se vodilo računa da se staništa ne ugroze. Najbrojnija populacija je pronađena na lokalitetu Radovče.

Tokom boravka na terenu, vršeno je i fotografisanje biljke, lokaliteta i staništa, a jedan dio fotografija će biti izložen i u disetaciji.

Kako nalazišta u Srbiji predstavljaju jednu od najsjevernijih tačaka ove biljne vrste u

ispitivanom pojasu, obezbijeđen je jedan komercijalni uzorak samonikle biljke iz jugoistočnog dijela zemlje.

b) Makroskopska i mikroskopska analiza

Makroskopska i mikroskopska analiza prikupljenog biljnog materijala biće izvršena prema Evropskoj farmakopeji.

c) Analiza etarskog ulja

Izolovanje i određivanje sadržaja etarskog ulja biće urađeno destilacijom vodenom parom prema Ph Jug IV. Kvalitativna i kvantitativna analiza sastojaka isparljivih smješa izvešće se primjenom gasne hromatografije i gasne hromatografije – masene spektrometrije.

c) Analiza polarnih ekstrakata

Za kvalitativnu i kvantitativnu analizu polarnih ekstrakata (vodenih, metanolnih i deodorisanog vodenog ekstrakta) biće korišćena viskoefikasna tečna hromatografija na reverzno-faznim kolonama sa UV detekcijom uz primjenu dostupnih standarda.
Sadržaj ukupnih polifenolnih jedinjenja biće određivan spektrofotometrijski uz primjenu Folin-Ciocalteu reagensa.

d) Ispitivanje antimikrobne aktivnosti etarskog ulja i kombinovane primjene sa antibioticima

Antimikrobna aktivnost će biti testirana in vitro bujon mikrodilucionom metodom, korišćenjem standardnih ATCC sojeva mikroorganizama i kliničkih izolata, prema smjernicama Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (CLSI). Od antibiotika će se koristiti amikacin, meropenem i ciprofloksacin.

e) Ispitivanje antioksidativne aktivnosti in vitro i in vivo

Antioksidativni potencijal ispitivanih preparata droge *Hyssopi herba* biće ispitan kroz dva *in vitro* testa: određivanjem ukupne antioksidativne aktivnosti FRAP testom i određivanjem sposobnosti neutralizacije slobodnih radikala DPPH testom. *In vivo* antioksidativna aktivnost biće određena praćenjem biohemijskih parametara oksidativnog stresa nakon intoksikacije pacova ugljen-tetrahloridom. Pratiće se aktivnost enzima ksantin oksidaze, katalaze, peroksidaze, glutation peroksidaze, glutation reduktaze, zatim sadržaj redukovanog glutationa i intenzitet lipidne peroksidacije nakon intraperitonealne primjene ispitivanih preparata droge *Hyssopi herba* u različitim dozama.

f) Ispitivanje antitumorske aktivnosti in vivo

Ispitivanje antitumorske aktivnosti in vivo biće sprovedeno na miševima sa implantiranim Ehrilich-ovim ascitnim karcinomom koji će biti tretirani ispitivanim preparatima droge *Hyssopi herba,* nakon čega će se sakupljati ascitna tečnost Ehrilich-ovog karcinoma. U ascitu će se određivati broj i vijabilnost ćelija tumora.

h) *Ispitivanje genotoksične i antigenotoksične aktivnosti*

Genotoksična i antigenotoksična aktivnost ispitivanih preparata droge *Hyssopi herba* će se ispitati na humanim limfocitima periferne krvi primjenom Komet testa.

B4. Naučni doprinos

Dosadašnja istraživanja fitohemijskog i farmakološkog profila izopa, su uglavnom bila fokusirana na vrstu *H. officinalis* L.; manji broj istraživanja je bio fokusiran na podvrste,

konkretno podvrstu *Hyssopus officinalis* subsp. *aristatus* (Godr.) Nyman (sin. subsp. *pilifer* (Gris. ex Pant.) Murb.), koja raste na teritoriji Crne Gore i Srbije.

Glavni naučni doprinosi disertacije proističu iz postavljenih ciljeva. Naime, eksperimentalno će se odrediti hemijski profil i farmakološke aktivnosti polarnih ekstrakata i isparljivih frakcija herbe izopa iz Crne Gore i Srbije. Na osnovu dobijenih rezultata biće preliminarno procijenjen ljekoviti potencijal ispitivane vrste, tj. opravdanost tradicionalne primjene, kao i nove mogućnosti za primjenu različitih preparata herbe izopa. Izolovane komponente, čije djelovanje bude potvrđeno, biće predložene kao marker jedinjenja, pogodna za definisanje specifičnog kvaliteta potencijalno nove biljne droge *Hyssopi herba.*

Takođe, treba istaći da izop sa teritorije Crne Gore, nije značajnije ispitivan, odnosno do sada nisu objavljeni radovi koji bi na studiozan način sagledali naznačenu problematiku. Istraživanje pored farmaceutskog značaja ima doprinos i u botaničkom smislu, budući da je izvršena detaljna analiza prikupljenih podataka o prirodnim staništima izopa u Crnoj Gori, terenski rad, potraga za vrstom i otkrivanje novih lokaliteta, koji nisu do sada zabilježeni u literaturi.
Naučni doprinos teze biće potvrđen publikovanjem radova u renomiranim naučnim časopisima i prezentacijom rezultata na međunarodnim konferencijama.

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Doktorsku disertaciju je finansijski podržala Agencija za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS).
Terenski rad je uspješno realizovan, zahvaljujući pomoći prof. dr Danijele Stešević, sa Prirodno matematičkog fakulteta u Podgorici (odsjek za Biologiju).
Dio uzoraka je pripremljen u laboratorijama Centra za ekotoksikološka ispitivanja Crne Gore (CETI), uz podršku njihovog kadra.
Najveći dio eksperimenta, biće realizovan zahvaljujući podršci mentora, kroz prisustvo kvalitetnih stručnih, tehničkih i organizacionih uslova, kao i potrebne podrške Farmaceutskog fakulteta u Beogradu, sa kojim Medicinski fakultet u Podgorici (smjer Farmacija) ima potpisan ugovor o stručnoj saradnji.
Dio troškova istraživanja i putne troškove će finansirati doktorand od sopstvenih sredstava.
Svi potrebni materijali i oprema su kandidatu na raspolaganju, te je istraživanje finansijski i organizaciono izvodljivo.

Mišljenje i prijedlog komisije
Uvidom u priloženu dokumentaciju, izlaganje kandidatkinje i diskusiju, Komisija je dala pozitivnu ocjenu polaznih istraživanja kandidatkinje Tijane Mićović. Stoga Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj izvještaj i odobre nastavak rada na doktorskoj disertaciji.
Prijedlog izmjene naslova
(po potrebi predložiti izmjenu naslova)
Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora
(titula, ime i prezime, ustanova)
Planirana odbrana doktorske disertacije

Prvi kvartal 2021. godine		
Izdvojeno mišljenje (popuniti ukoliko neki član komisije ima izdvojeno mišljenje) Ime i prezime		
Napomena (popuniti po potrebi)		
ZAKLJUČAK	**DA**	NE
Predložena tema po svom sadržaju **odgovara** nivou doktorskih studija.	**DA**	NE
Tema **je** originalan naučno-istraživački rad koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije.	**DA**	NE
Kandidat **može** na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljeni cilj i dokaže hipoteze.		
Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata		
Prof. dr Zorica Potpara, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (predsjednik Komisije)	(Potpis)	
Prof. dr Zoran Maksimović, vanredni profesor Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (mentor)	(Potpis)	
Prof. dr Danijela Stešević, vanredni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta Crne Gore (član Komisije)	(Potpis)	
U Podgorici, MP	DEKAN	

PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Prof. dr Zorica Potpara	Da li ima literaturnih podataka o dozama herbe izopa u preparatima koji se tradicionalno koriste u terapijske svrhe?
	Koja metoda će se koristiti za pripremu metanolnih polarnih ekstrakata?
	-
Prof. dr Zoran Maksimović	Zbog čega ste se opredelili za antimikrobnu aktivnost kao jedno od težišta disertacije?
	Može li se razviti rezistencija mikroorganizama na etarska ulja?
	-
Prof. dr Danijela Stešević	Da li očekujete da će se istraživane populacije razlikovati po hemijskom sastavu?
	Očekivanja vezana za potvrdu ili osporavanje dejstva navedenih u etnobotanici.
	-
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
ZNAČAJNI KOMENTARI	

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	dr pharm Tijana Mićović
Fakultet	Medicinski fakultet u Podgorici – Univerzitet Crne Gore
Studijski program	Farmacija
Broj indeksa	10/17
Ime i prezime roditelja	Zoran i Olivera Mićović
Datum i mjesto rođenja	15.09.1990. Nikšić, Crna Gora
Adresa prebivališta	Dušana Milutinovića 8, Podgorica, Crna Gora
Telefon	+38269987796; +38240642402
E-mail	tijanamicovic10@gmail.com; tijana.micovic@calims.me;
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	16.06.2014. - završila Farmaceutski fakultet u Podgorici – UCG, kao student generacije sa srednjom ocjenom „A“ (9.99); zvanje - doktor farmacije (dr pharm). Dužina studiranja 4 godine, 9 mjeseci i 16 dana. Najznačajnije nagrade tokom studija: - 2015. Plaketa Univerziteta Crne Gore za najboljeg svršenog studenta u Crnoj Gori iz oblasti tehničkih, prirodno-matematičkih i medicinskih nauka za studijsku 2014/15. godinu. - 2014. Studentska nagrada "18. septembar" Opštine Nikšić - 2014. Nagrada Atlas fondacije za najbolje studente - 2011. Nagrada UCG za najbolje studente - 2011-2014. Stipendija Ministarstva prosvjete i nauke 2009. Srednja škola. Gimnazija „Stojan Cerović“ u Nikšiću – prirodno-matematički smjer; srednja ocjena 5.00 (Luča I). - 2008. – 1. mjesto iz oblasti organske hemije na Državnom takmičenju učenika osnovnih i srednjih škola - 2006. - 1. mjesto iz oblasti opšte i neorganske hemije na Državnom takmičenju učenika osnovnih i srednjih škola. 2005. Osnovna škola „Braća Ribar“ u Nikšiću; srednja ocjena 5.00 (Luča I).
Radno iskustvo	• 2015. do danas - Agencija za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS), odjeljenje za izdavanje dozvola za stavljanje u promet humanih ljekova. • 2014. do danas - saradnik u nastavi na Medicinskom fakultetu u Podgorici, smjer Farmacija, oblast Farmakognozija (honorarno) • 2014-2015. PZU „Tea Medica“
Popis radova	- Mićović T. Biljni ljekoviti proizvodi – regulatorni osvrt. Treći kongres farmaceuta Crne Gore sa međunarodnim

	učešćem. Knjiga sažetaka. 2019;238 - Mićović T. Antioksidativna svojstva timijana – *Thymus vulgaris* L., *Lamiaceae*. Medical CG. 2014;64:48-49 - Mićović T. Antioksidativna svojstva odabranih začinskih i aromatičnih biljaka. Diplomski rad. Farmaceutski fukultet. Univerzitat Crne Gore. 2014. - Mićović T., Marković D., Goločorbin-Kon S. Cosmetics vs Dermocosmetics vs Cosmeceutics. 8th International Medical Students' Congress in Novi Sad. Abstract Book. 2013;79
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Farmakognozijska ispitivanja herbe izopa, *Hyssopus officinalis* L. (Lamiaceae) iz Crne Gore i Srbije
Na engleskom jeziku	Pharmacognostic investigation of aerial parts of *Hyssopus officinalis* L. (Lamiaceae) from Montenegro and Serbia

Obrazloženje teme

Farmakognozija je nauka o prirodnim ljekovitim proizvodima, u koje između ostalog spadaju svi oni proizvodi koji kao aktivni (ili na drugi način dominantan) sastojak sadrže biljne droge ili preparate biljnih droga. Biljne droge (biljne supstance) su, uglavnom, cijele biljke ili djelovi biljaka, algi, gljiva i lišajeva u neobrađenom, obično suvom, a ponekad i svježem obliku. Preparati biljnih droga su proizvodi dobijeni iz biljnih sirovina primjenom specifičnih i jednostavnih postupaka kao što su ekstrakcija, prečišćavanje, destilacija, cijeđenje, frakcionisanje, koncentrisanje ili fermentacija. Ovim pojmom su obuhvaćene usitnjene ili sprašene biljne droge, ekstrakti, etarska ulja i slično.

Farmakognozijska ispitivanja za cilj imaju definisanje i praćenje parametara opšteg i specifičnog kvaliteta prirodnih ljekovitih proizvoda, odnosno biljnih supstanci (droga), kao sirovina za primjenu u farmaceutskoj industriji. Pored toga, farmakognozijskim ispitivanjima je obuhvaćena i evaluacija etnofarmakoloških indikacija za primjenu biljnih ljekovitih supstanci, primjenom adekvatnih *in vitro* i *in vivo* testova, radi ocjene efikasnosti njihovog djelovanja i bezbjednosti primjene.

Znanja iz farmakognozije, u praksi primjenu, između ostalog nalaze i u fitoterapiji, koja predstavlja sistem liječenja zasnovan na primjeni prirodnih ljekovitih sirovina (droga), odnosno biljnih ljekovitih i drugih proizvoda. Fitoterapija pripada i tradicionalnoj (narodnoj) medicini, iz koje i vuče korijene, komplementarnoj i alternativnoj medicini, kao i farmakoterapiji i konvencionalnoj medicini, koje se zasnivaju na konceptu racionalne fitoterapije. Koncept racionalne fitoterapije podrazumijeva primjenu prirodnih ljekovitih proizvoda zasnovanu na dokazima (evidence-based phytotherapy).

Rod *Hyssopus* L. (*Lamiaceae*) obuhvata 13 prihvaćenih biljnih vrsta, sa rasprostranjenjem prvenstveno u umjerenom klimatskom pojasu Evroazije, od Sredozemlja, preko srednje Azije do Mongolije (1).

Rod je u Crnoj Gori i Srbiji monotipski – javlja se samo jedna vrsta *Hyssopus officinalis* L. i to subsp. *aristatus* (Godr.) Nyman (sin. subsp. *pilifer* (Gris. ex Pant.) Murb.). Vrsta je rasprostranjena prije svega u mediteranskoj oblasti, a nalazišta u Srbiji predstavljaju jednu od najsjevernijih tačaka njenog areala (2).

Hyssopus officinalis L. (narodni nazivi: izop, isop, ižop, hisop, miloduh, milodun, blagovanj, glagoran, crkvinjak, osipant, sipan, šipant, šatrajka, pravi vrisak, mindrak, veljen, veljenduh, vusak, vuzak) (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8) je višegodišnja zeljasta biljka, žbunastog izgleda,

porijeklom iz Male Azije i iz sušnih, karstnih predjela Sredozemnog mora (6). Rasprostranjen je od Altaja i Urala, pored Kaspijskog jezera i Crnog mora, Bugarske, ilirskih zemalja, od Crne Gore do Karsta, Italija, južna Francuska, Španija. Mediteranska je vrsta. Samoniklo može da se nađe i u Americi, kao i u Indiji na Himalajima (od Kašmira do Kumaona). Gaji se pretežno u srednjoj i južnoj Evropi. Značajni zasadi pod izopom su u Rusiji, Bugarskoj, Italiji, Španiji, Francuskoj i u Indiji (1, 2, 6, 7).

Prema literaturnim podacima u Crnoj Gori je registrovan na sljedećim lokalitetima: *"Ad Vučje Gornje pr. Gvožd Han sub monte Vojnik: inter Tušina et Bijela distr. Drobnjaci; Krivača, Radoljev vrh et Bjelice pr. Njeguši: Kokoti distr. Lješanska nahija; Goransko et Šarišnik supra coenob. Piva, Borkovići distr. Piva; Jasenovo polje sub monte Vojnik"* (9).

U Srbiji se nalazi u jugoistočnom dijelu zemlje (Sičevačka klisura, Basara, Sarlak, Belava, Stol, Rakoš, Kamenica, Matejevci, Suva planina. Pošto je gajena vrsta, u nekim krajevima zemlje se javlja i kao podivljala (Deliblatska peščara) (2).

Rasprostranjenost ove biljne vrste u Crnoj Gori i Srbiji je prilično ograničena. Prema Pravilniku o bližem načinu i uslovima sakupljanja, korišćenja i prometa nezaštićenih divljih vrsta, životinja, biljaka i gljiva koje se koriste u komercijalne svrhe („Službeni list CG" broj 51/08) koji je donesen 2010. godine, izop u Crnoj Gori spada u nezaštićene biljne vrste (10). Kada je u pitanju Srbija, prema Pravilniku o proglašenju i zaštiti strogo zaštićenih i zaštićenih divljih vrsta biljaka, životinja i gljiva (Sl. glasnik RS br. 5/2010, 47/2011, 32/2016 i 98/2016; Prilog II), spada u zaštićene divlje biljne vrste (11).

Biljka cvjeta od sredine ljeta do oktobra, ima prijatnu, slatkasto-kamforastu aromu (7, 12) i veoma je dobra ispaša za pčele (12).

Izop je ljekovita i aromatična biljka, čija se ljekovita svojstva koriste u narodnoj medicini od davnina. Koristi se i u prehrambenoj, kozmetičkoj industriji i kao dekorativna biljka. U narodu je zabilježena primjena nadzemnih djelova biljke (herba izopa) i njenih preparata (infuz, sirupi, tinkture, ekstrakti) u različite svrhe - kao karminativ, stomahik, tonik, dijaforetik, emenagog, ekpektorans, antiseptik, miorelaksans; kod probavnih i crijevnih tegoba, gubitka apetita, bolova i grčeva u stomaku; kod infekcija urinarnog trakta; za liječenje respiratornih bolesti, kao što su tuberkuloza, astma, hronični katar i bronhitis, kašalj, bol u grlu, respiratorne infekcije, groznica i iritacije respiratornog trakta koje prate prehladu (4, 8, 13, 14); takođe je vrednovan u liječenju reumatskih bolova, modrica, rana, opekotina, promrzlina, iritacija kože; stanja anksioznosti i histerije; zubobolje, bolova u uhu; u regulaciji krvnog pritiska (13); kod noćnog znojenja (3).

Uprkos brojnim podacima o tradicionalnoj primjeni, informacije zasnovane na naučnim principima su prilično ograničene, tačnije još uvijek nema podataka o zvaničnoj primjeni herbe izopa u terapijske svrhe. Relevantne institucije i udruženja (Evropska agencija za ljekove - EMA, Evropsko naučno udruženje za fitoterapiju – ESCOP, Komisija E njemačkog ministarstva zdravalja i Svjetska zdravstvena organizacija – WHO)) do sada nisu objavile zvanične podatke (monografije) kojima bi bila uređena primjena biljnih ljekovitih proizvoda na bazi *Hyssopus officinalis*. Takođe, do sada nema definisanih zvaničnih podataka o specifičnom kvalitetu biljnih droga biljke *H. officinalis*, odnosno nema oficinalnih droga.

U vezi sa navedenim i u konceptu racionalne fitoterapije, farmakognozijska ispitivanja herbe samoniklog izopa predstavljaju neophodan korak ka racionalnoj primjeni ove biljne droge koja se koristi u tradicionalnoj medicini mnogih naroda. Predmet istraživanja su farmakološka svojstva hemijski okarakterisanih etarskih ulja i polarnih ekstrakata nadzemnih djelova izopa, *Hyssopus officinalis* L. (Lamiaceae) iz Crne Gore i Srbije.

Pregled istraživanja

Hemijska ispitivanja

Prema dosadašnjim istraživanjima nadzemnih djelova samoniklog i gajenog izopa, utvrđeno je da su glavni sekundarni metaboliti: etarsko ulje, flavonoidi i fenolkarboksilne kisjeline.

Etarsko ulje, je ujedno najčešće ispitivani sastojak herbe izopa. Sadržaj etarskog ulja u herbi izopa, prema literaturnim podacima se uglavnom kreće od 0.3% do 1%, pri čemu je najveći sadržaj u cvjetovima, nešto manji u listovima, a najmanji u stabljikama (ne prelazi 0.1%). U literaturi se takođe navodi da je biljni materijal, u cilju dobijanja najvećeg prinosa etarskog ulja, kao i etarskog ulja najboljeg kvaliteta, preporučljivo sakupljati u periodu oko 5 godine života biljke, u fazi masovnog cvjetanja (15, 16). Etarsko ulje izopa je bezbojna ili blijedo žućkasto-zelena tečnost, sa kamforastim mirisom i pikantnim ukusom. Brojne studije su se bavile istraživanjem hemijskog sastava etarskog ulja vrste *Hyssopus officinalis* L. (samoniklog i gajenog) i pokazana je velika hemijska varijabilnost. Duga je lista hemijskih sastojaka koji se mogu naći u etarskom ulju izopa i veliki je broj hemotipova. Razlike u sastavu ulja (koje potiču od klimatskih uslova, porijekla biljnog materijala, podvrste ili varijeteta (npr. ssp. *aristatus, montanus, angustifolius, canescens* i td.), faze razvoje, tipa zemljišta, tehnologije gajenja, metode ekstrakcije i sl.) određuju njegova organoleptička, fiziološka svojstva, kao i mogućnosti primjene (8, 17). U etarskom ulju preovladavaju monoterpenski, seskviterpenski ugljovodonici i njihovi oksidovani derivati (alkoholi, aldehidi, estri, ketoni, fenoli i oksidi) (8). Identifikovano je i prisustvo ugljenih hidrata, lipida, masnih kisjelina - palmitinske, stearinske, linoleinske, arahidonske i eikozadienske (18, 19). Glavni karakeristični sastojci etarskog ulja izopa, su uglavnom monoterpenski ketoni: izopinokamfon (sin. cis-, (3)-pinanon), pinokamfon (sin. trans-, (3)-pinanon) koji čine približno 36 do 41% ukupnog ekstrakta, kao i njihov prekursor, monoterpenski ugljovodonik, β-pinen. Ostali važniji sastojci su: pinokarvon, sabinen, germakren D, germakren D-4-ol, α-, β-felandren, 4-karvomentol, timol, karvakrol, elemol, limonen, linalool, 1,8-cineol, α-terpinen, mirtenol, mirtenil acetat, (metil) eugenol i dr. (8).

Nadzemni djelovi izopa, pored etarskog ulja sadrže i flavonoide (izokvercitin, kvercitin, rutin, hesperidin, hisopin, diosmin, luteolin...), fenolkarboksilne kisjeline (među kojima su najzastupljenije ferulinska i kafena kisjelina), triterpenska jedinjenja (ursolna i oleanolna kisjelina), alkaloide, tanine, diterpenski lakton (marubiin), kumarine (skopoletin i umbeliferon), ugljene hidrate, pektinske supstance, vitamin C, karoten, vitamine iz B grupe (7, 13, 16).

Farmakološka aktivnost *H. officinalis* L.

Antimikrobna aktivnost etarskog ulja samoniklog ili gajenog izopa u različitim regionima svijeta, najčešće je ispitivana aktivnost ovog prirodnog proizvoda.

- **Antibakterijska i antigljivična aktivnost**

Biljni materijal	Bakterije/Gljivice	Napomena i Lit.
H. officinalis var. decumbens (Jordan and Fourr.) - samonikli Porijeklo: Francuska (Banon) * Etarsko ulje	* Baktericidno dejstvo G (+) bakterije - *Enterococcus spp.* i - *Staphylococcus aureus* MIC između 0.15% i 0.6% v/v G (-) bakterije - *Escherichia coli* - *Pseudomonas spp.* - *Proteus mirabilis* - *Klebsiella oxytoca*	Smatra se da su sastojci 1,8-cineol i linalool kojima je bogat *H. officinalis var. decumbens*, odgovorni za njegovu veću antimikrobnu aktivnost, u poređenju sa *H. officinalis* L. (Italija (Pijemont)), a da je limonen odgovoran za dobru antigljivičnu aktivnost pokazanu kod oba ulja (20, 21)

	- *Salmonella spp.* MIC između 0.3% do 1.2% v/v **Gljivice** - *Candida tropicalis* - *Candida krusei* i - *Candida albicans* MIC između 0.15% i 0.3% v/v	
Hyssopus officinalis subsp. aristatus (Godr.) Nyman – samonikli Porijeklo: centralna Italija * Etarsko ulje, sa linaloolom (35.3% - 51.2%) i metil eugenolom (7.3 - 22.7%). kao glavnim sastojcima	**G (+) bakterije** - *Staphylococcus aureus* *** *Nije bilo aktivnosti protiv Enterococcus faecalis* **G (-) bakterije** - *E. coli* *** Nije bilo aktivnosti protiv *Pseudomonas aeruginosa* **Gljivice** *Candida albicans*	(13)
H. officinalis L. - samonikli Porijeklo: Jugoistočna Anadolija (Turska) * Etarsko ulje (5 µl i 10 µl) sa izo-pinokamfonom (52.27%) kao glavnim sastojkom	**G (+) bakterije** - *Staphylococcus pyogenes* - *Staphylococcus aureus* **G (-) bakterije** - *Escherichia coli* *** Nije bilo aktivnosti protiv *Pseudomonas aeruginosa* **Gljivice** - *Candida albicans*	(19, 22)
Hyssopus officinalis L. - gajeni Porijeklo: Iran * etanolni ekstrakt nadzemnih djelova, sa glavnim sastojcima metil benzoatom (15.78%) i izo-pinokamfonom (10.3%)	**G (+) bakterije** - *Bacillus cereus* (MIC 1.562 µg/µl) **G (-) bakterije** - *Pseudomonas aeruginosa* (MIC 3.125 µg/µl) - *Serratia marcescens* (MIC 3.125 µg/µl)	(23)
H. officinalis L. Porijeklo: Bugarska *etarsko ulje izopa iz Bugarske (komercijalni uzorak)	Antigljivična aktivnost protiv 52 klinička izolata i referentna soja kvasnica - *Candida albicans* - *Candida glabrata* - *Candida tropicalis* - *Candida parapsilosis* - *Candida krusei*	Kompleksan hemijski sastav i sinergija sastojaka kao što su cis- i trans- pinokamfon, α- i β-pinen. Etarsko ulje - aktivno i protiv flukonazol osjetljivih i flukonazol rezistentnih izolata *Candida spp.* Mehanizam antigljivičnog dejstva etaskog ulja bi mogao da bude posljedica povećanja permeabilitetu ćelijske membrane gljivice, kao i narušavanja normalnog membranskog transporta, djelujući na membransku ATP-azu (24)

U radu Aseel Hamzah iz 2016.. se navodi da je etarsko ulje i etanolni ekstrakt izopa pokazao antimikrobni efekat na *Psuedomonas aeruginosa* (dijametar inhibicije je bio oko 20 mm za ulje, odnosno 18 mm za ekstrakt, pri koncentraciji od 50 mg/ml; MIC vrijednosti - 2.5 mg/ml za ulje i 1.25 mg/ml za etanolni ekstrakt) (25).

Džamić A. i saradnici su 2013. ispitivali antigljivičnu aktivnost etarskog ulja i ekstrakata (deodorisani vodeni, metanolni i etil acetatni) *Hyssopus officinalis L. subsp. pilifer* (Pant.) Murb. na nekoliko sojeva *Aspergillus, Cladosporium, Penicillium, Trichoderma viride i C. albicans*. Pokazalo se da je *Aspergilus niger* najrezistentnija gljivica, dok su vrste *Cladosporium* bile najosjetljivije; ekstrakti su bili aktivniji od etarskog ulja, a najbolju aktivnost je pokazao metanolni ekstrakt MIC: 4 - 10 mg/ml i MFC (minimalna fungicidna koncentracija): 6–14 mg/ml (26).

U studiji iz 2011. godine je pokazano da je kompletna inhibicija gljivice *Aspergillus niger* postignuta pri koncentraciji etarskog ulja od 0.5 do 1.5% v/v (19).

Podaci o antimikrobnoj aktivnosti su različiti i zavise od brojnih faktora, koji u krajnjem utiču na sastav etarskog ulja/ekstrakta, kao što su podvrsta/varijetet biljke, stanište, metoda ekstrakcije i sl. U svakom slučaju, postoje osnove za dalja ispitivanja, kao što su potencijalni sinergistički efekti etarskog ulja sa antibioticima, o čemu nedostaju literaturni podaci.

Od značaja su i podaci o **antivirusnoj aktivnosti.** Naime, u radu Kreis W. i saradnika iz 1990. godine, se navodi da su sirovi ekstrakti osušenih listova izopa, *Hyssopus officinalis* pokazali jaku anti-HIV aktivnost, koja je utvrđena mjerenjem inhibicije formiranja sincicijuma, HIV reverzne transkriptaze (RT) i inhibicije ekspresije p17 i p24 antigena, pri čemu nisu bili toksični za neinficirane Molt-3 ćelije. Etarski ekstrakti dobijeni direktnom ekstrakcijom (Postupak I), nakon uklanjanja tanina (Postupak II) ili iz ostatka nakon dijalize sirovog ekstrakta (Postupak III), pokazali su dobru antivirusnu aktivnost. Takođe, metanolni ekstrakti, dobijeni nakon ekstrakcije etrom, hloroformom i hloroform etanolom, izvedeni iz procedure I ili II, takođe su pokazali veoma jaku anti-HIV aktivnost. Pored toga i rezidualni materijal, nakon ekstrakcije metanolom i dalje pokazuje jaku aktivnost. Kafena kisjelina je identifikovana pomoću HPLC i UV spektroskopije, u etarskom ekstraktu dobijenom u postupku I. U ovim radu je utvrđeno da ekstrakti izopa sadrže kafenu kisjelinu, neidentifikovane tanine i eventualno treću klasu neidentifikovanih jedinjenja veće molekulske mase koja pokazuju jaku anti-HIV aktivnost, i mogu biti korisni u liječenju pacijenata sa AIDS-om (27). U studiji koju su sproveli Gollapudi S. i saradnici 1995. godine, izolovan je polisaharid (MAR-10) iz vodenog ekstrakta *H. officinalis* i ispitivan je na aktivnost protiv HIV-1 (soj SF) u HUT78 T ćelijskoj liniji i primarnim kulturama mononuklearnih ćelija periferne krvi. Oni su pokazali da MAR-10 inhibira replikaciju HIV-1 na način zavistan od koncentracije, bez značajne direktne toksičnosti ili efekta na funkcije limfocita ili titar CD4+ i CD8+ T ćelija (28).

U literaturi su između ostalog, zabilježeni i podaci o sljedećim aktivnostima:

- **Antioksidativna**

Prema literaturnim podacima antioksidativni kapacitet izopa je u korelaciji sa sadržajem fenolnih kisjelina i flavonoida koji su inače poznati kao sastojci koji doprinose antioksidativnom potencijalu biljke. Dva nova flavonoidna glikozida, kvercetin-7-O-β-D-apiofuranozil-(1→2)-β-D-ksilopiranozid i kvercetin-7-O-β-D-apiofuranozil-(1→2)-β-D-ksilopiranozid-3'-O-β-D-glukopiranozid, izolovana iz *H. officinalis*, su pokazala dobru moć neutralizacije 2,2–difenil-1-pikrilhidrazil radikala (DPPH). Takođe, dobru antioksidativnu aktivnost su pokazala i druga flavonoidna jedinjenja (apigenin, apigenin-7-O-β-D-glukopiranozid, apigenin-7-O-β-D-glukopiranozid metilestar, apigenin-7-O-β-D-glukuronid, apigenin-7-O-β-D-glukuronopiranozid butilestar, luteolin, luteolin-7-O-β-D-glukopiranozid, diosmin i akacetin-7-O-α-1-ramnopiranozil-(1→6)-β-D-glukopiranozid) (7).

Od fenolkarboksilnih kisjelina, značajne su galna i kafena kisjelina (29). Ebrahimzadeh MZ (2010) i saradnici su u radu koristili šest različitih *in vitro* metoda za procjenu antioksidativnih aktivnosti i sposobnosti neutralizacije slobodnih radikala metanolnog ekstrakta iz nadzemnih djelova *H. officinalis L. var. angustifolius* zajedno sa još tri biljke. Pokazana je snažna do umjerena antioksidativna aktivnost ekstrakta izopa u testovima redukcione moći, DPPH testovima i Fe (II) helatnim testovima (30). Etanolni ekstrakt *H. officinalis* pokazao je dobro antioksidativno djelovanje u sljedećim testovima - *antioksidativni kapacitet Trolox ekvivalenta (engl.* TEAC), elektronska *paramagnetna rezonanca* (EPR), DPPH i test inhibicije aktivnosti hemoglobin-askorbat peroksidaze (31).
Oskudni su podaci o ispitivanju antioksidativne aktivnosti *in vivo*.

- **Citotoksična**

U radu Vendetti A. i saradnika iz 2015. godine, se navodi da je etarsko ulje *H. officinalis subsp. aristatus* testirano na humane tumorske ćelijske linije korišćenjem MTT testa. Humane tumorske ćelijske linije (A375 - melanoma; MDA-MB 231 - adenocarcinoma dojke i HCT116 – karcinoma kolona), su tretirane rastućim koncentracijama etarskog ulja izopa u toku 72h. Rezultati navode da etarsko ulje pokazuje umjerenu citotoksičnu aktivnost prema testiranim ćelijskim linijama, kao i da je ona dozno zavisna, u opsegu od 0.78-200 µg/ml. IC_{50} vrijednosti etarskog ulja su 35.16, 62.66 i 29.91 µg/ml na ćelijskim linijama A375, MDA-MB 231 i HCT116 (13).
Neki raniji radovi takođe svjedoče o citotoksičnoj aktivnosti etarskog ulja izopa i njegovih sastojaka. Jedinjenje etarskog ulja, linalool (30%), pokazalo je umjerene inhibitorne efekte protiv ćelija kancera - T-47D dojke, SV 620 kolorektuma i HepG2 jetre (IC_{50} vrijednosti se kreću od 34 do 44 µg/ml) (32). Metil eugenol (28.9%) je bio aktivan protiv HL-60 humane promijelocitne leukemije, U-937 humanog histocitnog limfoma, HepG2 humanog hepatoma, 3LL karcinoma pluća kod eksperimentalnih miševa, i SNU-C5 humanih ćelija raka debelog crijeva (33) sa IC_{50} vrijednostima u rasponu od 13 do 53 µg/ml. Veća citotoksična aktivnost etarskog ulja u poređenju sa najdominantnijim komponentama može biti rezultat njihovog sinergizma ili sinergizma sa drugim manjim komponentama (13).
U dosadašnjim istraživanjima antitumorske aktivnosti u fokusu je bilo etarsko ulje, dok podaci o aktivnostima ekstrakata nedostaju.

Pored navedenih, neki podaci iz eksperimenata govore i u koristi **sedativne i anksiolitičke**, **spazmolitičke**, **antiinflamatorne**, **antiulcerske**, **antiasmatične** i **antidijabetične** aktivnosti preparata herbe izopa.

Nedostaju podaci o genotoksičnosti/antigenotoksičnosti etarskog ulja i ekstrakata herbe izopa.

Kada je u pitanju Crna Gora, izop nije značajnije ispitivan:
Postoji jedan rad iz 1995. godine, u kom je ispitivan sastav etarskog ulja izopa koji je sakupljen na lokalitetu Petnjica (Šavnik). Kombinacijom metoda GC i GC/MS određen je sastav etarskog ulja, koji se prilično razlikovao od sastava već ispitivanih etarskih ulja iz drugih zemalja. Naime, identifikovano je 57 sastojaka, od kojih su glavni bili metil eugenol (38.30%), limonen (37.40%) i β-pinen 89.6% (34).
Pored ovog istraživanja, u dostupnoj literaturi se navodi samo još jedno iz 2009. godine. Naime, ispitivana je antimikrobna aktivnost etarskog ulja herbe izopa sakupljenog u Piperima (Kopilje i Radovče) disk difuzionom metodom, pri koncentracijama ulja od 5 do 15 µl/disku i navodi se da je ulje pokazalo aktivnost na Gram pozitivne bakterije: *Staphylococcus aureus* (zona inhibicije 16-31mm), *Enterococcus faecalis* (15-25mm) i Gram negativne bakterije: *Escherihia coli* (15-37mm) i *Citrobacter sp.* (16-30mm) (35).
Nema podataka o hemijskom sastavu polarnih ekstrakata herbe izopa iz Crne Gore.

Takođe, jasno je da postoji potreba za dodatnim istraživanjima farmakoloških aktivnosti kako isparljivih frakcija, tako i polarnih ekstrakata herbe izopa sa teritorije Crne Gore.

Podaci o hemijskom sastavu i farmakološkim aktivnostima polarnih ekstrakata herbe izopa, su i generalno oskudni, a posebno podaci o tradicionalno najčešće korišćenom obliku ove biljne vrste, a to je čaj (infuz).

Cilj i hipoteze

a) Ispitivanje morfoloških i anatomskih karakteristika herbe izopa sa različitih staništa u Crnoj Gori, kao i uzorka iz Srbije u cilju definisanja parametara za makroskopsku i mikroskopsku identifikaciju biljnog materijala;
b) Ispitivanje hemijskog sastava i varijabilnosti hemijskog sastava etarskog ulja i ekstrakata (metanolnog i deodorisanog vodenog ekstrakta) herbe izopa porijeklom sa različitih prirodnih staništa u Crnoj Gori i uzorka iz Srbije, u cilju procjene kvaliteta raspoloživih resursa;
c) Preliminarna procjena opravdanosti tradicionalne primjene i potencijalno novih mogućnosti za primjenu različitih preparata herbe izopa;
d) Preliminarna procjena farmakološke aktivnosti etarskog ulja, ekstrakata i sastojaka herbe izopa, te njihovog značaja za definisanje specifičnog kvaliteta potencijalno nove biljne droge *Hyssopi herba.*

Radi ostvarivanja postavljenih ciljeva, formulisane su sledeće hipoteze:
H1: hemijski sastav polarnih ekstrakata i isparljivih frakcija herbe izopa sa prirodnih staništa u Crnoj Gori i uzorka iz Srbije ne varira u značajnoj mjeri, i povezan je sa farmakološkom aktivnošću;
H2: preparati herbe izopa ispoljavaju uočljivu antimikrobnu aktivnost, sinergistički efekat kombinovane primjene sa antibioticima, antitumorsku aktivnost, antioksidativno djelovanje, kao i genotoksičnu i antigenotoksičnu aktivnost;
H3: primjena ispitivane vrste u okviru indikacija poznatih iz tradicionalne medicine je opravdana, a preparati imaju određeni ljekoviti potencijal i pružaju nove mogućnosti primjene.
H4: izolovane i/ili identifikovane komponente, čije djelovanje bude potvrđeno, moguće je predložiti kao marker-jedinjenja, pogodna za definisanje specifičnog kvaliteta biljne sirovine *Hyssopi herba.*

Materijali, metode i plan istraživanja

a) Porijeklo biljnog materijala

Izvršeno je iscrpno prikupljanje i analiza podataka o lokalitetima na kojima je zabilježen izop (*Hyssopus officinalis* subsp. *aristatus* (Godr.) Nyman) na teritoriji Crne Gore. U periodu cvjetanja biljke, izvršen je terenski dio eksperimenta – potraga za biljnom vrstom na lokalitetima koji se navode u literaturi, ali i na drugim lokacijama koje bi joj po tipu staništa teoretski odgovarale.

Biljni materijal (nadzemni dio (herba) izopa, *Hyssopus officinalis* subsp. *aristatus* (Godr.) Nyman) je sakupljen na 5 lokliteta na teritoriji Crne Gore:

- Piperi, Radovče (N 42° 34' 23" E 19° 16' 0.8", alt = 800m)
- Cuce, između Bata i Trešnjeva (N 42° 35' 19" E 18° 47' 40", alt = 820m)
- Šavnik, između Tušine i Bijele (N 42° 57' 16" E 19° 05' 59", alt = 880m)
- Piva, Unač (N 43° 9' 25" E 18° 50' 46", alt = 750m)

- Kuči, Momče (N 42° 31' 55" E 19° 24' 07", alt = 870m)).

Materijal je sakupljen u jutarnjim časovima, po sunčanom vremenu, u toku mjeseca septembra 2018. godine u fazi punog cvjetanja biljke. Identifikacija biljnog materijala je izvršena po DeFilipps (1972) (36), a herbarski primjerci su deponovani u herbarskoj zbirci Prirodno matematičkog fakulteta u Podgorici, na studijskom programu Biologija (TGU).

Vrsta nije pronađena na svim lokalitetima, koji se navode u literaturi za teritoriju Crne Gore. Tokom terenskog rada i portage za biljnom vrstom, uočeno je da su prirodna staništa izopa u Crnoj Gori rijetka, kao i da su populacije malobrojne. Na lokalitetima na kojima je sakupljen biljni materijal nisu pronađene brojne populacije, ali su bile dovoljne za uzorkovanje, pri čemu se vodilo računa da se staništa ne ugroze. Najbrojnija populacija je pronađena na lokalitetu Radovče.

Tokom boravka na terenu, vršeno je i fotografisanje biljke, lokaliteta i staništa, a jedan dio fotografija će biti izložen je i u disetaciji.

Kako nalazišta u Srbiji predstavljaju jednu od najsjevernijih tačaka ove biljne vrste u ispitivanom pojasu, obezbijeđen je jedan komercijalni uzorak samonikle biljke iz jugoistočnog dijela zemlje.

b) Makroskopska i mikroskopska analiza

Makroskopska i mikroskopska analiza prikupljenog biljnog materijala biće izvršena prema Evropskoj farmakopeji (37).

c) Analiza etarskog ulja

Izolovanje i određivanje sadržaja etarskog ulja biće urađeno destilacijom vodenom parom prema Ph Jug IV (38). Kvalitativna i kvantitativna analiza sastojaka isparljivih smješa izvešće se primjenom gasne hromatografije i gasne hromatografije – masene spektrometrije (39).

c) Analiza polarnih ekstrakata

Za kvalitativnu i kvantitativnu analizu polarnih ekstrakata (vodenih, metanolnih i deodorisanog vodenog ekstrakta) biće korišćena viskoefikasna tečna hromatografija na reverzno-faznim kolonama sa UV detekcijom uz primjenu dostupnih standarda (40). Sadržaj ukupnih polifenolnih jedinjenja biće određivan spektrofotometrijski uz primjenu Folin-Ciocalteu reagensa (41).

d) Ispitivanje antimikrobne aktivnosti etarskog ulja i kombinovane primjene sa antibioticima

Antimikrobna aktivnost će biti testirana in vitro bujon mikrodilucionom metodom, korišćenjem standardnih ATCC sojeva mikroorganizama i kliničkih izolata, prema smjernicama Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (CLSI). Od antibiotika će se koristiti amikacin, meropenem i ciprofloksacin (42).

e) Ispitivanje antioksidativne aktivnosti in vitro i in vivo

Antioksidativni potencijal ispitivanih preparata droge *Hyssopi herba* biće ispitan kroz dva *in vitro* testa: određivanjem ukupne antioksidativne aktivnosti FRAP testom (43) i određivanjem sposobnosti neutralizacije slobodnih radikala DPPH testom (44). *In vivo* antioksidativna aktivnost biće određena praćenjem biohemijskih parametara oksidativnog stresa nakon intoksikacije pacova ugljen-tetrahloridom. Pratiće se aktivnost enzima ksantin oksidaze, katalaze, peroksidaze, glutation peroksidaze, glutation reduktaze, zatim sadržaj redukovanog glutationa i intenzitet lipidne peroksidacije nakon intraperitonealne primjene ispitivanih preparata droge *Hyssopi herba* u različitim dozama (45).

f) Ispitivanje antitumorske aktivnosti in vivo

Ispitivanje antitumorske aktivnosti in vivo biće sprovedeno na miševima sa implantiranim Ehrlich-ovim ascitnim karcinomom koji će biti tretirani ispitivanim preparatima droge *Hyssopi herba*, nakon čega će se sakupljati ascitna tečnost Ehrlich-ovog

karcinoma. U ascitu će se određivati broj i vijabilnost ćelija tumora (46).

h) *Ispitivanje genotoksične i antigenotoksične aktivnosti*

Genotoksična i antigenotoksična aktivnost ispitivanih preparata droge *Hyssopi herba* će se ispitati na humanim limfocitima periferne krvi primjenom Komet testa (47).

Očekivani naučni doprinos

Uprkos znatnom broju publikovanih studija, evidentna je potreba za dodatnim farmakološkim istraživanjima u čijem bi se fokusu, pored etarskog ulja, tečnog ekstrakta i tinkture, našao tradicionalno najčešće korišćen oblik - čaj (infuz). Podaci o aktivnim sastojcima ovih ekstrakata, a posebno infuza - nedostaju u velikoj mjeri, te bi dalja ispitivanja u ovom smjeru bila korisna za razumijevanje zabilježene etnomedicinske upotrebe, u čemu se ogleda jedan od naučnih doprinosa ove disertacije.

Dosadašnja istraživanja fitohemijskog i farmakološkog profila izopa, su uglavnom bila fokusirana na vrstu *H. officinalis* L.; manji broj istraživanja je bio fokusiran na podvrste, konkretno podvrstu *Hyssopus officinalis* subsp. *aristatus* (Godr.) Nyman (sin. subsp. *pilifer* (Gris. ex Pant.) Murb.), koja raste na teritoriji Crne Gore i Srbije.

Glavni naučni doprinosi disertacije proističu iz postavljenih ciljeva. Naime, eksperimentalno će se odrediti hemijski profil i farmakološke aktivnosti polarnih ekstrakata i isparljivih frakcija herbe izopa iz Crne Gore i Srbije. Na osnovu dobijenih rezultata biće preliminarno procijenjen ljekoviti potencijal ispitivane vrste, tj. opravdanost tradicionalne primjene, kao i nove mogućnosti za primjenu različitih preparata herbe izopa. Izolovane komponente, čije djelovanje bude potvrđeno, biće predložene kao marker jedinjenja, pogodna za definisanje specifičnog kvaliteta potencijalno nove biljne droge *Hyssopi herba*.

Takođe, treba istaći da izop sa teritorije Crne Gore, nije značajnije ispitivan, odnosno do sada nisu objavljeni radovi koji bi na studiozan način sagledali naznačenu problematiku. Istraživanje pored farmaceutskog značaja ima doprinos i u botaničkom smislu, budući da je izvršena detaljna analiza prikupljenih podataka o prirodnim staništima izopa u Crnoj Gori, terenski rad, potraga za vrstom i otkrivanje novih lokaliteta, koji nisu do sada zabilježeni u literaturi.

Naučni doprinos teze biće potvrđen publikovanjem radova u renomiranim naučnim časopisima i prezentacijom rezultata na međunarodnim konferencijama.

Spisak objavljenih radova kandidata

- Mićović T. Biljni ljekoviti proizvodi – regulatorni osvrt. Treći kongres farmaceuta Crne Gore sa međunarodnim učešćem. Knjiga sažetaka. 2019;238
- Mićović T. Antioksidativna svojstva timijana – *Thymus vulgaris* L., *Lamiaceae*. Medical CG. 2014;64:48-49
- Mićović T. Antioksidativna svojstva odabranih začinskih i aromatičnih biljaka. Diplomski rad. Farmaceutski fakultet, Univerzitet Crne Gore. 2014.
- Mićović T., Marković D., Goločorbin-Kon S. Cosmetics vs Dermocosmetics vs Cosmeceutics. 8th International Medical Students' Congress in Novi Sad. Abstract Book. 2013;79

Popis literature

1. Anon. Hyssopus L. in GBIF Secretariat (2019). GBIF Backbone Taxonomy. Checklist Dataset https://doi.org/10.15468/39omei accessed via GBIF.org on 2019-05-19.
2. Diklić N. Hyssopus L. u: Josifović M. (ur.). Flora SR Srbije, SANU, Beograd. 1974. pp: 472–474.
3. Milovanović D. Atlas lekovitog bilja. Šip – „Srbija". 1975.
4. Tucakov J. Lečenje biljem. Zapis. Beograd. 2010.
5. Tucakov J. Lečenje čajevima lekovitog bilja. „August Cesarec" – Zagreb. 1973.

6. Kišgeci, J. Lekovite i aromatične biljke. Partenon: Srpska književna zadruga. Beograd. 2008.
7. Hyssop in Charles D. (ed.). Antioxidant properties of spices, herbs and other sources. Springer New York. 2013; 31:353-356
8. Judžentienė A. Hyssop (Hyssopus officinalis L.) Oil in Preedy V. (ed.). Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety. Academic Press. 2016.
9. Rohlena, J. Conspectus Florae Montenegrinae. Preslia 20-21. 1942.
10. Pravilnik o bližem načinu i uslovima sakupljanja, korišćenja i prometa nezaštićenih divljih vrsta, životinja, biljaka i gljiva koje se koriste u komercijalne svrhe („Službeni list CG" broj 51/08; 2010.).
11. Pravilnik o proglašenju i zaštiti strogo zaštićenih i zaštićenih divljih vrsta biljaka, životinja i gljiva (Sl. glasnik RS br. 5/2010, 47/2011, 32/2016 i 98/2016; Prilog II)
12. Marković B. Priručnik za sakupljanje i gajenje lekovitog bilja i pečuraka. Rad Beograd. 1973.
13. Venditti A, Bianco A, Frezza C, Conti F, Bini LM, Giuliani C, et al. Essential oil composition, polar compounds, glandular trichomes and biological activity of Hyssopus officinalis subsp. aristatus (Godr.) Nyman from central Italy.Industrial Crops and Products. 2015;77:353-63.
14. Özer H, Sokmen M, Gulluce M, Adiguzel A, Kilic A, Sahin F, Sokmen A, Baris O. In vitro antimicrobial and antioxidant activities of the essential oils and methanol extracts of *Hyssopus officinalis* L. spp *angustifolius*. Ital J Food Sci. 2006;18:73–83
15. Veres K. Variability and biologically active components of some Lamiaceae species [Ph. D. Thesis]. University of Szeged, Hungary: Department of Pharmacognosy; 2007.
16. Владимировна Т. Фармакогностическое изучение иссопа лекарственного [Диссертация]. Курский государственный медицинский университет; 2006.
17. Moro A, Zalacain A, De Mendoza JH, Carmona M. Effects of agronomic practices on volatile composition of Hysssopus officinalis L. essential oils. Molecules. 2011;16:4131–4139.
18. Jankovsky M. Landa T. Genus Hyssopus L. – recent knowledge, Horticultural Sci. (Prague) 2002;3:119-123.
19. Fathiazad F, Hamedeyazdan S. A review on Hysssopus officinaliis L.: Composition and biological activities. J Pharm Pharmacol. 2011;5:1959–1966.
20. Tahir M, Khushtar M, Fahad M, Rahman A. Phytochemistry and pharmacological profile of traditionally used medicinal plant Hyssop (*Hyssopus officinalis* L.). Journal of Applied Pharmaceutical Science. 2018; 8(07):132-140.
21. Mazzanti G, Battinelli L, Salvatore G. Antimicrobial properties of the linalol-rich essential oil of Hyssopus officinalis L. var decumbens (Lamiaceae). Flavour. Fragrance. J., 1998;13: 289-294.
22. Bernotiene G., Butkiene R., Essential oils of *Hyssopus officinalis* L. cultivated in East Lithuania. Chemija, 2010; 21(2-4). 135-138
23. Rastkari N., Samadi N., Ahmadkhaniha R., Alemi R., Afarin L. Chemical Composition And Biological Activities Of *Hyssopus Officinalis* Cultivated In Iran. Natural Products. 2007; 3(2): 87-91.
24. Hristova Y, Wanner J, Jirovetz L, Stappen I, Iliev I, Gochev V. Chemical composition and antifungal activity of essential oil of *Hyssopus officinalis* L. from Bulgaria against clinical isolates of Candida species. Biotechnology & Biotechnological Equipment. 2015;29:592-601.
25. Hamzah A.M. In Vitro Antibiofilm And Antibacterial Activity Of Hyssopus Officinalis Extract And Its Oil Against Pseudomonas Acuroginosa. Imperial Journal of Interdisciplinary Research (IJIR). 2016; 2: 2454-1362
26. Džamić AM, Soković MD, Novaković M, Jadranin M, Ristić MS, Tešević V, Marin PD. Composition, antifungal and antioxidant properties of Hyssopus officinalis L. subsp. pilifer (Pant.) Murb. essential oil and deodorized extracts. Ind Crops Prod. 2013;51:401–7.
27. Kreis W, Kaplan MH, Freeman J, Sun DK, Sarin PS. Inhibition of HIV replication by Hyssop officinalis extracts. Antiviral. Res. 1990;14: 323-337.
28. Gollapudi SA, SH (1995). Isolation of a previously unidentified polysaccharide (MAR-10)

from Hyssop officinalis that exhibits strong activity against human immunodeficiency virus type 1. Biochem Biophys Res. Commun, 210: 145-151.
29. Ludmila H, Viera C. Antiradical activity and the reduction power of herbal extracts and their phenolic acids. Bulletin Potravinarskeho Vyskumu. 2005;44: 237-247.
30. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Nabavi SF, Bahramian F, Bekhradnia AR. Antioxidant and free radical scavenging activity of H. officinalis L. var. angustifolius, V. odorata, B. hyrcana and C. speciosum. Pak. J. Pharm. Sci., 2010;23: 29-34.
31. Vlase L, Benedec D, Hanganu D, Damian G, Csillag I, Sevastre B, Mot AC, Silaghi-Dumitrescu R, Tilea I. Evaluation of antioxidant and antimicrobial activities and phenolic profile for Hyssopus officinalis, Ocimum basilicum and Teucrium chamaedrys. Molecules. 2014;19:5490–5507.
32. Chang, M.Y., Shen, Y.L. Linalool exhibits cytotoxic effects by activatingantitumor immunity. Molecules. 2014; 19:6694–6706.
33. Yoo, C.-B., Han, K.-T., Cho. K.-S., Ha, J., Park, H.-J., Nam, J.H., Kil, U.-H., Lee, K.-T. Eugenol isolated from the essential oil of Eugenia caryophyllata induces areactive oxygen species-mediated apoptosis in HL-60 human promyelocyticleukemia cells. Cancer Lett. 2005;225:41–52.
34. Gorunović, S.M., Bogavac, M., Chalchat, J.C., Chabard, J.L. Essential oil of hyssopus officinalis l., lamiaceae of Montenegro origin. Journal of Essential Oil Research. 1995;7:39-43
35. Božović M., Milić M., Radonjić M., Lalić J., Mijanović M., Ajanović E. et al. Antibacterial Activity of the Essential Oil of Hyssopus officinalis L. (Lamiaceae). Scripta Scientarum Naturalium. 2010; 1: 123-131.
36. DeFilipps, R. A. 1972: 31. Hyssopus L. - Pp. 170-171 in: Tutin, T. G., Heywood, V. H., Burges, N. A., Moore, D. M., Valenti ne, D. H., Walters, S. M. & Webb, D. A. (ed.): Flora europaea, 3. - Cambridge.
37. Ph. Eur. European Pharmacopoeia, 7th Edition, Council of Europe, Strasbourg, 2011.
38. Pharmacopoea Jugoslavica, Editio quarta (Ph. Jug. IV), Savezni zavod za zdravstvenu zaštitu, Beograd. 1984.
39. Adams R. Identification of essential oil component by gas chromatography/quadrupole mass spectrometry, Allured Publishing Corporation, Carol Stream, USA, 2001.
40. Pavlović M. Proučavanje sastojaka Anthemis triumfettii (Asteraceae) i poređenje sa drugim vrstama podroda Cota. Doktorska disertacija, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija. 2008.
41. Velioglu YS, Mazza G, Gao L, Oomah BD. Antioxidant activity and total phenolics in selected fruits, vegetables, and grain products, Journal of Agricultural and Food Chemistry. 1998; 46: 4113–4117.
42. CLSI, Clinical and laboratory standards institute, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard – tenth edition, CLSI document M07–A10, 32, Wayne, PA; USA, 2015.
43. Szöllősi R. Szöllősi-Varga I. Total antioxidant power in some species of Labiatae (Adaptation of FRAP method), Acta Biologica Szegediensis. 2002; 46:125–127.
44. Cuendet M, Hostettmann K, Potterat O, Dyatmiko W. Iridoid glucosides with free radical scavenging properties from Fragrea blumei, Helvetica Chimica Acta. 1997; 80:1144–1152.
45. Ćebović T, Maksimović Z. Hepatoprotective effect of Filipendula hexapetala Gilib. (Rosaceae) in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats, Phytotherapy research. 2012; 26:1088–1091.
46. Vulić J, Čebović T, Čanadanović V, Ćetković G, Đilas S, Čanadanović-Brunet J, Velićanski A, Cvetković D, Tumbas T. Antiradical, antimicrobial and cytotoxic activities of comercial beetroot pomace, Food & Function. 2013; 4: 713–721.
47. Singh, N.P., McCoy, M.T., Tice, R.R. and E.L. Schneider. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. Exp. Cell. Res. 1998;175:184-191.

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM		
Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.		
Prvi mentor	Prof. dr Zoran Maksimović	
Drugi mentor	/	/
Doktorand	Dr pharm. Tijana Mićović	

IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.

U Podgorici,

Ime i prezime doktoranda

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj: 2701/0
Podgorica, 04.02.2020. godine

Na osnovu člana 64 stav 2 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, a u skladu sa članom 35 Pravila doktorskih studija broj: 08-583 od 26.02.2015.godine Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj dana 04.02.2020. godine donijelo je

O D L U K U

1. Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu podobnosti teme doktorske disertacije i kandidata dr pharm Tijane Mićović, broj:1838/3 od 20.12.2019. godine.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom **„Farmakognozijska ispitivanja herbe izopa, *Hyssopus officinalis* L. (Lamiaceae) iz Crne Gore i Srbije" i kandidata dr pharm Tijanu Mićović.**
3. Odluka Vijeća i Izvještaj Komisije iz tačke 1 ove odluke, dostavlja se Centru za doktorske studije i Senatu Univerziteta Crne Gore, na dalju realizaciju.

O B R A Z L O Ž E NJ E

Dr pharm Tijana Mićović podnijela je prijavu radnog naziva doktorske teze pod nazivom "Farmakognozijska ispitivanja herbe izopa, *Hyssopus officinalis* L. (Lamiaceae) iz Crne Gore i Srbije" dana 16.09.2019. godine (Broj prijave: 1838).

Senat Univerziteta Crne Gore na sjednici održanoj 11.11.2019. godine imenovao je Komisiju za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidatkinje dr pharm Tijane Mićović u sastavu Prof. dr Zorica Potpara, Prof. dr Zoran Maksimović i prof. dr Danijela Stešević.

Kandidatkinja je pred navedenom Komisijom javno obrazložila ciljeve i očekivane rezultate, odnosno izložila istraživački program doktorske teze, dana 11.12.2019. godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske disertacije broj:1838/3 od 20.12.2019. godine.

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj dana 04.02.2020. godine, nakon razmatranja izvještaja Komisije broj: 1838/3 od 20.12.2019. godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.

VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA
PREDSJEDAVAJUĆI,

Prof. dr Miodrag Radunović, dekan

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
13.11.2019
med 1838/2

Na osnovu člana 32 stav 1 tačka 14 Statuta Univerziteta Crne Gore, u vezi sa članom 34 Pravila doktorskih studija, Senat Univerziteta Crne Gore, u postupku razmatranja prijedloga Vijeća Medicinskog fakulteta i na prijedlog Centra za doktorske studije, na sjednici održanoj 11.11.2019. godine, donio je sljedeću

O D L U K U

Imenuje se Komisija za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidatkinje Tijane Mićović, u sastavu:

1. Dr Zorica Potpara, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore
2. Dr Zoran Maksimović, vanredni profesor Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Dr Danijela Stešević, vanredni profesor Prirodno-matematičkog fakulteta Univerziteta Crne Gore

II

Zadatak Komisije je da, u roku od 45 dana od dana javnog izlaganja studenta podnese Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske teze i kandidata.

III

Odluka stupa na snagu danom donošenja.

Broj: 03-12944/4
Podgorica, 11.11.2019. godine

PREDSJEDNIK SENATA

Prof. dr Danilo Nikolić, rektor

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
FARMACIJA
Broj dosijea: 10/2017

Na osnovu člana 165 stava 1 Zakona o opštem upravnom postupku ("Službeni list RCG", broj 60/03.), člana 115 stava 2 Zakona o visokom obrazovanju ("Službeni list CG", broj 44/14.) i službene evidencije, a po zahtjevu studenta Mićović Zoran Tijana, izdaje se

UVJERENJE O POLOŽENIM ISPITIMA

Student **Mićović Zoran Tijana**, rođena **15-09-1990** godine u mjestu **Nikšić**, opština **Nikšić**, Republika **Crna Gora**, upisana je studijske **2017/2018** godine, u **I** godinu studija, kao student koji se **samofinansira** na **doktorske akademske studije**, studijski program **FARMACIJA**, koji realizuje **MEDICINSKI FAKULTET** - Podgorica Univerziteta Crne Gore u trajanju od **3 (tri)** godine sa obimom **180** ECTS kredita.

Student je položio ispite iz sljedećih predmeta:

Redni broj	Semestar	Naziv predmeta	Ocjena	Uspjeh	Broj ECTS kredita
1.	1	BIOSTATISTIKA	"A"	(odličan)	10.00
2.	1	MEDICINSKA INFORMATIKA	"A"	(odličan)	10.00
3.	1	METODOLOGIJA NAUČNOG ISTRAŽIVANJA	"A"	(odličan)	10.00
4.	2	OSNOVI ĆELIJSKE BIOLOGIJE	"A"	(odličan)	5.00
5.	2	OSNOVI MOLEKULARNE GENETIKE	"A"	(odličan)	5.00

Zaključno sa rednim brojem **5.**

Ostvareni uspjeh u toku dosadašnjih studija je:

- srednja ocjena položenih ispita **"A" (10.00)**
- ukupan broj osvojenih ECTS kredita **40.00** ili **66.67%**
- indeks uspjeha **6.67**.

Uvjerenje se izdaje na osnovu službene evidencije, a u svrhu ostvarivanja prava na: (dječji dodatak, porodičnu penziju, invalidski dodatak, zdravstvenu legitimaciju, povlašćenu vožnju za gradski saobraćaj, studentski dom, studentski kredit, stipendiju, regulisanje vojne obaveze i slično).

M. P.

Broj:
Podgorica, 05.02.2020 godine

SEKRETAR,