

ОБРАЗАЦ 3

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМУЉЕНО: 19.06.2024

Орг.јед.	Број	Правил.	Вредност
05	6560		2.5

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 20.5.2024. године (број одлуке: IV-03-380/29) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Природна формулација на бази боровог катрана: развој, карактеризација, и испитивање антиинфламацијских ефеката и ефеката у зарастању рана”, и испуњености услова кандидата **Бранислава Петровића, магистра фармације** и предложеног ментора **Јоване Брадић, ванредног професора за ужу научну област Фармацеутска технологија** за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА
КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА
ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1.Наслов докторске дисертације: Природна формулација на бази боровог катрана: развој, карактеризација, и испитивање антиинфламацијских ефеката и ефеката у зарастању рана
1.2.Научна област докторске дисертације: Фармацеутска технологија, Физиологија
1.3.Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера): 1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања Боров катран се користи у традиционалној медицини за лечење бројних кожных обољења. С обзиром да боров катран садржи висок проценат терпена и фенола који показују антиинфламацијско, антиоксидационо и антимикуробно дејство, претпоставља се њихова употреба може допринети смањењу запаљенског одговора и убрзати процес зарастања рана. Хемијски профил боровог катрана ће бити анализиран одговарајућом хроматографском методом. Први део истраживања ће обухватити анализу физичких карактеристика топикалне формулације типа крема са боровим катраном (рН вредност, проводљивост и реолошке карактеристике), након чега биће спроведен тест акутне дермалне токсичности. Антиинфламацијски ефекат биће утврђен карагенинским

тестом на шапици *Wistar albino* пацова. Други део истраживања ће се обавити на *Wistar albino* пацовима којима ће бити изазван дијабетес мелитус. Биће изазване ране типа ексцизије, након чега ће се примењивати крем на бази боровог катрана. Након три недеље третмана рана, узорци коже и крви ће се користити у циљу спровођења хистолошких и/или биохемијских анализа.

На основу резултата спроведених експеримената, очекује се да ће формулисани топикални препарат типа крема са инкорпорираним боровим катраном показати могућност безбедне примене. Такође очекује се да ће хемијском карактеризацијом боровог катрана бити потврђено присуство терпена и фенола који поседују снажан антиоксидациони потенцијал. Применом крема на бази боровог катрана очекује се да ће се постићи локални антиинфламацијски ефекат и доћи до бржег зарастања рана код пацова оболелих од дијабетеса након три недеље третмана.

1.3.2. Полазне хипотезе

1. Хемијском карактеризацијом боровог катрана указује се на присуство фенола и терпена у највећем проценту
2. Боров катран показује антиоксидациону активност
3. Формулисан дермални препарат типа крема на бази боровог катрана је стабилан и безбедан за топикалну употребу
4. Препарат типа крема са инкорпорираним боровим катраном ублажава инфламацију шапе пацова
5. Тронедељна примена крема са боровим катраном утиче на зарастање рана и брзину реепителизације што је делимично посредовано смањењем оксидационог стреса

1.3.3. План рада

А. Врста студије:

Експериментална студија на животињама *in vivo* и на материјалу анималног порекла *in vitro*.

А. Врста студије:

Експериментална студија на животињама *in vivo* и на материјалу анималног порекла *in vitro*.

Б. Популација која се истражује:

Истраживање би обухватило 86 *Wistar albino* пацова мушког пола, старости 8 недеља, телесне тежине 200-250 г. Први део истраживања који се односи на акутну дермалну иритацију обухватиће здраве *Wistar albino* пацове (n=6) док ће се у оквиру испитивања антиинфламацијског деловања топикалних препарата користити здрави *Wistar albino* пацови (n=40). Други део истраживања који се односи на зарастање рана ће се извршити на *Wistar albino* пацовима (n=40) којима ће се бити изазван дијабетес мелитус интраперитонеалном применом стрептозотоцина (50 mg/kg). Све животиње ће бити чуване у строго контролисаним условима (температура 22±2°C, циклус светло:тама 12:12 сати), вода и храна ће бити доступни у довољној количини да би их животиње конзумирале према потреби. При експерименталном раду биће поштоване одредбе прописаних акта (*EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes 86/609/EEC*) и принципи етичности.

В. Узорковање:

Антиинфламацијски потенцијал формулације са инкорпорираним боровим катраном одредиће се карагининским тестом на шапици пацова. У оквиру испитивања

антиинфламацијског деловања користиће се *Wistar albino* пацови (старости 6-8 недеља, телесне масе 200-250g). Овај део истраживања обухватио би следеће групе (n=40):

1. Негативна контрола – нетретиране животиње (n=10)
2. Позитивна контрола – животиње којима је примењена 1% хидрокортизон маст (n=10)
3. Подлога крем – животиње којима је примењена крем подлога (n=10)
4. Боров катран крем – животиње којима је примењен 1% крем са боровим катраном (n=10)

За третман рана типа ексцизије, након потврде дијабетеса, пацови ће бити подељени четири групе:

1. Негативна контрола –ране неће бити третиране (n=10)
2. Позитивна контрола –ране ће бити третиране са 1% сребро-сулфадиазином (n=10)
3. Подлога крем –ране ће бити третиране крем подлогом (n=10)
4. Боров катран крем –ране ће бити третиране са 1% кремом на бази боровог катрана (n=10)

1.3.4. Методе истраживања

Анализа боровог катрана

Боров катран добијен помоћу суве/деструктивне дестилације, биће квалитативно и квантитативно анализиран коришћењем одговарајућих хроматографских метода. Спровођењем следећих метода биће утврђена антиоксидациона активност боровог катрана: одређивање способности неутрализације DPPH· и ABTS радикала, одређивање способности редукције јона гвожђа-FRAP тест, одређивање инхибиције липидне пероксидације.

Карактеризација крема са боровим катраном

Карактеризација добијене топикалне формулације ће обухватати одређивање физичког изгледа (органолептичке особине), хомогености, способности прања, реолошке карактеристике, раздвајања фаза и рН вредности, електричне проводљивости. Реолошке карактеристике препарата ће се мерити коришћењем реометра. Наведени препарати ће бити центрифугирани на 3000 обртаја како би се проценило да ли ће доћи до раздвајања фаза. Коришћењем рН-метра мериће се рН вредност док ће се кондуктометром одређивати електрична проводљивост препарата.

Акутна дермална иритација

Тест акутне дермалне иритације се спроводи на леђима здравих пацова ће бити депилирана у укупној површини од 500mm² и након 24h ће бити примењен крем са инкорпорираним боровим катраном у количини од 500 mg. Првој групи ће се применити крем са инкорпорираним боровим катраном (1%), док ће друга група бити третирана крем подлогом. Кожа сваке животиње ће бити посматрана у циљу праћења било каквог симптома запаљенских реакција попут отока и еритема у току 14 дана.

Антиинфламацијски потенцијал припремљених формулација

Процена антиинфламацијског потенцијала топикалних формулација са инкорпорираним боровим катраном ће се вршити карагенинским тестом инфламиране шапице пацова. Сат времена након дермалне примене одговарајућег топикалног препарата, у задњу леву шапицу пацова се убризгава 0,1ml 0,5% карагенина. Дебљина ткива шапице пацова ће се мерити непосредно пре изазивања инфламације и након

једног, два, три и четири сата након инфламације помоћу дигиталног калипера. Процент инхибиције едема шапце рачуна се према формули:

$$\% \text{ инхибиције} = 100 \times [1 - (Y_t/Y_c)]$$

Y_t = просечно повећање дебљине шапе у третираној групи пацова између два тренутка мерења; Y_c = просечно повећање дебљине шапе у нетретираној групи пацова између два мерења.

Животиње ће бити анестезиране и жртвоване цервикалном дислокацијом у циљу изоловања шапце за потребе биохемијских анализа.

Ефекти формулације крема на зарастање рана

Експерименталним животињама ће бити изазван дијабетес мелитус тип 1 применом стрептозотоцина (50 mg/kg телесне масе). Након 72h из репне вене ће се одређивати вредности гликемије помоћу Ассу-Чес® апарата. Животиње са детектованим вредностима гликемије већим од 11,1 mmol/L ће бити укључене у студију. Недељу дана након потврде дијабетеса животињама ће бити анестезиране интраперитонеалном инјекцијом мешавине кетамина (5 mg/kg) и ксилазина (10 mg/kg). Леђа пацова ће бити обријана и очишћена са 70% етанолом где се формира ексцизијска рана величине 2×2 cm и дубине 2 mm помоћу скалпела и маказа. Одмах након формирања рана, пацови ће бити смештени у одвојене кавезе и третмани ће започети свакодневном применом испитиваних формулација. Током експерименталног периода биће мерена површина ране на основу чега ће се израчунати проценат зарастања ране. Површина ране животиња мериће се у нултом дану, као и на сваких седам дана третмана, при чему ће се за прерачунавање брзине зарастања рана користити следећа формула:

$$\% \text{ зарастања ране} = (\text{површина ране у нултом дану} - \text{површина ране у (n)дану}) / (\text{површина ране у нултом дану}) \times 100$$

n- дан од интереса (нулти, седми, четрнаести, двадесет први)

Биохемијски параметри

У тренутку жртвовања, прикупљаће се узорци крви из којих ће се спектрофотометријским методама одређивати следећи биомаркери оксидационог стреса из плазме: азот моноксид у форми нитрита (NO_2^-), супероксид анјон радикал (O_2^-), водоник пероксид (H_2O_2), и индекс липидне пероксидације – мерен као TBARS. Такође ће се одређивати активност ензима антиоксидационог система заштите из лизата еритроцита и то: каталаза (CAT), супероксид дисмутаза (SOD), и концентрација редукованог глутатиона (GSH). С друге стране, из прикупљеног ткива коже ће се спектрофотометријском анализом одредити ниво хидроксипролина као индиректног маркера синтезе колагена. У хомогенизованом ткиву шапе пацова ће се спектрофотометријски одређивати прооксидациони маркер-индекс липидне пероксидације – мерен као TBARS као и активност ензима антиоксидационог система заштите: супероксид дисмутаза (SOD), каталаза (CAT), концентрација редукованог глутатиона (GSH).

Хистолошка анализа

Са подручја ране се узима део узорка коже који ће се користити за хистопатолошка истраживања. Узорци коже са подручја ране ће се фиксирати у 4% пуферизованом формалину и уградити у парафинске калупе. Калупи са узорцима ткива ће се сећи на секције дебљине 5 микрона и потом бојити хематоксилин-еозин (H&E) методом.

Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је добијен на основу резултата претходно публиковане студије (1). За прорачун је коришћен t-тест за везани узорак, двоструко, уз

претпоставку алфа грешке 0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма (2). Узимањем у обзир резултате наведене студије, укупан број експерименталних животиња је прорачунат на 68 (1). Имајући у виду могућност искључења неких експерименталних животиња из завршне анализе, укупан студијски узорак је утврђен на најмање 86 експерименталних животиња.

1. *Andjić M, Draginić N, Kočović A, Jeremić J, Vučićević K, Jeremić N, Krstonošić V, Božin B, Kladar N, Čapo I, Andrijević L, Pecarski D, Bolevich S, Jakovljević V, Bradić J. Immortelle essential oil-based ointment improves wound healing in a diabetic rat model. Biomed Pharmacother. 2022; 150:112941. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112941*
2. *Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. Behav Res Methods. 2007;39(2):175-91.*

Статистичка обрада података

Статистичка анализа резултата ће се спровести коришћењем статистичког програма *IBM SPSS 21.0 for Windows*. За опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, користиће се фреквенција, проценти, узорачка средња вредност, стандардна девијација, медијана. У циљу испитивања нормалности расподеле користиће се *Kolmogorov Smirnov* и *Shapiro Wilk* тест, графици хистограм и *normal QQ plot*. За тестирање разлика између параметара користиће се *T-test*, *Mann-Whitney* тест, тест упарених узорака као и њихови аналогни непараметарски тестови, Фишеров тест апсолутне вероватноће, једнофакторска или двофакторска анализа варијансе. Уколико постоји статистички значајна разлика између група користиће се *Bonferroni* тест како би се испитало између којих група.

1.3.5. Циљ истраживања

1. Хемијска карактеризација боровог катрана
2. Испитивање антиоксидационе активности боровог катрана
3. Формулација крема са инкорпорираним боровим катраном, испитивање физичке стабилности препарата као и безбедности путем теста акутне дермалне иритације
4. Испитивање антиинфламацијског ефекта крема са инкорпорираним боровим катраном
5. Испитивање утицаја тронедељне примене крема са боровим катраном приликом третмана рана код дијабетичних пацова путем хистолошких и биохемијских анализа

1.3.6. Резултати који се очекују

На основу резултата спроведених експеримената, очекује се да ће формулисани топикални препарат типа крема са инкорпорираним боровим катраном показати могућност безбедне примене. Такође очекује се да ће хемијском карактеризацијом боровог катрана бити потврђено присуство терпена и фенола који поседују снажан антиоксидациони потенцијал. Примена крема на бази боровог катрана довешће до редукације локалног антиинфламацијског ефекта као и брже зарастање рана након три недеље примене препарата у односу на остале групе.

1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

Докторска дисертација ће обухватити увод у коме ће бити представљен значај, процес зарастања и тренутни протокол лечења дијабетичних рана (1-3) као и улога традиционалних биљних производа као што је боров катран у лечењу кожних

обољења, опекотина и рана (4-9). Након навођења циљева и хипотеза истраживања, детаљно ће бити представљени експериментални модели који ће бити коришћени. Потом ће се представити резултати и исти дискутовати контексту релевантних истраживања из ове области.

1. Wilkinson HN, Hardman MJ. *Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes*. *Open Biol.* 2020; 10(9):200223. doi: 10.1098/rsob.200223.
2. Niculescu AG, Grumezescu AM. *An Up-to-Date Review of Biomaterials Application in Wound Management*. *Polymers (Basel)*. 2022; 14(3):421. doi: 10.3390/polym14030421.
3. Rani Raju N, Silina E, Stupin V, Manturova N, Chidambaram SB, Achar RR. *Multifunctional and Smart Wound Dressings-A Review on Recent Research Advancements in Skin Regenerative Medicine*. *Pharmaceutics*. 2022; 14(8):1574. doi: 10.3390/pharmaceutics14081574.
4. Quazi A, Patwekar M, Patwekar F, Mezni A, Ahmad I, Islam F. *Evaluation of Wound Healing Activity (Excision Wound Model) of Ointment Prepared from Infusion Extract of Polyherbal Tea Bag Formulation in Diabetes-Induced Rats*. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022; 2022:1372199. doi: 10.1155/2022/1372199
5. Andjić M, Draginić N, Kočović A, Jeremić J, Vučićević K, Jeremić N, Krstonošić V, Božin B, Kladar N, Čapo I, Andrijević L, Pecarski D, Bolevich S, Jakovljević V, Bradić J. *Immortelle essential oil-based ointment improves wound healing in a diabetic rat model*. *Biomed Pharmacother*. 2022; 150:112941. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112941.
6. Alqahtani EA, Elagib MFA, Al-Yami RH, Abu Hatlah AS, Faragalla AI, Reddy R. *Evaluation of Antibacterial Activity of Pine Tar on Periodontal Pathogenic Bacteria: An In Vitro Study*. *Ethiop J Health Sci*. 2020; 30(6):991-998.
7. Harrison IP, Spada F. *Breaking the Itch-Scratch Cycle: Topical Options for the Management of Chronic Cutaneous Itch in Atopic Dermatitis*. *Medicines (Basel)*. 2019; 6(3):76.
8. Ávalos-Viveros M, Esquivel-García R, García-Pérez M, et al. *Updated view of tars for psoriasis: what have we learned over the last decade?*. *Int J Dermatol*. 2023;62(3):290-301.
9. Ng WGG, Hon KL, Kung JSC, et al. *Effect of pine-tar bath on disease severity in moderate-to-severe childhood eczema: an investigator-blinded, crossover, randomized clinical trial*. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(1):157-165.

1.4. Веца са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Кожа као мултифункционални орган може бити изложена различитим агенсима који доводе до оштећења која се називају ране (1). Више од осам милиона пацијената широм света болује од различитих врста рана. С обзиром да трошкови лечења рана све више утичу на здравствени систем (2), велики значај се придаје развоју иновативних и ефикасних стратегија за брзо зарастање рана (3). Процес зарастања може бити одложен или успорен бројним патолошким променама као што је дијабетес мелитус (4). Подаци из литературе показују да се тренутни протокол за лечење рана се базира на примени оралних и топикалних препарата као што су антибиотици, антисептици и кортикостероиди са бројним нежељеним ефектима (иритација, алергије) и отпорношћу на бактерије (5). Услед бројних недостатака постојеће терапије, велики број истраживача се опредељује за испитивање различитих биљних препарата у процесу зарастања рана сходно чињеници да доводе до повећања контракције ране и смањења

инфламације (6-8). Биљни производ који се користи у традиционалној медицини у лечењу кожных обољења (псоријаза, екцем, опекотине, ране) а показује снажан антиоксидациони потенцијал јесте боров катран (9, 10). На основу претходних иситивања која су показала да биљни препарати богати једињењима попут фенола, флавоноида и терпена поспешују брже зарастање рана, можемо претпоставити да ће боров катран, богат фенолима и терпенима, остварити значајан ефекат у процесу зарастања дијабетесних рана код пацова.

1. *Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. Open Biol. 2020; 10(9):200223. doi: 10.1098/rsob.200223.*
2. *Sen CK. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. Adv Wound Care (New Rochelle). 2021; 10(5):281-292. doi: 10.1089/wound.2021.0026.*
3. *Niculescu AG, Grumezescu AM. An Up-to-Date Review of Biomaterials Application in Wound Management. Polymers (Basel). 2022; 14(3):421. doi: 10.3390/polym14030421.*
4. *Rani Raju N, Silina E, Stupin V, Manturova N, Chidambaram SB, Achar RR. Multifunctional and Smart Wound Dressings-A Review on Recent Research Advancements in Skin Regenerative Medicine. Pharmaceutics. 2022; 14(8):1574. doi: 10.3390/pharmaceutics14081574.*
5. *Ramirez-Acuña JM, Cardenas-Cadena SA, Marquez-Salas PA, Garza-Veloz I, Perez-Favila A, Cid-Baez MA, Flores-Morales V, Martinez-Fierro ML. Diabetic Foot Ulcers: Current Advances in Antimicrobial Therapies and Emerging Treatments. Antibiotics (Basel). 2019; 8(4):193. doi: 10.3390/antibiotics8040193.*
6. *Quazi A, Patwekar M, Patwekar F, Mezni A, Ahmad I, Islam F. Evaluation of Wound Healing Activity (Excision Wound Model) of Ointment Prepared from Infusion Extract of Polyherbal Tea Bag Formulation in Diabetes-Induced Rats. Evid Based Complement Alternat Med. 2022; 2022:1372199. doi: 10.1155/2022/1372199*
7. *Mârza SM, Dăescu AM, Purdoiu RC, Dragomir M, Tătaru M, Melega I, Nagy A-L, Gal A, Tăbăran F, Bogdan S, et al. Healing of Skin Wounds in Rats Using Creams Based on Symphytum Officinale Extract. International Journal of Molecular Sciences. 2024; 25(6):3099. <https://doi.org/10.3390/ijms25063099>*
8. *D'Abadia PL, Lemes SR, Melo-Reis PR, et al. Tissue healing changes on wounds in rats after treatment with Hancornia speciosa latex in cream-gel formulation. Acta Cir Bras. 2022;37(10):e371001. Published 2022 Dec 19. doi:10.1590/acb371001*
9. *Ávalos-Viveros M, Esquivel-García R, García-Pérez M, et al. Updated view of tars for psoriasis: what have we learned over the last decade?. Int J Dermatol. 2023;62(3):290-301.*
10. *Ng WGG, Hon KL, Kung JSC, et al. Effect of pine-tar bath on disease severity in moderate-to-severe childhood eczema: an investigator-blinded, crossover, randomized clinical trial. J Dermatolog Treat. 2022;33(1):157-165.*

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Дијабетесне ране представљају велики медицински проблем, посебно због могућности настанка озбиљних компликација са потенцијално смртоносним исходима. Особе с дијабетесом имају ослабљену способност зарастања рана, што може довести до упалених хроничних рана и инфекција. Такве ране захтевају дуготрајно лечење у специјализованим центрима стога представљају велики здравствени, социјални и економски проблем. Тренутни протокол за лечење рана се базира на примени оралних и топикалних препарата као што су антибиотици, антисептици

и кортикостероиди са бројним нежељеним ефектима (иритација, алергије) и отпорношћу на бактерије. Услед бројних недостатака постојеће терапије, постоји потреба за развојем формулација на природној бази које имају антимикробна, антиинфламаторна, антиоксидативна својства, чиме поспешују брже зарастање рана, а у исто време представљају безбеднију алтернативу антибиотцима.

Боров катран је биљни производ који се користи у традиционалној медицини у лечењу бројних кожных обољења (псоријаза, екцем, опекотине, ране). Ранија истраживања су показала да биљни препарати богати једињењима попут фенола, флавоноида и терпена поспешују брже зарастање рана. Боров катран, биљни производ са снажним антиоксидационим потенцијалом, може потенцијално остварити значајан ефекат у процесу зарастања дијабетесних рана код пацова.

Ова студија има за циљ да испита хемијски састав, антиоксидациону активност боровог катрана и да утврди стабилност и безбедност нове природне формулације. Такође циљ истраживања јесте проценити утицај тронедељне примене крема са боровим катраном приликом третмана рана код дијабетичних пацова путем хистолошких и биохемијских анализа као и испитивање антиинфламацијског ефекта крема са инкорпорираним боровим катраном. Предмет истраживања, циљ студије, постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању, међусобно су усклађени и адекватно одабрани. Резултати истраживања би могли послужити као основа за будућа клиничка истраживања из ове области.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Бранислав Петровић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Докторске академске студије, 2020.

2.3. Биографија кандидата (до 1500 карактера):

Рођен 27.09.1994. године у Крагујевцу, Република Србија. Основну и средњу медицинску школу завршио је у Крагујевцу. Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, одсек интегрисане академске студије фармације уписао је 2013., а завршио у јулу 2018. године. Докторске академске студије уписао у октобру 2020. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, смер Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Од септембра 2018. до октобра 2019. радио је у фармацеутској компанији Novo Nordisk Pharma d.o.o, од новембра 2019. у фармацеутској компанији PharmaS, а од октобра 2021. запослен је у фармацеутској компанији ADOC d.o.o где је тренутно на позицији менаџера за кључне клијенте Roche дијагностике. Учесник и организатор на домаћим и интернационалним конференцијама.

2.4. Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):

Кандидат магистар фармације, Бранислав Петровић, као студент докторских академских студија активно учествује у раду у центру за претклиничка и функционална истраживања, Факултета медицинских наука, што показују објављене публикације.

2.5. Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Nikolić M, Jakovljević V, Bradić J, Tomović M, **Petrović B**, Petrović A. Korean and Siberian Pine: review of chemical composition and pharmacological profile. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2023; 79 (6), 785-797. doi: 10.32383/appdr/161040. **M23**

Petrovic B, Bradic J, Petrovic A, Ivanovic D, Tabakovic M, Saric S, Jakovljevic J. Development and stability evaluation of natural topical formulations containing Pinus sibirica essential oil. *Experimental and Applied Biomedical Research*. 2024; doi: 10.2478/eabr-2024-0003. **M51**

2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Кандидат је као први аутор објавио један рад у целини у часопису категорије M51, чиме је испунио услов за пријаву докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета.

3. Подаци о предложеном ментору

3.1. Име и презиме предложеног ментора:

Јована Брадић

3.2. Звање и датум избора:

Ванредни професор, 16.12.2023.

3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:

Медицина/Фармацеутска технологија

3.4. НИО у којој је запослен:

Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):

1. **Bradic J**, Andjic M, Novakovic J, Kocovic A, Tomovic M, Petrovic A, Nikolic M, Mitrovic S, Jakovljevic V, Pecarski D. Lady's Bedstraw as a Powerful Antioxidant for Attenuation of Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12(6):1277. doi: 10.3390/antiox12061277, M21a, IF= 7.3
2. Nedeljković N, Dobričić V, Bošković J, Vesović M, **Bradić J**, Anđić M, Kočović A, Jeremić N, Novaković J, Jakovljević V, Vujić Z, Nikolić M. Synthesis and Investigation of Anti-Inflammatory Activity of New Thiourea Derivatives of Naproxen. *Pharmaceutics (Basel)*. 2023;16(5):666. doi: 10.3390/ph16050666, M21, IF=4.9
3. Nikolic M, Lazarevic N, Novakovic J, Jeremic N, Jakovljevic V, Zivkovic V, **Bradic J**, Pecarski D, Tel-Çayan G, Glamocija J, Sokovic M, Gregori A, Petrovic J. Characterization, In Vitro Biological Activity and In Vivo Cardioprotective Properties of Trametes versicolor (L.:Fr.) Quéf. Heteropolysaccharides in a Rat Model of Metabolic Syndrome. *Pharmaceutics (Basel)*. 2023;16(6):787. doi: 10.3390/ph16060787, M21 IF=4.9
4. **Bradić J**, Anđić M, Novaković J, Jeremić N, Jakovljević V. Cardioplegia in Open Heart Surgery: Age Matters. *J Clin Med*. 2023;12(4):1698. doi: 10.3390/jcm12041698, M21 IF= 4.1
5. Nikolic M, Jakovljevic V, **Bradic J**, Tomovic M, Petrovic B, Petrovic A. Korean and Siberian pine: Review of chemical composition and pharmacological profile. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2022; 79(6): 785-797. doi: 10.32383/appdr/161040, M23 IF= 0.645

6. Milevic A, Simic M, Tomovic M, Rankovic M, Jakovljevic V, **Bradic J**. The effects of methanol extract of *Galium verum* L on cardiac redox state in hypertensive rats. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2022;58: e191062. doi: 10.1590/s2175-97902022e191062, M23 IF= 1.7
7. Kocovic A, Jeremic J, **Bradic J**, Sovrljic M, Tomovic J, Vasiljevic P, Andjic M, Draginic N, Grujovic M, Mladenovic K, Baskic D, Popovic S, Matic S, Zivkovic V, Jeremic N, Jakovljevic V, Manojlovic N. Phytochemical Analysis, Antioxidant, Antimicrobial, and Cytotoxic Activity of Different Extracts of *Xanthoparmelia stenophylla* Lichen from Stara Planina, Serbia. *Plants (Basel)*. 2022;11(13):1624. doi: 10.3390/plants11131624, M21 IF= 4.827
8. Vuletic M, Jakovljevic V, Zivanovic S, Papic M, Papic M, Mladenovic R, Zivkovic V, Srejovic I, Jeremic J, Andjic M, Kocovic A, Sretenovic J, Mitrovic S, Božin B, Kladar N, Bolevich S, **Bradic J**. The Evaluation of Healing Properties of *Galium verum*-Based Oral Gel in Aphthous Stomatitis in Rats. *Molecules*. 2022;27(15):4680. doi: 10.3390/molecules27154680, M22 IF= 5.110
9. Andjić M, Draginić N, Kočović A, Jeremić J, Vučićević K, Jeremić N, Krstonošić V, Božin B, Kladar N, Čapo I, Andrijević L, Pecarski D, Bolevich S, Jakovljević V, **Bradić J**. Immortelle essential oil-based ointment improves wound healing in a diabetic rat model. *Biomed Pharmacother*. 2022;150:112941. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112941, M21a IF= 7.5
10. Mićović T, Katanić Stanković JS, Bauer R, Nöst X, Marković Z, Milenković D, Jakovljević V, Tomović M, **Bradić J**, Stešević D, Stojanović D, Maksimović Z. In vitro, in vivo and in silico evaluation of the anti-inflammatory potential of *Hyssopus officinalis* L. subsp. *aristatus* (Godr.) Nyman (Lamiaceae). *J Ethnopharmacol*. 2022;293:115201. doi: 10.1016/j.jep.2022.115201, M21 IF= 5.4

3.6. Spisak referenci kojima se dokazuje kompetentnost mentora u vezi sa predloženom temom doktorske disertacije (autori, naslov rada, volumen, godina objavljivanja, stranice od-do, DOI broj, kategorija):

1. Andjić M, Draginić N, Kočović A, Jeremić J, Vučićević K, Jeremić N, Krstonošić V, Božin B, Kladar N, Čapo I, Andrijević L, Pecarski D, Bolevich S, Jakovljević V, **Bradić J**. Immortelle essential oil-based ointment improves wound healing in a diabetic rat model. *Biomed Pharmacother*. 2022;150:112941. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112941, M21a IF= 7.5
2. Andjić M, Božin B, Draginić N, Kočović A, Jeremić JN, Tomović M, Milojević Šamanović A, Kladar N, Čapo I, Jakovljević V, **Bradić J**. Formulation and Evaluation of *Helichrysum italicum* Essential Oil-Based Topical Formulations for Wound Healing in Diabetic Rats. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 14(8):813. doi: 10.3390/ph14080813, M21 IF= 5.711
3. Nikolic M, Andjic M, **Bradic J**, Kocovic A, Tomovic M, Samanovic AM, Jakovljevic V, Veselinovic M, Capo I, Krstonosic V, Kladar N, Petrovic A. Topical Application of Siberian Pine Essential Oil Formulations Enhance Diabetic Wound Healing. *Pharmaceutics*. 2023; 15(10):2437. doi: 10.3390/pharmaceutics15102437, M21 IF=5.4
4. Mićović T, Katanić Stanković JS, Bauer R, Nöst X, Marković Z, Milenković D, Jakovljević V, Tomović M, **Bradić J**, Stešević D, Stojanović D, Maksimović Z. In vitro, in vivo and in silico evaluation of the anti-inflammatory potential of *Hyssopus officinalis* L. subsp. *aristatus* (Godr.) Nyman (Lamiaceae). *J Ethnopharmacol*. 2022;293:115201. doi: 10.1016/j.jep.2022.115201, M21 IF= 5.4
5. Dimitrijevic J, Tomovic M, **Bradic J**, Petrovic A, Jakovljevic V, Andjic M, Živković J, Milošević SĐ, Simanic I, Dragicevic N. *Punica granatum* L. (Pomegranate) Extracts and Their Effects on Healthy and Diseased Skin. *Pharmaceutics*. 2024; 16(4):458. doi: 10.3390/pharmaceutics16040458, M21 IF=5.4

3.7. Da li se predloženi mentor nalazi na Listi mentora akreditovanog studijskog programa DAC?

ДА
3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
Комисија сматра да предложени ментор, проф. др Јована Брадић, испуњава све услове за ментора докторске дисертације, у складу са Стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама, студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета.
4. Подаци о предложеном коментору
4.1. Име и презиме предложеног коментора:
[унос]
4.2. Звање и датум избора:
[унос]
4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
[унос]
4.4. НИО у којој је запослен:
[унос]
4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број*, категорија):
[унос]
4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
[унос]
4.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?
[изаберите]
4.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
[унос]
5. ЗАКЉУЧАК
На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату Браниславу Петровићу одобри израда докторске дисертације под насловом „Природна формулација на бази боровог катрана: развој, карактеризација, и испитивање антиинфламацијских ефеката и ефеката у зарастању рана” и да се за ментора/коментора именује др Јована Брадић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска технологија.

*Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Чланови комисије:

др Марина Томовић, редовни професор
Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу,
за ужу научну област Фармацеутска технологија

Председник комисије



др Јована Новаковић, доцент

Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу,

за ужу научну област Фармацеутска
биотехнологија

Члан комисије



др Вељко Крстоношић, редовни професор

Медицинског факултета Универзитета у Новом
Саду,

за ужу научну област Фармацеутска технологија
са индустријском фармацијом и козметологијом

Члан комисије

