

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ТРАЖЕЊЕ		24. 05. 2021	
Организација	Број	Датум	Локација
05	5870		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-347/25, од 12.05.2021. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Маријане Анђић**, под називом:

„Развој топикалних формулација на бази етарског уља смиља (*Helichrysum italicum*) и испитивање њиховог потенцијала у третману рана и инфламације“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Марина Томовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска технологија, председник;
2. **Проф. др Дејан Вуловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;
3. **Проф. др Биљана Божин**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Фармакогнозија и фитотерапија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Маријана Анђић**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Маријана Анђић је рођена 10. септембра 1993. године у Крагујевцу, Завршила је основну школу и Средњу медицинску школу „Сестре Нинковић" у Крагујевцу. Школске 2012/2013 је уписала Интегрисане академске студије фармације на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, а дипломирала је у јулу 2017. године са просечном оценом 8,69. Након завршених студија обавила је приправнички стаж и положила стручни испит за магистра фармације пред испитном комисијом Министарства здравља у марту 2018. Од 2017. године активно се бави научно-истраживачким радом у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију, Факултета медицинских наука у Крагујевцу. У периоду од септембра 2017. до априла 2019. године била је ангажована као фацитатор за ужу научну област Фармацеутска технологија на студијском програму Интегрисане академске студије фармације. Од априла 2019. запослена је на Факултету медицинских наука као сарадник у настави, а од фебруара 2020. као асистент за ужу научну област Фармацеутска технологија. Учесник је већег броја домаћих и међународних научних конгреса. Тренутно је студент треће године Докторских академских студија, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје - Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Положила је све програмом предвиђене испите на прве две године са просечном оценом 9,75, као и усмени докторски испит са оценом 10.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Развој топикалних формулација на бази етарског уља смиља (*Helichrysum italicum*) и испитивање њиховог потенцијала у третману рана и инфламације“

Предмет: Испитивање антиоксидационе активности етарског уља смиља као и развој топикалних формулација са инкорпорираним етарским уљем смиља.

Карактеризација формулација получврстих препарата, праћење стабилности и безбедности саме примене. Испитивање локалног антиинфламацијског ефекта формулисаних топикалних препарата, као и испитивање ефикасности у процесу зарастања рана код пацова са индукованим дијабетесом. Поређење ефеката масти и гела на бази етарског уља смиља, у циљу испитивања утицаја примењеног носача на процес зарастања рана.

Хипотезе:

1. Етарско уље смиља поседује антиоксидациони ефекат.
2. Маст и гел са инкорпорираним етарским уљем смиља су безбедни за примену током тронедељног периода лечења.
3. Топикални препарати са инкорпорираним етарским уљем смиља ублажава инфламацију шапе пацова.
4. Топикални препарати са инкорпорираним етарским уљем смиља стимулишу зарастање и брзину реепителизације рана, што је делимично посредовано смањењем оксидационог стреса.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, је објавио 1 рад у целини у часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је стекао услов за пријаву теме докторске дисертације:

1. **Andjic M**, Draginic N, Radoman K, Jeremic J, Turnic TN, Srejavic I, Zivkovic V, Kovacevic M, Bolevich S, Jakovljevic V. Flaxseed and evening primrose oil slightly affect systolic and diastolic function of isolated heart in male but not in female rats. *Int J Vitam Nutr Res.* 2021;91(1-2):99-107. **M23**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Дијабетес мелитус тип 1 (ДМ) је хронична имунолошки посредована болест која се карактерише хроничном хипергликемијом услед уништавања бета ћелија панкреаса које производе инсулин. ДМ представља озбиљан јавно здравствени проблем који је повезан са бројним компликацијама међу којима се издваја отежан процес зарастања рана. Механизам отежаног зарастања рана код дијабетичних пацијената је комплексан и није у потпуности разјашњен, али се сматра да се карактерише продуженим стадијумом инфламације и одложеним стадијумом пролиферације и ремоделовања. Тренутно доступна терапија рана

је углавном базирана на ублажавању или смањењу времена инфламаторне фазе и укључује примену антиинфламаторних лекова, антисептика и антибиотика.

Топикалне формулације које се користе у лечењу рана и инфламације обухватају масти, кремове, гелове, лосионе, а избор подлоге за испоруку активне супстанце утиче на својства финалног препарата. Узимајући у обзир и учесталост појаве алергија, иритација и других компликација на кожи које настају услед употребе синтетичких козметичких активних супстанци, последњих година, у фокусу научних истраживања су фитопрепарати за локалну примену. Бројни препарати на бази биљних екстраката или етарских уља се истичу као погодни за примену у топикалним формулацијама, имајући у виду њихову терапијску ефикасност, а знатно већу безбедност у односу на синтетске лекове. Терпени као главни састојци етарских уља испољавају значајно антимикуробно и антиоксидационо деловање, које може допринети поновном успостављању структурног и функционалног интегритета оштећеног ткива.

Helichrysum italicum, позната као смиље, кари или бесмртна биљка представник је породице *Asteraceae*.

Имајући у виду традиционалну употребу смиља у препаратима за негу коже као и антимикуробну, антиинфламаторну и антиоксидативну активност претпоставља се да би етарско уље ове биљне врсте могло значајно утицати на процес зарастања рана и смањење запаљенског одговора ткива.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај ове студије се огледа у доприношењу расветљавања и оправданости коришћења етарског уља смиља у третману рана на кожи различитих етиологија.

Циљеви овог истраживања су:

1. Хемијска карактеризација и испитивање антиоксидационе активности етарског уља смиља.
2. Развој топикалних препарата (маст и гел) са инкорпорираним етарским уљем смиља.
3. Карактеризација масти и гела и испитивање стабилности.
4. Испитивање акутне дермалне иритације масти и гела са инкорпорираним етарским уљем смиља.

5. Испитивање антиинфламацијских ефеката масти и гела са инкорпорираним етарским уљем смиља.
6. Испитивање ефеката тронедељне примене масти и гела са етарским уљем смиља у третману рана изазваних методом ексцизије код пацова са ДМ 1.
7. Испитивање ефеката тронедељне примене масти и гела са етарским уљем смиља у третману рана изазваних методом инцизије код пацова са ДМ.
8. Хистолошким анализама испитати и упоредити морфолошке промене на кожи пацова који су били изложени третману топикалним препаратима на бази етарског уља смиља.
9. Биохемијским тестовима испитати улогу маркера оксидационог стреса у зарастању рана код пацова изложених третману топикалним препаратима на бази етарског уља смиља.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Дијабетес мелитус тип 1 је хронична имунолошки посредована болест која се карактерише хроничном хипергликемијом услед уништавања бета ћелија панкреаса које производе инсулин. Велики проценат пацијената код којих се развије чир на стопалу се подвргавају ампутацији доњих екстремитета, што повећава трошкове здравствене заштите, доводи до губитка продуктивности и повећања стопе морталитета. Механизам отежаног зарастање рана код дијабетичних пацијената је комплексан и није у потпуности разјашњен, али сматра се да се карактерише продуженим стадијумом инфламације и одложеном стадијумом пролиферације и ремоделовања. Тренутно доступна терапија рана је углавном базирана на ублажавању или смањењу времена инфламаторне фазе и укључује примену антиинфламаторних лекова, антисептика и антибиотика.

Инфламација представља одговор имунског система на иритансе, као што су патогени, страна тело, радијација. Тренутна терапија запаљенског процеса базира се на примени стероидних и нестероидних антиинфламаторних лекова, чији је главни недостатак појава бројних нежељених ефеката. Изазов за научну јавност представља потрага за новим агенсима који би показали потенцијал ка ублажавању инфламацијског одговора.

Топикалне формулације које се користе у лечењу рана и инфламације обухватају масти, кремове, гелове, лосионе, а избор подлоге за испоруку активне супстанце утиче на

својства финалног препарата. Узимајући у обзир и учесталост појаве алергија, иритација и других компликација на кожи које настају услед употребе синтетичких козметичких активних супстанци, последњих година, у фокусу научних истраживања су фитопрепарати за локалну примену. Бројни препарати на бази биљних екстраката или етарских уља се истичу као погодни за примену у топикалним формулацијама, имајући у виду њихову терапијску ефикасност, а знатно већу безбедност у односу на синтетске лекове. Терпени као главни састојци етарских уља испољавају значајно антимикубно и антиоксидационо деловање, које може допринети поновном успостављању структурног и функционалног интегритета оштећеног ткива.

Helichrysum italicum, позната као смиље, кари или бесмртна биљка представник је породице *Asteraceae*. Цветови ове биљне врсте представљају ризницу биоактивних секундарних метаболита. *H. italicum* је поред испарљивих терпена веома богат и фенолним једињењима и то у највећој мери флавоноидима. Заступљеност етарског уља је мала, свега 0,05% али довољна да покаже широк асортиман биолошких активности попут антимикубне, антивирусне, антиинфламаторне, антиоксидативне и потенцијала у зарастању рана.

Имајући у виду традиционалну употребу смиља у препаратима за негу коже као и антимикубну, антиинфламаторну и антиоксидативну активност претпоставили смо да би етарско уље ове биљне врсте могло значајно утицати на процес зарастања рана и смањење запаљенског одговора ткива.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Хронична, експериментална студија на материјалу анималног порекла *in vivo*.

2.7.2. Популација која се истражује

У оквиру испитивања антиинфламацијског деловања топикалних препарата са инкорпорираним уљем смиља користиће се 36 *Wistar albino* пацова мушког пола, старости 6-8 недеља, телесне масе 200-250g. У оквиру испитивања ефикасности топикалних препарата у лечењу рана користиће се 120 *Wistar albino* пацова, мушког пола, старости 8

недеља (телесне масе око 200-250g) којима ће бити индукован ДМ тип 1. У циљу испитивања акутне кожне иритације након примене топикалних препарата користиће се 18 здравих *Wistar albino* пацова. Све животиње ће бити чуване у строго контролисаним условима (температура $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, циклус светлост:тама 12:12 сати), вода и храна ће бити доступни у довољној количини да би их животиње конзумирале према потреби (*ad libitum*). Експерименти ће се спровести у складу са одредбама Етичког комитета Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за употребу животиња у експериментима.

2.7.3. Узорковање

Добијање и карактеризација етарског уља смиља

Етарско уље смиља добијено је хидродестилацијом цветова биљке *Helichrysum italicum*, *Asteraceae*. У циљу одређивања квалитативног и квантитативног састава користиће се гасна хроматографија. Одређиваће се антиоксидациона активност етарског уља коришћењем следећих метода: одређивање способности неутрализације DPPH^{*} (1,1-дифенил-2-пикрилхидразил) радикала, одређивање инхибиције липидне пероксидације, степена неутралисања азот монооксида и хидроксил радикала као и способности редукције гвожђа - FRAP тест.

Израда и карактеризација масти и гела са етарским уљем смиља

У циљу проналаска оптималне формулације која би била ефикасна у терапији рана приступиће се изради получврстих препарата у облику масти и гела. Етарско уље смиља у концентрацији од 0,5 % ће се инкорпорирати у наведени фармацеутски препарат у циљу испитивања потенцијалне ефикасности у зарастању рана. Приликом израде масти етарско уље ће се инкорпорирати у eucerin подлогу, док ће се за израду гела инкорпорирати у хидрофилни гел карбомера.

Испитивање антиинфламацијског ефекта

Антиинфламациони потенцијал топикалних формулација са инкорпорираним етарским уљем смиља одредиће се карагенинским 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=6):

1. Негативна контрола – нетретиране животиње (n=6)
2. Позитивна контрола - животиње којима је апликована 1% хидрокортизон маст.

3. Мaст - животиње којима је апликована eucerin подлога (n=6)
4. Смиље маст - животиње којима је апликована 0,5% маст *Helichrysum italicum* (n=6)
5. Гел - животиње којима је апликован хидрофилни гел карбомера (n=6)
6. Смиље гел - животиње којима је апликован 0,5% гел *Helichrysum italicum* (n=6)

Третман рана топикалним препаратима са етарским уљем смиља

Након потврде дијабетеса, пацове бисмо рандомизирано поделили у 2 групе, у зависности од индукованог модела ране, а у оквиру сваке групе разликоваће се шест подгрупа у односу на апликовани топикални препарат.

Животиње са индукованим дијабетесом подељени су у следеће групе:

1. Пацови са раном изазваном методом ексцизије (n=60)

- Негативна контрола- подручје ране неће бити третирано (n=10)
- Позитивна контрола- подручје ране ће бити третирано 1% сребро сулфадиазином (n=10)
- Мaст - подручје ране ће бити третирано eucerin подлогом (n=10)
- Смиље маст - подручје ране ће бити третирано са 0,5% масти *Helichrysum italicum* (n=10)
- Гел - подручје ране ће бити третирано хидрофилним гелом карбомера (n=10)
- Смиље гел - подручје ране ће бити третирано са 0,5% гелом *Helichrysum italicum* (n=10)

2. Пацови са раном изазваном методом инцизије (n=60)

- Негативна контрола- подручје ране неће бити третирано (n=10)
- Позитивна контрола- подручје ране ће бити третирано 1% сребро сулфадиазином (n=10)
- Мaст- подручје ране ће бити третирано само eucerin подлогом (n=10)
- Смиље маст - подручје ране ће бити третирано са 0,5% масти *Helichrysum italicum* (n=10)
- Гел - подручје ране ће бити третирано хидрофилним гелом карбомера (n=10)
- Смиље гел - подручје ране ће бити третирано са 0,5% гелом *Helichrysum italicum* (n=10)

2.7.4. Варијабле

Карактеризације масти и гела са етарским уљем смиља

Карактеризација добијених топикалних формулација ће обухватати одређивање: физичког изгледа, рН вредности, хомогености, размазивости, вискозитета, раздвајања фаза.

Физички изглед подразумеваће праћење промене боје и текстуре. Коришћењем рН-метра мериће се рН вредност на собној температури у трајању од 8 недеља. Хомогеност ће се визуално процењивати, на основу раздвајања фаза и присуства агрегата. Размазивост ће се испитивати компримовањем примењеног препарата у временском трајању од једног минута. Вискозитет ће се мерити коришћењем вискозиметра, на температури од 25°C. У циљу испитивања потенцијалног раздвајања фаза формулисаног гела наведени препарат ће бити центрифугиран на 6000 обртаја у минути у трајању од 30 минута.

Акутна дермална иритација

Пре примене препарата на животињама са изазваном раном, спровешће се тест акутне дермалне иритације. Леђа здравих пацова ће бити обријана у укупној површини од 500 mm² и након 24h ће бити апликовани одговарајући топикални препарати, са инкорпорираним етарским уљем смиља, у количини од 0,5 грама. Једној групи пацова ће бити апликован препарат у облику гела, другој групи маст, а трећа група ће била контролна нетретирана група. Кожа сваке животиње ће бити посматрана у циљу праћења било каквог симптома запаљенских реакција, попут отока, еритема у току 14 дана.

Антиинфламацијски потенцијал топикалних формулација

Антиинфламацијски потенцијал топикалних формулација са инкорпорираним етарским уљем смиља процениће се карагенинским тестом инфламиране шапице пацова. Шездесет минута након дермалне примене одговарајућег топикалног препарата, у задњу десну шапицу пацова се убризгава 0,1 ml 0,5% карагенина. Дебљина ткива шапице сваког пацова ће се мерити непосредно пре изазивања инфламације и 1, 2, 3 и 4 часа након инфламације. Дебљина ткива се мери на средини шапице пацова коришћењем дигиталног калипера. Процент инхибиције едема шапице рачуна се према формули:

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

Где је Y_t = просечно повећање дебљине шапе у третираној групи пацова између два тренутка мерења, а Y_c = просечно повећање дебљине шапе у нетретираној групи пацова између два тренутка мерења.

Након спроведеног карагенинског теста, животиње ће се анестезирати комбинацијом кетамина и ксилазина и жртвовати цервикалном дислокацијом у циљу изоловања шапице за потребне биохемијске анализе.

Маркери оксидационог стреса

У хомогенизованом ткиву шапе пацова спектрофотометријским методама одређиваће се активност ензима антиоксидационог система заштите: супероксид дисмутаза (SOD), каталаза (CAT) и концентрација редукованог глутатиона (GSH), као и про-оксидациони маркер, индекс липидне пероксидације - мерен као TBARS.

Маркери инфламације

У хомогенизованом ткиву шапе пацова одређиваће се нивои TNF- α , IL-6, IL-10 применом ELISA методе.

Карактеристике пацова у току хроничног третмана

Током експерименталног периода животињама ће на дневном нивоу бити праћен унос хране и воде, а на недељном нивоу телесна тежина и гликемија.

Ефекти топикалних формулација на процес зарастања рана

Површина ране ће бити мерена у току експерименталног периода и на основу тога ће се израчунати брзина контракције 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, где је n - дан од интереса (седми, четрнаести, двадесет први).

$$\% \text{ затварања ране} = \frac{\text{површина ране у 0. дану} - \text{површина ране у } (n) \text{ дану}}{\text{површина ране у 0. дану}} * 100$$

Биохемијски параметри

У тренутку жртвовања прикупљаће се узорци крви из којих ће се спектрофотометријским методама одређивати следећи биомаркери оксидационог стреса из плазме: супероксид анјон радикал ($O_2^{\cdot-}$), водоник пероксид (H_2O_2), азот моноксид у форми нитрита ($NO_2^{\cdot-}$) и индекс липидне пероксидације - мерен као TBARS. Поред про-

оксидационих биомаркера одређиваће се активност ензима антиоксидационог система заштите из лизата еритроцита и то: супероксид дисмутаза (SOD), каталаза (CAT) и концентрација редукованог глутатиона (GSH).

Ниво хидроксипролина као индиректног маркера синтезе колагена, одређиваће се из хомогената ткива спектрофотометријски.

Из узорка хомогената ткива спекрофотометријским методама ће се одређивати и ензими антиоксидационог система заштите као и про-оксидациони маркер индекс липидне пероксидације - мерен као TBARS. Применом ELISA методе одређиваће се концентрација TNF- α , IL-6, IL-10 у хомогенату ткива.

Хистолошка анализа

Након завршеног експерименталног протокола део узорка коже са подручја ране, укључујући дермис, епидермис и поткожно ткиво ће се користити за хистопатолошка истраживања. Узорци коже са подручја ране, намењени за хистопатолошка истраживања ће се фиксирати у 4% пуферизованом формалину, а након тога ће се уграђивати у парафинске калупе. Калупи са узорцима ткива ће се сећи на секције дебљине 5 микрона и потом бојити различитим техникама. *Haematoxylin-eosin* бојење ће се користити за одређивање микроструктуре коже, укључујући епителизацију, пролиферацију фибробласта, васкуларизацију и стварање гранулационог ткива, док ће се *Masson's Trichome* бојење користити за мерење густине колагена.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је добијен на основу резултата претходно публиковане студије. За прорачун је коришћен t- тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма. Узимањем у обзир резултате наведене студије, укупан број експерименталних животиња је прорачунат на 144. Имајући у виду могућност искључења неких експерименталних животиња из завршне анализе, укупан студијски узорак је утврђен на најмање 174 експерименталних животиња.

2.7.6. Статистичка обрада података

Статистичка анализа резултата ће се спровести коришћењем статистичког програма IBM SPSS 25.0 *for Windows*. За опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, користити 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 Т-тест, *Mann-Whitney* тест, тест упарених узорака, тест независних 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 *Bonfferoni* тест како би се испитало између којих група.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће формулисани топикални препарати са етарским уљем смиља показати могућност безбедне примене током тронедељног лечења. Етарско уље смиља ће показати антиоксидациону активност која доприноси повољном ефекту топикалних формулација са етарским уљем смиља у погледу зарастања и брзине реепителизације ране. Очекује се и да ће топикалне формулације са етарским уљем смиља остварити локални антиинфламаторни ефекат. С обзиром да је лечење дијабетичних рана велики изазов за медицину, а механизам зарастања рана комплексан, и у потпуности неразјашњен, примена етарског уља смиља као потенцијалног антимикубног, антиинфламаторног и антиоксидационог средства би могла значајно утицати на процес зарастања рана.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Дијабетес мелитус тип 1 представља хроничну, имунолошки посредовану болест која се карактерише хроничном хипергликемијом и представља озбиљан јавно здравствени проблем повезан са бројним компликацијама, међу којима се издваја отежан процес зарастања рана. Због комплексности самог процеса зарастања рана, неопходно је развити формулацију која би омогућила адекватну испоруку активних компонената, прихватљивост од стране пацијената и добру подношљивост. *Helichrysum italicum*, смиље, је бесмртна биљка која садржи различите активне компоненте попут терпена и флавоноида одговорних за антимикубну, антивирусну, антиинфламаторну, антиоксидативну активност као и за потенцијал у зарастању рана. Традиционална употреба етарског уља смиља се заснива на ефекту да подстиче циркулацију крви у кожи али улога како етарског уља тако и адекватне формулације која би омогућила оптималну испоруку активних принципа није научно потврђена у процесу зарастања рана.

Планирано истраживање обухватиће испитивање антиоксидационе активности етарског уља смиља као и развој топикалних формулација са инкорпорираним етарским уљем смиља. Након формулације полувчстих препарата вршиће се њихова карактеризација, праћење стабилности и безбедности саме примене. Вршиће се и испитивање локалног антиинфламацијског ефекта формулисаних топикалних препарата, као и испитивање ефикасности у процесу зарастања рана код пацова са индукованим дијабетесом. Посебан акценат биће базиран на поређењу ефеката масти и гела на бази етарског уља смиља, у циљу испитивања утицаја примењеног носача на процес зарастања рана.

Имајући у виду традиционалну употребу етарског уља смиља у препаратима за негу коже као и антимикробну, антиинфламаторну и антиоксидативну активност, примарни циљ овог истраживања био би развој топикалних формулација са етарским уљем смиља и испитивање антиинфламацијских ефеката и делотворности у процесу зарастања рана. Очекује се да формулисани топикални препарати испољити антиинфламацијски ефекат и да ће хронична примена топикалних препарата са етарским уљем смиља стимулирати зарастање и брзину реепителизације рана.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се доц. др Јована Брадић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска технологија

Доц. др Јована Брадић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 Компетентност ментора

Радови доц. др Јоване Брадић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Prokic V, Plecevic S, **Bradic J**, Petkovic A, Srejovic I, Bolevich S, Jeremic J, Bolevich S, Jakovljevic V, Zivkovic V. The impact of nine weeks swimming exercise on heart function in hypertensive and normotensive rats: role of cardiac oxidative stress. *J Sports Med Phys Fitness*. 2019;59(12):2075–2083.
2. **Bradic J**, Petkovic A, Simonovic N, Radovanovic M, Jeremic J, Zivkovic V, Mitrovic S, Bolevich S, Jakovljevic V, Sretenovic J, Srejovic I. Preconditioning with hyperbaric oxygen and calcium and potassium channel modulators in the rat heart. *Undersea Hyperb Med*. 2019; 46(4):483-94
3. Milic P, Jeremic J, Zivkovic V, Srejovic I, Jeremic N, **Bradic J**, Nikolic Turnic T, Milosavljevic I, Bolevich S, Bolevich S, Labudovic Borovic M, Arsic A, Mitrovic M, Jakovljevic V, Vucic V. Effects of different dietary regimes alone or in combination with standardized *Aronia melanocarpa* extract supplementation on lipid and fatty acids profiles in rats. *Mol Cell Biochem*. 2019; 461:141-150.
4. **Bradic J**, Jeremic N, Petkovic A, Jeremic J, Zivkovic V, Srejovic I, Sretenovic J, Matic S, Jakovljevic V, Tomovic M. Cardioprotective effects of *Galium verum* L. extract against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Arch Physiol Biochem*. 2019; 11:1-8.
5. **Bradic J**, Zivkovic V, Srejovic I, Jakovljevic V, Petkovic A, Turnic TN, Jeremic J, Jeremic N, Mitrovic S, Sobot T, Ponorac N, Ravic M, Tomovic M. Protective Effects of *Galium verum* L. Extract against Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury in Spontaneously Hypertensive Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019:4235405
6. Jeremic JN, Jakovljevic VL, Zivkovic VI, Srejovic IM, **Bradic JV**, Bolevich S, Nikolic Turnic TR, Mitrovic SL, Jovicic NU, Tyagi SC, Jeremic NS. The

cardioprotective effects of diallyl trisulfide on diabetic rats with ex vivo induced ischemia/reperfusion injury. *Mol Cell Biochem.* 2019; 460:151-164.

7. Rabrenovic M, Nikolic T, Rabrenovic V, **Bradic J**, Tresnjic S, Petkovic A, Jakovljevic B, Masic S, Bokonjic D. Impact of the hyperbaric oxygen therapy on the redox status in patients with systemic lupus erythematosus. *Vojnosanit Pregl.* 2019; 76(4):412-21.
8. Pusica I, Djordjevic D, **Bradic J**, Jeremic J, Srejovic I, Zivkovic V, Jakovljevic V. The effects of acute and chronic Red Bull® consumption on cardiodynamics and oxidative stress in coronary effluent of trained rats. *Vojnosanit Pregl.* 2019; doi: 10.2298/VSP190119040P.
9. Djuric M, Nikolic T, Kostic S, Radonjic K, Jeremic J, Petkovic A, **Bradic J**, Milosavljevic I, Srejovic IM, Zivkovic VI, Djuric D, Jakovljevic V, Stevanovic P. Inhibition of gasotransmitters production and calcium influx affect cardiodynamic variables and cardiac oxidative stress in propofol-anaesthetized wistar male rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2019; 97(9):850-6.
10. Jakovljevic B, Nikolic Turnic T, Jeremic N, Jeremic J, **Bradic J**, Ravic M, Jakovljevic VL, Jelic D, Radovanovic D, Pechanova O, Zivkovic V. The impact of aerobic and anaerobic training regimes on blood pressure in normotensive and hypertensive rats: focus on redox changes. *Mol Cell Biochem.* 2019; 454(1-2):111-21.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Марина Томовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска технологија, председник;
2. **Проф. др Дејан Вуловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;
3. **Проф. др Биљана Божин**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област фармакогнозија и фитотерапија, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Маријана Анђић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Маријане Анђић, под називом:

„ Развој топикалних формулација на бази етарског уља смиља (*Helichrysum italicum*) и испитивање њиховог потенцијала у третману рана и инфламације “ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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

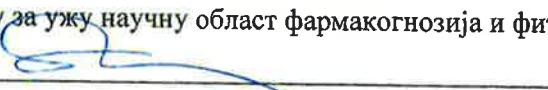
председник



Проф. др Дејан Вуловић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан



Проф. др Биљана Божин, редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Новом Саду за ужу научну област фармакогнозија и фитотерапија, члан



У Крагујевцу, 17.05.2021. године