

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КРАГУЈЕВАЦ**

**1. Одлука Изборног већа**

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-8083/5-1 од 3.11.2010. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата мр пх Марине Томовић, под називом:

**„Испитивање антимикуробног, анти-инфламаторног и антихистаминског дејства екстракта *Potentilla reptans L.*”**

Чланови комисије су:

- 1. проф. др Слободан Јанковић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација
- 2. проф. др Викторија Драгојевић-Симић**, члан, ванредни професор Војно-медицинске академије у Београду за ужу научну област Фармакологија и клиничка фармакологија
- 3. доц. др Наташа Ђорђевић**, члан, доцент Медицинског факултета у Београду, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

**2.1 Кратка биографија кандидата**

**Марина Томовић** је рођена 14.11.1975. године у Крагујевцу. Завршила је гимназију у Крагујевцу, а Фармацеутски факултет у Београду 2001. године. Од 2001. до 2008. године радила је као фармацеут у Апотекарској установи у Крагујевцу. Од 2008. до 2009. године радила је као сарадник у настави за ужу научну област фармацеутска технологија на Медицинском факултету у Крагујевцу, а од 2009. године до данас је у звању асистента за ужу научну област фармацеутска технологија на Медицинском факултету у Крагујевцу. Студент је докторских студија на Медицинском факултету у Крагујевцу.

**2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе**

**Наслов:** „Испитивање антимикуробног, анти-инфламаторног и антихистаминског дејства екстракта *Potentilla reptans L.*”

**Предмет:** Ова студија ће се бавити испитивањем фармаколошких својстава (антимикуробно, анти-инфламаторно и антихистаминско деловање) екстракта добијених из подземних и надземних делова биљке *Potentilla reptans*, као и анализом хемијског састава екстракта добијеног из подземних делова ове биљке.

### Хипотезе:

- Постоје значајне разлике у зонама инхибиције раста грам-позитивних бактерија, грам-негативних бактерија и квасница при коришћењу екстраката биљке *Potentilla reptans* и стандардних антибиотика.
- Постоји значајна разлика у редукцији едема и инфламације код мишева третираних екстрактима биљке *Potentilla reptans* и контролне групе третиране индометацином.
- Контракције изоловане ампуле и истмуса хуманог јајовода изазване хистамином се могу блокирати екстрактима биљке *Potentilla reptans*.

### 2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио један рад у целини у домаћем часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- Марина Поповић (удата Томовић). Фармаколошка и фитохемијска својства неких врста рода *Potentilla*. Рационална терапија 2009; 1(2): 1-5. (Часопис има рецензије, није категорисан)

### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

*Potentilla* је род са мноштвом врста чији се надземни и подземни делови већ вековима користе у традиционалној медицини разних народа при третману разних обољења (запаљенски процеси, ране, крварење, дизентерија, дијареја, бактеријске, гљивичне и вирусне инфекције, неке форме канцера, користе се и као антисептици за уста и грло, код зубобоље и др.). Врсте из рода *Potentilla* су широко распрострањене у Европи, Азији и Северној Америци. Европска фармакопеја из 2007. и Пољска VI из 2002. садрже монографије *Tormentillae tinctura (Potentilla erecta rhizomes)*. Многе врсте из рода *Potentilla*, а међу њима и *Potentilla reptans*, се користе за припрему хомеопатских препарата према хомеопатским фармакопејама.

#### Опис биљке:

Раздео: *Magnoliophyta*; Класа: *Magnoliopsida*; Фамилија: *Rosaceae*. Род *Potentilla* обухвата око 500 врста вишегодишњих, ређе двогодишњих или једногодишњих биљака. Распрострањене су у великом делу Европе, Азије и Северне Америке. *Potentilla reptans* се може наћи поред путева и обала, по влажним и мочварним ливадама, као и низинским шумама. Стабљика је кончаста, издужена, пузећа, 30-100cm дужине, са бочно развијеним изданцима и усправним дебелим ризомом. Листови су прстасти, 5÷7-члани, са краћим дршкама. Цветови су петочлани, појединачни у пазуху листова, златножуте боје.

#### Састојци у врстама рода *Potentilla*

Најважнији састојци који се могу наћи у овим биљкама су танини: кондензовани ((+)- *Catechin*, (-)- *Epicatechin*, (+)-*Galocatechin* и (-)- *Epigallocatechin*,) и хидролизирајући (*Pedunculagin*, *Agrimoniin*, *Laevigatin B...*), тритерпеноиди (*Tormentoside (Rosamuntil)*) и флавоноиди (*Kaempferol quercetin*, *cyandinin*, *Cyanidinglucoside*, *Leucoanthocyanidin*). Поред наведених, у надземним деловима се налазе и следећи састојци: органске и фенол-карбоксилне киселине, стероли,

есенцијална уља, пектини, а у корену и ризому: органске киселине, фенол-карбоксилне киселине, стероли, шећери, аминокиселине и масне киселине.

### **Фармаколошка дејства биљака из рода *Potentilla***

Различите врсте рода *Potentilla* показују бројна фармаколошка дејства, као што су: анти-улцерогено, антидијароично, анти-канцерогено, анти-микробно, анти-инфламаторно, антиоксидантно, хипогликемијско и друга. Урађена су бројна *in vivo* и *in vitro* испитивања у циљу потврде наведених и других фармаколошких дејстава. Анти-улцерогено деловање је уочено код екстракта ризома *Potentilla erecta* где је мерен CAI (*Colitis activity index*). Од нежељених ефеката јавили су се благи гастроинтестинални поремећаји. Ово деловање је потврђено и код екстракта листова *Potentilla reptans* у једној фармаколошкој и хистопатолошкој студији извођеној на пацовима. Сматра се да овај гастропротективни ефекат имају полифенолна једињења из биљке, као што су танини.

Антидијароично деловање је показао екстракт ризома *Potentilla erecta*. Коришћењем овог екстракта трајање дијареје и надокнада течности су били знатно краћи него код коришћења екстракта индијског црног чаја. Сматра се да кондезовани танини имају кључну улогу код овог ефекта, али многи аутори сматрају да се антидијароични ефекат екстракта јавља не само због присуства танина већ и због присуства других састојака.

Хипогликемијско деловање испољавају екстракт корена *Potentilla fulgens* и екстракт ризома *Potentilla erecta*, а сматра се да је то последица присуства *tormentosida*. Уочено је да деривати елагичне киселине (*ellagic acid*) изоловани из *Potentilla candicans* инхибирају активност ензима *Aldose reductase*. Блокадом овог ензима долази до спречавања оштећења ока, а на сличан начин делује и екстракт надземних делова *Potentilla erecta*. Сматра се да биљке из овог рода могу да спрече компликације код дијабетеса као што су неуропатија и ретинопатија. Велики број биљака овог рода испољава антиоксидативно деловање (надземни делови *Potentilla atrosanguinea* и *Potentilla fruticosa*, koren *Potentilla alba*, алкохолне тинктуре ризома *Potentilla erecta*, етанолни и водени екстракти надземних делова биљке *Potentilla reptans*). Полифенолна једињења (танини) у биљкама овог рода имају велики антиоксидативни капацитет, а тиме испољавају и протективне ефекте. Екстракти корена и ризома *Potentilla erecta* и *Potentilla alba* су показали анти-инфламаторно деловање. Најинтензивнија фармаколошка реакција је утврђена код ацетоног екстракта ризома *Potentilla alba* и слична је дејству hydrocortison масти. Антимикробно деловање проучавано је код надземних делова девет водених екстраката *Potentilla* врста (*argentea, fruticosa, recta, rupestris, erecta, anserina, nepalensis, thuringiaca, grandiflora*) на грам-позитивне (*Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis*) и грам-негативне (*Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae*) бактерије.

Показано је умерено дејство када су у питању грам-позитивне бактерије, а готово да није било дејства на грам-негативне бактерије (са изузетком високе активности на *Helicobacter pylori*). Показано је и умерено антигљивично дејство *Potentilla* екстракта на *Candida albicans*.

## 2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

**Циљеви.** Ова докторска теза има следеће циљеве:

1. Примарни циљ ове студије је да истражи постојање антимикуробног (на културама микроорганизама), анти-инфламаторног (на мишевима) и антихистаминског (на хуманим јајоводима) деловања екстракта биљке *Potentilla reptans*.
  - a. Варијабла за утврђивање антимикуробног деловања овог екстракта је зона инхибиције раста одређених врста микроорганизама засејаних на одговарајуће подлоге у Петри шољама.
  - b. Варијабла за потврђивање анти-инфламаторног деловања екстракта је процентуални количник редукције едема и инхибиције код мишева третираних екстрактом у односу на контролну групу.
  - c. Варијабла за потврђивање антихистаминског деловања је редукција контракције јајовода третираних екстрактом и хистамином у односу на контролну групу.
2. Секундарни циљ ове студије је да утврди хемијски састав екстракта добијеног из подземних делова ове биљке.

**Значај.** Ако би ова студија потврдила антимикуробно, анти-инфламаторно и анти-хистаминско дејство екстракта *Potentilla-e reptans*, с обзиром на њену широку распрострањеност и laku доступност у централној Европи, Бугарској, Турској, Италији и Србији, била би могућа широка употреба ове биљке. Екстракти *Potentilla-e reptans* би се могли користити као благо антимикуробно средство у различитим препаратима за дезинфекцију или за одржавање личне хигијене. Употреба екстракта као антиинфламаторног средства би била могућа у облику различитих крема или масти, где би се могли користити сами или у комбинацији са другим биљним препаратима. Доказано антихистаминско дејство би омогућило коришћење екстракта *Potentilla-e reptans* као компоненте препарата за смањење алергијских реакција изазваних различитим факторима.

## 2.6 Веза са досадашњим истраживањима

*Potentilla reptans* је као биљка са лековитим својствима описана већ 1543. године (*Fuch*), али до данас није много истраживана. Хемијски састав ове биљке је изучаван само на њеним надземним, али не и подземним (корен и ризом) деловима. Из надземних делова изоловано је осам једињења (углавном флавоноиди и органске и фенол карбонске киселине).

До сада су рађене само студије у којима је показано анти-улцерогено деловање надземних делова биљке *Potentilla reptans* и антиоксидативно деловање надземних делова исте биљке. Евентуална антимикуробна, антиинфламаторна и анти-хистаминска дејства *Potentilla-e reptans* до сада нису испитивана

## 2.7 Методе истраживања

У сва три дела (испитивање антимикубног, анти-инфламаторног и антихистаминског дејства) студија ће бити *експериментална* (изводи се на сојевима бактерија, на мишевима и на изолованим хуманим јајоводима), *проспективна* (подаци се прикупљају тек након почетка студије) и контролисана (постоји контролна група - код микроорганизама то је група са стандардним антибиотицима, код мишева то је група са индометацином, а код јајовода са хистамином).

### **Биљни материјал**

У студији ће бити сакупљани надземни и подземни делови биљке *Potentilla reptans*. Сакупљање ће се вршити у летњем периоду од маја до августа, а сакупљени биљни материјал сушити на промајном месту у хладовини. Биљни материјал ће бити сакупљан на подручју Шумарица (Крагујевац), села Опланић (Кнић) и села Доброселица (Златибор). Идентификација коришћеног биљног материјала ће се извршити на Катедри за биологију Природно математичког факултета у Крагујевцу. Уситњени биљни материјал ће се екстраховати органским растварачем на собној температури. Један део дроге ће бити преливен са пет делова растварача и мацерован пет дана уз мућкање најмање два пута дневно. Мацерат ће затим бити одвојен од дроге цеђењем и остављен два дана на хладном месту како би се исталожиле баласте материје. Након тога ће бити филтриран. Екстракт ће бити упарен до сува под сниженим притиском и суви остатак ће се користити за одређивање активних састојака биљке. Након тога ће бити припремљене одговарајуће дозе растварањем у DMSO (*dimethyl sulfoxide*) за антимикубно деловање и растварањем у физиолошком раствору за анти-инфламаторно и антихистаминско деловање.

### **Антимикубна активност**

*In vitro* антимикубна активност екстракта ће се тестирати на групи стандардних лабораторијских сојева.

Грам-позитивне бактерије:

- *Staphylococcus aureus*, ATCC 43300
- *Bacillus subtilis*.
- *Micrococcus luteus*

Грам-негативне бактерије:

- *Escherichia coli*, ATCC 10536
- *Pseudomonas aeruginosa*, ATCC 9827
- *Helicobacter pylori*
- *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603

Гљивице:

- *Candida albicans*. ATCC 2091

Антимикубно деловање екстракта ће се испитивати по „*disk diffusion*“ методи. Мериће се зоне инхибиције раста грам-позитивних и грам-негативних бактерија, као и хуманих патогених гљивица. Стандардни антибиотици стрептомицин (10mg/ml) и нистатин (10mg/ml) ће се користити као контрола екстракту биљке *Potentilla reptans*. Тестиране фракције екстракта ће бити растваране у DMSO (*dimethyl sulfoxide*). Као „слепа контрола“ користиће се диск са чистим растварачем. *Muller-Hinton* агар ће се користити за раст бактеријских култура, а *Sabouraud maltose* агар за раст гљивица. Све

агар плоче ће се припремати у 90 mm-ским Петри шољама са 25 ml агара и дубином од 4 mm. Запремина од 0.3 ml сваког бактеријског бујона ( $1 \times 10^6$  организама/ml) ће бити додавана у 3ml отопљеног Malt агара, а затим равномерно посипана преко плоче сувог агара. Плоча ће се држати на  $37^0$  C (око 20 минута) све док се слој бактерија на површини не осуши. Стерилни папирни дискови пречника 6 mm ће се постављати на суву површину, а  $50\mu\text{l}$  (25, 50, 100, 200 и 400 mg/ml) тест супстанци ће се постављати на дискове. Плоча ће затим бити инкубирана на одговарајућој температури 24 часа. Зона инхибиције ће се одређивати мерењем пречника у милиметрима (укључујући и диск). У случајевима када је пречник инхибиторне зоне мањи или једнак 6 mm, испитивани узорак ће се сматрати неактивним. Вршиће се по три понављања сваке од анализа. Минималне инхибиторне концентрације (MICs) ће се одређивати као најниже концентрације које спречавају видљиви раст.

#### ***Антиинфламаторна активност***

Анти-инфламаторно дејство ће се испитивати као ефекат екстракта на акутну локалну инфламацију (едем, запаљење) изазвану на уху миша. Одрасли швајцарски албино мишеви (15-25g), оба пола, ће бити подељени у пет група са по 8 животиња. Три од пет група ће примати водени екстракт у концентрацијама од 2.5, 5 и 10 mg/ухо апликован на предњу површину десног уха. Једна група животиња (контролна група) ће примати индометацин (5 mg/ухо), док ће једна група (нетретирана група) примати дестиловану воду. Локална инфламација ће се тренутно изазивати на задњој површини истог уха апликацијом *xylene*-а (0.05 ml). Два часа после изазивања инфламације мишеви ће бити жртвовани предозирањем у етарској анестезији, а затим ће им бити одстрањена оба уха<sup>16</sup>.

Кружни делови (дискови, пречника 7 mm) оба уха, десног (третираног) и левог (нетретираног), добијају се коришћењем специјалног пробијача и мере се. Едем се одређује као разлика у тежинама два добијена диска. Анти-инфламаторна активност се одређује као процентуални количник редукције едема и инфламације код третираних животиња у односу на нетретирану групу, уз коришћење једначине:

$$\text{Редукција едема (\%)} = 100 [(R_t - L_t)/(R_n - L_n)]$$

где је:

$R_t$  = средња тежина десног ува (извађеног диска) третираних животиња;

$L_t$  = средња тежина левог ува (извађеног диска) третираних животиња;

$R_n$  = средња тежина десног ува (извађеног диска) животиња из нетретиране групе;

$L_n$  = средња тежина левог ува (извађеног диска) животиња из нетретиране групе.

#### ***Антихистаминска активност***

##### ***Иzolовани препарати***

По одстрањивању јајовода у операционој сали, изоловани препарати ће се постављати у купатило за изоловане органе. Истмуси јајовода ће бити изоловани, а њихова сероза уклоњена. Само препарати истмуса са следећим димензијама ће бити коришћени у експерименту: дужина 4 cm, дебљина зида 1.3 mm и дијаметар лумена 1mm. Препарати ће у купатило бити постављени лонгитудинално (подужно). Наспрамни зидови препарата ће бити причвршћени за дно купатила, односно за трансдјусер.

##### ***Органско купатило и трансдјусер***

Иzolовани препарати ће бити постављени у 75-ml изоловано органско купатило напуњено са De Jalons раствором (154 mM NaCl, 5,95 mM NaHCO<sub>3</sub>, 5,63 mM KCl, 0,54

mM CaCl<sub>2</sub>\*2H<sub>2</sub>O, 2,78 mM glucose). Раствор у купатилу ће се одржавати на 37<sup>0</sup>С и биће аерисан са 95% O<sub>2</sub> и 5%CO<sub>2</sub>. Један крај (зид) изолованих препарата ће бити причвршћен за дно купатила, а други за полугу изометричког трансдјусера. Затезање (напон) изолованог препарата ће се континуално записивати са изометричним трансдјусером (Palmer Bio Science, Los Angeles, CA, USA) и регистровати на рачунару уз коришћење Мајк Electronic interface-а и software-а (Мајк Electronic, Младеновац, Србија). Изоловани препарати ће се оптеретити са статичким теретом од 1mN, и дозволиће им се да дођу у стање равнотеже 1 час пре почетка експеримента.

Антихистамински ефекат ће се испитивати на јајоводима узетим од најмање четири особе. За изазивање контракција користиће се *Histamin dihydrochlorid* у концентрацији  $1.8 \times 10^{-6}$  -  $6.5 \times 10^{-4}$  M, а његово додавање ће бити кумулативно и подељено у шест доза. Водени екстракти у концентрацијама 200, 100 и 50 µg/ml ће бити додавани у купатило са препаратима. Посебна серија експеримента ће испитивати дејство само хистамина, а посебне три серије дејство хистамина у присуству 200, 100 и 50 µg/ml екстракта који ће се додавати двадесет минута пре додавања прве дозе хистамина.

### **Статистика**

Статистичка метода која ће се користити за упоређивање зона инхибиције раста бактерија између различитих концентрација екстракта и стандардних антибиотика као и чистог растварача је анализа варијансе (АНОВА) са статистичком значајношћу од  $\alpha < 0,05$ . Ако се утврди да постоји статистички значајна разлика, користиће се Bonferroni-јев тест како би се утврдило између којих група постоји значајна разлика.

Да би се утврдило да ли постоји повезаност између различитих концентрација екстракта и зона инхибиција раста микроорганизама, као и да би се утврдило каква је ова повезаност (јачина, смер, облик) потребно је израчунати једначину регресионе праве:  $y=a+bx$ , при чему вредности  $x$  представљају различите концентрације екстракта (25, 50, 100, 200, 400 mg/ml), а вредности  $y$  представљају зоне инхибиције раста.

Статистичка метода која се користи за упоређивање анти-инфламаторне активности екстракта код третираних мишева и контролне групе третиране индометацином је анализа варијансе (АНОВА) са статистичком значајношћу од  $\alpha < 0,05$ . Ако се утврди да постоји статистички значајна разлика, користиће се Bonferroni-јев тест како би се утврдило између којих група се постоји значајна разлика. Да би се утврдило постојање повезаности између различитих концентрација екстракта и редукције едема, као и да би се утврдило каква је ова повезаност, рачунаће се једначина регресионе праве:  $y= a+bx$ , при чему вредности  $x$  представљају различите концентрације екстракта (2.5, 5, 10 mg/ухо), а вредности  $y$  представљају редукцију едема.

Ако се узме да је очекивана корелација између доза коришћеног екстракта и зона инхибиције  $r=0.8$  (кофицијент корелације),  $\alpha=0.05$  (статистичка значајност), а жељена снага студије 0.8, тада се из табеле за одређивање величине узорка у зависности од коефицијента корелације види да је потребно по 8 мишева у свакој групи.

Статистичка метода која ће се користити код утврђивања антихистаминског деловања је *Студент*-ов Т-тест са статистичком значајношћу од  $\alpha < 0,05$ . Да би се утврдило постојање повезаности између различитих концентрација екстракта и степена контракције (концентрације и одговора), као и да би се утврдило каква је ова

повезаност, рачунаће се једначина регресионе праве:  $y = a + bx$ , при чему вредности  $x$  представљају различите концентрације екстракта, а вредности  $y$  представљају степен контракције.

## 2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Ова докторска теза ће имати следеће очекиване резултате :

- Екстракти биљке *Potentilla reptans* ће показати антимикуробну активност на грам-позитивним бактеријама, грам-негативним бактеријама и патогеним гљивицама;
- Екстракти биљке *Potentilla reptans* ће показати анти-инфламаторни ефекат на експерименталном моделу инфламације, упоредив са ефектом индометацина;
- Екстракти биљке *Potentilla reptans* ће блокирати контракције изолованих хуманих јајовода изазване хистамином, чиме ће се доказати њихов антихистамински ефекат.

## 2.9 Оквирни садржај дисертације

*Potentilla* је род са мноштвом врста чији се надземни и подземни делови користе у традиционалној медицини разних народа. Студије су показале анти-улцерогено и антиоксидативно деловање надземних делова *Potentilla reptans*, а анализом хемијског састава надземног дела идентификовано је осам једињења (флавоноиди, органске и фенол карбонске киселине).

Ова студија ће се бавити испитивањем фармаколошких својстава (антимикуробно, анти-инфламаторно и антихистаминско деловање) екстраката добијених из подземних и надземних делова биљке *Potentilla reptans*, као и анализом хемијског састава екстракта добијеног из подземних делова ове биљке. Антимикуробно деловање екстракта ће се испитивати по „*disk diffusion*“ методи. Мериће се зоне инхибиције раста грам-позитивних, грам-негативних бактерија и патогених гљивица. Анти-инфламаторно дејство ће се испитивати као ефекат екстракта на акутну локалну инфламацију изазвану на уху миша. Као контрола ће се користити индометацин. Антихистамински ефекат ће се одређивати на хуманим јајоводима при чему ће се поредити групе третиране са екстрактом и хистамином са групом која је третирана само хистамином.

Очекује се да при испитивању антимикуробне активности екстракти покажу битну разлику у односу на контролни раствор (DMSO) и слабију активност у односу на стандардне антибиотике; такође се очекује да анти-инфламаторни ефекат екстраката буде слабији од дејства индометацина, као и да при испитивању антихистаминске активности највећа концентрација екстракта покаже умерено дејство.

## 2.10 Научна област дисертације

Медицина и фармација. Ужа област фармакогнозија.



## 2.11 Научна област чланова комисије

1. **проф. др Слободан Јанковић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација
2. **проф. др Викторија Драгојевић-Симић**, члан, редовни професор Војномедицинске академије у Београду за ужу научну област Клиничка фармакологија
3. **доц. др Наташа Ђорђевић**, члан, доцент Медицинског факултета у Београду, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

## Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, мр. пх Марина Томовић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитују антимикубно, антиинфламаторно и антихистаминско дејство екстракта биљке *Potentilla reptans*.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза мр. пх Марине Томовић бити од великог научног и практичног значаја, да се сагледају биолошки ефекти екстракта биљке *Potentilla reptans*.

4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **мр. пх Марине Томовић** под називом „Испитивање антимикубног, анти-инфламаторног и антихистаминског дејства екстракта *Potentilla reptans L.*” и одобри њену израду.

**проф. др Слободан Јанковић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

---

**проф. др Викторија Драгојевић-Симић**, члан, ванредни професор Војномедицинске академије у Београду за ужу научну област Фармакологија и клиничка фармакологија

---

**доц. др Наташа Ђорђевић**, члан, доцент Медицинског факултета у Београду, за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

---

У Крагујевцу, 22.11.2010.

