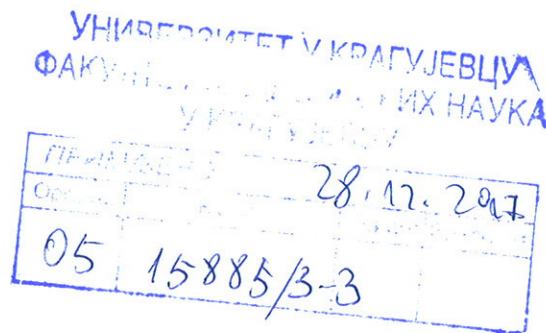


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-1119/38 од 06.12.2017. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Јоване Брадић** под називом:

“Испитивање антимицробних, антиинфламацијских, антиоксидационих и кардиопротективних ефеката екстракта ивањског цвећа, *Galium verum L*“

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

1. **Проф. др Небојша Арсенијевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области *Микробиологија и имунологија* и *Онкологија*, председник;
2. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан;
3. **Проф. др Слободан Новокмет**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска биотехнологија*, члан;
4. **Проф. др Биљана Божин**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област *Фармакогнозија и фитотерапија*, члан;
5. **Доц. др Мирослав Соврлић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска анализа*, члан;

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Јована Брадић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Јована Брадић рођена је 19.12.1991. године у Крагујевцу. Завршила је основну школу и Прву крагујевачку гимназију у Крагујевцу као носилац Вукове дипломе. Уписала је Факултет медицинских наука у Крагујевцу-Интегрисане академске студије за магистра фармације 2010. године где је и дипломирала у јулу 2015. године са просечном оценом 9,51. Положила је стручни испит за магистра фармације пред испитном комисијом Министарства здравља 31.03.2016. године.

Тренутно је студент треће године докторских академских студија, изборно подручје Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Положила је све испите предвиђене планом и програмом студијског програма са просечном оценом 9,67. Усмени докторски испит положила је 15.07.2017. године са оценом 10. Од јула 2012. године активно с бави научно-истраживачким радом у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију, Факултета медицинских наука у Крагујевцу.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: “Испитивање антимикуробних, антиинфламацијских, антиоксидационих и кардиопротективних ефеката екстракта ивањског цвећа, *Galium verum L*“

Предмет: Испитивање антимикуробних, антиинфламацијских, антиоксидационих и кардиопротективних ефеката екстракта ивањског цвећа (*Galium verum L*).

Хипотезе:

- Екстракти ивањског цвећа испољавају дозно-зависно антимикуробно деловање на испитиваним бактеријама и гљивицама.
- Неће бити значајних разлика у минималним инхибиторним концентрацијама између коришћених екстраката и стандардних антибиотика и антимикотика.

- Екстракти ивањског цвећа испољавају дозно-зависно антиинфламаторно деловање на инфламираној шапици пацова.
- Неће бити значајних разлика у редукцији едема код пацова третираних екстрактима и поредбене групе третиране индометацином.
- Хронична администрација екстраката ивањског цвећа ће испољити дозно-зависне протективне ефекте на функционалне и морфолошке карактеристике срца пацова.
- Екстракти ивањског цвећа ће испољити антиоксидационе ефекте.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Јована Брадић, је објавила рад у целини у часопису категорије M51, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Bradic J**, Petkovic A, Tomovic M. Phytochemical and pharmacological properties of some species of the genus *Galium L.* (*Galium verum* and *mollugo*). Ser J Exp Clin Res. 2017; DOI: 10.1515/sjecr-2017-0057 **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Galium verum L. је познат под називом броћац, жуто ивањско цвеће, госпин простирач. Надземни делови ове биљке се вековима користе у традиционалној медицини у третману разних обољења. Чај од ивањског цвећа се користи код поремећаја функције бубрега, јетре, у третману кожних болести, чирева, рана. У народној медицини се препоручује и у третманима епилепсије, хистерије, као и у терапији туморских обољења. Сакупља се горњи део биљке у цвату. Сакупљање се врши од јула до септембра. Успева на планинским ливадама а распрострањена је у целој Европи, Азији, Северној Америци и Африци.

Фитохемијска истраживања екстраката ивањског цвећа су указала на присуство иридоидних гликозида, фенолних једињења, антрахинона, тритерпена, као и мале количине танина, сапонина, витамина С. Показана је слаба антибактеријска активност екстраката ове биљне врсте, међутим подаци везани антифунгалну активност су неусаглашени. Водени и метанолни екстракти су показали антиоксидативно деловање коришћењем DPPH теста. Једињења заступљена у херби ивањског цвећа показала су

протективне ефекте на исхемијско-реперфузиона оштећења и функционални опоравак миокарда.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања се огледа у новим сазнањима о антимикуробним, антиинфламацијским, антиоксидационим и кардиопротективним ефектима екстракта ивањског цвећа, а самим тим и потенцијалном равоју нових фармаколошких препарата чја би основа били екстракти ивањског цвећа.

Циљ ове студије би био утврђивање хемијских карактеристика и испитивање антимикуробних, антиинфламаторних, кардиопротективних и антиоксидационих својстава екстракта добијених из надземних делова биљке ивањско цвеће. У складу са овим општим циљем постављени су и следећи специфични циљеви:

1. Евалуација и компарација антимикуробних ефеката примењених доза екстракта ивањског цвећа.
2. Евалуација и компарација антиинфламаторних ефеката примењених доза екстракта ивањског цвећа.
3. Евалуација и компарација ефеката хроничне администрације примењених доза екстракта ивањског цвећа у моделу прекондиционирања на функционисање миокарда и коронарну циркулацију изолованог срца пацова.
4. Хемијска карактеризација екстракта ивањског цвећа.
5. Евалуација и компарација антиоксидационих ефеката примењених доза екстракта ивањског цвећа.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

На основу доступне литературе можемо уочити да је пажња научне јавности била усмерена на испитивање хемијског састава екстракта ивањског цвећа. Међутим број студија које су испитивале биолошку активност је ограничен и углавном су била базирана на испитивање цитотоксичног и антиоксидативног деловања. Инфламаторна активност, као и ефекти ове биљке на функционални опоравак миокарда и на оксидациони стрес нису истражени. Обзиром на преваленцу кардиоваскуларних болести и висок степен смртности од истих, од великог значаја би било испитати ефекте ове биљне врсте на исхемијско-реперфузиона

оштећења миокарда. Такође од интереса би било испитати и њену улогу у инфламацији, као и антимикробни потенцијал.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

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

2.7.2. Популација која се истражује

Истраживање спроведено на животињама би обухватило два дела. Први који се односи на испитивање антиинфламаторног деловања и други на испитивање ефеката на функционални опоравак изолованог срца пацова и ефеката на редокс статус. У оквиру испитивања антиинфламаторног деловања користиће се одрасли *Wistar albino* пацови мушког пола, старости 8 недеља, телесне масе 200-250g. У оквиру испитивања кардиопротективних ефеката, као и ефеката на оксидациони стрес користиће се здрави *Wistar albino*, спонтано-хипертензивни и здрави *Wistar kyoto* пацови мушког пола, старости 8 недеља, телесне масе 200-250g. Животиње ће бити чуване у строго контролисаним условима (температура $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, циклус светлост:тама 12:12 часова), док ће вода и храна бити доступна у довољној количини да би могле да их узимају према потреби (*ad libitum*).

Испитивање *in vitro* антимикробне активности екстраката ће се тестирати коришћењем бујон микродилуционог метода, а резултати изразити као минимална инхибиторна концентрација (МИК). Експерименти ће бити извођени на стандардним сојевима микроорганизама.

2.7.3. Узорковање

Сакупљање надземног дела биљке *G. verum* вршиће се у лето (јун, јул). За хемијску анализу користиће се осушени делови биљке. Осушени биљни материјал се припрема сушењем на промајном месту у хладовини. Биљни материјал ће се сакупити на подручју 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 одговарајућим растварачем (вода, метанол и ацетон) под рефлуксом. Добијени екстракти ће се упарити под сниженим притиском до константне тежине. Екстракти ће бити анализирани на садржај укупних фенола, флавоноида, одређиваће се антиоксидативна активност DPPH тестом и извршиће се HPLC анализа екстраката.

Након резултата хемијске анализе, на животињама ће бити примењен екстракт који буде садржао највећу концентрацију активних принципа (водени, метанолни или ацетонски).

Испитивање *in vitro* антимикробне активности екстраката ће се тестирати коришћењем бујон микродилуционог метода, а резултати изразити као минимална инхибиторна концентрација (МИК). Експерименти ће бити извођени на стандардним сојевима микроорганизама. Антибактеријска активност екстраката ће бити испитивана према следећим грам-позитивним бактеријама: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Од грам-негативних бактерија користиће се: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 и *Proteus mirabilis* ATCC 12453. Антигљивична активност ће бити испитивана на гљивици *Candida albicans* ATCC 10231. Користиће се плоча са 96 отвора у коју ће се ставити по 100 μ l хранљиве подлоге, *Müller-Hinton* бујон за бактерије и *Sabouraud dextrose* бујон за гљивице. Затим ће се у први ред микротитрационе плоче додати 100 μ l раствора испитиваних екстраката у диметилсулфоксиду (DMSO), почетне концентрације 20 μ g/ml, а потом ће се вршити двоструко разблаживање. Након тога ће се пресејати микроорганизми у хранљиве подлоге и на крају у сваки отвор биће додат ресазурин. Припремљене плоче ће бити инкубиране на 37 °C 24 сата за бактерије, на 28°C 48 сати за гљивице. Доксациклин и флуконазол су коришћени као позитивне контроле.

Део истраживања који се односи на испитивање антиинфламаторног ефекта обухватиће 50 животиња подељених у две групе, експерименталну и контролну. Експериментална група садржи три подгрупе (у оквиру сваке подгрупе је 10 животиња) у зависности од дозе екстракта :

Подгрупе 1, 2 и 3- Животиње се третирају акутном интраперитонеалном инјекцијом екстраката у дози од 50, 100 и 200 mg/kg, након 60 минута у задњу десну

шапицу пацова убризгаће се 0,1 ml 0,5% физиолошког раствора карагенина субплантарно, а у задњу леву шапицу 0,1 ml физиолошког раствора.

У оквиру контролне групе разликоваће се две подгрупе:

Подгрупе 1 и 2- животиње које примају акутну интраперитонеалну инјекцију индометацина, суспендованог у физиолошком раствору у дози од 8 mg/kg, а друга подгрупа на исти начин прима физиолошки раствор. Након 60 минута у задњу десну шапицу пацова убризгаће се 0,1 ml 0,5% физиолошког раствора карагенина субплантарно, а у задњу леву шапицу 0,1 ml физиолошког раствора.

Део истраживања који има за циљ да испита потенцијал ивањског цвећа на исхемијско-реперфузиона оштећења би обухватило 80 пацова (по 10 у свакој групи). Све животиње би биле подељене на две групе, експерименталну и контролну групу. Након конзумације екстраката у периоду од 4 недеље, све животиње ће бити жртвоване, након чега ће се други део истраживања обавити на *in vitro* моделу изолованог срца пацова.

У оквиру експерименталне групе на основу присуства или одсуства спонтано развијене хипертензије и примењене дозе ивањског цвећа разликоваће се следеће подгрупе:

Подгрупа 1, 2 и 3- нормотензивне животиње које ће бити третиране екстрактом ивањског цвећа у дози од 125, 250 и 500 mg/kg *per os* у трајању од 4 недеље.

Подгрупа 4, 5 и 6- спонтано-хипертензивне животиње које ће бити третиране екстрактом ивањског цвећа у дози од 125, 250 и 500 mg/kg *per os* у трајању од 4 недеље.

У оквиру контролне групе разликоваће се следеће подгрупе:

Подгрупа 1- здрави *Wistar albino* пацови који нису конзумирали екстракте ивањског цвећа током периода од 4 недеље, већ су користили стандардну храну и воду за пиће.

Подгрупа 2 и 3- здрави *Wistar kyoto* и спонтано-хипертензивни *Wistar kyoto* пацови који имају исти третман као и предходна подгрупа.

Након периода од 4 недеље све животиње ће бити жртвоване, након чега ће се други део истраживања обавити на *in vitro* моделу изолованог срца пацова. Након жртвовања изолована срца пацова ће се перфундовати методом ретроградне перфузије по *Langendorff*-у (*Langendorff apparatus, Experimetria Ltd, 1062 Budapest, Hungary*) при константном коронарном перфузионом притиску од 70 cmH₂O. Након стабилизације срца

ће бити подвргнута глобалној исхемији у трајању од 20 мин након чега ће се успоставити реперфузија у трајању од 30 минута (детаљније објашњено у наставку текста). Све експерименталне процедуре ће се радити у складу са прописаним актима (*EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes 86/609/EEC*) и принципима етике.

Експериментални протокол је одобрен од стране Етичког одбора за добробит експерименталних животиња Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

2.7.4. Варијабле

У оквиру испитивања антимикуробне активности екстраката визуелно је одређивана минимална инхибиторна концентрација, као најнижа концентрација испитиваних супстанци на којој није дошло до промене боје ресазурина из плаве у ружичасту. Промена боје ресазурина се јавља под утицајем оксидоредуктаза живе ћелије.

У оквиру дела истраживања који испитује антиинфламаторну активност, дебљина ткива шапице сваког пацова ће се мерити непосредно пре изазивања инфламације и 1,2,3,4 часа након инфламације. Дебљина ткива се мери на средини шапице пацова коришћењем дигиталног калипера. Разлике у дебљини ткива између десне и леве шапице третираних наспрам не третираних пацова служиће као мера постигнутог антиинфламаторног ефекта. Процент инхибиције едема шапице рачуна се према формули:

$$\text{Редукција едема (инхибиција) (\%)} = \frac{\Delta k - \Delta e}{\Delta k} \times 100$$

Где је Δk разлика у дебљини ткива шапица у контролној (не третираној) групи, а Δe разлика у дебљини ткива шапица у експерименталној групи. Максимални антиинфламаторни ефекат може износити 100%.

У делу истраживања који се односи на испитивање кардиопротективног деловања ивањског цвећа, након успостављања стабилног срчаног рада, уклањањем леве преткоморе и прокидањем митралне валвуле омогућило би се убацивање сензора (*transducer BS4 73-0184, Experimetria Ltd, Budapest, Hungary*) у леву комору ради директног и континуираног праћења параметара функције леве коморе:

- а) $dp/dt \max$ - максимална стопа промене притиска у левој комори,
- б) $dp/dt \min$ - минимална стопа промене притиска у левој комори,
- в) $SLVP$ - систолни притисак леве коморе,

г) *DLVP* - дијастолни притисак леве коморе и

ђ) *HR* - срчана фреквенца.

Вредност коронарног протока би се одређивала флоуметријски. Коронарни венски ефлуент ће бити прикупљан у следећим тачкама експеримента: у тачки стабилизације, у првој тачки реперфузије након двадесетоминутне исхемије као и на сваких 5 минута током периода реперфузије. У наведеним интервалима биће бележени и сви претходно наведени кардиодинамски параметри.

У прикупљеним узорцима коронарног венског ефлуента, спектрофотометријским методама ће се одређивати следећи биомаркери оксидативног стреса: индекс липидне пероксидације - мерен као TBARS, азот моноксид у форми нитрита (NO_2^-), супероксид анјон радикал (O_2^-) и водоник пероксид (H_2O_2) (11-14).

Такође, животињама би се узимала венска крв из које би се одређивале вредности параметара антиоксидационог система заштите и про-оксиданаса у циљу испитивања ефеката примене екстракта ивањског цвећа на системски редокс статус, као и потенцијала разлика у ефектима између групе спонтанохипертензивних и нормотензивних пацова. Након центрифугирања, из плазме би се одређивале вредности параметара оксидационог стреса: индекс липидне пероксидације - мерен као TBARS, азот моноксид у форми нитрита (NO_2^-), супероксид анјон радикал (O_2^-), водоник пероксид (H_2O_2), док би се из еритроцита одређивале вредности параметара антиоксидационог система заштите: каталаза (CAT), супероксид дисмутаза (SOD) и глутатион пероксидаза (GSH).

Срца, бубрег и јетра животиња ће бити коришћени за хистолошку анализу. Након завршетка експеримента срца се фиксирају у 4% пуферизованом формалину, а након тога се уграђују у парафинске калупе. Потом секу на пресеке дебљине 4 микрона и боје хематоксилином/еозином и хематоксилин/еозин/флоксином.

Током експерименталног рада биће поштовани сви прописи о добробити лабораторијских животиња као и правилник за рад са експерименталним животињама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, који су усклађени са европском директивом у овој области.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на претходно публикованим резултатима. 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.

Узимајући у обзир резултате ових студија, укупан број експерименталних животиња је прорачунат на 106 (по 8 у свакој групи). Имајући у виду могућност искључења неких експерименталних животиња из завршне анализе (комплијанса – некомплетни подаци), укупни студијски узорак је утврђен на најмање 130 експерименталних животиња.

2.7.6. Статистичка обрада података

Статистичка обрада експерименталних података ће се вршити на следећи начин:

Статистичка метода која ће се користити за анализу антимикубног деловања и ефеката на функционални опоравак срца и оксидациони стрес је анализа варијанси (ANOVA) са статистичком значајношћу $p < 0,05$. Сва прорачунавања ће се вршити у апликативном софтверском програму SPSS. Ако се утврди да постоји статистички значајна разлика између група користиће се *Bonfferoni*-јев тест како би се утврдило између којих група се појавила статистички значајна разлика.

Статистичка метода која се користи за упоређивање анти-инфламаторне активности екстракта код третираних пацова и контролне групе третиране индометацином је анализа варијанси (ANOVA) са статистичком значајношћу од $p < 0,05$. Ако се утврди да постоји статистички значајна разлика између група користиће се *Bonfferoni*-јев тест како би се утврдило између којих група се појавила статистички значајна разлика. Да би се утврдило постојање повезаности између различитих концентрација екстраката 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, а вредности y представљају редукцију едема. Сва прорачунавања ће се вршити у апликативном софтверском програму SPSS.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће испитивани екстракти ивањског цвећа у свим примењеним дозама показати већу антимикуробну активност од контролног раствора (DMSO), а та активност се неће значајно разликовати од коришћених стандардних антибиотика и антимикотика. Такође се очекује да највеће дозе покажу антиинфламаторни ефекат пошто је доказано присуство једињења која испољавају антиинфламаторну активност, а који би био мањи од дејства индометацина. Очекује се да ће испитивани екстракти повољно утицати на функцију и морфологију миокарда и испољити антиоксидационе ефекте, као и да ће испитивани ефекти екстраката бити дозно-зависни.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Ивањско цвеће је биљка која су широко распрострањена у централној европи, Бугарској, Турској, Италији и у Србији, лако је доступна што би омогућило њену примену као антимикуробног средства у различитим препаратима за дезинфекцију или за одржавање личне хигијене. Употреба као антиинфламаторног средства би била могућа у облику различитих кремова или масти где би се могла користити сама или у комбинацији са другим биљним препаратима.

Конзумација екстраката ивањског цвећа би могла да допринесе смањењу исхемијско-реперфузионе повреде, што је од изузетног значаја узимајући у обзир преваленцу кардиоваскуларних болести. Такође резултати ове студије могу бити значајна основа за будућа клиничка испитивања из ове области.

3. Предлог ментора

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

Доц. др Марина Томовић 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 Марина Томовић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. **Tomovic MT**, Cupara SM, Popovic-Milenkovic MT, Ljujic BT, Kostic MJ, Jankovic SM. Antioxidant and anti-inflammatory activity of *Potentilla reptans* L. *Acta Pol Pharm.* 2015; 72(1): 137-45.
2. Popovic-Milenkovic MT, **Tomovic MT**, Brankovic SR, Ljujic BT, Jankovic SM. Antioxidant and anxiolytic activities of *Crataegus nigra* Wald. et Kit. berries. *Acta Pol Pharm.* 2014; 71(2): 279-85.
3. Kostić M, Jovanović S, **Tomović M**, Milenković MP, Janković SM. Cost-effectiveness analysis of tocilizumab in combination with methotrexate for rheumatoid arthritis: a Markov model based on data from Serbia, country in socioeconomic transition. *Vojnosanit Pregl.* 2014; 71(2): 144-8.
4. Radovanovic AM, Cupara SM, Popovic SLj, **Tomovic MT**, Slavkovska VN, Jankovic SM. Cytotoxic effect of *Potentilla reptans* L. rhizome and aerial part extracts. *Acta Pol Pharm.* 2013; 70(5): 851-4.

4. Научна област дисертације

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

5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Небојша Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области *Микробиологија и имунологија* и *Онкологија*, председник;
2. Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан;
3. Проф. др Слободан Новокмет, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска биотехнологија*, члан;
4. Проф. др Биљана Божин, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област *Фармакогнозија и фитотерапија*, члан;
5. Доц. др Мирослав Соврлић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска анализа*, члан;

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Јована Брадић, 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 Јоване Брадић, под називом **“Испитивање антимикробних, антиинфламацијских, антиоксидационих и кардиопротективних ефеката екстракта ивањског цвећа, *Galium verum L*“** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Небојша Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научне области *Микробиологија и имунологија* и
Онкологија, председник

Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан

Проф. др Слободан Новокмет, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска биотехнологија*, члан

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

Доц. др Мирослав Соврлић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска анализа*, члан

У Крагујевцу, 12.12.2017. године