

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Примљено	15.05.18
Одговор	
05	5776/6-6

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-247/35 од 04.04.2018. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Милоша Кривокапића** под називом:

„Испитивање антимикробних, антиинфламацијских, антиоксидационих и кардиопротективних ефеката екстракта сремуса, *Allium ursinum* L“

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

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **Проф. др Сергеј Бољевић (Болевич Сергеја Бранкович)** редовни професор Првог државног московског универзитета „И.М. Сеченов“, Москва, Руска Федерација, за ужу научну област *Патологија*, члан;
3. **Проф. др Марија Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;
4. **Проф. др Снежана Цупара**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска технологија*, члан;
5. **Доц. др Александар Арсенијевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Онкологија*, члан;

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Милош Кривокапић** 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

Милош Кривокапић је рођен 1991. године у Подгорици. Завшио је гимназију „Слободан Шкерковић“ у Подгорици. Фармацеутски факултет Универзитета у Београду уписао је 2010. године, а 25.09.2015. одбранио мастер рад на тему „Процена адхеренце код пацијената са хипертензијом“ на катедри Клиничка фармација. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао је 2015. године, смер Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Ради у Агенцији за лекове и медицинска средства Црне Горе, такође је ангажован као сарадник у настави на Медицинском факултету Универзитета Црне Горе.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: “Испитивање антимикуробних, антиинфламацијских, антиоксидационих и кардиопротективних ефеката екстракта сремуша, *Allium ursinum* L.”

Предмет: Испитивање антимикуробних, антиинфламацијских, антиоксидационих и кардиопротективних ефеката екстракта сремуша (*Allium ursinum* L).

Хипотезе:

- Екстракти сремуша 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 сремуша испољавају дозно-зависно антиинфламацијско деловање на инфламираној шапици пацова.
- Неће бити значајних разлика у редукцији едема код пацова третираних екстрактима и поредбене групе третиране индометацином.

- Хронична администрација екстраката сремуша ће испољити дозно-зависне протективне ефекте на функционалне и морфолошке карактеристике срца пацова.
- Екстракти сремуша ће испољити антиоксидационе ефекте.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Милош Кривокapiћ, је објавио рад у целини у часопису категорије M51, у коме је први аутор, чиме је стекао услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Krivokapic M**, Bradic J, Petkovic A, Tomovic M. Phytochemical and pharmacological properties of *Allium ursinum*. Ser J Exp Clin Res. 2018; DOI: 10.2478/sjecr-2018-0003 **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Allium ursinum L. је биљка позната под називом сремуш, медвеђи (дивљи) лук. Надземни и подземни делови ове биљке се вековима користе у традиционалној медицини у третману разних обољења: хронична обољења коже, прочишћавање цријева, несвестица, осјећај притиска у глави и гушење. Препоручује се код повишеног крвног притиска, болести јетре. Млади листови се сакупљају у априлу и мају пре него што биљка процвјета, а луковице у касно љето и у јесен. Успева на влажним ливадама богатим хумусом, у листопадним планинским шумама, крај река и потока као и у влажним јарцима. Широко је распрострањена у Србији и целој Европи као и у малој Азији.

Фитохемијска истраживања екстраката сремуша су указала на присуство сумпорних и фенолних једињења, лецитина, полисахарида, масних и аминокиселина, као и на мале количине металних јона (магнезијум, манган, гвожђе). Показана је антибактеријска и антифунгална активност различитих екстраката (водени, метанолни, етанолни, ацетонски, хлороформски, етил-ацатни, n-бутанолни). Сматра се да је за ове позитивне ефекте заслужан алицин као и други деривати сумпорних једињења којима је богат медвеђи лук. Антиоксидациони ефекат је доказан из различитих делова биљке. Поред фенолних једињења која су одговорна за овај ефекат, у лишћу се антиоксидациона активност може приписати и ензимима попут каталазе и пероксидазе, а у луковици присуству супероксид дизмутазе. Додатно, бројне фармаколошке студије су показале

високи превентивни потенцијал *A. ursinum* у третману кардиоваскуларних обољења. Етанолни екстракт свежег лишћа у *in vitro* студији испитивања агрегације тромбоцита је показао значајну инхибиторну активност. Водени екстракт лишћа је такође показао инхибиторну активност на ангиотензин конвертујући ензим (АЦЕ) у једној *in vitro* и *in vivo* студији. Сматра се да се ови ефекти испољавају због присуства глутамил пептидазе, аденозина или фенолних једињења. Хлороформски и хлороформ-ацетонски екстракт луковике *A. ursinum* у *in vitro* студији је показао утицај на смањење синтезе холестерола.

2.5. Значај и циљ истраживања

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

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

1. Евалуација и компарација антимикуробних ефеката примењених доза екстракта сремуша.
2. Евалуација и компарација антиинфламацијских ефеката примењених доза екстракта сремуша.
3. Евалуација и компарација ефеката хроничне администрације примењених доза екстракта сремуша у моделу прекондиционарања на функционисање миокарда и коронарну циркулацију изолованог срца пацова.
4. Хемијска карактеризација екстраката сремуша.
5. Евалуација и компарација антиоксидационих ефеката примењених доза екстракта сремуша.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

На основу доступне литературе може се уочити да је пажња научне јавности била усмерена на одређивање хемијског састава екстраката сремуша, док је ограничен број студија

испитивао фармаколошку активност ове биљне врсте. Антиинфламацијска активност сремуша, као и његови ефекти у смањењу исхемијско-реперфузионе повреде миокарда и оксидационог стреса су и даље недовољно разјашњени. Имајући у виду преваленцу кардиоваскуларних болести и висок степен смртности од истих, од изузетног значаја би било испитати ефекте сремуша на функционални опоравак миокарда. Такође од интереса је испитати и његову улогу у инфламацији, као и потенцијал да оствари антимикуробно деловање.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Експериментална студија на микроорганизмима *in vitro* и 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 антиинфламацијског деловања и други на испитивање ефеката на функционални опоравак изолованог срца пацова и ефеката на редокс статус. У оквиру испитивања антиинфламацијског деловања користиће се одрасли Wistar albino пацови мушког пола, старости 8 недеља, телесне масе 200-250 g. 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 200-250 g. Животиње ће бити чуване у строго контролисаним условима (температура 22 ± 2 °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* антимикуробне 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

Сакупља се лишће *A. ursinum*. Сакупљање се врши у пролеће (март, април). За анализу се користе свежи и замрзнути делови. Биљни материјал се сакупља на подручју планине Букуља. Идентификација коришћеног биљног материјала се врши на Катедри за биологију Природно математичког факултета у Крагујевцу. Уситњени биљни материјал се екстрахује одговарајућим растварачем (водом, метанолом и/или хлороформом) под рефлуксом. Екстракција под рефлуксом се врши тако што се помеша биљна дрога са одговарајућим растварачем у односу 1:20 на температури кључања растварача. Добијени екстракти се упаравају под сниженим притиском до константне тежине. Екстракти ће бити анализирани на садржај укупних фенола, флавоноида, одређиваће се антиоксидациона 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 хлороформски).

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* 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 инкубирани на 37°C 24 сата за бактерије, на 28°C 48 сати за гљивице. Доксициклин и флуконазол су коришћени као позитивне контроле.

Део истраживања који се односи на испитивање антиинфламацијског 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. Животиње се третирају акутном интраперитонеалном инјекцијом, 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:

Прва подгрупа прима 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 сремуша 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 екстракта 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 сремуша разликоваће се следеће подгрупе:

Подгрупа 1, 2 и 3- нормотензивне животиње које ће бити третиране екстрактом медвеђег лука, *Allium ursinum*, у дозама: 125, 250 и 500 mg/kg телесне масе *per os* у трајању од 4 недеље. Након жртвовања и постављања на Langendorff апарат срца ће бити изложена исхемији 20 минута и реперфузији 30 минута.

Подгрупа 4, 5 и 6- спонтано-хипертензивне животиње које ће бити третиране екстрактом биљке медвеђег лука, *Allium ursinum*, у дозама: 125, 250 и 500 mg/kg телесне масе *per os* у трајању од 4 недеље. Након жртвовања и постављања на Langendorff апарат срца ће бити изложена исхемији 20 минута и реперфузији 30 минута;

У оквиру контролне групе разликоваће се следеће подгрупе:

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

Након периода од 4 недеље све животиње из ове две групе ће бити жртвоване, након чега ће се други део истраживања обавити на *in vitro* моделу изолованог срца пацова. Након жртвовања и постављања на Langendorff апарат срца ће бити изложена исхемији 20 минута и реперфузији 30 минута;

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

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. 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 које се мере у студији

У оквиру испитивања антимикробне активности екстракта 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 антиинфламацијског ефекта. Процент инхибиције едема шапице рачуна се према формули:

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

Где је Δk разлика у дебљини ткива шапица у контролној (нетретираној) групи, а Δe разлика у дебљини ткива шапица у експерименталној групи (13). Максимални антиинфламацијски ефекат може износити 100%.

У делу истраживања који се односи на испитивање кардиопротективног деловања сремуша, 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).

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 екстраката сремуша на системски редокс статус, као и потенцијална разлика у ефектима између групе спонтано-хипертензивних и нормо-тензивних 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 *Bonferroni*-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 екстракти *A. ursinum* покажу битну разлику у антимикробној активности од контролног раствора (DMSO), а мању активност од стандардних антибиотика. Такође се очекује се да највеће дозе покажу антиинфламацијски ефекат пошто је доказано присуство једињења која испољавају антиинфламацијску 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

A. ursinum је биљка која је широко распрострањена у Европи, лако је доступна, што би омогућило њену примену као благог антимикробног средства у различитим препаратима за дезинфекцију или за одржавање личне хигијене. Употреба као антиинфламацијског средства би била могућа у облику различитих кремова или масти где би се могла користити сама или у комбинацији са другим биљним препаратима.

Очекује се да ће сви испитивани облици екстракта *A. ursinum* побољшати опоравак функције миокарда и смањити исхемијско-реперфузиону повреду, 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 спортеком медицином

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **Проф. др Сергеј Бољевић (Болевич Сергеја Бранкович)** редовни професор Првог државног московског универзитета „И.М. Сеченов“, Москва, Руска Федерација, за ужу научну област *Патологија*, члан;
3. **Проф. др Марија Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;
4. **Проф. др Снежана Цупара**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска технологија*, члан;
5. **Доц. др Александар Арсенијевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Онкологија*, члан;

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Милош Кривокапић, 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 Милоша Кривокапића, под називом **„Испитивање. антимикробних, антиинфламацијских, антиоксидационих и кардиопротективних ефеката екстракта сремуша, *Allium ursinum* L.“** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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

Владим Јаковљевић

Проф. др Сергеј Бољевић (Болевич Сергея Бранкович) редовни професор Првог
државног московског универзитета „И.М. Сеченов“, Москва, Руска Федерација, за ужу
научну област *Патологија*, члан

Сергеј Бољевић

Проф. др Марија Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан

Марија Миловановић

Проф. др Снежана Цупара, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска технологија*, члан

Снежана Цупара

Доц. др Александар Арсенијевић, доцент Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Онкологија*, члан

Александар Арсенијевић

У Крагујевцу, 17.04.2018. године