

ОБРАЗАЦ 6

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

Према:		03.06.2024	
Организација:			
05	5938		

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 15.4.2024. године (број одлуке: IV-03-268/15) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Развој топикалних формулација на бази етарског уља смиља (*Helichrysum italicum*) и испитивање њиховог потенцијала у третману рана и инфламације”, кандидата Маријане Анђић, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука, за коју је именован ментор Јована Брадић, ванредни професор.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације: Развој топикалних формулација на бази етарског уља смиља (<i>Helichrysum italicum</i>) и испитивање њиховог потенцијала у третману рана и инфламације
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са знаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикана, једначина и референци) (до 500 карактера): Докторска дисертација је написана на 131 страни, подељена на седам поглавља, цитирано је 256 референци, резултати су представљени кроз 17 слика, 36 графикана и 15 табела. Циљ студије је био да се формулишу топикалне формулације на бази етарског уља смиља и да се испита утицај примене датих формулација у третману рана и инфламације.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера): Наведена докторска дисертација је спроведена са циљем да се развију топикални препарати на бази етарског уља смиља који ће показати исту или бољу антиинфламацијску активност и активност у терапији зарастања рана у односу на доступне препарате. Поред биолошке активности, спроведено је испитивање хемијског састава и антиоксидационе активности коришћеног етарског уља смиља као и испитивање стабилности полуврстних формулација на бази етарског уља и безбедности примене.
1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза: Хипотезе истраживања:

1. Етарско уље смиља као најзаступљеније компоненте садржи терпене.
2. Етарско уље смиља поседује антиоксидациони потенцијал.
3. Маст и гел на бази етарског уља смиља су безбедни за примену.
4. Масти и гел на бази етарског уља смиља су стабилни у периоду праћења од шест месеци.
5. Топикални препарати на бази етарског уља смиља поседују антиинфламацијски потенцијал.
6. Топикални препарати на бази етарског уља смиља стимулишу зарастање и брзину реепителизације рана, што је делимично посредовано смањењем оксидационог стреса.

1.5.Анализа примењених метода истраживања:

Методолошки приступ истраживањима у оквиру ове докторске дисертације је одговарајући и у потпуности усаглашен са постављеним циљевима и хипотезама. Квалитативна и квантитативна анализа етарског уља смиља извршена је применом технике гасне хроматографије са масеном спектрометријом (GC/MS). Антиоксидациони потенцијал етарског уља смиља је процењен коришћењем *in vitro* тестова, са циљем да се испита потенцијал етарског уља смиља да неутралише DPPH радикал, OH радикал, NO радикал, да инхибира липидну пероксидацију и да испита редуковани потенцијал етарског уља FRAP методом. *In vivo* испитивање акутне дермалне иритације и антиинфламацијске активности масти и гела на бази етарског уља смиља спроведено је у Центру за претклиничка и функционална истраживања Факултета медицинских наука у Крагујевцу. У складу са прописима Етичке комисије за добробит лабораторијских животиња Факултета медицинских наука (шифра протокола: 01-6292, датум одобрења: 31.07.2020. године), као и према принципима Добре лабораторијске праксе и Директиве Европског савета (86/609/ЕЕС) дизајниран је протокол истраживања. За спровођење студије акутне дермалне иритације коришћени су здрави *Wistar Albino* мужјаци, који су подељени у 4 групе (две контролне и две експерименталне) од по две животиње чија је телесна маса износила 200-250 g. Експерименталне групе чинили су пацови којима су маст или гел на бази смиља примењени локално, на леђа, док су контролне групе обухватиле пацове којима су апликоване подлоге за маст или гел. *In vivo* испитивање антиинфламацијске активности топикалних формулација на бази етарског уља смиља спроведено је применом модела карагенаном изазваног едема шапе пацова. Инфламација је изазвана интраплантарном применом 1 ml инјекције 0,5% раствора карагенана у физиолошком раствору, која је апликована у леву задњу шапу пацова. Све животиње су подељене у шест група, у зависности од примењене формулације. Испитивања ефеката топикалних формулација на бази етарског уља смиља у третману зарастања рана спроведено је на модела рана изазваних методом инцизије и ексцизије. У зависности од модела изазивања рана све животиње су подељене у по шест подгрупа, у зависности од примењене формулације.

1.6.Анализа испуњености циља истраживања:

Циљеви ове докторске дисертације били су следећи:

1. Хемијска карактеризација и испитивање антиоксидационе активности етарског уља смиља;
2. Развој топикалних препарата (маст и гел) на бази етарског уља смиља;
3. Карактеризација и испитивање стабилности масти и гела на бази етарског уља смиља;
4. Испитивање безбедности примене масти и гела на бази етарског уља смиља, спровођењем теста акутне дермалне иритације;
5. Испитивање антиинфламацијских ефеката масти и гела на бази етарског уља смиља;
6. Испитивање ефеката тронедељне примене масти и гела са етарским уљем смиља у третману рана изазваних методом ексцизије, код пацова са индукованим ДМ тип 1;
7. Испитивање ефеката тронедељне примене масти и гела са етарским уљем смиља у третману рана изазваних методом инцизије, код пацова са индукованим ДМ тип 1;

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.

Након завршене докторске дисертације сви постављени циљеви докторске дисертације су у потпуности испуњени.

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

- GC/MS анализом етарског уља смиља је идентификован велики број биоактивних компоненти међу којима су најзаступљенији монотерпенски и сесквитерпенски угљоводоници.
- Етарско уље смиља је показало *in vitro* антиоксидациони потенцијал.
- Формулације масти и гела на бази смиља су показале стабилност у испитиваном периоду од шест месеци.
- Спровођењем теста акутне дермалне иритације доказано је да су маст и гел са инкорпорираним етарским уљем смиља безбедни за топикалну примену.
- Топикални препарати на бази етарског уља смиља ублажили су инфламацијску реакцију шапе индуковану карагенаном, посредством смањења маркера инфламације и оксидационог стреса.
- Топикални препарати са инкорпорираним етарским уљем смиља стимулишу зарастање и брзину реепителизације рана изазваних методом ексцизије и инцизије. Остварени ефекти настају као резултат етарског уља смиља да стимулише таложeње колагена. Постигнути ефекти се могу сматрати последицом антиоксидационих и антиинфламацијских ефеката етарског уља смиља и његових доминантних активних састојака.
- У складу са резултатима ове студије, формулације на бази етарског уља смиља се могу сматрати одличним локалним агенсом за зарастање рана код оболелих од дијабетеса.

Радови:

- **Andjić M**, Draginić N, Kočović A, Jeremić J, Vučićević K, Jeremić N, Krstonošić V, Božin B, Kladar N, Čapo I, Andrijević L, Pecarski D, Bolevich S, Jakovljević V, Bradić J. Immortelle essential oil-based ointment improves wound healing in a diabetic rat model. *Biomed Pharmacother.* 2022; 150:112941.
- **Andjić M**, Božin B, Draginić N, Kočović A, Jeremić JN, Tomović M, Milojević Šamanović A, Kladar N, Čapo I, Jakovljević V, Bradić JV. Formulation and Evaluation of *Helichrysum italicum* Essential Oil-Based Topical Formulations for Wound Healing in Diabetic Rats. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021. 14(8):813.

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: *Helichrysum italicum*, *wound healing*, *essential oil*, *semi-solid preparations*, *anti-inflammatory activity* нису пронађене студије истог дизајна и методолошког приступа. Извештај о плагијаризму показао је минималан степен преклапања и то само као последица навођења библиографских подата о коришћеној литератури или општих података у методологији који се подударају са методологијом коришћеном у сличним истраживањима. Осим тога, у целини су поштована сва

¹Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

академска правила која се односе на цитирање резултата истраживања других аутора. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Маријане Анђић под називом „Развој топикалних формулација на бази етарског уља смиља (*Helichrysum italicum*) и испитивање њиховог потенцијала у третману рана и инфламације“ представља резултат оригиналног научног рада.

1.9. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Узимајући у обзир учесталост појаве алергија, иритација и других компликација на кожи које настају услед употребе синтетски активних супстанци, примена биљних препарата представља могуће одређење у потрази за новим, мање токсичним агенсима, који остварују значајну активност у терапији различитих обољења. У складу са тим, развој нових формулација на бази етарског уља смиља представља потенцијално решење захваљујући његовом различитом спектру активности, попут антиинфламацијске, антиоксидационе и антимикробне. Избор етарског уља смиља је првенствено заснован на његовој вишевековној традиционалној примени при чему је број студија које потврђују његову терапијску ефикасност лимитиран. Резултати ове докторске дисертације могу да буду од практичне важности у развоју нових ефикаснијих препарата који ће имати бољи безбедносни профил и терапијски профил од доступних препарата који се већ примењују у клиничкој пракси у терапији локалних инфламацијских болести као и зарастању рана.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Завршена докторска дисертација кандидата Маријане Анђић под називом „Развој топикалних формулација на бази етарског уља смиља (*Helichrysum italicum*) и испитивање њиховог потенцијала у третману рана и инфламације“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације. Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану ове докторске дисертације у складу са студијским програмом Докторских академских студија, општим актом Факултета медицинских наука и општим актом Универзитета у Крагујевцу.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „**Развој топикалних формулација на бази етарског уља смиља (*Helichrysum italicum*) и испитивање њиховог потенцијала у третману рана и инфламације**“, кандидата **Маријане Анђић**, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

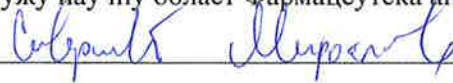
Чланови комисије:

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



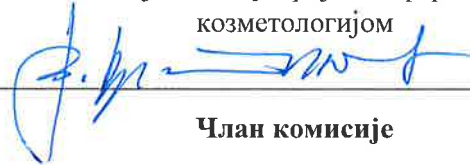
Председник комисије

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



Члан комисије

Проф. др Вељко Крстоношић, редовни професор
Медицинског факултета Универзитета у Новом
Саду за ужу научну област Фармацеутска
технологија са индустријском фармацијом и
козметологијом



Члан комисије