

ОБРАЗАЦ 6

|              |         |
|--------------|---------|
| 22. 05. 2025 |         |
| Српски       | 05 3504 |
| Број         | Број    |

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 16.4.2025. године (број одлуке: IV-03-230/25) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Развој дерматолошких препарата на бази етарског уља сибирског бора (*Pinus sibirica*) и испитивање њиховог потенцијала у третману рана”, кандидата **Милице Николић**, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за коју је именован ментор доц. др **Аница Петровић**, доцент за ужу научну област **Фармацеутска технологија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу**.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ  
О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Подаци о докторској дисертацији</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 1.1. Наслов докторске дисертације:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| „Развој дерматолошких препарата на бази етарског уља сибирског бора ( <i>Pinus sibirica</i> ) и испитивање њиховог потенцијала у третману рана”                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Докторска дисертација обухвата 94 стране, структурисане у седам поглавља, и садржи 171 библиографску јединицу. Резултати истраживања приказани су путем 1 слике, 14 фигура и 13 табела. Основни циљ овог истраживања био је формулисање топикалних препарата на бази етарског уља сибирског бора и испитивање њиховог ефекта на процес зарастања рана и инфламације.                                                                                                                                       |
| 1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Докторска дисертација је усмерена на развој топикалних формулација на бази етарског уља сибирског бора, са циљем да се испита њихова антиинфламацијска активност и способност унапређења процеса зарастања рана у поређењу са постојећим терапијским средствима. Истраживање је обухватило детаљну анализу хемијског састава и антиоксидационе активности етарског уља, као и испитивање физичко-хемијске стабилности добијених полуврстних формулација и процену њихове безбедности за топикалну примену. |

#### 1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

У складу са постављеним хипотезама, студија је показала да етарско уље сибирског бора карактерише висока заступљеност терпена у свом хемијском саставу. Анализом антиоксидационе активности утврђено је да етарско уље сибирског бора поседује изражен антиоксидациони потенцијал. Испитивањем безбедности топикалних формулација у облику масти и гела, базиране на етарском уљу сибирског бора утврђено је да су испитиване формулације у потпуности безбедне примену на кожи. Испитивањем физичко-хемијске стабилности масти и гела на бази етарског уља сибирског бора утврђено је да препарати задржавају своје карактеристике током периода складиштења од шест месеци.

Антиинфламацијски потенцијал топикалних препарата који садрже етарско уље сибирског бора је испитивана. Резултати указују на значајан значајан антиинфламацијски ефекат топикалних препарата на бази етарског уља сибирског бора у односу на остале примењиване препарате. Примена топикалних препарата на бази етарског уља сибирског бора убрзава процес зарастања рана и реепителизације, делимично путем редукције оксидативног стреса у односу на контролне групе што је у складу са постављеном хипотезом.

#### 1.5.Анализа примењених метода истраживања:

Методолошки приступ примењен у оквиру ове докторске дисертације је систематичан и у потпуности усклађен са дефинисаним циљевима и постављеним хипотезама истраживања. Истраживање је усмерено на испитивање ефеката етарског уља сибирског бора (*Pinus sibirica*) и његове примене у топикалним формулацијама. Први део истраживања је обухватио хемијску карактеризацију етарског уља, која је спроведена применом стандардизоване технике гасне хроматографије са масеном спектрометријом (GC/MS), чиме је омогућено прецизно одређивање профила активних компонената. Антиоксидативни потенцијал етарског уља је процењен коришћењем *in vitro* метода, укључујући испитивање способности неутралисања слободних радикала (DPPH, OH), инхибиције липидне пероксидације и мерење редукционог потенцијала FRAP методом. Додатно, извршена је карактеризација физичких и хемијских својстава развијених получврстих дермалних формулација са инкорпорираним етарским уљем сибирског бора, укључујући процену физичког изгледа, хомогености, способности прања, мерење pH вредности и електричне проводљивости. Други део истраживања је базиран на *in vivo* испитивањима акутне дермалне иритације, антиинфламацијске активности и ефикасности топикалних формулација у зарастању рана који је обављен на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. При експерименталном раду су поштовани принципи етичности и одредбе прописаних акта: Европском директивом о заштити животиња коришћених у експерименталне и друге научне сврхе (EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes 86/609/EEC), Европском директивом о добробити лабораторијских животиња (2010/63/EU). Студија је одобрена од стране Етичког одбора за заштиту добробити огулних животиња Факултета медицинских наука (бр. 01/12408). Истраживање је обухватило 138 *Wistar albino* пацова мушког пола, старости 8 недеља, телесне тежине 200-250 грама. За испитивање акутне дермалне иритације коришћено је 18 здравих *Wistar albino* пацова, док су се у оквиру испитивања антиинфламацијског деловања топикалних препарата на моделу карагенаном индукованог едема шапе код 60 здравих *Wistar albino* пацова. Део истраживања који се односи на зарастање рана типа ексцизије је урађен на *Wistar albino* пацовима (n=60) којима је изазван дијабетес мелитус тип 1 интраперитонеалном применом стрептозотцина (50 mg/kg). Праћење зарастања ране спроведено је макроскопском анализом, мерењем садржаја хидроксипролина у ткиву, проценом параметара оксидативног стреса и хистопатолошким анализама. Резултати су анализирани уз помоћ статистичког програма SPSS верзија 21.

#### 1.6.Анализа испуњености циља истраживања:

Основни циљ спроведеног истраживања је било испитивање ефикасности формулисаних дермалних препарата са инкорпорираним етарским уљем сибирског бора (масти и гела) у заостању рана типа ексцизије. Поред примарног циља, дефинисани су и додатни циљеви: 1. Хемијска карактеризација етарског уља сибирског бора; 2. Испитивање антиоксидационе активности етарског уља сибирског бора; 3. Формулација дермалних препарата (маст и гел) са инкорпорираним етарским уљем сибирског бора; 4. Испитивање стабилности формулисаних препарата на бази етарског уља сибирског бора; 5. Испитивање безбедности формулисаних дермалних препарата на бази етарског уља сибирског бора; 6. Испитивање антиинфламацијског ефекта формулисаних дермалних препарата са инкорпорираним етарским уљем сибирског бора. Детаљном анализом докторске дисертације може се закључити да су испуњени сви циљеви истраживања.

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број<sup>1</sup>, категорија):

- Хемијском анализом етарског уља сибирског бора методом гасне хроматографије са масеном спектрометријом идентификован је велики број биоактивних једињења, при чему су као најзаступљенији монотерпени издвојени  $\alpha$ -пинен,  $\beta$ -пинен и  $\delta$ -карен.
- *In vitro* испитивањима потврђено је да етарско уље сибирског бора поседује изражен антиоксидациони потенцијал, што је доказано способношћу да неутралише различите типове слободних радикала и инхибира липидну пероксидацију.
- Током шестомесечног периода испитивања, топикалне формулације у виду масти и гела са инкорпорираним 0,5% етарским уљем сибирског бора показале су добру физичку и хемијску стабилност.
- Безбедност за топикалну примену потврђена је резултатима теста акутне дермалне иритације, при чему маст и гел нису изазвали знаке иритације на претходно депилираној кожи животиња. Ови налази указују на потенцијал развијених препарата за даљу примену у дерматолошкој терапији.
- Антиинфламацијска активност препарата испитивана је моделом карагенаном индикованог едема шапе код пацова, где су топикалне формулације значајно смањиле едем и нивое маркера оксидативног стреса, што указује на њихову ефикасност у супресији инфламацијског одговора.
- Ефикасност у заостању рана испитивана је на моделу ексцизије, при чему су маст и гел са етарским уљем сибирског бора убрзали процес реепителизације и стимулисали регенерацију ткива. Побољшано заостање било је праћено повећаним садржајем хидроксипролина и редукцијом оксидативних оштећења у ткиву ране.
- Остварени терапеутски ефекти могу се приписати антиоксидационим и антиинфламацијским својствима етарског уља сибирског бора, као и биолошкој активности његових најзаступљенијих активних компонената.
- Сумирајући добијене резултате, може се закључити да топикалне формулације на бази етарског уља сибирског бора представљају обећавајуће кандидате за унапређење процеса заостања рана, посебно код пацијената са дијабетесом, уз препоруку за даља клиничка испитивања у циљу потврде њихове ефикасности и безбедности у хуманој популацији.

Радови:

- **Nikolic M**, Andjic M, Bradic J, Kocovic A, Tomovic M, Samanovic AM, Jakovljevic V, Veselinovic M, Capo I, Krstonosic V, Kladar N, Petrovic A. Topical Application of Siberian

<sup>1</sup> Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Pine Essential Oil Formulations Enhance Diabetic Wound Healing. *Pharmaceutics*. 2023; 9;15(10):2437. doi: 10.3390/pharmaceutics15102437. **M21**

- **Nikolic M**, Jakovljevic V, Bradic, J Tomovic M, Petrovic B, Petrovic A. Korean and Siberian Pine: review of chemical composition and pharmacological profile. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2022; 79 (6): 785-797. doi: 10.32383/appdr/161040. **M23**

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, извршеном детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, уз примену одговарајућих кључних речи: *Pinus sibirica*, *essential oil*, *wound healing*, *inflammation*, *oxidative stress* нису пронађене студије са истим дизајном и методолошким приступом као у овој докторској дисертацији.

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација, на Универзитету у Крагујевцу извршена је провера на плагијаризам докторске дисертације кандидата Милице Николић. Потврђено је да је дисертација оригинална и да проистиче из личног научног рада. Извештај о провери плагијаризма је показао 5% преклапања. Подударање текста није последица цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, односи се на примену исте или сличне методологије. У целини су поштована сва академска правила која се односе на цитирање резултата других аутора.

Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Милице Николић, под насловом „Развој дерматолошких препарата на бази етарског уља сибирског бора (*Pinus sibirica*) и испитивање њиховог потенцијала у третману рана“, представља резултат оригиналног и самосталног научног рада.

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

Проблем хроничних и компликованих рана представља значајно оптерећење за здравствени систем, при чему постојећи терапијски протоколи често имају ограничену ефикасност и могу довести до бројних нежељених ефеката. Растућа потреба за развојем безбеднијих и ефикаснијих алтернативних терапија усмерила је пажњу истраживача на природне супстанце са потенцијалним антиоксидативним, антиинфламаторним и регенеративним својствима. У том контексту, ова докторска дисертација пружа важан допринос кроз систематично испитивање етарског уља сибирског бора (*Pinus sibirica*) као активне супстанце за развој топикалних дерматолошких препарата. Истраживањем су обухваћени кључни аспекти као што су хемијска карактеризација уља, процена антиоксидационог потенцијала, развој стабилних фармацеутских формулација, као и испитивање безбедности и ефикасности препарата на моделу инфламације и зрастања рана типа ексцизије.

Добијени резултати указују да етарско уље сибирског бора може представљати перспективну основу за унапређење лечења хроничних и дијабетесних рана, доприносећи смањењу инфламације, оксидативног стреса и убрзању регенеративних процеса. Интегрисан истраживачки приступ примењен у оквиру ове дисертације пружа важне научне доказе о потенцијалној примени природних препарата у третману рана. На тај начин, ова докторска дисертација доприноси ширењу постојећих знања у области биомедицинских наука и отвара могућности за даља клиничка истраживања у циљу развоја ефикасних, безбедних и природних терапијских опција за лечење рана код пацијената оболелих од дијабетеса.

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

На основу анализе достављене документације Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације под називом „Развој дерматолошких препарата на бази етарског уља сибирског бора (*Pinus sibirica*) и испитивање њиховог потенцијала у третману рана“, кандидата Милице Николић, у складу са студијским програмом Докторских академских студија, општим актима Факултета медицинских наука и Универзитета у Крагујевцу.

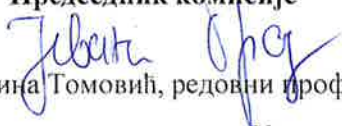
## 2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Развој дерматолошких препарата на бази етарског уља сибирског бора (*Pinus sibirica*) и испитивање њиховог потенцијала у третману рана“, кандидата Милице Николић, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

### Чланови комисије:

др Јована Брадић, ванредни професор  
Факултета медицинских наука Универзитета у  
Крагујевцу  
за ужу научну област Фармацеутска технологија

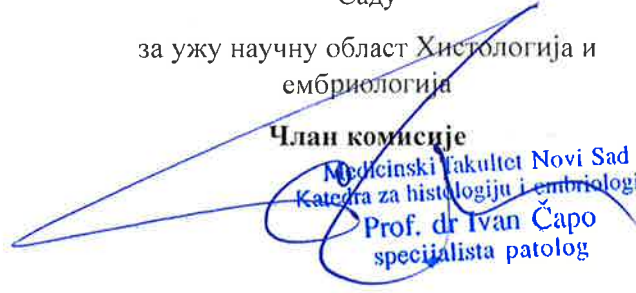
### Председник комисије

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

### Члан комисије

  
др Иван Чапо, ванредни професор  
Медицинског факултета Универзитета у Новом  
Саду  
за ужу научну област Хистологија и  
ембриологија

### Члан комисије

  
Medicinski Fakultet Novi Sad  
Katedra za histologiju i embriologiju  
Prof. dr Ivan Čapo  
specijalista patolog