

## ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

### ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног  
родитеља и име Стојиљковић (Славиша) Драгана  
Датум и место рођења 23. 02. 1983. год. Ниш, Република Србија

#### Основне студије

Универзитет Универзитет у Нишу  
Факултет Медицински факултет  
Студијски програм Фармација  
Звање дипломирани фармацеут  
Година уписа 2002. год.  
Година завршетка 2008. год.  
Просечна оцена 9.55 (девет/педесетпет)

#### Магистер студије, магистарске студије

Универзитет /  
Факултет /  
Студијски програм /  
Звање /  
Година уписа /  
Година завршетка /  
Просечна оцена /  
Научна област /  
Наслов завршног рада /

#### Докторске студије

Универзитет Универзитет у Нишу  
Факултет Медицински факултет  
Студијски програм ДАС Фармација - Токсикологија  
Година уписа 2009. год.  
Остварен број ЕСПБ бодова 180 ЕСПБ  
Просечна оцена 9.93 (девет/деведесеттри)

#### НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске  
дисертације

*In vitro* и *in vivo* карактеризација емулзија са екстрактима плода дивље јабуке  
(*Malus sylvestris* (L.) Mill., Rosaceae) стабилованих конвенционалним и  
биодиградабилним мешаним емулгаторима

Име и презиме ментора,  
звање

др Ивана Арсић, ванредни професор

Број и датум добијања  
сагласности за тему  
докторске дисертације

06-ФТ-11/09, 04.03.2016. год.

#### ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна 213  
Број поглавља 5  
Број слика (шема, графикона) 40  
Број табела 18  
Број прилога 3

**ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА  
који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације**

Р. бр.

Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице

Категорија

**Стојиљковић Д, Арсић И, Тадић В.** Extracts of Wild apple fruit (*Malus sylvestris* (L.) Mill., Rosaceae) as a source of antioxidant substances for use in production of nutraceuticals and cosmeceuticals. *Ind. Crop Prod.* 2016; 80: 165-176.

*Кратак опис садржине (до 100 речи)*

У раду су приказани резултати испитивања плода дивље јабуке као потенцијалног извора биоактивних полифенолних једињења. Доказано је да у зависности од примењеног средства за екстракцију и методе екстракције можемо да израдиммо екстракте са различитим садржајем фенола, флавоноида, танина, односно, антоцијана. Садржај ових антиоксидативних материја условио је антиоксидативну активност екстраката која је утврђена применом различитих метода. Најбољу антиоксидативну активност показали су етанолноводени и водени екстракти израђени ултразвучном екстракцијом, тако да они носе највећи потенцијал за формулацију производа у прехранбеној, фармацеутској и (дермо)козметичкој производњи.

M21

**Стојиљковић Д., Тадић В., Станковић М., Наумовић С. и Арсић И.** Standardized extract of wild apple fruit in alkyl-polyglucoside-based cosmetic cream - estimation of stability, safety, antioxidant activity and efficiency. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2018. DOI: 10.1111/ics.12462 (*In Press*).

*Кратак опис садржине (до 100 речи)*

Циљ ове студије је био *in vitro* и *in vivo* карактеризација козметичког крема са 6% стандардизованог воденог екстракта плода дивље јабуке, који је садржао 3.5% алфахидрокси киселине и полифенолна једињења и који је стабилизован биодеградабилним алкилполиглюкозидним емулгаторима. Формулисани крем је показао добар садржај алфахидрокси киселина, добру стабилност, прихватљив ниво *in vitro* антиоксидативне активности, одсуство иритације коже након nanoшења под оклузијом и повољне ефекте на хуману кожу након апликације (ефекте влажења и посветљивања коже), чиме је показано да је погодан за потенцијалну примену као козметичког крема за превенцију оштећења коже узроковану оксидативним стресом, за хидратацију суве коже и за посветљивање хиперпигментација коже.

M23

**Стојиљковић Д., Арсић И. и Тадић В.** Oil extracts of wild apple fruit as active substances in UV protection preparations. *Radiat. Applic. J.* 2016; 1(3): 187-192.

*Кратак опис садржине (до 100 речи)*

Циљ рада је био процена антиоксидативног потенцијала уљаних екстраката плода дивље јабуке добијених применом хладно цеђеног маслиновог уља и сунцокретовог уља као екстрагенаса и мацерације и дигестије као екстракционе методе. Уљани екстракти су показали добар садржај антиоксидативних полифенолних једињења и задовољавајућу антиоксидативну активност. Емулзија са уљаним екстрактом добијеним применом сунцокретовог уља и дигестије, и стабиљована биодеградабилним емулгатором је показала најбољу антиоксидативну активност. Уљани екстракти плода дивље јабуке се могу користити као активне супстанце у (дермо)козметичким УВ заштитним производима за превенцију хроничних болести узрокованих деловањем ултравиолетног зрачења.

M33

**НАПОМЕНА:** уколико је кандидат објавио више од 3 рада, додати нове редове у овај део документа

**ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.

ДА НЕ

Кандидат дипломирани фармацеут Драгана С. Стојиљковић положила је све испите предвиђене планом и програмом Докторских академских студија Фармација-Токсикологија, на Медицинском факултету, Универзитета у Нишу, Република Србија. Објавила је два рада у научним часописима категорије M21-

M23, један рад у часопису категорије M33, три рада у научним часописима категорије M51-M52. Сви радови су ауторски радови и припадају научној области докторске дисертације. Такође, на научним скуповима кандидат је саопштио један рад штампан у целини и имао 17 саопштења штампаних у зборницима извода. Одлуком бр. 06-ФТ-11/09 од 04.03.2016. год. добијена је сагласност за тему докторске дисертације, а одлуком бр. ННВ 06-ФТ-11/09-10-3087-3 од 02.04.2018. год. прихваћена је комплетна докторска дисертација и именована је Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације. Кандидат дипл. фарм. Драгана С. Стојиљковић испуњава све услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Нишу и Статутом Медицинског факултета.

## ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

Предмет истраживања докторске дисертације дипломираног фармацеута Драгане Стојиљковић, јесте формулација емулзија стабилованих конвенционалним и биодеградабилним мешаним емулгаторима, као носача за екстракте плода дивље јабуке *Malus sylvestris fructus* (L.) Mill., Rosaceae и испитивање њихове структуре, стабилности, безбедности и ефикасности у циљу развоја производа са антиоксидативним и хидратантним деловањем на кожу. Извршена је екстракција активних супстанци плода дивље јабуке коришћењем различитих метода (мацерација, дигестија, перколација, Soxhlet и ултразвучна екстракција) и екстрагенаса (70% етанол, 45% пропиленгликол, 80% пропиленгликол, пречишћена вода, хладно цеђено маслиново и сунцокретово уље). Екстракти су окарактерисани органолептичком анализом, испитивањем физичко-хемијских карактеристика (рН вредност, индекс рефракције, релативна густина) и одређивањем садржаја компонената са антиоксидативним деловањем - полифеноли (ПФ) (феноли, флавоноиди, танини и антоцијани), као и идентификацијом и стандардизацијом садржаја полифенола и воћних киселина (ВК); испитана је и антиоксидативна активност (АА) ЕПДЈ, као и ефикасност и безбедност примене на фибробластним ћелијама L929 ћелијске линије. Екстракти задовољавајуће стабилности са највећим садржајем ПФ и ВК, као и најбољим антиоксидативним потенцијалом и повољним ефектима на вијабилност ћелија испитиване ћелијске културе, инкорпорирани су у емулзионе подлоге стабиловане конвенционалним и биодеградабилним мешаним емулгаторима. Извршена је *in vitro* карактеризација емулзија са одабраним ЕПДЈ: органолептичка и физичко-хемијска анализа (рН вредност, електрична проводљивост), испитивање присуства течних кристала, испитана њихова физичка стабилност; идентификација и стандардизација садржаја ПФ једињења и ВК и испитивање антиоксидативног потенцијала. *In vivo* карактеризација емулзија је обухватила примену биофизичких метода за: испитивање иритационог потенцијала након примене емулзија са ЕПДЈ под оклузијом (као дела испитивања безбедности примене); испитивање ефикасности хидратације, трансепидермалног губитка воде, рН вредности, еритем и меланин индекса коже пре и након апликације емулзија (краткотрајна и дуготрајна студија); као и *in vivo* испитивање способности емулзија за посветљивањем вештачки изазваних хиперпигментација коже. Формулисане емулзије са 6% стандардизованог ЕПДЈ, стабиловане конвенционалним и/или биодеградабилним мешаним емулгаторима су показале задовољавајућу стабилност, задовољавајући садржај биоактивних супстанци, прихватљив ниво АА, нису доводиле до иритације коже, уз повољне ефекте примене на кожи (хидратација и посветљивање коже). Најповољније карактеристике су показале емулзије стабиловане биодеградабилним мешаним емулгаторима са ЕПДЈ добијеним ултразвучном екстракцијом као екстракционом методом и водом, односно, 70% етанолом као екстрагенсом. Све наведене карактеристике класификују испитиване формулације погодним за потенцијалну примену као (дермо)козметичких производа у превенцији и/или третману оштећења и промена насталих деловањем оксидативног стреса, за хидратацију суве коже и за посветљивање хиперпигментација коже.

## ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације (до 200 речи)

Сви постављени циљеви су реализовани кроз рад на докторској дисертацији. Показано је да у зависности од примењеног средства за екстракцију и методе екстракције се могу израдити екстракти плода дивље јабуке (ЕПДЈ) са различитим садржајем полифенолних једињења, односно, воћних киселина. Различит садржај ових супстанци условио је различите физичко-хемијске особине као и стабилност, безбедност, ефикасност и различит антиоксидативни потенцијал екстраката. Утврђени су услови за екстракцију и одабрано средство за екстракцију чијом применом се добијају екстракти са високим садржајем

биоактивних једињења. Након инкорпорирања одабраних стандардизованих ЕПДЈ у емулзије стабилизоване конвенционалним и биодеграбилним мешаним емулгаторима и након извршене *in vitro* и *in vivo* карактеризације формулисаних емулзија, показано је да формулисане емулзије са 6% стандардизованог ЕПДЈ, поседују задовољавајућу стабилност, задовољавајући садржај биоактивних супстанци и антиоксидативни потенцијал, не доводе до иритације коже и показују повољан влажећи ефекат на кожи и ефекат посветљивања коже (након виšekратне апликације) па се могу користити за хидратацију суве коже, у превенцији и/или третману оштећења и промена коже насталих деловањем оксидативног стреса као и за посветљивање хиперпигментација коже. У том смислу, најповољније ефекте су показале емулзије стабилизоване биодеграбилним емулгаторима са воденим и 70% етанолним ЕПДЈ, односно, 45% пропиленгликолним ЕПДЈ.

Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације (до 200 речи)

У складу са све већим интересовањем научне јавности за проучавањем природних извора (пре свега биљних) активних супстанци, као замена синтетским, које би се могле користити у формулацији (дермо)козметичких производа, у оквиру ове дисертације испитана је могућност коришћења плода дивље јабуке као извора природних активних супстанци које ефикасно бране кожу од оксидативног стреса и доводе до добре хидратисаности коже и посветљивања хиперпигментационих поља. Кроз низ екстракција плода дивље јабуке, испитивањем садржаја биоактивних полифенолних једињења и воћних киселина, утврђивањем њихове стабилности, безбедности примене као и антиоксидативног потенцијала утврђен је позитиван потенцијал за њихово коришћење као (дермо)козметичких активних материја. Инкорпорирањем 6% стандардизованог ЕПДЈ у емулзије стабилизоване применом конвенционалних и нових (биодеграбилних) емулгатора, испитивањем стабилности, безбедности и ефикасности примене ових емулзија, научно је потврђена исправност традиционалне примене ове биљне сировине. Резултати добијени у оквиру докторске дисертације представљају научни допринос проучавању природних ресурса Србије (плод дивље јабуке) и испитивању могућности њиховог коришћења у производњи савремених, безбедних и ефикасних (дермо)козметичких производа дефинисаног и стандардизованог квалитета (који се могу користити за хидратацију суве коже, у превенцији и/или третману оштећења и промена на кожи насталих деловањем оксидативног стреса као и за посветљивање хиперпигментација коже).

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Кандидат је самостално спровео експериментални део докторске дисертације и самостално обрадио добијене резултате и израдио докторску дисертацију. Савладао је све методе коришћене у испитивању и изради докторске дисертације. Самостално је израдио екстракте плода дивље јабуке (ЕПДЈ), извршио *in vitro* карактеризацију испитиваних екстраката примењеним методама. Затим је самостално израдио емулзије са одабраним ЕПДЈ (стабилизоване конвенционалним и биодеграбилним мешаним емулгаторима) и спровео *in vitro* карактеризацију формулисаних емулзија. Савладао је и технике извођења биофизичких метода у оквиру *in vivo* испитивања иритационог потенцијала (као дела испитивања безбедности примене емулзија) и ефикасности примене емулзија у смислу способности влажења коже и способности посветљивања хиперпигментација коже. Кандидат је самостално обрадио резултате (применио адекватних статистичких метода) и написао докторску дисертацију.


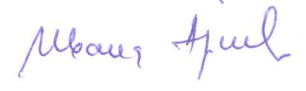
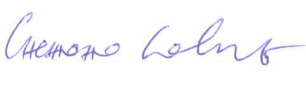

### ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

Екстракти плода дивље јабуке (ЕПДЈ) израђени применом различитих екстрагенаса и метода екстракције, окарактерисани *in vitro* (органолептичка и физичко-хемијска анализа, испитивање садржаја полифенолних једињења и воћних киселина, антиоксидативног потенцијала и ефикасности и безбедности примене на културама ћелија), инкорпорирани у емулзије стабилизоване конвенционалним и биодеграбилним емулгаторима дају емулзије које су задовољавајућих органолептичких и физичко-хемијских карактеристика, стабилне, дефинисаног садржаја полифенолних једињења и воћних киселина, задовољавајуће антиоксидативне активности, безбедне за примену на кожи и ефикасне у погледу влажења и посветљивања коже, па се могу користити у производњи савремених, безбедних (дермо)козметичких производа дефинисаног, стандардизованог квалитета и дефинисане ефикасности (могу се користити у превенцији и/или третману оштећења и промена коже насталих деловањем оксидативног стреса, за хидратацију суве коже и за посветљивање хиперпигментација коже).

## КОМИСИЈА

Број одлуке ННВ о именовану Комисије 06-ФТ-11/09-10-3087-3

Датум именовања Комисије 02.04.2018. год.

Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	Др Стево Најман, редовни професор	председник	
	Медицина (Научна област)	Медицински факултет, Универзитет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
2.	Др Ивана Арсић, ванредни професор	ментор, члан	
	Фармација (Научна област)	Медицински факултет, Универзитет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
3.	Др Снежана Савић, редовни професор	члан	
	Фармација (Научна област)	Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду (Установа у којој је запослен)	
4.	Др Вања Тадић, научни саветник	почасни члан	
	Фармација (Научна област)	Институт за проучавање лековитог биља „Др Јосиф Панчић“, Београд (Установа у којој је запослен)	

Датум и место:

2018. год. у Нишу