

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовao комисију:		
12.4.2022, Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1.	др Биљана Божин	редовни професор
	презиме и име	звање
	фармакогнозија са фитотерапијом, 8.10.2019.	ужа научна област и датум избора
	Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду	председник
	установа у којој је запослен-а	функција у комисији
2.	др Даниела Марић	ванредни професор
	презиме и име	звање
	инфективне болести, 12.11.2020.	ужа научна област и датум избора
	Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду	члан
	установа у којој је запослен-а	функција у комисији
3.	др Љиљана Гојковић Букарица	редовни професор
	презиме и име	звање
	фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија, 21.1.2009.	ужа научна област и датум избора
	Медицински факултет, Универзитет у Београду	члан
	установа у којој је запослен-а	функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме:		
Маја (Душко) Хитл (рођ. Бекут)		
2. Датум рођења, општина, држава:		
23.5.1989, Нови Сад, Република Србија		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски назив:		
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, интегрисане академске студије фармације, магистар фармације		

4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија:

2013. године, докторске академске студије клиничке медицине

### **III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Потенцијал екстракта матичњака (*Melissa officinalis* L., Lamiaceae) као помоћне терапије у лечењу инффицираних вирусом хумане имунодефицијенције

### **IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Навести кратак садржај са знаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикона и сл.

Докторска дисертација је написана на 148 страна. Подељена је у 9 целина: Увод у истраживање, Општи део, Циљеви и хипотезе, Материјал, пацијенти и методе, Резултати, Дискусија, Закључци, Литература и Прилози. На почетку дисертације дате су Кључне документацијске информације, на српском и енглеском језику, а на крају је дат План третмана података. Дисертација садржи 15 слика и 55 табела. У литератури је цитирано 195 библиографских јединица. Поглавље Прилози садржи 8 прилога.

### **V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

**Наслов рада** је јасно формулисан, разумљив и верно осликава садржај докторске дисертације.

Поглавља **Увод у истраживање** и **Општи део** дају увод и приказ тренутно доступних литературних навода о испитиваној проблематици. У овом поглављу, дат је кратак преглед о вирусу хумане имунодефицијенције (енг. *human immunodeficiency virus* – HIV) уз осврт на савремену терапију и проблематику исте, а посебно су истакнуте чињенице везане за метаболички синдром код особа инффицираних HIV-ом. Дат је детаљан преглед матичњака - описана је његова традиционална примена, али и резултати студија које су испитивале биолошко и фармаколошко деловање од значаја за терапију метаболичког синдрома (антиоксидативно, хепатопротективно и позитивно деловање у метаболизму угљених хидрата и липида). Део који описује хемијски састав и активне компоненте матичњака дао је преглед секундарних биомолекула присутних у овој биљци, са посебним освртом на розмаринску киселину и њену фармакокинетику. Увод је написан систематично и даје савремени увид у испитивану проблематику.

**Циљеви и хипотезе** су јасно дефинисани, логични и засновани на добро аргументованим основама.

Поглавље **Материјал, пацијенти и методе** даје детаљан опис свих наведених целина примењених у раду. На почетку је описан коришћени биљни материјал, уз методе прелиминарне и детаљније хемијске анализе. Описане су и *in vitro* методе испитивања антихипергликемичног деловања матичњака, као и поступак *in vitro* ферментације. Дат је детаљан поступак селекције пацијената (уз дате критеријуме за укључивање, не укључивање и искључивање), али и само клиничко испитивање. Детаљно су описане методе којима су извршена одређивања концентрације розмаринске киселине у крви пацијената, концентрације одабраних антиретровирусних лекова терапије пацијената, броја копија HIV рибонуклеинске киселине (РНК), као и хематолошки, имунолошки, биохемијски и антрополошки параметри који су праћени. Кратком упитником пацијенти су анкетирани о субјективним утисцима о примени матичњака. Све описане методе обезбеђују репродукцију поступака за извођење испитивања и доношење валидних закључака. Статистичке методе које су примењене у раду омогућавају адекватно поређење добијених резултата. Све методе су примерене, савремене и погодне за проверу постављених хипотеза.

У поглављу **Резултати** је на систематичан начин, логичким следом који прати претходно поглавље, дат преглед добијених резултата. Представљање је извршено помоћу слика и табела, уз кратка текстуална тумачења добијених резултата. Добијени резултати су у складу са постављеним

циљевима.

**Дискусија** прати логички след излагања, спрам претходна два поглавља. Излагање је прегледно, уверљиво, написано на разумљив начин. У дискусији су јасно изнети резултати претходних студија и упоређени са резултатима добијеним у дисертацији, те се на овај начин добија потпуни увид значаја изведеног истраживања спрам постојећих информација. Поред дискусије, сугерисани су и потенцијални будући правци истраживања фитотерапије код инфицираних HIV-ом. Уопштено посматрано, дискусија указује на разумевање обрађене тематике, уз критичку евалуацију.

Поглавље **Закључци** доноси преглед закључака који су логички изведени из добијених резултата и дискусије. Закључци су наведени таксативно и прегледно, одговарају постављеним циљевима дисертације.

У **Литератури** су наведене коришћене библиографске јединице, које су цитиране на адекватан начин. Референце су актуелне у оквиру дате тематике и адекватно одабране у циљу сагледавања целокупне тематике дисертације.

Поглавље **Прилози** даје 8 прилога, од којих прва три логички припадају методама (упутство пацијентима и анкета о утисцима употребе матичњака), док преостали прилози припадају резултатима (хроматограмски прикази резултата анализа спроведених високо ефикасном течном хроматографијом). Прилози су илустративни подаци који употпуњују одговарајуће целине, а приказани су на јасан и разумљив начин.

## **VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ:**

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у складу са *Правилма докторских студија Универзитета у Новом Саду* који је повезан са садржајем докторске дисертације. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду уредника часописа о томе.

*Рад у међународном часопису изузетних вредности- M21a*

**Bekut M**, Brkić S, Kladar N, Dragović G, Gavarić N, Božin B. Potential of selected Lamiaceae plants in anti(retro)viral therapy. *Pharmacol Res.* 2018;133:301-314.

*Рад у врхунском међународном часопису- M21*

**Hitl M**, Kladar N, Gavarić N, Božin B. Rosmarinic acid - human pharmacokinetics and health benefits. *Planta Med.* 2020;87(4):273-282.

*Саопштење са међународног скупа штампано у изводу- M34*

**Hitl M**, Brkić S, Dragović G, Kladar N, Jeremić K, Salaj N, Gavarić N, Božin B. Stability of rosmarinic acid in human gastrointestinal tract. In: Book of Abstracts of 8th International Virtual Conference on Radiation in Various Fields of Research; 2020 Aug; Niš, Serbia. Niš, RAD Centre; 2020. p.87.

Gavarić N, Kladar N, Jeremić K, **Bekut M**, Srđenić B, Samojlik I, Božin B. Potential of *Melissa officinalis* postdistillation waste extracts- pharmacodynamic studies. In: Book of abstracts of 7th BB Balkan Botanical Congress; 2018 Sep 10-14; Novi Sad, Serbia. Novi Sad: Faculty of Sciences, University of Novi Sad, Botanical Society „Andreas Wolny“; 2018. p.129.

*Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу - M64*

**Hitl M**, Brkić S, Dragović G, Kladar N, Gavarić N, Božin B. Human pharmacokinetics of rosmarinic acid. Proceeding of 8th Conference of Serbian Biochemical Society “Coordination in Biochemistry and Life”; 2018 Nov 16; Novi Sad, Serbia. Beograd: Faculty of Chemistry, Serbian Biochemical Society; 2018. pp. 131-2.

## VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

Резултати прелиминарне и детаљне анализе показали су да је дијететски суплемент на бази екстракта листа матичњака добар извор фенолних једињења, а од детектованих једињења, процентуално најзаступљенија је розмаринска киселина.

*In vitro* тестови антихипергликемијске активности показују снажну анти- $\alpha$ -глукозидазну активност, односно умерену анти- $\alpha$ -амилазну активност.

Резултати *in vitro* ферментације пробиотским сојевима микроорганизама сугеришу да розмаринска киселина подлеже метаболизму, уз настанак бројних метаболита.

Анализом крви пацијената са HIV инфекцијом показано је да розмаринска киселина представља маркер употребе матичњака у плазми. Након 12 недеља употребе, у плазми се наведено једињење налази у форми метаболита - глукуронида и сулфата.

Анализа концентрација одабраних антиретровирусних лекова - ефавиренза, дарунавира и ралтегравира - показала је да истовремена употреба матичњака не доводи до значајних промена у концентрацији наведених испитаних лекова.

Праћењем виремије показано је да применом матичњака не долази до репликације вируса у крви.

Тестирањем хематолошких (број еритроцита, леукоцита и тромбоцита, као и концентрација хемоглобина) и имунолошких параметара (број CD4+ Т- лимфоцита), нису забележене разлике након 12 недеља употребе матичњака, чиме се прелиминарно сугерише безбедност.

Праћењем параметара метаболизма угљених хидрата нису показане разлике након 12 недеља употребе матичњака. Одређивањем параметара метаболизма липида показано је да не постоје разлике између поредбених група (испитиване и контролне) везаних за његову примену. У оквиру праћења функције јетре забележено је повећање јетрених ензима аспарат аминотрансферазе и аланин аминотрансферазе само у испитиваној групи пацијената који су узимали ефавиренз у комбинацији са матичњаком, односно алкалне фосфатазе код оних који су узимали ралтегравир без суплементације. У оба случаја повећање наведених ензима је било у оквиру физиолошких вредности.

Праћењем нивоа параметара оксидативног стреса показано је да примена матичњака редукује нивое продуката липидне пероксидације код пацијената на терапији ефавирензом и дарунавиром, а код пацијената на терапији првим леком додатно повећава и активност глутатион-S-трансферазе.

У оквиру праћених антропометријских параметара, забележено је повећање телесне масе и индекса телесне масе код пацијената на терапији ефавирензом.

Субјективна процена пацијената окарактерисала је употребу матичњака неутрално или позитивно, а пацијенти су показали интерес за додатном ко-терапијом овом биљком.

Изложени резултати ове студије указују да је примена матичњака током 12 недеља, у дози од 600 mg дневно, безбедна и ефикасна код пацијената инфицираних вирусом хумане имунодефицијенције који у својој терапији примају ефавиренз, дарунавир и/или ралтегравир.

**VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:**

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Резултати дисертације су представљени јасно, прегледно и систематично. Табеле и графикони омогућавају увид у све добијене резултате. Резултати су протумачени на адекватан начин, анализирани у контексту доступних научних сазнања у оквиру теме, док њихова интерпретација доприноси разјашњењу до сада добијених резултата, чинећи логичну целину.

**IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?

Дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Дисертација садржи све битне елементе оригиналног научног рада, неопходне за разумевање проблематике обрађене у самом раду.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Према својој свеобухватности, добијеним резултатима и изнетим закључцима, дисертација представља оригиналан допринос науци у сагледавању проблематике метаболичког синдрома код HIV-ом инфицираних особа и потенцијала фитотерапије у овом погледу. Према доступној научној литератури, ово је прво истраживање којим се испитује примена матичњака код HIV-ом инфицираних особа са већ присутним метаболичким синдромом. У складу са хипотезом истраживања, показано је да је примена матичњака безбедна, али и да може бити корисна у смислу смањења оксидативног оштећења, које је присутно код наведених пацијената.

4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?

Недостаци дисертације нису уочени.

<b>X ПРЕДЛОГ:</b>
На основу наведеног, комисија предлаже:
а) <b>да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана;</b>
б) да се докторска дисертација врати кандидату на дораду (да се допуни односно измени);
в) да се докторска дисертација одбије.

Место и датум: Нови Сад, 10.6.2022.

1. др Биљана Божин, редовни  
професор

\_\_\_\_\_, председник

2. др Даниела Марић, ванредни  
професор

\_\_\_\_\_, члан

3. др Љиљана Гојковић Букарица,  
редовни професор

\_\_\_\_\_, члан

**НАПОМЕНА:** Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај и да исти потпише.