

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 14.04.2021. године, одлуком бр. IV-03-279/26 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Испитивање антимикробних, антиинфламацијских, антиоксидационих и кардиопротективних ефеката екстракта сремуса, *Allium ursinum L*” кандидата Милоша Кривокапића, у следећем саставу:

1. **Доц. др Јована Брадић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска технологија*, председник;
2. **Доц. др Јована Јерemiћ**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска биотехнологија*, члан;
3. **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;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Милоша Кривокапића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата Милоша Кривокапића под називом „Испитивање антимикробних, антиинфламацијских, антиоксидационих и кардиопротективних ефеката екстракта сремуша, *Allium ursinum* L”, урађена под менторством проф. др Марине Томовић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска технологија, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем антимикробних, антиинфламацијских, антиоксидационих и кардиопротективних ефеката екстракта сремуша.

Сремуш (*Allium ursinum*) представља вишегодишњу зељасту биљку из породице *Alliaceae* која се вековима користи како у исхрани тако и у медицинске сврхе. Хемијска испитивања сремуша открила су присуство сумпорних и фенолних једињења који су најзаслужнији у постизању фармаколошких ефеката. Претходно спроведене студије указују на бенефите сремуша у третману бактеријских и гљивичних инфекција, као и на његов потенцијал да ублажи инфламацију. Такође, литературни подаци истичу значај ове биљне врсте у превенцији и очувању кардиоваскуларног здравља, путем испољавања хипотензивног, антиагрегационог, хиполипидемијског ефекта. Међутим, утицај растварача на антимикробни ефекат сремуша и његова улога у инфламацији није у потпуности проучена. Додатно, улога ове биљне врсте у маневру прекондиционирања срца није расветљена. Стога, циљ ове студије био је да испита и упореди антимикробно и антиоксидационо деловање воденог, метанолног и хлороформског екстракта сремуша. Додатно, циљ студије био је и да сагледа улогу метанолног екстракта у развоју карагенином изазване локалне инфламације. Такође, посебна актуелност базирала се на испитивању утицаја метанолног екстракта сремуша на исхемијско-реперфузиону (И-Р) повреду пацова код здравих и хипертензивних пацова, с посебним освртом на улогу оксидационог стреса.

Резултати овог истраживања указују на то да су сва три екстракта испољила генерално слабо антибактеријско и антигљивично деловање чији је степен зависио од врсте микроорганизма и екстракта, при чему је најизраженији антимикробни ефекат показао хлороформски екстракт. Све испитиване дозе екстракта сремуша успеле су у

одређеној мери да ублаже инфламациони процес подстакнут карагенином, међутим најбољи ефекти постигнути су након примене дозе од 200 mg/kg. Четворонедељна конзумација метанолног екстракта сремуша значајно је помогла опоравку срчане функције, нарочито контрактилне и релаксационе моћи и ублажила структурне промене изазване исхемијом и код нормотензивних и хипертензивних пацова. Један од потенцијалних механизма заслужних за бенефите екстракта сремуша представља управо редукција оксидационог оштећења.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*Allium ursinum*“, „inflammation“, „myocardial ischemia reperfusion injury“ и „oxidative stress“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Милоша Кривокапића под називом „ Испитивање антимикуробних, антиинфламацијских, антиоксидационих и кардиопротективних ефеката екстракта сремуша, *Allium ursinum L*“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Милош Кривокапић рођен је 22.09.1991. године, у Подгорици, Црна Гора. Завршио је гимназију „Слободан Шкеровић“ у Подгорици. Фармацеутски факултет Универзитета у Београду уписао је 2010. године, а 25.09.2015. године одбранио мастер рад на тему „Процена адхеренце код пацијената са хипертензијом“ на катедри Клиничка фармација. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу уписао је 2015. године, смер Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином и положио усмени докторски испит и стекао услов за пријаву докторске дисертације. Ради као сарадник у настави Медицинског факултета Универзитета Црне Горе. Одлично познаје рад на рачунару као и енглески језик.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова објављених у часописима индексираним на SCI листи, 2 публикације (у 1 први аутор) и 1 публикације у националном часопису.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Krivokapic MZ**, Jakovljevic VLj, Sovrljic MM, Bradic JV, Petkovic AM, Radojevic ID, Brankovic SR, Comic LJR, Andjic MM, Kocovic AG, Tomovic MT. Biological activities of different extracts from *Allium ursinum* leaves. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug reseacrh.* 2020; 77(1):121-129 **M23**
2. Smigic J, Sabo T, Vranic A, Zivkovic V, Srejovic I, Turnic TN, Milosavljevic I, Poljarevic J, **Krivokapic M**, Bolevich S, Jakovljevic VL. Chronic effects of platinum(IV) complex and its diamine ligand on rat heart function: comparison with cisplatin. *Mol Cell Biochem.* 2019; 458(1-2):89-98. **M23**
3. **Krivokapic M**, Bradic J, Petkovic A, Tomovic M. Phytochemical and pharmacological properties *Allium Ursinum*. *Ser J Exp Clin Res.* 2018; doi: 10.2478/sjecr-2018-0003. **M51**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Наслов докторске дисертације и спроведеног истраживања се поклапају. Докторска дисертација Милоша Кривокапића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 108 страна и има 34 табеле, 22 графика и 8 слика. Поглавље Литература садржи 169 цитирање библиографске јединице из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о

хемијском саставу екстраката сремуша као и досадашње информације из научних студија које су испитивале антимикубно, антиинфламацијско и кардиопротективно деловање.

Циљеви истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду испитивао антимикубне, антиоксидационе, антиинфламацијске и кардиопротективне ефекте екстраката листа сремуша.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударују се са одобреним приликом пријаве тезе. Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу (број одлуке: 01-3620). Све експерименталне процедуре су урађене у складу са етичким принципима европске регулативе број 2010/63 за заштиту лабораторијских животиња.

Истраживање је обухватило 130 пацова мушког пола *Wistar albino* соја (10 пацова по групи), старости 8 недеља и просечне телесне масе 200 грама. За испитивање антиинфламацијског ефекта укључено је 50 пацова подељених у пет група у зависности од третмана: пацови на третману 0,9% NaCl, пацови на третману индометацином и пацови третирани екстрактом сремуша у три дозе-50, 100 и 200 mg/kg. У део експеримента који се бави кардиопротективним деловањем сремуша укључено је 80 пацова подељених у 8 група: здрави и спонтано хипертензивни пацови (SHR) који су конзумирали екстракт сремуша у дози од 125 mg/kg, 250 mg/kg и 500 mg/kg per os током 28 дана.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 34), графиконима (укупно 22) и сликама (укупно 8). Приказ резултата је прегледан и разумљив. Показано је да екстракт сремуша испољава слабо антимикубно деловање, ублажава локалну инфламацију и значајно штити миокард од И-Р оштећења.

Закључује се да примена сва три екстракта сремуша може инхибирати раст појединих бактерија и гљива, уз највећу активност хлороформског екстракта. Додатно, метанолни екстракт сремуша у све три дозе успео је да инхибира скок едема шапе изазван карагенином. Четворонедељни третман метанолним екстрактом сремуша у све три дозе значајно је унапредио функционални опоравак срца и умањио штетан утицај исхемије на структуру срчаног ткива. Такође, екстракт је испољио снажно антиоксидационо деловање, манифестовано како унапређењем системског редокс статуса, тако и умањењем оксидационог стреса у срчаном ткиву.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су анализирани и објашњени резултати добијеног истраживања и упоређивани са доступним литературним подацима из исте области.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Милоша Кривокапића под називом „ Испитивање антимикуробних, антиинфламацијских, антиоксидационих и кардиопротективних ефеката екстракта сремуша, *Allium ursinum L*“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Испитивани екстракти сремуша испољили су генерално слабо антибактеријско и антигљивично деловање. Хлороформски екстракт издвојио се као најпотентнији што може бити од значаја у санирању бактеријских и гљивичних инфекција.

Примена метанолног екстракта сремуша довела је до редукције инфламације изазване карагенином, при чему су уочени ефекти били дозно-зависни са највећим степеном инхибиције након примене 200 mg/kg.

Четворонедељни третман метанолним екстрактом у све три дозе значајно је унапредио функцију срца и ублажио дисфункцију након исхемије и реперфузије код здравих и хипертензивних пацова.

Смањење маркера оксидационог стреса након конзумације сремуша указује на корисне ефекте ове биљне врсте у побољшању срчане и системске редокс хомеостазе.

Уочени бенефити на функционалне параметре срчаног рада су у корелацији са структурним променама на срцу што додатно потврђује кардиопротективни потенцијал сремуша.

У хипертензивним условима протективни ефекти сремуша огледају се и у ублажавању патолошки измењене морфологије бубрега и јетре.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и битан допринос у сагледавању улоге сремуша као антимикуробног агенса као и његовог капацитета да модулира инфламациони одговор и ублажи локалну инфламацију. Наведени ефекти указују на

потенцијалну примену екстракта сремуша у топикалним препаратима намењеним кожным променама који би деловали локално антимикубно и антиинфламаторно. Додатно, овим истраживањем потврђено је да екстракт сремуша значајно ублажава промене на срцу које су изазване исхемијом и реперфузијом чиме се још једном истиче као потентни агенс у кардиопротекцији. Антиоксидациони ефекти сремуша откривени су у условима нормотензије и хипертензије, што може бити од нарочитог значаја код свих стања повезаних са повећањем оксидационог стреса.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи.

1. **Krivokapic MZ**, Jakovljevic VLj, Sovrljic MM, Bradic JV, Petkovic AM, Radojevic ID, Brankovic SR, Comic LJR, Andjic MM, Kocovic AG, Tomovic MT. Biological activities of different extracts from *Allium ursinum* leaves. *Acta Poloniae Pharmaceutica- Drug research*. 2020; 77(1):121-129 **M23**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Милоша Кривокапића под називом „Испитивање антимикуробних, антиинфламацијских, антиоксидационих и кардиопротективних ефеката екстракта сремуша, *Allium ursinum L*” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Милоша Кривокапића, урађена под менторством проф. др Марине Томовић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, представља оригинални научни допринос у испитивању антимикуробних, антиинфламацијских, антиоксидационих и кардиопротективних ефеката екстракта сремуша.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Испитивање антимикуробних, антиинфламацијских, антиоксидационих и кардиопротективних ефеката екстракта сремуша, *Allium ursinum L*”, кандидата Милоша Кривокапића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Доц. др Јована Брадић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска технологија*, председник



Доц. др Јована Јеремић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Фармацеутска биотехнологија*, члан



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

 *Bolevic S.B.*

У Крагујевцу, 20.04.2021. године