

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-13382/3-3 од 23.12.2015. год, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **дипл. фарм. Јовице Томовића** под називом: **“Испитивање антиоксидативне и антитуморске активности екстраката три одабране врсте лишајева *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata*”**

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Драган Миловановић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија.
2. **Проф. др Ратомир Јелић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија.
3. **Проф. др Перица Васиљевић**, члан, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Експериментална биологија и биотехнологија.
4. **Проф. др Иванка Зелен**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија.
5. **Доц. др Марија Миловановић**, члан, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат дипл. фарм. Јовица Томовић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета Медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Дипл. Фарм. Јовица Томовић је рођен 20.01.1987. године у Пећи. Интегрисане академске студије фармације на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу уписао је 2005/2006. године, а дипломирао 22.03.2010. године са просечном оценом 8,43. Докторске академске студије је уписао школске 2011/12. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу – изборно подручје: Клиничка и експериментална фармакологија, на којима је положио све планом и програмом предвиђене испите, као и усмени докторски испит. Похађао је више акредитованих курсева континуиране едукације из области медицине и фармације. Завршио је приправнички стаж и положио

стручни испит за здравствене раднике са ВСС- Министарство здравља Републике. Рад у ЗУ Апотека „Нана+“ као одговорни фармацеут. Био је запослен у Средњој медицинској школи са домом ученика „Сестре Нинковић“ као професор на предметима Медицинска биохемија и Фармацеутска хемија. Од 22.05.2014 године је запослен као сарадник у настави за ужу научну област Фармацеутска анализа Факултета медицинских наука у Крагујевцу. Учествује у извођењу наставе на интегрисаним академским студијама фармације. Активно се бави научноистраживачким радом везаним за изучавање хемијског састава и биолошких активности различитих биљака и лишажева.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Испитивање антиоксидативне и антитуморске активности екстраката три одабране врсте лишажева *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata*“

Предмет: Предмет овог истраживања је испитивање хемијског састава, антиоксидативне и антитуморске активности ацетонских и метанолских екстраката лишажева *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata*.

Хипотезе:

- Ацетонски и метанолски екстракти лишажева *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata* имају различит садржај фенола.
- Испитивани екстракти различитих врста лишажева *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata* садрже различите најзаступљеније секундарне метаболите.
- Испитивани екстракти различитих врста лишажева *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata* испољавају значајан ниво антиоксидативне активности.
- Испитивани екстракти лишажева *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata* испољавају значајан ниво антитуморске активности.
- Због испољене антиоксидативне и антитуморске активности, екстракти испитиваних лишажева *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata* могу наћи своју потенцијалну примену у фармацији.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио један рад у целини у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

1. **Tomović J, Rančić A, Vasiljević P, Mašković P, Živanović S, Manojlović N, Sovrlić M.** Antioxidant activity of lichen *Cetraria Aculeata*. *Praxis Medica* 2015; 44(1): 107-113. **(M52)=1.5 бод**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Род *Cladonia* је жбунаст (фруктиозни) лишаж који обухвата више од 400 врста распрострањених широм света. Талус изграђује лихенизована гљива (*Ascomycotina: Lecanorales: Cladoniinae*). Овај род одликује диморфни талус који је изграђен од хоризонталног примарног талуса (сквамозе) и вертикалног секундарног талуса

(подеције). Род *Cladonia* садржи широк спектар секундарних метаболита од којих су најзаступљенији β-орцинол, депсиди и депсидони, међу којима доминирају атранорин, барбатинска, скваматична, тамнолична, секикаична, фумарпротоцетрарична и псоромична киселина. Ове групе једињења испољавају бројна фармаколошка и физиолошка дејства: антиоксидантна, антимикробна и антитуморска.

Pleurosticta је род лишајева који припада фамилији *Parmeliaceae*. Род *Pleurosticta* је распрострањен широм света, а одликује га талус који је листаст (фолинозан) и розетаст. Од секундарних метаболита у врстама лишаја који припадају роду *Pleurosticta* утврђено је да садржи атранорин и норстихнинску киселину.

Physcia је род лихенизоване гљиве која припада фамилији *Physciaceae* (*Lecanoromycetes: Teloschistales: Physciaceae*) и обухвата преко 70 врста лишајева које карактерише розетаст или неправилан дубоко урезан талус. Утврђено је да род *Physcia* садржи секундарне метаболите: атранорин и зеорин.

Морфолошке карактеристике талуса родова лишајева *Cladonia*, *Pleurosticta* и *Physcia* су веома варијабилне због чега је веома тешка идентификација. Због тога је веома значајно проучавање хемотаксономије, а истовремено са идентификацијом хемијских конституената проучити и њихову потенцијалну фармацетску примену. Досадашњим фитохемијским студијама истражених *Cladonia*, *Pleurosticta* и *Physcia* врста је потврђено присуство активних састојака који по својој структури припадају кумаринима, флавоноидима, бифлавоноидима и депсидима. Ове групе једињења испољавају бројна фармаколошка и физиолошка дејства.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Посебан значај овог истраживања лежи у томе да, до сада, постоји веома мало података о хемијском саставу и биолошкој активности лишајева *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata*. Овим истраживањем ће се употпунити сазнања о нашим недовољно истраженим природним ресурсима лишајева. Утврдиће се, да ли екстракти ових лишајева имају биопотенцијал и да ли могу послужити као извор нових, биолошки и фармаколошки активних једињења. На основу резултата ће се такође утврдити да ли постоји потенцијална употреба ових лишајева. Овим истраживањем расте могућност да се идентификују нови секундарни метаболити који ће имати ширу примену у медицини, фармацеутској, прехранбеној и козметичкој индустрији, као и у развоју нових фитопрепарата.

Општи циљ овог истраживања је испитивање хемијског састава и биолошке активности ацетонских и метанолских екстраката лишајева *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata* и утврђивање постојања специфичности и разлика у хемијском саставу и активностима екстраката ове три врсте.

Циљеви:

1. Одредити садржај укупних фенолних једињења у екстрактима лишајева *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata*
2. Урадити прелиминарну фитохемијску анализу испитиваних екстраката.
3. Извршити *HPLC* (*High Performance Liquid Chromatography*) анализу и одредити квалитативни састав добијених екстраката и идентификовати најзаступљеније конституенте.

4. Испитати да ли екстракти испољавају антиоксидативне активности и испитати разлике у антиоксидативном дејству између различитих екстраката лишајева *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata*.
5. Испитати да ли екстракти испољавају антитуморску активност и утврдити разлике у антитуморском деловању између екстраката лишајева *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata*.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Биљни организми који су се вековима употребљавали у традиционалној терапији, прихваћени су и у медицини и представљају важне лековите сировине у савременој медицини. Велики број једињења је изолован из биљних организама, структура им је хемијски детерминисана, а фармаколошко деловање потврђено. Изолована једињења су имала исту, или много јачу активност од екстраката који су коришћени, што је отворило пут у коришћењу чистих једињења за третман различитих болести. Улажу се велика средства у синтезу нових лекова, али и у изоловање молекула из природних ресурса и њихов развој у лекове.

Лишајеви имају врло важну улогу како у исхрани људи и животиња, тако и у фармацеутској индустрији и традиционалној медицини. Састојци лишајева су примарни и секундарни метаболити за које је доказано да имају широк спектар биолошке активности. Досадашња истраживања су показала да екстракти и метаболити појединих врста лишајева (*Parmelia caperata*, *Parmelia saxatilis*, *Parmelia sulcata*, *Umbilicaria cylindrica*, *Evernia prunastri*, *Pseudoevernia furfuraceae*, *Hypogymnia physodes*, *Toninia candida* и *Usnea barbata*) испољавају различита антимикробна, антиоксидативна и антитуморска својства.

Предмет истраживања ове докторске дисертације ће бити врсте лишајева *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata*. Претраживањем литературе дошло се до врло оскудних података о хемијском саставу и биолошким активностима ових врста лишајева.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Експериментална студија са 3 врсте лишаја: *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata*. Хемијским и инструменталним методама ће се одређивати квалитативни и квантитативни хемијски састав екстраката три врсте лишаја *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata* као и њихова антиоксидативна и антитуморска активност.

Популација која се истражује

Врсте лишајева које ће се испитивати су: *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata*. Лишајеви ће се сакупљати на подручју планине Копаник (Србија).

Узорковање

Одабране врсте лишајева ће се прикупљати по лепом и сунчаном дану. Након прикупљања, узорци ће бити очишћени (делови других биљака, песка, камења),

детерминисање ће обавити стручно лице а узорци ће потом бити заведени под одређеним бројем. Сушење узорака ће се обавити на промајном месту, у танком слоју, како би се узорци сачували до почетка експерименталног дела, односно екстракције.

Експериментални део

Припрема екстраката

На ваздуху осушени материјал одабраних врста лишјајева ће бити уситњен до грубог прашка помоћу млина. Након тога, урадиће се мацерација и екстракција ацетоном и метанолом тако припремљеног материјала (коришћењем апаратуре по *Soxhlet*-у). Након филтрирања, вршиће се упаравање растварача под сниженим притиском помоћу ротационог вакуум упаривача. Добијени суви екстракти ће се користити за даља испитивања и биће чувани у тамним бочицама.

Одређивање укупног фенолног садржаја

Укупни фенолни садржај у испитиваним екстрактима биће одређен спектрофотометријски, употребом *Folin-Ciocalteu* реагенса. Метода се заснива на редукцији *Folin-Ciocalteu* реагенса до плаво обојеног јона под дејством феноксидног анјона који настаје дисоцијацијом полифенолних једињења присутних у испитиваним узорцима. Укупни фенолни садржај ће бити изражен кроз mg еквивалената галне киселине по g сувог екстракта (mg GA/g \pm SD).

HPLC (High Performance Liquid Chromatography) анализа екстраката

Високофикасна течно хроматографска анализа са коришћењем UV детектора биће примењена за анализу секундарних метаболита у испитиваним екстрактима. Анализе ће се вршити на апарату *Agilent 1200 Series* са C18 колоном (C18; 25 cm 4.6 mm, 10 μ m) и UV спектрофотометријским детектором. За анализу ће се користити суви екстракти који ће, пре извођења анализе, бити растворени у мобилној фази и профилирани кроз филтере. Као мобилна фаза биће коришћен систем растварача метанол-вода-фосфорна киселина (90:10:0,1, v/v/v). Детекција раздвојених пикова извршиће се применом детектора са серијом диода (*Duode Array Detector, DAD*) на 280, 330 и 350 nm, а апсорпциони спектри компонената ће се снимити у опсегу од 200 до 400 nm. Идентификација компоненти екстраката биће извршена компарацијом са стандардима на основу ретенционих времена и UV спектра.

Антиоксидативно деловање екстраката

Антиоксидативна активност испитиваних екстраката биће одређена коришћењем више метода.

Одређивање укупног антиоксидативног капацитета

Укупан антиоксидативни капацитет екстраката биће одређен спектрофотометријски фосфомолибденском методом. Метода се заснива на редукцији молибден-фосфата (VI) до зеленог молибден-фосфата (V). Као стандард биће коришћена аскорбинска киселина, а метанол без узорка ће бити коришћен као слепа проба. Укупан антиоксидативни капацитет биће изражен кроз милиграме аскорбинске киселине по граму сувог екстракта.

Одређивање неутрализације DPPH[•] радикала

Одређивање способности неутрализације DPPH[•] (1,1-дифенил-2-пикрилхидразил) радикала ће се анализирати применом спектрофотометријске методе која је заснована на праћењу промене боје љубичасто обојеног раствора стабилног DPPH[•] радикала у редуковану, жуто обојену форму. Појава жуте боје објашњава се способношћу појединих компонената екстракта да делују као донори водоника или електрона, при чему DPPH[•] прелази у редуковани неутрални DPPH-H облик. За сваки узорак и сваку концентрацију анализа ће се вршити три пута. IC₅₀ вредност (mg/ml), дефинисана као концентрација екстракта потребна да смањи концентрацију DPPH[•] радикала за 50% биће добијена из једначине линеарне регресије. Као референтни стандарди ће се користити аскорбинска киселина, гална киселина и бутилхидрокситолуен.

Одређивање инхибиције липидне пероксидације

Метода инхибиције липидне пероксидације се заснива на гвожђе катализованој реакцији разлагања хидропероксида, при којој се феро јон оксидује до фери јона, чија се концентрација може одредити мерењем апсорбанце на 500 nm. Као референтни стандарди ће се користити аскорбинска киселина, гална киселина, бутилхидрокситолуен и α -токоферол. За сваки узорак и за сваку концентрацију поступак ће се поновити три пута. Степен инхибиције липидне пероксидације испитиваних екстракта биће изражен преко IC₅₀ вредности.

Fe²⁺ хелатациона активност

Одређивање хелатационе активности се заснива на способности антиоксиданта да врши инхибицију стварања комплекса Fe²⁺-ферозин при чему долази до снижавања апсорбанце. Као мера активности израчунава се IC₅₀ вредност и представља масену концентрацију узорка која одговара хелатационој активности од 50%, а добија се из једначине линеарне регресије. За сваки узорак и за сваку концентрацију поступак ће се поновити три пута и резултати ће бити приказани као средње вредности \pm стандардна девијација три мерења.

Одређивање способности неутралисања OH[•] радикала

Да би се одредила способност екстракта за неутралисање генерисаних OH[•] радикала примениће се метода коју је описао *Hinneburg* са одређеним модификацијама. Генерисани OH[•] радикали у присуству 2-деоксирибозе и кисеоника граде малонилдиалдехид, који се затим одређује помоћу тиобарбитурне киселине (ТБА). Овај тест је заснован на спектрофотометријском одређивању ружичасто обојеног комплекса који настаје након реакције малонилдиалдехида са два молекула ТБА. Спектрофотометријско мерење ће се вршити на 532 nm. Вредности процента инхибиције биће израчунате из апсорбанце контроле и апсорбанце узорака, при чему контрола садржи све реагенсе реакције сем узорка или стандардне супстанце. Из једначине линеарне регресије биће израчунате IC₅₀ вредности као средње вредности три мерења.

Одређивање антитуморске активности

За одређивање потенцијала антитуморске активности испитиваних екстраката на малигним ћелијским линијама користиће се МТТ и проточно цитометријски тестови.

Ћелијске линије

У циљу испитивања антитуморске активности екстраката лишајева користиће се хумане ћелијске линије малигног меланома Fem-x и ћелије карцинома дебелог црева LS174 (*American Type Culture Collection, Manassas, VA, USA*).

Одређивање ћелијског преживљавања (МТТ тест)

МТТ тест представља често коришћен стандардни *in vitro* тест за испитивање вијабилности и пролиферације ћелија. Базира се на редукцији тетразолијумових соли. МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил тетразолијум бромид) је жута тетразолијумска со која се у живим, биохемијски активним ћелијама редукује до формазана, нерастворног кристала љубичасте боје. Количина раствореног формазана директно је пропорционална броју живих ћелија. Цитоксични ефекат екстракта се изражава као IC₅₀. IC₅₀ концентрација се дефинише као концентрација супстанце која за 50% инхибира ћелијско преживљавање у односу на не-третирану контролу. Она се одређује са криве преживљавања. Као позитивна контрола се користи *cis*-диаминдихлорплатина (*cis*-DDP) која се раствара у RPMI-1640 медијуму до финалних концентрација. Експерименти се раде у трипликату.

Проточна цитометрија

За утврђивање ефекта екстраката на ћелијски циклус користиће се проточна цитометрија. Циљне ћелије за анализу проточном цитометријом боје се пропидијум јодидом. Пропидијум јодид интеркалира у завојницу ДНК па се на основу количине везане боје, која је пропорционална количини ДНК, ћелије разврставају по фазама ћелијског циклуса. Дистрибуција ћелија по фазама ћелијског циклуса се читава на хистограму. За анализу количине ДНК и дистрибуцију фаза ћелијског циклуса користиће се проточни цитометар (*Becton Dickinson FAC-Scan flow cytometer, Becton Dickinson, San Jose, CA, USA*). Проточно цитометријска анализа ће бити рађена коришћењем CellQyestR софтвера, за минимум 10 000 догађаја по узорку.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Обзиром да до данас испитане врсте лишајева рода *Cladonia*, *Pleurosticta* и *Physcia* као и метаболити изоловани из њих, показују биолошке активности, од великог је значаја испитивање хемијског састава и дејства осталих, мање испитаних, врста ових родова. Резултати досадашњих истраживања су показали да екстракти неких врста рода *Cladonia* и *Physcia* испољавају значајну антиоксидативну и антитуморску активност, па слична очекивања постоје и у овом истраживању. Анализом хемијског састава екстраката лишајева *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata* утврдиће се укупан садржај фенола, а хроматографијом на танком слоју и *HPLC* анализом се очекује доказивање присуства секундарних метаболита из група фенола, депсида, депсидона, дибензофурана итд. Очекује се да екстракти лишајева испоље специфичну антиоксидативну и антитуморску активности, при чему се претпоставља да

ће између екстраката различитих врста постојати значајна разлика у дејству. Резултати хемијске анализе и испољених биолошких активности указаће на потенцијалну повезаности присутних секундарних метаболита са испољеним активностима испитиваних екстраката. Спектрофотометријским одређивањем ће се утврдити у којој количини су у испитиваним лишајевима присутни укупни феноли, за које се зна да испољавају значајне антитуморске и антиоксидантне активности, а HPLC анализа ће омогућити идентификацију најзаступљенијих метаболита.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Биолошка активност лишајева и њихових екстраката је у последње време постала предмет великог интересовања зато што у природи постоји велики број неиспитаних врста. *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata* су врсте лишајева које се могу наћи на подручју Србије и које су до данас недовољно испитане. Досадашња истраживања врста из рода *Cladonia* и *Physcia* су потврдила специфична дејства и активности. Овом студијом ће се идентификовати секундарни метаболити лишајева *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata* и одредити антиоксидативна и антитуморска својства ацетонских и метанолских екстраката ових лишајева. Екстракти лишајева *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata* ће се добити поступцима мацерације и екстракције по Soxhlet-у. Укупни феноли ће се одредити употребом Folin-Ciocalteu реагенса. Прелиминарна хроматографска испитивања секундарних метаболита присутних у екстрактима ће се одредити танкослојном хроматографијом, док ће се детаљна испитивања најзаступљенијих метаболита, одредити HPLC методом. Мерење антиоксидативног потенцијала екстраката вршиће се одређивањем укупног антиоксидативног капацитета, способности неутрализације DPPH[•] радикала, инхибиције липидне пероксидације, као и способности неутралисања OH[•] радикала. Антитуморска активност екстраката испитиваних лишајева ће се одредити према хуманим ћелијским линијама малигног меланома Fem-x и на ћелијама карцинома дебелог црева LS174 користећи МТТ и проточно цитометријске тестове.

2.10. Име ментора

Комисија предлаже за ментора ове докторске дисертације **проф. др Недељка Манојловића**, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска анализа.

2.11. Научна област дисертације

Медицина, Клиничка и експериментална фармакологија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Драган Миловановић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија.
2. **Проф. др Ратомир Јелић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија.

3. **Проф. др Перица Васиљевић**, члан, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Експериментална биологија и биотехнологија.
4. **Проф. др Иванка Зелен**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија.
5. **Доц. др Марија Миловановић**, члан, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове дипл. фарм. Јовице Томовића, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, а методологија прецизна и јасна.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска дисертација бити од научног и практичног значаја, јер ће се добијеним резултатима дати значајан допринос у утврђивању хемијског састава, антиоксидативне и антитуморске активности три недовољно истражене врсте лишјајева са подручја Србије.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата дипл. фарм. Јовице Томовића под називом „Испитивање антиоксидативне и антитуморске активности екстраката три одабране врсте лишјајева *Cladonia subulata*, *Pleurosticta acetabulum* и *Physcia semipinnata*“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Драган Миловановић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија;

2. **Проф. др Ратомир Јелић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија;

3. **Проф. др Перица Васиљевић**, члан, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Експериментална биологија и биотехнологија;

4. **Проф. др Иванка Зелен**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Биохемија;

5. **Доц. др Марија Миловановић**, члан, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија.

У Крагујевцу, 09.02.2016. године