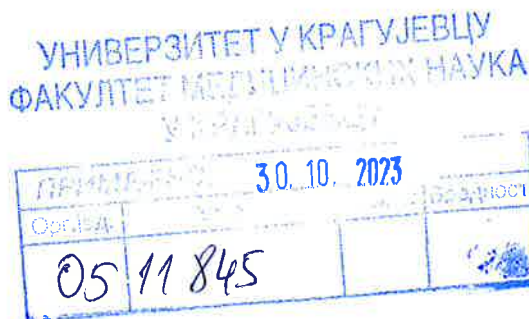


**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 14.06.2023. године, одлуком број IV-03-423/30 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Ефекти формулација на бази *Galium Verum L.* у терапији афтозног стоматитиса код пацова“ кандидата Миона Вулетић, у следећем саставу:

1. Доц. др Раша Младеновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Дечја и превентивна стоматологија, председник;
2. Доц. др Аница Петровић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска технологија, члан.
3. Проф. др Иван Чапо, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Миона Вулетић и подноси Наставно-научном већу следећи

2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Мионе Вулетић под називом „ Ефекти формулација на бази *Galium Verum L.* у терапији афтозног стоматитиса код пацова “, урађена је под менторством доц. др Јоване Брадић, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска технологија.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложила релевантне информације које се односе на етимологију, карактеристике, распрострањеност биљне врсте *Galium Verum*, фитохемију, традиционалну употребу и фармакотерапијска својства *Galium Verum*. Такође, кандидат је објаснила и етиологију и епидемиологију афтозног стоматитиса, клиничку слику и дијагнозу овог обољења, као и фитотерапијски приступ у лечењу афтозног стоматитиса.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Циљ ове студије био је да се испита утицај примене

формулација на бази екстракта *Galium Verum* на карактеристике афтозног стоматитиса код пацова.

Материјал и методе рада су прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. У циљу идентификације биоактивних једињења, спроведена је фитохемијска анализа етанолног екстракта *Galium Verum*, а затим је описан поступак добијања примењених формулација, гела и раствора, на бази екстракта добијеног из надземног дела биљке *Galium Verum*. Други део истраживања спроведен је на 80 Wistar Albino пацова подељених у 4 групе у зависности од средства које је коришћено у третману афтозног стоматитиса. Афтозни стоматитис је индукован коришћењем 99,7% сирћетне киселине на пластичном штапићу чији је врх обложен ватом, дијаметра 4 mm, у трајању од 20 секунди. Развој афтозне лезије и макроскопске карактеристике су праћене свакодневно до потпуног зарастања. Након завршеног протокола животиње су жртвоване, прикупљени су узорци крви за одређивање различитих биохемијских параметара и изолована су букална ткива животиња у циљу патохистолошких анализа, одређивања нивоа прооксидационих и антиоксидационих параметара и анализе релативне експресије гена укључених у оксидациони стрес и инфламацију.

Позитивни ефекти примене формулација на бази екстракта *Galium Verum* се огледају у значајном смањењу величине лезије током периода третмана, смањењу имунопозитивности COX-2 и повећаној продукцији колагена. Такође, третман формулацијама на бази екстракта *Galium Verum* је значајно утицао на редокс статус у букалном ткиву животиња, као и на смањење експресије проинфламационих и повећање антиинфламационих параметара. Значајан утицај *G.verum* оралне улцерације у моделу афтозног стоматитиса може се приписати активности најзаступљенијих биоактивних једињења у овом екстракту као што су рутин, р-кумаринска киселина, кверцетин, кверцитрин и гална, кафеинска и хлорогена киселина. Овакви резултати истичу ивањско цвеће као потенцијално терапијско средство за контролу улцерација на оралној слузокожи.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, коментарисањем у односу на резултате претходно објављених истраживања.

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

Лечење афтозног стоматитиса се заснива на уклањању симптома и скраћивању периода зарастања. Узбор третмана зависи од тежине обољења, учесталости, величине и броја улцерација. Код пацијената са постојањем неког општег обољења, терапија је специфична и односи се на лечење примарне болести што доводи до ремисије оралних улцерација. Локална терапија афтозног стоматитиса најчешће подразумева примену оралних антисептика, антибиотских раствора, аналгетика, кортикостероида и др. Системска терапија је индикована код пацијената са честим епизодама оралних улцерација које су болне и велике. Овакав начин примене медикамената повећава ризик од могућих нежељених ефеката.

Фитотерапија у третману зарастања рана данас представља добро познату алтернативу синтетским препаратима који због честих нежељених дејстава често воде ка неуспешној регенерацији букалног ткива. Захваљујући различитим компонентама које им пружају антиоксидациона, антимикробна и антиинфламаторна својства биљне врсте коришћене у медицини значајно поспешују зарастање. Ефекат већине испитиваних биљних препарата која им омогућава третман различитих обољења се заснива на дејству биоактивних једињења као што су полифеноли и иридоиди.

Јако антиоксидационо, антиинфламаторно и антимикробно дејство ивањског цвећа, као и традиционална примена у зарастању рана су већ потврђени претходним истраживањима, док улога ивањског цвећа у третману афтозног стоматитиса није истражена. Посебна актуелност овог истраживања односи се на упоређивање ефеката течне и полуврсте формулације на бази екстракта ивањског цвећа у циљу издвајања оптималног носача на наведену биљну сировину. Обзиром да су биоактивна једињења које се налазе у његовом саставу одговорна за ефекат и фармаколошко дејство екстракта, спроведена је хемијска анализа етанолног екстракта ивањског цвећа коришћењем HPLC-DAD анализе. У највећем проценту су идентификовани рутин и р-кумаринска киселина, док су кверцетин, кверцитрин, гална, кофеинска и хлорогена киселина биле присутне у мањој количини. Предности примене формулације у виду гела огледају се мукоадхезивним карактеристикама која омогућавају продужени ефекат на месту примене и једноставности за наношење на оралне улцерације. Препарати у виду раствора су најчешће коришћени као средство за администрацију биљних или синтетских биоактивних компоненти због лаког наношења и ширења у усној дупљи.

Резултати ове дисертације су открили да је локална терапија гелом значајно допринела оралном зарастању, што је потврђено најнижим просечним временом зарастања лезије. Највећи проценат контракције улкуса код животиња које су третиране гелом и раствором на бази ивањског цвећа указује на потенцијал ових формулација да значајно убрзају опоравак букалне слузокоже. Обзиром да се ефекат зарастања углавном заснива на дејству полифенола може се рећи да степен зарастања улцера директно зависи од процентуалне заступљености одређених биоактивних компоненти које потпомажу репараторне процесе и на тај начин скраћују време до потпуног опоравка.

Хистолошки налаз букалног ткива је у корелацији са макроскопским променама и указује на редукацију инфламаторног процеса након третмана афтозних лезија екстрактом ивањског цвећа.

Иако етиологија афтозног стоматитиса није у потпуности разјашњена, прихваћено је да је процес развоја афтозне лезије посредован имунским одговором. Резултати ове дисертације сугеришу улогу ивањског цвећа у смањењу експресије проинфламационих цитокина TNF- α , IL-1 β , IL-6 и повећања релативне експресије антиинфламационог цитокина IL-10 што говори о значајном доприносу ивањског цвећа у сузбијању инфламације у афтозној лезији.

2.3. 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: *Aphthous stomatitis*, *Oral ulcerations* и *Galium verum L.* нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Миона Вулећић под називом „Ефекти формулација на бази *Galium Verum L.* у терапији афтозног стоматитиса код пацова“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А) Лични подаци

Др Миона Вулећић рођена је 23.09.1991. године у Крагујевцу, Република Србија. Основну школу „Јован Поповић“ завршила је у Крагујевцу. Прву крагујевачку гимназију завршила је у Крагујевцу. Факултет медицинских наука у Крагујевцу уписала је школске 2010/2011. године, а дана 27.06.2015. године завршила је Интегрисане академске студије стоматологије са просечном оценом 8,88 и стекла звање доктор стоматологије. Након завршених студија обавила је обавезан приправнички стаж и положила стручни испит 29.06.2016. године. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу уписала је школске 2015/2016. године, изборно подручје Истраживања у стоматологији. Специјалистичке студије из здравствене области Превентивна и дечја стоматологија уписала је 01.12.2017. године, и завршила 2022. године чиме је стекла звање специјалисте Превентивне и дечје стоматологије. У зимском семестру школске 2015/2016. године и у зимском семестру 2016/2017. године била је ангажована на студијском програму Интегрисаних академских студија стоматологије, Факултет медицинских наука у Крагујевцу, на месту факултатора за ужу научну област Болести зуба и ендодонција. Од школске 2016/2017. године запослена је као сарадник у настави, а од школске 2022/2023. као асистент за ужу научну област Превентивна и дечја стоматологија на Интегрисаним академским студијама стоматологије, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Била је учесник више домаћих и међународних научних конгреса. Резултати рада наведени под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

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

- 1) **Vuletic M**, Jakovljevic V, Zivanovic S, Papic M, Papic M, Mladenovic R, Zivkovic V, Srejsovic I, Jeremic J, Andjic M, Kocovic A, Sretenovic J, Mitrovic S, Bozin B, Kladar N, Bolevich S, Bradic J. The Evaluation of Healing Properties of Galium

- verum-Based Oral Gel in Aphthous Stomatitis in Rats. *Molecules*. 2022; 22;27(15):4680. **M22**
- 2) Papic M, Papic M, Zivanovic S, Vuletic M, Zdravkovic D, Misic A, Miletic Kovacevic M, Popovic M. The prevalence of oval-shaped root canals: A morphometric study using cone-beam computed tomography and image analysis software. *Aust Endod J*. 2022;48(1):158-169. **M23**
 - 3) Zdravkovic D, Jovanovic M, Papic M, Ristic V, Milojevic Samanovic A, Kocovic A, Sovrljic M, Vuletic M, Misic A, Mladenovic R, Milosavljevic M, Todjic J. Application of the Kvaal Method in Age Estimation of the Serbian Population Based on Dental Radiographs. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Apr 6;12(4):911. **M22**

2.5. 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. Докторска дисертација кандидата Мионе Вулетих садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Поглавље Литература садржи 227 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Миона Вулетих под називом „Ефекти формулација на бази *Galium Verum L.* у терапији афтозног стоматитиса код пацова“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

- 1) Применом HPLC-DAD анализе идентификовано је неколико биоактивних једињења међу којима су најзаступљенија рутин, р-кумаринска киселина, кверцетин, кверцитрин, гална, кафеинска и хлорогена киселина
- 2) Дневни унос хране и воде код животиња третираних формулацијама на бази екстракта ивањског цвећа је био значајно већи током првих пар дана праћења у односу на контролне животиње.
- 3) Позитивни ефекти примене ових формулација се огледају у значајном повећању процента контракције улкуса током периода третмана.
- 4) Хистолошком и имунохистохемијском анализом смо утврдили значајно смањење имунопозитивности COX-2 као и повећану продукцију колагена током третмана гелом и раствором на бази екстракта *G.verum*.
- 5) Ефекти формулација на бази екстракта *G.verum* нису утицали на ниво параметара оксидационог стреса у системској циркулацији.
- 6) Ефекти формулација на бази екстракта *G.verum* су допринели значајном смањењу нивоа прооксидационих, као и значајном повећању нивоа антиоксидационих параметара у букалном ткиву третираних животиња.
- 7) Применом qRT-PCR анализе показано је да ивањско цвеће доводи до смањења релативне експресије TNF- α , IL-1 β , IL-6 и повећања релативне

експресије IL-10 код третираних животиња у односу на одговарајуће контроле.

2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан допринос разумевању ефеката примене екстракта ивањског цвећа (*Galium Verum*) као фитотерапијског средства у терапији афтозног стоматитиса.

2.8. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категирија M22).

- 1) **Vuletic M, Jakovljevic V, Zivanovic S, Papic M, Papic M, Mladenovic R, Zivkovic V, Srejovic I, Jeremic J, Andjic M, Kocovic A, Sretenovic J, Mitrovic S, Bozin B, Kladar N, Bolevich S, Bradic J.** The Evaluation of Healing Properties of Galium verum-Based Oral Gel in Aphthous Stomatitis in Rats. *Molecules*. 2022; 22;27(15):4680. **M22**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Миона Вулетић под називом „Ефекти формулација на бази *Galium Verum L.* у терапији афтозног стоматитиса код пацова“, сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Мионе Вулетић, урађена под менторством доц. др Јоване Брадић, даје оригинални допринос разумевању ефеката примене екстракта ивањског цвећа (*Galium Verum L.*) као фитотерапијског средства у третману афтозног стоматитиса.

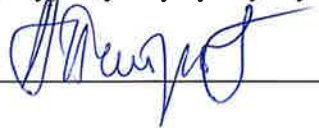
Комисија предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „ Ефекти формулација на бази *Galium Verum L.* у терапији афтозног стоматитиса код пацова “, кандидата Мионе Вулетић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Доц. др Раша Младеновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Дечја и превентивна стоматологија, председник;



Доц. др Аница Петровић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска технологија, члан;



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



У Крагујевцу, 18.10.2023. године