

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО:		26.08.2019	
Орг.јед.		Број	Бројност
05	9367-1		

## 1. Одлука већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу број IV-03-584/36 од 10.07.2019. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Александра Јушковића под називом:

**“Утицај комбинованог третмана алогеним матичним ћелијама из масног ткива и хепербаричном оксигенацијом на прогресију експерименталног гонартритиса код пацова“**

На основу одлуке Научно-наставног већа, формирана је комисија у саставу:

1. **Доц. др Марина Газдић Јанковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, председник
2. **Доц. др Иван Срејовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан
3. **Проф. др Милан Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу:

## 2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

### 2.1. Кратка биографија кандидата

Александар Јушковић је рођен 16.01.1966. године у Бијелом Пољу у Црној Гори. Завршио је основну и средњу школу у Бијелом Пољу са одличним успехом. 1985/1986 године је

уписао Медицински факултет у Београду и завршио 1993. године са просечном оценом 8,86. Започео је специјализацију из ортопедије 1997/1998. године на Медицинском факултету у Београду, а специјалистички испит положио 25.06.2002. године са одличним успехом. 1997/1998. године је уписао магистарске студије из ортопедије на Медицинском факултету у Београду и положио предвиђене испите и усмени испит, након чега му је одобрена израда магистарске тезе. Лекарски стаж је завршио у Општој болници у Бијелом Пољу. Од јануара 1995. године ради на Клиници за ортопедију и трауматологију Клиничког центра Црне Горе, прво као клинички лекар, затим као специјализант, а по завршеној специјализацији од 2002. године као ортопед. Од 2015. године је начелник Одељења за трауматологију Клинике за ортопедију и трауматологију Клиничког центра Црне Горе. 2011. године је уписао докторске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална хирургија. Положио је предвиђене испите и усмени испит. У више наврата је био на усавршавању у земљи и иностранству. Његово најуже подручје рада представља решавање комплексних прелома костију савременим методама, као и хирургија повреда и обољења кичменог стуба. Увео је у своју установу савремене технике решавања прелома: интрамедуларну фиксацију прелома дугих костију и фиксацију прелома закључаним плочама. Аутор је и коаутор више радова из области ортопедије и трауматологије коштано-зглобног система. Учествовао је у изради књиге “Развојни поремећај кука” проф. др Милоша Цимбачјевића. Учествовао је на више међународних и националних стручних конгреса и семинара. Ментор је специјализантима из области ортопедије у његовој установи. Говори енглески језик, а служи се и немачким језиком. Ожењен је и отац двоје деце.

## **2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе**

**Наслов:** Утицај комбинованог третмана алогеним матичним ћелијама из масног ткива и хипербаричном оксигенацијом на прогресију експерименталног гонартритиса код пацова

**Предмет:** Испитивање терапијске улоге комбинованог третмана алогеним матичним ћелијама из масног ткива (ADSc) и хипербаричном оксигенацијом (ХБО) на степен оштећења хрскавице зглоба у експерименталном гонартритису (ГА) код пацова.

### **Хипотезе:**

1. Комбиновани третман ADSc и ХБО има протективну улогу у раним инфламаторним фазама ГА, односно смањује прогресију остеоартритиса у експерименталном остеоартритису код пацова.
2. Концентрација мерених параметара оксидационог стреса у системској циркулацији код пацова третираних комбинованим третманом и пацова третираних само једним од третмана биће мања у односу на групу пацова без терапије.
3. Концентрација мерених цитокина у системској циркулацији код пацова третираних комбинованим третманом и пацова третираних само једним од третмана биће мања у односу на групу пацова без терапије.
4. Очекује се постојање позитивне корелације између бар неких клиничких, хистолошких и биохемијских варијабли.

### **2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације**

Кандидат, Александар Јушковић, објавио је рад у целини у часопису категорије M51 који се објављује на једном од водећих светских језика, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске дисертације.

**Aleksandar Juskovic**, Goran Pesic, Miroslav Kezunovic, Zarko Dasic, Nikola Bulatovic, Jovana Jeremic. Treatment of complex femoral fractures with the long intramedullary gamma nail. Ser J Exp Clin Res 2017; doi: 10.2478/SJECR-2018-0038. **M51**

### **2.4. Преглед стања у подручју истраживања**

Остеоартритис (ОА) је хронично запаљење зглобова које се карактерише прогресивном деструкцијом хрскавице, склерозом субхондралне кости, формирањем маргиналних остеофита и променама у саставу синовијалне течности. Клиничка презентација ОА прогредира од хроничног бола, до морбидитета и инвалидитета код старијих особа. Један од најчешће захваћених зглобова који захтева дуготрајно и комплексно лечење са често делимично успешним исходом је зглоб колена (гонартритис, ГА). Тренутно доступни

третмани за ГА укључују контролу телесне тежине, вежбе и фармаколошке приступе, који обухватају интра-артикуларну апликацију вискоеластичних додатака и аналгетике (ацетаминофен, салицилате и нестероидне антиинфламаторне лекове). Међутим, овај вид терапије само привремено ублажава симптоме, али не утиче на патогенезу болести због чега постоје медицинске потребе за проналажењем оптималнијих третмана који могу утицати на ток болести.

ADSc имају капацитет да се самообнављају и диференцирају у различите ћелије везивног ткива, укључујући хондроците. ADSc су у великом проценту заступљене у масном ткиву и једноставном и безбедном процедуром се изолују из ткива добијеног липосукцијом. Досадашње студије су показале терапијски ефекат интра-артикуларне примена ADSc у ОА. Апликација ADSc у зглоб колена у раној фази експерименталног ГА инхибира аутофагију хондроцита и у великој мери редукује артритис. Иако су добијени обећавајући резултати, још увек постоје бројна ограничења овог терапијског приступа. Усавршавање протокола за изолацију и апликацију ћелија, побољшавање хоминга и њиховог преживљавања, захтева даља истраживања у овој области у циљу потенцијалне терапијске примене ADSc. Недавним студијама је показано да култивација ADSc у присуству ниске концентрације кисеоника (5%) значајно повећава капацитет ових ћелија да производе колаген и сулфатне гликозаминогликани, док истовремено инхибира њихову пролиферацију. Ови налази указују на то да концентрација кисеоника може играти важну улогу у модулацији биосинтетске активности ADSc, односно да ХБО може представљати потенцијално ефикасан адјувантни поступак у лечењу ОА адипозним матичним ћелијама. Благотворни ефекти ХБО код упалних процеса чине ову процедуру атрактивним видом лечења хроничног артритиса. Претходне студије су показале да је у синовијалној течности зглобова захваћених артритисом низак парцијални притисак кисеоника. Хипоксични услови подстичу продукцију инфламацијских цитокина и прекомерно ослобађање реактивних кисеоничних врста (ROS) у зглобовима, што чини више него сигурну индикацију за примену ХБО у овом патофизиолошком процесу. Упркос свим овим подацима још увек постоји веома мало студија које проучавају утицај ХБО на клиничку слику ОА, док су добијени резултати неусаглашени и контроверзни.

Међутим, упркос свим овим подацима још увек не постоје студије које проучавају утицај комбиноване терапије ADSc и ХБО на клиничку слику ГА. Ово истраживање би требало

да укаже на утицај поменутих терапијских агенаса на патофизиологију ГА. Уколико се докаже да примена комбиноване терапије адипозним матичним ћелијама и ХБО смањује дегенерацију хрскавице, супримира продукцију инфламацијских цитокина и параметара оксидационог стреса, резултати могу допринети евентуалној примени ADSc и ХБО као "метаболичког прекидача" у терапији ГА код људи.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

Основни циљ овог истраживања је да се испита да ли комбиновани третман ADSc и ХБО утиче на прогресију експерименталног ГА пацова изазваног интра-артикуларном апликацијом натријум-јодоацетата.

У складу са основним циљем постављени су следећи експериментални задаци:

1. Дефинисати и показати разлике у тежини ГА код пацова третираних комбинованим третманом и пацова третираних само једним од третмана, одређивањем клиничког скорa.
2. Дефинисати и квантификовати степен дегенерације хрскавице код пацова третираних комбинованим третманом и пацова третираних само једним од третмана
3. Дефинисати и квантификовати инфламацијске промене у зглобу хистолошким бојењима код пацова третираних комбинованим третманом и пацова третираних само једним од третмана
3. Испитати експресију гена који посредују у процесу инфламације зглоба: IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-18 и IL-23 код пацова третираних комбинованим третманом и пацова третираних само једним од третмана
4. Утврдити концентрацију параметара оксидационог стреса (индекса липидне пероксидације (TBARS), азот монооксида NO $^{\cdot}$  (у облику нитрита), супероксид анион радикала (O $_2^{\cdot-}$ ), водоник пероксида (H $_2$ O $_2$ ), каталазе (CAT), супероксид-дизмутаза (SOD) и редукованог глутатиона (GSH)) у системској циркулацији код пацова третираних комбинованим третманом и пацова третираних само једним од третмана

5. Утврдити концентрацију цитокина (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-18 и IL-23) у системској циркулацији код пацова третираних комбинованим третманом и пацова третираних само једним од третмана
6. Утврдити корелацију између свих клиничких, хистолошких и биохемијских варијабли.

## **2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима**

Досадашње студије су показале терапијски ефекат интра-артикуларне примена ADSc у ОА. Апликација ADSc у зглоб колена у раној фази експерименталног ОА инхибира аутофагију хондроцита и у великој мери редукује ОА. Такође, благотворни ефекти ХБО код упалних процеса чине ХБО атрактивним видом лечења хроничног артритиса, обзиром да је у синовијалној течности зглобова захваћених артритисом забележен низак парцијални притисак кисеоника. Интересатно је и то да је недавним студијама показано да култивација ADSc у присуству ниске концентрације кисеонике (5%) значајно повећава капацитет ових ћелија да продукују колаген и сулфатне гликозаминогликане, док истовремено инхибира њихову пролиферацију. Ови налази указују на то да концентрација кисеоника може играти важну улогу у модулацији биосинтетске активности ADSc, односно да ХБО може представљати потенцијално ефикасан адјувантни поступак у лечењу ОА адипозним матичним ћелијама.

Међутим, упркос свим овим подацима још увек не постоје студије које проучавају утицај комбиноване терапије ADSc и ХБО на клиничку слику ГА. Ово истраживање би требало да укаже на утицај поменутих терапијских агенаса на патофизиологију ГА. Уколико се докаже да примена комбиноване терапије адипозним матичним ћелијама и ХБО смањује дегенерацију хрскавице, супримира продукцију инфламацијских цитокина и параметара оксидационог стреса, резултати могу допринети евентуалној примени ADSc и ХБО као "метаболичког прекидача" у терапији ГА код људи.

## **2.7. Метод истраживања**

### **2.7.1. Врста студије**

Експериментална *in vivo* студија на пацовима.

Истраживање ће бити спроведено у лабораторији за Кардиоваскуларну физиологију, Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Студија ће се спроводити према принципима Добре клиничке праксе и Хелсиншке декларације (последње, важеће верзије) и регулаторним прописима.

### 2.7.2. Популација која се истражује

У експерименталној студији ће бити коришћени пацови соја *Wistar albino* добијени из одгајалишта за пацове Војномедицинске академије у Београду. Користиће се пацови мушког пола, старости 8 недеља, просечне телесне масе око 250 грама. Све животиње биће одгајане под стандардним условима у виваријуму Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, уз приступ води и храни *ad libitum*. Експерименталне животиње ће бити чуване према прописаним узгојним условима (температура 25°C, циклус светлост:тама 12:12 часова). Све планиране процедуре одобрила је Етичка комисија за заштиту добробити огледних животињама, факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

### 2.7.3. Узорковање

Животиње ће бити распоређене у следеће групе:

1. Здрави пацови – контролна група (n=5);
2. Пацови са изазваним гонартритисом без било какве терапијске интервенције – ГА група (n=5);
3. Пацови са изазваним гонартритисом и на третману алогеним матичним ћелијама из масног ткива – ГА + ADSc група (n=5);
4. Пацови са изазваним гонартритисом и на третману хипербаричном оксигенацијом – ГА + ХБО група (n=5);
5. Пацови са изазваним гонартритисом и на комбинованом третману алогеним матичним ћелијама из масног ткива и хипербаричном оксигенацијом – ГА + ADSc + ХБО група (n=5);

6. Пацови са изазваним гонартритисом којима ће се апликовати само физиолошки раствор (ФР) – ГА + ФР група (n=5);
7. Пацови са изазваним гонартритисом којима ће се апликовати медијум у коме су узгајане ADSc (MED) – ГА + MED група (n=5);
8. Пацови са изазваним гонартритисом којима ће се уз третман хипербаричном оксигенацијом апликовати медијум у коме су узгајане ADSc – ГА + ХБО + MED група (n=5).

### **Индуковање експерименталног гонартритиса**

За индукцију ГА користиће се натријум јодоацетат (*MIA (cat. #I2512; Sigma, St. Louis, MO, USA)*). Претходно анестеризаним животињама (кетамин-ксилазил, 100mg/kg-10mg/kg, i.p.) ће бити апликовано 30  $\mu$ L суспензије која се састоји од натријум јодоацетат и стерилног физиолошког раствора. Сваком пацову ће се 0. дана, интра-артикуларно у један зглоб задњих ногу, апликовати раствор натријум јодоацетата у концентрацији од 1,0 mg/ml. За апликацију ће се користити инсулински шприц од 1ml са иглом од 30 G.

### **Третман алогеним матичним ћелијама изолованим из масног ткива пацова**

Пацови из одговарајућих група ће према раније утврђеном протоколу 7. дана уз коришћење интраперитонеалне комбинације анестетика кетамин-ксилазила (100mg/kg-10mg/kg) примити интра-артикуларно ADSc у концентрацији од  $1 \times 10^6$  ресуспендованих у 60  $\mu$ L стерилног физиолошког раствора.

### **Третман хипербаричном оксигенацијом**

Хипербарична оксигенација пацова из одговарајућих група би се спроводила у посебно конструисаној хипербаричној комори за пацове (HYB-C 300, Марибор, Словенија). Животиње би се једном дневно, током наредних 14 дана, излагале 100% кисеонику у трајању од 60 минута при притиску од 2,5 АТМ и протоку од 7 L/min  $\pm$  10%. Како би се избегли ефекти варијација диуралног ритма, хипербарична оксигенација би увек почињала у исто време (ујутру у 09:00 часова).



## **Жртвовање животиња и сакупљање узорака крви**

Предвиђено трајање експеримента је 21 дан. Након жртвовања животиња у атмосфери засићеној диетилетром (ВЕТА НЕМ, Београд) предвиђена је изолација зглобова ногу за даљу анализу. Крв ће бити сакупљена након жртвовања, пункцијом абдоминалне аорте. Након коагулације 30 минута на собној температури, серум ће се изоловати центрифугирањем (20 минута на 3000 rpm) и замрзнути на  $-20^{\circ}\text{C}$  за даљу анализу.

## **Одређивање клиничког скорa гонартритиса**

Када знаци артритиса буду присутни, семиквантитативни систем бодовања биће коришћен за процену тежине артритиса на следећи начин: 0, нормалан зглоб; 1, отицање и црвенило у зглобу; 2, отицање целе шапе и 3, деформација зглобова и / или анкилоза. За одређивање тежине и прогресије болести користиће се акумулирани резултати за сваког пацова (максимална могућа оцена од 9). Да би се проценила учесталост болести, сматраће се да животиње имају артритис ако је резултат повећан за  $\geq 2$  поена у поређењу са резултатом на почетку експеримента.

## **Радиографска анализа гонартритиса**

Све животиње биће радиографски анализиране, тако што ће се зглобови задњих шапа снимати 7. и 21. дана експеримента. Уочене промене биће оцењене семиквантитативно.

## **Патохистолошка анализа**

Ткивни исечци зглобова након фиксације формалдехидом и калупљењем у парафину биће бојени *haematoxylin*-ом и *eosin*-ом са циљем да се утврди локализација запаљенског инфилтрата, интензитет запаљенске инфилтрације, дегенерација, некроза и степен ГА. Микроскопирање исечака ткива зглобова биће одрађено употребом светлосног микроскопа (BX51, Olympus, Japan) са припадајућом дигиталном камером. За дефинисање и квантификавање тежине ГА користићемо скоринг систем, а микроскопирање ће обавити два независна истраживача слепом методом. За процену интензитета запаљенске

инфилтрације користиће се следећи скор: 0- нема инфилтрата у видном пољу; 1- мање од 5 појединачних, сигурних мононуклеара; 2- 5-20 појединачних, сигурних мононуклеара; 3- више од 20 појединачних, сигурних мононуклеара. Степен дегенерације хрскавице зглоба квантификоваће се коришћењем следећег скорa Osteoarthritis Research Society International (OARSI) (распон резултата 0-24, од нормалне до најтеже дегенерација). Скор ће бити израчунат укупно за сваки ткивни исечак и упоређен са контролом.

### **Мерење цитокина у серуму**

Концентрација цитокина (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-18 и IL-23) ће се мерити у серуму пацова имуноензимским есејима (ELISA) према утврђеном протоколу произвођача (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

### **Одређивање параметара оксидационог стреса у плазми и еритроцитима:**

У плазми ће се одређивати следећи биомаркери оксидационог стреса (индекс липидне пероксидације (TBARS), азот моноксид NO<sup>•</sup> (у облику нитрита), супероксид анион радикал (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) и водоник пероксид (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)), док ће се у лизату еритроцита мерити следећи ензими антиоксидационе заштите (каталаза (CAT), супероксид-дизмутаза (SOD) и редуковани глутатион (GSH)). Сви поменути параметри ће се мерити на одговарајућим таласним дужинама спектрофотометријски (UV 1800, Shimadzu, Japan).

### **Анализа мононуклеарног инфилтрата у зглобу методом имунохистохемије**

У циљу испитивања степена инфилтрације и фенотипских карактеристика мононуклеарног инфилтрата користиће се имунохистохемијско бојење. Ткивни исечци зглобова ће бити инкубирани са биотинисаним анти-пацовским F4/80, CD45, CD3, CD68 антителом, а визуелизација ће се обавити уз помоћ Rat Specific HRP/DAB Detection IHC Kit-a (Abcam). Дистрибуција инфламаторних ћелија у зглобу биће праћена микроскопирањем ткивних исечака употребом светлосног микроскопа (BX51, Olympus, Japan) са припадајућом дигиталном камером.

#### 2.7.4. Варијабле које се мере у студији

**Независне варијабле:** примарна независна узрочна варијабла је интра-артикуларна ињекција натријум јодоацетата и комбиновани третман ADSc и ХБО.

#### **Зависне варијабле:**

- клинички скор ГА,
- радиографске промене у структури зглоба,
- патохистолошки скор ГА,
- концентрација цитокина у серуму,
- параметри оксидационог стреса,
- степен мононуклеарне инфилтрације у зглобу.

#### 2.7.5. Снага студије

Величина узорка је израчуната на основу хистолошког скорa. Средња вредност хистолошког скорa пацова третираних ADSc била је  $6.05 \pm 2.20$ , а контролних  $9.93 \pm 1.81$ . Студијски узорак је израчунат узимајући да је вероватноћа грешке I типа ( $\alpha$ ) 0.05, а снага студије ( $\beta$ ) 0.8 за независни Т тест, поредећи групе међу собом у оба смера, према статистичком програму G\*Power3. На основу задатих параметара израчунато је да број експерименталних животиња по групи износи 5. Ово је довољна величина узорка да се одбаци нулта хипотеза. Овакав студијски узорак претпоставља утврђивање статистички значајне разлике (независни Т тест или *Mann-Whitney test*) између две измерене варијабле, са снагом студије  $\geq 80\%$ .

#### 2.7.6. Статистичка обрада података

За обраду података користиће се статистички пакет SPSS 22.0. Пре статистичке обраде података, испитаће се правилност расподеле добијених вредности. Уколико вредности буду имале правилну расподелу користиће се параметарски *Student*-ов t тест, док ће се неправилна расподела поредити коришћењем непараметарског *Mann-Whitney* теста. Све добијене вредности биће презентоване као средња вредност  $\pm$  стандардна грешка (SE) или

као медијане (5., 25., 75. и 95. перцентил). Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група је одређена на  $p < 0.05$ .

## **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Очекује се да самостални третман како ADSc тако и ХБО редукције клинички и патохистолошки скор, као и радиографске промене и вредности инфламацијско/оксидационих параметара, што за последицу има смањење експерименталног ГА код пацова. Претпоставља се да ће терапијски ефекат бити најизраженији приликом комбиноване примене матичних ћелија и ХБО.

## **2.9. Оквирни садржај докторске дисертације**

Применом натријум јодоацетатом- изазваног ГА код пацова, одређивањем клиничког скорa, хистолошком и имунохистохемијском анализом ткивних исечака зглобова, као и мерењем концентрације цитокина и фактора оксидационог стреса у серуму имуноензимским есејима биће испитана терапијски ефекат комбинованог третмана ADSc и ХБО. Расветљавање механизма којим ADSc и ХБО утичу на патогенезу ГА, може отворити врата креирању нових приступа у терапији ове болести код људи.

## **3. Предлог ментора**

Због мултидисциплинарности студије за коменторе ове докторске дисертације Комисија предлаже доц. др Александра Матића, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија и проф. др Биљану Љујић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика. Доц. др Александар Матића и проф. др Биљана Љујић поседују стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања.

### **3.1. Компетентност ментора**

Радови доц. др Александра Матића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Petrovic-Savic S, Ristic BM, Jovanovic Z, Matic A, Prodanovic N, Anwer N, Qiao L, Devedzic GB. Parametric Model Variability of the Proximal Femoral Sculptular Shape. *Int J Precis Eng Man.* 2018;19(7):1047-54.
2. Glišić M, Blagojević Z, Stevanović V, Ristić B, Matić A. Diagnosis and surgical treatment of the posterior knee instability. *Vojnosanit Pregl.* 2018;75(3):281-9.
3. Pesic G, Jeremic J, Nikolic T, Zivkovic V, Srejsovic I, Vranic A, Bradic J, Ristic B, Matic A, Prodanovic N, Jakovljevic V. Interleukin-6 as possible early marker of stress response after femoral fracture. *Mol Cell Biochem.* 2017;430(1-2):191-199.
4. Matić A, Petrović Savić S, Ristić B, Stevanović VB, Devedžić G. Infrared assessment of knee instability in ACL deficient patients. *Int Orthop.* 2016;40(2):385-91.
5. Filipovic ND, Isailovic V, Nikolic D, Peulic AS, Mijailovic N, Petrovic S, Cukovic S, Vulovic R, Matic A, Zdravkovic ND, Devedzic GB, Ristic BM. Biomechanical Modeling of Knee for Specific Patients with Chronic Anterior Cruciate Ligament Injury. *Computer Science and Information Systems* 2013;10(1):525-45

Радови проф. др Биљане Љујић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Ljubic B, Milovanovic M, Volarevic V, Murray B, Bugarski D, Przyborski S, Arsenijevic N, Lukic ML, Stojkovic M. Human mesenchymal stem cells creating an immunosuppressive environment and promote breast cancer in mice. *Sci Rep.* 2013;3:2298.
2. Kovacevic MM, Pejnovic N, Mitrovic S, Jovicic N, Petrovic I, Arsenijevic N, Lukic ML, Ljubic B. Galectin-3 deficiency enhances type 2 immune cell-mediated myocarditis in mice. *Immunol Res.* 2018;66(4):491-502. doi: 10.1007/s12026-018-9013-8.
3. Volarevic V, Bojic S, Nurkovic J, Volarevic A, Ljubic B, Arsenijevic N, Lako M, Stojkovic M. Stem cells as new agents for the treatment of infertility: current and future perspectives and challenges. *Biomed Res Int.* 2014;2014:507234.
4. Bojic S, Volarevic V, Ljubic B, Stojkovic M. Dental stem cells--characteristics and potential. *Histol Histopathol.* 2014;29(6):699-706.
5. Volarevic V, Ljubic B, Stojkovic P, Lukic A, Arsenijevic N, Stojkovic M. Human stem cell research and regenerative medicine--present and future. *Br Med Bull.* 2011;99:155-68.

#### **4. Научна област дисертације**

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална хирургија.

#### **5. Научна област чланова комисије**

1. Доц. др Марина Газдић Јанковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, председник
2. Доц. др Иван Срејовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан
3. Проф. др Милан Петронијевић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

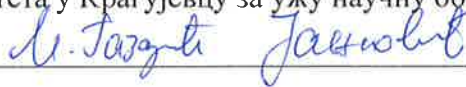
На основу увида у резултате досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова Александра Јушковића, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Александра Јушковића, под називом “Утицај комбинованог третмана алогеним матичним ћелијама из масног ткива и хелпербаричном оксигенацијом на прогресију експерименталног гонартритиса код пацова“ и одобри њену израду.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Доц. др Марина Газдић Јанковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, председник



---

2. **Доц. др Иван Срејовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан



---

3. **Проф. др Милан Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.



---

У Крагујевцу, 19.07.2019. године

