

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО:		01.02.2023	
Орг. јед.	Број	Датум	Вредност
05	657		

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

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 20.12.2022. године, одлуком број: IV-03-962/25 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Утицај комбинованог третмана алогеним матичним ћелијама из масног ткива и хепербаричном оксигенацијом на прогресију експерименталног гонартритиса код пацова“, кандидата Александра Јушковића, у следећем саставу:

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

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Александра Јушковића и подноси Наставно-научном већу следећи

## 2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

### 2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Александра Јушковића под називом „Утицај комбинованог третмана алогеним матичним ћелијама из масног ткива и хепербаричном оксигенацијом на прогресију експерименталног гонартритиса код пацова“, урађена је под менторством проф. др Биљане Љујић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и проф. др Александра Матића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио етиологију, патофизиологију као и клиничку презентацију остеоартритиса. Такође, описани су и потенцијални терапијски ефекти хипербаричне оксигенације и трансплантације адипозних матичних ћелија у лечењу хроничног запаљења зглобова.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Циљ ове студије био је да се испитају ефекти комбинованог третмана алогеним адипозним матичним ћелијама и хипербаричном

оксигенацијом на прогресију експерименталног гонартритиса након интра-артикуларне апликације натријум јодоацетата у зглоб пацова.

Материјал и методе рада су прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је осмишљено као експериментална студија на животињама *in vivo*.

Остеоартритис је пацовима *Wistar albino* соја, мушког пола старости 8 недеља, индукован интраартикуларном ињекцијом натријум јодоацетата (2 mg/kg), а 7 дана након апликације животиње су подељене у осам група. Појединачна доза  $1 \times 10^6$  алогених адипозних матичних ћелија (*Cyagen Biosciences Inc.*) ресуспендованих у стерилном физиолошком раствору убризгана је у зглоб колена самостално или у комбинацији са третманом хипербаричном оксигенацијом. Хипербарична оксигенација пацова одговарајућих група је спроведена у хипербаричној комори за пацове (*HYB-C 300*, Марибор, Словенија), једном дневно током 14 дана. Животиње су жртвоване 3 или 4 недеље након индукције болести. Резултати лечења су процењени радиографском, морфолошком и патохистолошком анализом и специфичним бојењем зглобне хрскавице. Такође је мерена концентрација инфламаторних и про/антиоксидативних маркера. Степен и природа мононуклеарног инфилтрата у зглобу експерименталних животиња анализирана је имунохистохемијом, док је релативна експресија гена анализирана квантитативном реакцијом ланчане полимеризације у реалном времену (qRT-PCR).

Резултати истраживања су систематично приказани сликама (укупно 11) и табелом. На основу изнетих резултата закључује се да једна интраартикуларна ињекција алогених адипозних матичних ћелија у комбинацији са хипербаричном оксигенацијом ефикасно ублажила прогресију остеоартритиса након 28 дана са већим терапијским ефектом у односу на ефекат само ћелијске терапије и само хипербаричне оксигенације, као и у поређењу са учиником комбинованог третмана у трајању од 3 недеље.

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**

Остеоартритис је хронично запаљење зглобова које се карактерише прогресивном деструкцијом хрскавице, склерозом субхондралне кости, формирањем маргиналних остеофита и променама у саставу синовијалне течности. Остеоартритис колена је најчешћи тип (6% свих одраслих), а вероватноћа за развој ове болести се повећава са годинама. Динамичка равнотежа између континуираног формирања и разградње матрикса хрскавице је регулисана интеракцијом анаболичких утицаја (нпр. фактори раста слични инсулину I и II) и катаболичких утицаја (нпр. интерлеукин-1, фактор некрозе тумора алфа и протеиназе). Када штетни утицаји превазиђу способност ткива да их компензује, долази до деградације матрикса и ово је први корак у развоју остеоартритиса. Клиничка презентација остеоартритиса прогредира од хроничног бола до инвалидитета код старијих особа. Терапија остеоартритиса је тренутно

симптоматска и обухвата спектар општих мера попут фармакотерапије, физикалне терапије, ортопедских помагала и на крају хирургије. Међутим, поменути третмани су ефикасни кратко време и само привремено ублажавају симптоме, али не утичу на патогенезу болести због чега постоји медицинска потреба за новим терапијским принципима који могу модификовати ток болести. Благодотворни ефекти хипербаричне оксигенације код упалних процеса чине ову процедуру атрактивним видом лечења хроничног артритиса. Познато је да наведени третман редистрибуира проток крви изазивајући вазоконстрикцију у регионима са повећаном перфузијом и вазодилатацију у хипоксичним условима. На молекуларном нивоу делује на очување аденозин трифосфата, регулише концентрацију проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина, и подстиче мобилизацију матичних ћелија. Последњих година је познато да масно ткиво није само енергетски резервоар, већ је и богат извор мултипотентних матичних ћелија. Због свог капацитета диференцијације у ћелије мезодерма и имуномодулаторних својстава, мезенхимске матичне ћелије се сматрају обећавајућим терапијским средством за лечење бројних запаљенских болести укључујући остеоартритис. Обзиром да је изолација поменутих ћелија из масног ткива безбедна и без етичких препрека, адипозне матичне ћелије су атрактивни кандидати за клиничку примену у ортопедији.

Имајући у виду наведене чињенице, циљ овог истраживања је био да се испита утицај комбинованог третмана алогеним адипозним матичним ћелијама и хипербаричном оксигенацијом на прогресију експерименталног гонартритиса код пацова.

### **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: „*osteoarthritis*“, „*hyperbaric oxygenation*“, „*adipose tissue-derived stem cells*“ и „*rat*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Александра Јушковића под називом „**Утицај комбинованог третмана алогеним матичним ћелијама из масног ткива и хипербаричном оксигенацијом на прогресију експерименталног гонартритиса код пацова**“ представља резултат оригиналног научног рада.

### **2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

#### **А. Лични подаци**

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. Мензор је специјализантима из области ортопедије у његовој установи.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираном на *SCI* листи. 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. **Juskovic A**, Nikolic M, Ljubic B, Matic A, Zivkovic V, Vucicevic K, Milosavljevic Z, Vojinovic R, Jovicic N, Zivanovic S, Milivojevic N, Jakovljevic V, Bolevich S, Miletic Kovacevic M. Effects of Combined Allogenic Adipose Stem Cells and Hyperbaric Oxygenation Treatment on Pathogenesis of Osteoarthritis in Knee Joint Induced by Monoiodoacetate. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7695. **M21**
2. **Juskovic A**, Pesic G, Kezunovic M, Jeremic J, Bulatovic N, Dasic Z. Treatment of complex femoral fractures with the long intramedullary gamma nail. *Ser J Exp Clin Res.* 2019;20(4):337–342. **M51**
3. Bulatović N, Aligrudić V, Dasić Z, Pepić D, **Jusković A**. Operative vs. non-operative treatment of acute Achilles tendon rupture. *Acta Chir Jugosl.* 2013;60(3):57-60. **M51**

#### **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 Александра Јушковића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 51 страни и има 11 слика и једну

табелу. Поглавље Литература садржи 135 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Александра Јушковића под називом „Утицај комбинованог третмана алогеним матичним ћелијама из масног ткива и хипербаричном оксигенацијом на прогресију експерименталног гонартритиса код пацова“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## **2.6. Научни резултати докторске дисертације**

- Интраартикуларна примена алогених матичних ћелија изолованих из масног ткива у комбинацији са хипербаричном оксигенацијом у трајању од 28 дана смањује инфламаторне и прооксидативне факторе, значајно ублажава остеоартритис и прогресију болести.

- Комбиновани третман матичним ћелијама изолованим из масног ткива и хипербаричном оксигенацијом који се спроводи у трајању од 28 дан даје боље резултате од комбинованог третмана који се спроводи у трајању од 21 дан.

- Комбиновани третман матичним ћелијама изолованим из масног ткива и хипербаричном оксигенацијом који се спроводи у трајању од 21 дан даје боље резултате од самосталне интраартикуларне терапије алогеним матичним ћелијама изолованим из масног ткива.

- Комбиновани третман матичним ћелијама изолованим из масног ткива и хипербаричном оксигенацијом који се спроводи у трајању од 21 дан даје боље резултате од терапије само хипербаричном оксигенацијом.

## **2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Добијени резултати истраживања дају оригиналан допринос разумевању терапијског потенцијала алогених матичних ћелија изолованих из масног ткива и хипербаричне оксигенације у терапији остеоартритиса. Ова дисертација пружа нова знања ефекту комбинованог третмана који може бити ефикасан начин лечења остеоартритиса код људи.

## **2.8. Начин презентирања резултата научној јавности**

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M21).

1. **Juskovic A, Nikolic M, Ljujic B, Matic A, Zivkovic V, Vucicevic K, Milosavljevic Z, Vojinovic R, Jovicic N, Zivanovic S, Milivojevic N, Jakovljevic V, Bolevich S, Miletic Kovacevic M.** Effects of Combined Allogenic Adipose Stem Cells and Hyperbaric Oxygenation Treatment on Pathogenesis of Osteoarthritis in Knee Joint Induced by Monoiodoacetate. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7695. **M21**

## ЗАКЉУЧАК

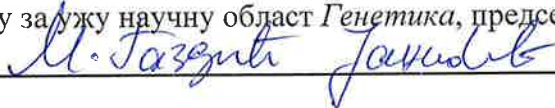
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Александра Јушковића под називом „Утицај комбинованог третмана алогеним матичним ћелијама из масног ткива и хепербаричном оксигенацијом на прогресију експерименталног гонартритиса код пацова“ сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Александра Јушковића, урађена под менторством проф. др Биљане Љујић и проф. др. Александра Матића представља оригинални научни допринос у испитивању утицаја комбинованог третмана алогеним адипозним матичним ћелијама и хипербаричном оксигенацијом на прогресију експерименталног гонартритиса.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Утицај комбинованог третмана алогеним матичним ћелијама из масног ткива и хепербаричном оксигенацијом на прогресију експерименталног гонартритиса код пацова“ кандидата Александра Јушковића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

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

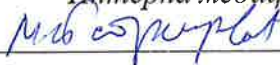


др **Иван Срејовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан



др **Милан Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област

*Интерна медицина*, члан



У Крагујевцу, јануар 2023.