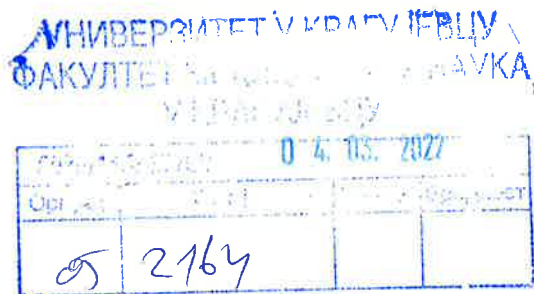


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



**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 04.02.2022. године, одлуком бр. IV-03-57/14 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Утицај антиоксидантне суплементације екстрактом биљке *Filipendula ulmaria* на манифестације системске токсичности наночестица калцијумфосфата код пацова“ кандидата Радомира Шћепановића, у следећем саставу:

1. **Проф. др Гвозден Росић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник;
2. **Доц. др Мирослав Васовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Орална хирургија, члан;
3. **Доц. др Марија Бубало**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Орална медицина, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Радомира Шћепановића 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 Радомира Шћепановића под називом „Утицај антиоксидантне суплементације екстрактом биљке *Filipendula ulmaria* на манифестације системске токсичности наночестица калцијумфосфата код пацова“, урађена под менторством доц. др Драгице Селаковић, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем утицаја антиоксидантне суплементације екстрактом биљке *Filipendula ulmaria* на манифестације системске токсичности изазване наночестицама калцијумфосфата код пацова.

На основу садашњих сазнања, калцијумфосфати се сматрају биокомпатибилним материјалима. Истраживања спроведена на анималним експерименталним моделима су показала да је интраперитонеална примена нано-хидроксиапатита доводила до апоптозе ћелија јетре и бубрега. Истовремено, подаци добијени у студији на култури глија ћелија су потврдила да нано-хидроксиапатит инхибира раст ћелија, уз индукцију апоптозе и повећану продукцијом слободних кисеоничких радикала, као и смањење антиоксидантне заштите. *In vitro* студије на туморски измењеним хепатоцитима је показала да примена нано- $\beta$ -трикалцијум фосфат изазива цитотоксичност у зависности од примењене дозе и времена експозиције, при чему је транспорт наночестица био праћен унутарћелијским оксидативним и јонским дисбалансом. Показано је да и наночестице аморфног калцијум фосфата доводе до апоптозе ћелија леукемије, док је цитотоксични ефекат био пропорционалан времену изложености. Коначно, скорашња студија је показала да хронична примена различитих калцијумфосфата у облику наночестица доводи до неуротоксичности са карактеристичним бихевиоралним манифестацијама. Антиоксидантна суплементација природним продуктима може ублажити штетне ефекте наночестица калцијумфосфата. Екстракт биљке *Filipendula ulmaria*, поред антиоксидантних својстава показује и друге ефекте, попут антиинфламаторног, антипролиферативног и антимицробног.

Резултати овог истраживања су утврдили вредности биохемијских и хормонских индикатора функције јетре, бубрега и тестиса у серуму, вредности маркера оксидативног статуса и апоптозе, као и хистолошке промене ткива наведених органа након примене наночестица калцијумфосфата (хидроксиапатит, трикалцијум фосфат хидрат и аморфни калцијум фосфат), као и након симултане примене наночестица калцијумфосфата и екстракта биљке *Filipendula ulmaria* код пацова.

## **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: „nano-calcium phosphates“, „*Filipendula ulmaria*“, „systemic toxicity“, „oxidative stress“ и „apoptosis“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Радомира Шћепановића под називом „Утицај антиоксидантне суплементације екстрактом биљке *Filipendula ulmaria* на манифестације системске токсичности наночестица калцијумфосфата код пацова“ представља резултат оригиналног научног рада.

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

### **А. Лични подаци**

Кандидат Радомир Шћепановић рођен је 02.04.1984. године у Београду. Стоматолошки факултет, Универзитета у Београду уписао је школске 2003./2004. године, где је дипломирао 2012. године. Специјалистичке Академске студије II степена: Стоматолошки факултет Београд, модул имплантологија, уписао је 2015. године. 2016. године уписује Академске докторске студије на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Здравствену специјализацију из Оралне хирургије на Стоматолошки факултет у Београду је завршио 2021. године. Од 2014. је запослен на Војномедицинској академији.

Аутор је више оригиналних научних радова, међу којима су и два рада чији су резултати уврштени у садржај докторске дисертације.

У истраживању под називом „The Antioxidant Supplementation with *Filipendula ulmaria* Extract Attenuates the Systemic Adverse Effects of Nanosized Calcium Phosphates in Rats“ циљ је био проценити ефекат антиоксидантне суплементације екстрактом биљке *Filipendula ulmaria*. на манифестације системске токсичности изазване хроничном применом наночестица хемијски различитих једињења калцијумфосфата код пацова. Главни закључак студије је да примена екстракта биљке *Filipendula ulmaria* значајно ублажава последице токсичности изазване наночестицама калцијумфосфата које настају услед оштећења ткива јетре, бубрега и тестиса. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M21** (Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:8207283).

Део материјала докторске дисертације представљен је и у ревијалном раду под називом „An Overview of Bone Replacement Materials – Biological Mechanisms and Translational Research“. Тема овог предметног чланка је била анализа литературних података који се односе на биолошке механизме повезане са применом материјала за замену кости, као и могућностима за њихову клиничку примену. Резултати ове анализе су публиковани у часопису категорије **M51** (Ser J Exp Clin Res. 2021; doi: 10.2478/sjecr-2021-0022).

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

1. **Ћепањовић Р**, Selakovic D, Katanic Stankovic JS, Arsenijevic N, Andjelkovic M, Milenkovic J, Milanovic P, Vasovic M, Jovicic N, Rosic G. The Antioxidant Supplementation with *Filipendula ulmaria* Extract Attenuates the Systemic Adverse Effects of Nanosized Calcium Phosphates in Rats. Oxid Med Cell Longev. 2021;2021:8207283. **M21**
2. **Ћепањовић Р**, Stevanović M. An Overview of Bone Replacement Materials – Biological Mechanisms and Translational Research. Ser J Exp Clin Res. 2021; doi: 10.2478/sjecr-2021-0022. **M51**
3. Todorović D, Stojanović M, Ћепањовић Лј, Mitrović D, Ћепањовић В, Ћепањовић Р, Ћепањовић Т, Labudović-Borović M, Dragutinović V, Borozan N, Djuric D. Effects of

subchronic methionine stimulation on oxidative status and morphological changes in the rat ileum. Gen Physiol Biophys. 2019;38(6):535-44. M23

#### 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. Докторска дисертација Радомира Шћепановића садржи следећа поглавља: Увод, Циљ истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 110 страни и има 39 слика и 2 табеле. Поглавље Литература садржи 114 цитираних библиографских јединица из стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о механизмима токсичних ефеката наночестица различитих форми калцијумфосфата, у ткивима бројних органа, након њихове системске примене, укључујући и оксидативно оштећење, односно повећану апоптотску активност. Такође, објашњени су и механизми токсичности наночестица другачијег хемијског састава, уз представљање и параметара који указују на системску токсичност истих услед оштећења јетре, бубрега и тестиса. Такође, представљене су и антиоксидантне карактеристике биљке *Filipendula ulmaria*.

Циљеви истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да испита утицај антиоксидантне суплементације екстрактом биљке *Filipendula ulmaria* на промене параметара који настају као последица системске токсичности услед хроничне примене наночестица три различита хемијска једињења калцијумфосфата.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударaju се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као експериментална студија на анималном моделу *in vivo* и на материјалу анималног порекла *in vitro*.

Истраживање је обухватитло 42 мужјака Wistar albino пацова, старости 10-12 недеља, просечне телесне масе 180-200g, подељених у седам једнаких група. Животиње су третиране нано-калцијум фосфатима (хидроксиапатит – 17.8 mg/kg, трикалцијум фосфат хидрат – 11 mg/kg и аморфни калцијум фосфат – 9.65 mg/kg) самостално, или са

екстрактом биљке *Filipendula ulmaria* у дози од 100 mg/kg. Протоколи су трајали 30 дана. По завршеним протоколима, након жртвовања, у ткиву јетре, бубрега и тестиса одређени су маркери оксидативног статуса и апоптозе, док су из узорака крви одређиване вредности маркера функције наведених органа.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани сликама и графиконима (укупно 39). Показано је да хронична примена наночестица калцијумфосфата изазива значајне промене вредности индикатора функције и морфологије јетре, бубрега и тестиса, уз евидентне разлике у јачини ефеката различитих врста калцијумфосфата. Истовремено, системска токсичност је потврђена и повећањем вредности маркера оксидативног стреса и апоптозе у наведеним органима. Антиоксидативна суплементација екстрактом биљке *Filipendula ulmaria* је показала протективно дејство на испитиване параметре, умањујући промене настале дејством наночестица калцијумфосфата.

У поглављу Дискусија детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно објашњен утицај наночестица калцијумфосфата на промене морфофункционалних индикатора јетре, бубрега и тестиса код пацова. Такође, детаљно је анализиран и претпостављени заштитни механизам при симултаној примени екстракта биљке *Filipendula ulmaria*, у оштећењима изазваним наночестицама примењених калцијумфосфата, који укључује смањење оксидативног оштећења и апоптозе.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Радомира Шћепановића под називом „Утицај антиоксидантне суплементације екстрактом биљке *Filipendula ulmaria* на манифестације системске токсичности наночестица калцијумфосфата код пацова“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## **2.5. Научни резултати докторске дисертације**

Резултати овог истраживања су расветлити утицај хроничног, системског дејства наночестица калцијумфосфата као и њихов утицај при удруженом дејству са антиоксидативном суплементацијом екстрактом биљке *Filipendula ulmaria* код пацова. Истовремено, резултати студије су квантификовали промене морфофункционалних карактеристика јетре, бубрега и тестиса након примене наночестица калцијумфосфата, са

или без симултане администрације екстракта биљке *Filipendula ulmaria*. Показано је и да долази до промене вредности биохемијских параметара и концентрације полних хормона пацова услед третмана нано-калцијумфосфатима, самостално или заједно са екстрактом биљке *Filipendula ulmaria*. Наведене промене су удружене са променама оксидативног стреса и апоптозе у ткивима јетре, бубрега и тестиса пацова. Резултати ове студије омогућавају квалитетнији и свеобухватнији приступ за даља истраживања потенцијалне медицинске примене материјала за надокнаду ткива, која треба да укључе и процену системских нуспојава. Такође, показано је и да антиоксидантна суплементација природним антиоксидантима може бити начин за превенирање системске токсичности, у широкој и све чешћој примени нано-калцијумфосфата у свим гранама стоматологије.

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

Резултати ове студије могу користити у превенцији различитих врста системске токсичности услед примене нано-калцијумфосфата у стоматолошкој пракси.

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

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категирија M21) као и у националном часопису категорије M51:

1. **Scepanovic R**, Selakovic D, Katanic Stankovic JS, Arsenijevic N, Andjelkovic M, Milenkovic J, Milanovic P, Vasovic M, Jovicic N, Rosic G. The Antioxidant Supplementation with *Filipendula ulmaria* Extract Attenuates the Systemic Adverse Effects of Nanosized Calcium Phosphates in Rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:8207283. **M21**
2. **Šćepanović R**, Stevanović M. An Overview of Bone Replacement Materials – Biological Mechanisms and Translational Research. *Ser J Exp Clin Res.* 2021; doi: 10.2478/sjocr-2021-0022. **M51**

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Радомира Шћепановића под називом „Утицај антиоксидантне суплементације екстрактом биљке *Filipendula ulmaria* на манифестације системске токсичности наночестица калцијумфосфата 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 Радомира Шћепановића, под менторством доц. др Драгице Селаковић, представља оригинални научни допринос у испитивању протективног дејства екстракта биљке *Filipendula ulmaria* након испољавања манифестација системске токсичности наночестица калцијумфосфата.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Утицај антиоксидантне суплементације екстрактом биљке *Filipendula ulmaria* на манифестације системске токсичности наночестица калцијумфосфата код пацова“, кандидата Радомира Шћепановића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

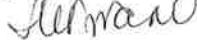
**Проф. др Гвозден Росић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник



**Доц. др Мирослав Васовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Орална хирургија, члан



**Доц. др Марија Бубало**, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Орална медицина, члан



У Крагујевцу, 24.02.2022. године