

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-268/54 од 13.04.2016. год, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др вет. мед. Александра Николића** под називом:

**“Ефекти мезенхималних матичних ћелија у мишићем моделу акутног запаљења
дебелог црева изазваног декстран натријум сулфатом“**

Чланови Комисије су:

1. **Доц. др Владислав Воларевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник
2. **Доц. др Биљана Љујић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, члан
3. **др Сергеј Томић**, научни сарадник Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Природно-математичке науке, члан.

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **др вет. мед. Александар Николић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Биографија кандидата

А. Лични подаци

Александар Николић је рођен 05.01.1986. године у Лесковцу. Основну школу и Пољопривредну школу, два смера пољопривредни и ветеринарски техничар, завршио је у Лесковцу. Факултет ветеринарске медицине Универзитета у Београду уписао је 2004/2005. године, а дипломирао 16.06.2010. године, изборна област: Узгој, патологија и терапија фармских животиња. Од 10.04.2012. до 20.08.2012. је био запослен у Ветеринарској станици Кладово. У периоду 01.04.2011. до 31.03.2012. године је успешно обавио стручну праксу у Пољопривредној школи Лесковац као услов за полагање испита за Лиценцу за рад у просвети. У периоду од дипломирања до уписа на Докторске академске студије је волонтирао у два ветеринарским станицама и једној амбуланти. Школске 2012/2013. године уписао је Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Матичне ћелије у биомедицинским наукама. Положио је све испите предвиђене планом и програмом наставе. Од 10.02.2014. до 09.05.2014. године био је на усавршавању у оквиру COST програма-MPNS Action MP1005 (NAMABIO) у лабораторији INSERM U791-LIOAD, Нант, Француска. Говори енглески и руски језик и познаје рад на рачунару (Windows, MS Office, Internet, IBM SPSS Statistics 20).

Б. Научно-истраживачки рад

Кандидат, др вет. мед. Александар Николић се активно бави научно-истраживачким радом у Центру за молекулску медицину и истраживање матичних ћелија, Факултета медицинских наука у Крагујевцу. Од 10.02.2014. до 09.05.2014. године био је на усавршавању у оквиру COST програма-MPNS Action MP1005 (NAMABIO) у лабораторији INSERM U791-LIOAD, Нант, Француска.

В. Подаци о објављеним радовима

В1. Радови објављени у часописима међународног значаја (Категорија М20)

Nikolic A, Volarevic V, Armstrong L, Lako M, Stojkovic M. Primordial Germ Cells: Current Knowledge and Perspectives. Stem Cells Int. 2016;2016:1741072. doi: 10.1155/2016/1741072.

(M23) 3 бода

Кандидат је публикувао више радова.

B2. Зборници међународних скупова (Категорија M30)

Кандидат је публикувао више радова.

2.2.Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов:

“Ефекти мезенхималних матичних ћелија у мишијем моделу акутног запаљења дебелог црева изазваног декстран натријум сулфатом“

Предмет:

Улцерозни колитис (енгл. *ulcerative colitis* – UC) је болест модерног друштва са повећаном инциденцом, која се карактерише хроничном инфламацијом мукозе дебелог црева са појавом крвавих дијареја са или без слузи и чији тачан узрок још није одређен. Један од најчешће коришћених модела за истраживање UC је миш коме се апликује декстран натријум сулфат (енгл. *dextran sodium sulfate* – DSS). Предности овог модела су лакоћа изазивања, репродукцибилност са клиничким и патохистолошким сличностима са људима и могућност да се у зависности од концентрације и дужине примене развију промене у различитим фазама болести. Мезенхималне матичне ћелије (енгл. *mesenchymal stem cells* - MSCs) представљају самообнављајуће ћелије које имају способност имуномодулације патолошких процеса и регенерације оштећених органа, што је показано у бројним студијама. У циљу истраживања потенцијалног терапијског ефекта MSCs у терапији UC, мишевима ће се свакодневнотоком експеримента интраперитонеално апликовати $2,0 \times 10^6$ комерцијалних сингених MSCs изолованих из коштане сржи подељених у три дневне дозе соја C57BL/6 којима је UC изазван коришћењем 3% раствора DSS-а. Испитиваће се ефекти MSCs праћењем клиничког и одређивањем патохистолошког скорa, концентрације системских цитокина, дужине колона и његову инфилтрацију ћелијама имунског система. Спровешће се деплеција макрофага, пасивни трансфер *in vivo* стимулираних дендритских ћелија, као и *ex vivo* култивација у или без присуства MSCs. На основу доступне литературе, очекује се да ће учестала и константна апликација MSCs имати значајнији

ефекат од досадашњих публикованих резултата, као и да ефекат MSCs није заснован само на промени функција и фенотипа макрофага, већ и дендритских ћелија. Студија ће показати и да ли је имуносупресивни ефекат MSCs на дендритским ћелијама посредован солубилним факторима или директним ћелијским контактом.

Хипотеза:

Мезенхималне матичне ћелије имају имуномодулаторни потенцијал у мишјем моделу акутног запаљења дебелог црева изазваног DSS-ом.

2.3. Испуњеност услова за пријаву докторске дисертације

Кандидат, др вет. мед. Александар Николић, објавио је рад у часопису категорије M23 који се објављује на једном од водећих светских језика, у коме је он први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске дисертације.

Nikolic A, Volarevic V, Armstrong L, Lako M, Stojkovic M. Primordial Germ Cells: Current Knowledge and Perspectives. Stem Cells Int. 2016;2016:1741072. doi: 10.1155/2016/1741072. (M23) 3 бода

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Улцерозни колитис (енгл. *ulcerative colitis* - UC) представља један ентитет и најзаступљенију форму идиопатске запаљењске болести црева, болести модерног друштва, са повећаном инциденцом у земљама у развоју од половине 20-ог века. Карактерише се хроничном инфламацијом ограниченом на мукозу колона, која почиње од ректума, а у неким случајевима може се проширити и до слепог црева. Тачан узрок настанка још није утврђен, али се у етиологији помињу фактори средине, генетски фактори и дефекти имунског одговора са променама у флори дебелог црева. Главни симптоми ове болести су кржаве дијареје са или без присуства слузи.

Okayasu и сарадници су 1990.године описали употребу декстран натријум сулфата (енгл. *dextran sodium sulfate* – DSS) на мишевима као агенса који изазива оштећења дебелог црева налик људима. Данас, овај модел представља један од најчешће коришћених модела, јер се одликује лакоћом изазивања, репродуцибилношћу са великим клиничким и

патохистолошким сличностима као код људи и могућношћу да се у зависности од концентрације и дужине примене развију промене сличне акутној, хроничној или фази репарације, што отвара велике могућности за истраживања.

Мезенхималне матичне ћелије (енгл. *mesenchymal stem cells* - MSCs) представљају самообнављајуће ћелије које имају способност имуномодулације патолошких процеса и регенерације оштећених органа, секрецијом солубилних фактора или директним контактом, транс- или диференцијацијом, показаних у бројним студијама. Могу се изоловати из великог броја органа са различитим карактеристикама, те се, с обзиром на ту чињеницу, дефинишу као ћелије које адхерирају за подлогу са способношћу диференцирања барем у три типа ћелија мезенхимског порекла (остеобласте, хондробласте и адипоците), а експримирају CD73, CD90 и CD105 површинске маркере, док не експримирају маркере хематопоеетских ћелија. Првобитно су их изоловали *Friedenstein* и сарадници, док их је *Caplan* 1991. године описао и од тада је њихова потенцијална употреба потврђена у бројним студијама. До данас, имуномодулаторни ефекти MSCs су добро проучени на скоро свим ћелијама имунског система.

Прегледом литературе, позитиван ефекат MSCs у терапији колитиса мишева изазваног DSS-ом показан је у неколико студија. Досадашња истраживања показала су да се имуносупресивни ефекат MSCs у терапији колитиса изазваног DSS-ом заснива на промени функција и поларизацији макрофага ка M2 фенотипу. Међутим, ниједна студија није разјаснила да ли је имуномодулаторни ефекат MSCs у колитису ограничен само на поларизацију макрофага ка M2 фенотипу, какав је њихов ефекат на модулацију функција дендритских ћелија, и да ли у случају њихог имуносупресивног ефекта он зависи од директног ћелијског контакта или је посредован солубилним факторима.

2.5. Значај и циљ истраживања

Циљ ове студије је да се испита да ли примена MSCs у мишјем моделу акутног запаљења дебелог црева изазваног DSS-ом мења фенотип и функције ћелија имунског система које инфилтрирају и оштећују ткиво дебелог црева.

У складу са основним циљем постављени су следећи експериментални задаци:

1. одређивање клиничког скорa,

2. одређивање патохистолошког скорa,
3. одређивање фенотипа ћелија имунског система,
4. одређивање концентрације цитокина,
5. деплеција макрофага,
6. пасивни трансфер *in vivo* стимулираних дендритских ћелија и *ex vivo* култивација дендритских и MSCs и упоређивање насталих разлика између експерименталних и контролних група

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Прегледом литературе, позитиван ефекат MSCs у терапији колитиса мишева изазваног DSS-ом показан је у неколико студија, али ниједна није пружила довољно прецизне информације о адекватној количини, дужини, као и начину апликације и евентуално специфичном ефекту. Потврђена је ефикасност MSCs у терапији колитиса изазваног DSS-ом апликованих интраперитонеално или интравенски у количини $0,5-2,0 \times 10^6$ ћелија једном или неколико пута током експеримента, нетретираних и третираних IFN γ , IL-1 β или фармаколошком инхибицијом *Galectin-3*. Досадашња истраживања показала су да се имunosупресивни ефекат MSCs у терапији колитиса изазваног DSS-ом заснива на промени функција и поларизацији макрофага ка M2 фенотипу.

Ова студија би требало да укаже да ли учестала и константна апликација MSCs има значајнији ефекат од досадашњих публикованих резултата, као и да ли је ефекат MSCs заснован само на промени функција и фенотипа макрофага, или и на имunosупресивном ефекту на дендритске ћелије. Студија ће показати и да ли је имunosупресивни ефекат MSCs на дендритске ћелије посредован солубилним факторима или директним ћелијским контактом.

2.7. Методе истраживања

Ћелијска линија мишијих мезенхималних матичних ћелија

У експериментима ће се користити комерцијална линија мишијих сингених мезенхималних матичних ћелија изолованих из коштане сржи. До апликације, MSCs ће се узгајати у комплетном медијуму, састављеног од DMEM (*Dulbecco's Modified Eagles Medium*), 2 mM

глутамина (*l-glutamine*), 100 IU/ml пеницилина и 100 µg/ml стрептомицина и 10% топлотом инактивисаног FBS (*foetal bovine serum*) у инкубаторима са влажном атмосфером на 37°C и додатком 5% CO₂. Непосредно пре апликације ћелије ће се трипсинизирати и избројати уз употребу *Trypan blue* за одређивање вијабилности, након чега ће се растворити у PBS-у (енгл.*Phosphate-buffered saline* – PBS) и апликовати животињама.

Експерименталне животиње

У студији ће се користити мишеви инбредног соја C57BL/6, старости 6-8 недеља, тежине 19-21 грама, који су рођени и узгајани у конвенционалним условима виваријума Центра за молекулску медицину и испитивање матичних ћелија, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Узгој током експеримента ће бити према прописаним узгојним условима (приступ храни и води *ad libitum*, 12 часовни дневни ритам светла, измена и температура ваздуха) све до завршетка огледа.

Јединке ће се пре почетка експеримента измерити и на основу њихове телесне масе одвајати у кавезе по групама, тако да између група не буду разлике у тежини. Укупан број животиња потребних за реализацију истраживања је 200 мишева.

Експерименталне групе

Животиње ће бити распоређене у следеће експерименталне групе:

E1: 50 мишева који ће 7 дана уместо воде уносити 3% раствор DSS и којима ће се интраперитонеално апликовати 0,3 ml раствора PBS-а.

E2: 50 мишева који ће 7 дана уместо воде уносити 3% раствор DSS и којима ће се интраперитонеално апликовати $2,0 \times 10^6$ MSCs растворених у 0,3 ml PBS-а подељених у три дневних доза.

Контролне групе

E3: 50 мишева који ће током 7 дана имати приступ само води и којима ће се интраперитонеално апликовати 0,3 ml раствора PBS-а.

E4:50 мишева који ће током 7 дана имати приступ само води и којима ће се интраперитонеално апликовати $2,0 \times 10^6$ MSCs растворених у 0,3 ml PBS-а подељених у три дневних доза.

Индуковање колитиса

У овој студији ће се за индукцију модела користити 3% (w/v) раствор DSS, молекулске масе 36-40kDa, апликован уместо воде за пиће током свих седам дана експеримента. Јединке из контролних група ће током експеримента пити чисту воду за пиће.

Одређивање клиничког скорa

Параметри развоја болести биће праћени дневно. Одређиваће се проценат преживљавања, као процентуална разлика између броја животиња 0. и 7.-ог дана и клинички скор (*Disease Activity Index*- DAI). Клинички скор ће се одредити применом бодовног система сабирањем вредности добијених дневним праћењем и мерењем:

- промене тежине: 0) ако није дошло до губитка у тежини, 1) ако је проценат губитка тежине између 0. и 7.-ог дана 1-5%, 2) 6-10%, 3) 11-15% и 4) >15%;
- присуства крви у фецесу: 0) нема крви у фецесу, 1) мало присуство крви у фецесу, 2) видљива крв у фецесу, 3) ректално крварење и 4) обилно крварење;
- конзистенције фецеса: 0) чврста, формирана столица, 1) мека столица, али још увек формирана, 2) мека столица, 3) пролив и 4) обилни пролив.

Патохистолошка анализа

Након жртвовања колон ће се издвојити, испрати PBS-ом и измерити, након чега ће се исећи лонгитудинално и уролати по методи „*Swiss rolls*”. Уролана црева ће се фиксирати у 4% раствору формалина до калупљења у парафину од којих ће се правити исечци и бојити хематоксилин-еозин техником за патохистолошку анализу. На патохистолошким препаратима одређиваће се оштећење ткива и инфилтрација ткива леукоцитима. Применом бодовног система одређиваће се патохистолошки скор оцењивањем и сабирањем оцена патохистолошких препарата критеријумима за:

- оштећење епитела: 0) нормална морфологија, 1) губитак епителних ћелија, 2) велики губитак епителних ћелија, 3) губитак крипти и 4) велики губитак крипти; и
- инфилтрације леукоцита: 0) нема инфилтрације, 1) инфилтрација око крипти, 2) инфилтрација која досеже до *laminae muscularis mucosae*, 3) екстензивна инфилтрација *l. muscularis mucosae* и 4) инфилтрација *l. submucosae*.

Проточна цитометрија

Иzolовани и испрани колон ће се пресећи и додатно уситнити, након чега ће се испрати HBSS-ом, који не садржи магнезијум и калцијум. Дигестија парчића колоне ће се вршити у 20ml HBSS медијума са 10% FBS-ом, 15mM HEPES-ом, 5mM EDTA, у воденом купатилу на 37°C у трајању од 30 минута. Након тога, дигестирани колон ће се додатно испрати са HBSS-ом и уситнити што је више могуће, а добијени садржај ће се третирати са 1ml 4000 Mandl јединица колагеназе D и 200µl 1mg/ml DNase, сат времена на 37°C у воденом купатилу. Добијени супернатант ће се филтрирати кроз сита промера 100µm, па 40µm и центрифугираће се 10 минута на 450 x g. Након одливања супернатанта, pellet ће се ресуспендовати са 30% Percoll-ом, а затим пажљиво, низ зидове епрувете ће се додати 70% Percoll. Целокупни садржај ће се центрифугирати 20 минута на 1100 x g, током чега ће се између 30% и 70% слоја издвојити моноклеарне ћелије. Тај слој ћелија ће се пипетом извлачити и ресуспендовати у комплетном медијуму за даљу анализу фенотипа ћелија на проточној цитометрији коришћењем моноклонских антитела за мембранске маркере (F4/80, CD206, CD11c, CD11b, CD8, I-A, CD86, CD3, NK1.1, CD19, CD5, CD45, SiglecF, Ly6G, FcεRI) и интрацелуларних компоненти (IL-10, IL-6, IL-4, IL-12, IL-17, IL-1β, NLRP3, TNFα, TGFβ, IFNγ) обележених флуоресцентним бојама (*allophycocyanin*, APC; *fluorescein isothiocyanate*, FITC; *phycoerythrin*, PE; *peridinin chlorophyll protein complex*, PerCP). За интрацелуларно бојење изоловане ћелије ће се инкубирати 4h на 37°C у присуству 5µg/ml *phorbol 12-myristate 13-acetate*-a (PMA), 5µg/ml *ionomycin*-a и 0,8µl *Golgi plug*. Након инкубације, ћелије ће се фиксирати, пермеабелизовати и обележити одговарајућим анти-мишјим моноклонским антителима коњугованим флуорохромом.

Одређивање концентрације серумских цитокина

Концентрације цитокина IL-6, IL-10, IL-12, IL-1 β , PGE2 и IDO одређиваће се ELISA методом према упутству произвођача.

Деплеција макрофага

Деплеција макрофага ће се извршити интраперитонеалним апликацијама раствора липозома који садрже клодронат, 4 дана пре почетка експеримента, као и 0, 2, 4 и 6-ог дана експеримента.

Изолација дендритских ћелија и пасивни трансфер

Дендритске ћелије ће се изоловати из слезина мишева којима су апликовани DSS и MSCs коришћењем комерцијалног кита за имуномагнетну сепарацију CD11c⁺ дендритских ћелија. Изоловане дендритске ћелије ће се апликовати интраперитонеално у количини од 2×10^5 мишевима којима ће се претходно 5 дана апликовати 3% раствор DSS.

Кокултивација

За испитивање паракриног ефекта MSCs на дендритске ћелије изолованих из слезине здравих мишева, оне ће узгајати у кокултури и култивисати у *transwell* систему у односу 10:1, при чему ће се дендритске ћелије засејати у доњој, а MSCs у горњој комори и стимулирати LPS-ом (1ng/ml), DSS-ом (3%) и комбинацијом DSS и LPS. Након 48 сати инкубације, коришћењем ELISA методе анализираће се концентрације цитокина (IL-6, IL-10, IL-12, IL-1 β , PGE2) у супернатанту према упутству произвођача, док ће се проточном цитометријом анализирати фенотип и присуство цитокина у дендритским ћелијама.

Врста студије

Студија ће по типу бити експериментална студија на животињама (*in vivo*) и ћелијама анималног порекла (*in vitro*).

Снага студије

Коришћењем статистичког програма G*Power 3.1.7, за вредности $\alpha=0,05$ и $P=0,80$ поређењем група у оба смера и на основу података за клинички скор из литературе за студије сличних дизајна за варијабле које ће се пратити одређен је потребан број огледних животиња. Све експерименталне и контролне групе животиња садржаће по 10 миша.

Статистичка обрада података

Сви добијени подаци биће приказани као аритметичка средина са стандардном грешком ($\bar{x}\pm SE$) и биће обрађени уз помоћ статистичког програма за обраду података *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 20.0*. За поређење две групе користиће се у зависности од нормалности расподеле, на основу *Kolmogorov-Smirnov* теста, параметријски (*Student's t*) или непараметријски (*Mann-Whitney U*) тест. За процену разлике у преживљавању између група користиће *Kaplan-Meier* тест, а за анализу варијабли између група користиће се ANOVA тест. Најмања статистички значајна разлика биће подразумевана вредност $p\leq 0,05$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће примена MSCs у мишјем модулу акутног запаљења дебелог црева изазваног DSS-ом значајније смањити клиничке знаке болести и оштећења дебелог црева, а повећати свеукупно преживљавање животиња, супримирањем функција и променом фенотипа ћелија имунског система, пре свега дендритских ћелија, као и смањењем њихове продукције проинфламаторних цитокина.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Користећи модел UC изазван 3% раствором DSS-а испитиваће се ефекти MSCs праћењем клиничког и одређивањем патохистолошког скорa, концентрације системских цитокина, дужине колона и његове инфилтрације ћелијама имунског система. Спровешће се деплеција макрофага, пасивни трансфер *in vivo* стимулираних дендритских ћелија, као и *ex vivo* култивација у или без присуства MSCs. Расветљавање механизма којим MSCs утичу на фенотип и функције дендритских ћелија и патогенезу акутног колитиса, може отворити врата креирању нових приступа у терапији овог важног и све чешћег обољења код људи.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације Комисија предлаже проф. др Миодрага Стојковића, који је редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика. Проф. др Миодраг Стојковић испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Simovic Markovic B, Nikolic A, Gazdic M, Nurkovic J, Djordjevic I, Arsenijevic N, **Stojkovic M**, Lukic ML, Volarevic V. Pharmacological Inhibition of Gal-3 in Mesenchymal Stem Cells Enhances Their Capacity to Promote Alternative Activation of Macrophages in Dextran Sulphate Sodium-Induced Colitis. *Stem Cells Int.* 2016;2016:2640746. doi: 10.1155/2016/2640746.

Ljubic B, Milovanovic M, Volarevic V, Murray B, Bugarski D, Przyborski S, Arsenijevic N, Lukic ML, **Stojkovic M**. Humanmesenchymal stem cells creating an immunosuppressive environment and promote breast cancer in mice. *Sci Rep.* 2013;3:2298. doi: 10.1038/srep02298.

Ledran M, Krassowska A, Armstrong L, Dimmick I, Yung S, Dzierzak E, **Stojkovic M**, Forrester L, Lako M. Efficient haematopoietic differentiation of human embryonic stem cells on stromal cells derived from haematopoietic niches. *Cell Stem Cell* 2008; 3: 85-98.

Volarevic V, Nurkovic J, Arsenijevic N, **Stojkovic M**. Concise review: Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for the treatment of acute liver failure and cirrhosis. *Stem Cells* 2014;32:2818-2823.

Gazdic M, Volarevic V, Arsenijevic N, **Stojkovic M**. Mesenchymal stem cells: a friend or foe in immune-mediated diseases. *Stem Cell Rev.* 2015;11(2):280-287.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Матичне ћелије у биомедицинским наукама.

5. Научна област чланова Комисије

1. **Доц. др Владислав Воларевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник
2. **Доц. др Биљана Љујић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, члан
3. **др Сергеј Томић**, научни сарадник Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Природно-математичке науке, члан.

Закључак и предлог Комисије

На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова, др вет. мед. Александар Николић, испуњава све услове за одобрење теме и израду 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 у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др вет. мед. Александра Николића, под називом **“Ефекти мезенхималних матичних ћелија у мишјем моделу акутног запаљења дебелог црева изазваног декстран натријум сулфатом“** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Доц. др Владислав Воларевић**, доцент Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија,
председник

2. **Доц. др Биљана Љујић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу за ужу научну област Генетика, члан

3. **др Сергеј Томић**, научни сарадник Медицинског факултета ВМА Универзитета
одбране у Београду, за ужу научну област Природно-математичке науке, члан.

У Крагујевцу, 12.07.2016. године