

ПРИМЉЕНО:			
Org. јед.	Број	Прилог	Бр. лист
05	8677	1	

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-03-584/37 од 07.06.2017. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Уроша Радивојчевића** под називом:

**„Утицај примене адултних матичних ћелија костне сржи на регенерацију и опоравак функције ишијадичног нерва код пацова“**

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Миодраг Стојковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научну област *Генетика*, председник;
2. **Проф. др Владислав Воларевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;
3. **Проф. Др Бобан Ђорђевић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, ужа научну област *Хирургија*, члан;

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

**ИЗВЕШТАЈ**

Кандидат **Урош Радивојчевић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

на истом је дипломирао 2009. године са просечном оценом 9.50 и тиме стекао звање доктора медицине. Обавио је обавезни лекарски стаж и положио стручни испит у јуну 2010. године. Школске 2010/2011. године уписао је Докторске академске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу из области Онкологија, положио све испите предвиђене планом и програмом, као и усмени докторски испит са оценом 9 (девет). Од 01.07.2010 до 01.08.2012. лекар волонтер у Центру за пластичну хирургију КЦ Крагујевац. Од 01.08.2012. године запослен је као клинички лекар у Центру за пластичну хирургију КЦ Крагујевац, а 05.04.2013. уписује специјализацију пластичне, реконструктивне и естетске хирургије на Медицинском факултету Универзитета одбране у Београду. У току специјализације 2 пута по месец дана боравио у УКЦ Љубљана, на клиничком одељењу за пластичну, реконструктивну, естетску хирургију и опекотине где се усавршавао из области реконструктивне микрохирургије, а у периоду од 26.09. до 25.11.2016. године боравио на ИОХБ “Бањица“ где се усавршавао из области хирургије шаке.

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

**Наслов:** „Утицај примене адултних матичних ћелија костне сржи на регенерацију и опоравак функције ишијадичног нерва код пацова“

**Предмет:** Испитивање утицаја мезенхималних матичних ћелија изолованих из костне сржи на хистоморфолошку слику регенерације ишијадичног нерва, као и брзину његовог функционалног опоравка код пацова, које се апликују епинеруално на месту трансплантације нерва и системски, интравенски, у једнаким временским размацима.

**Хипотезе:** Епинеруална и понављана системска апликација мезенхималних матичних ћелија изолованих из костне сржи повећавају степен и брзину регенерације ишијадичног нерва и убрзава његов функционални опоравак код реконструкције аутотрансплантатом нерва, код пацова.

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

Кандидат, др Урош Радивојчевић, је објавио рад у целини у часопису категорије М52, у коме је први аутор, чиме је стекао услов за пријаву теме докторске дисертације.

**Radivojčević U, Ilić M, Vulović D.** Giant hand lipoma-case report of a rare localization of a common type of tumor. *Sanamed* 2016; 11(2): 141- 4. **M52**

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

Повреде периферних нерава представљају значајан узрок дугорочног морбидитета, онеспособљености пацијената, као и економски проблем. Физичка неспособност, као и честе епизоде бола могу да утичу на квалитет живота пацијената са оваквим повредама. Повреде нерава су често удружене са другим повредама, што говори и податак да 1-3% трауматизованих пацијената задобије повреду периферног нерва. Седон са сарадницима је 1943. увео класификацију где разликује три степена оштећења периферних нерава, неуропраксију, аксонотмезу и неуротмезу, док су Сандерленд и сарадници 1951. године дали своју класификацију која је проширила Седонову и класификовала повреду нерва у 5 категорија, аксонотмеза је проширена на 3 категорије, а IV и V категорија су захтевале хируршку репарацију нерва. Тренутни хируршки стандард у репарацији повређених периферних нерава који не укључују постојање дефекта је епинеурална сатура нерва, без тензије, а за повреде које укључују дефект нерва, аутоотрансплантација нерва остаје стандард у збрињавању оваквих повреда. Нажалост, и поред развоја и напретка микрохируршких техника, резултати опоровка на овај начин збринутих повреда нерава су још увек испод очекиваних.

Регенеративна медицина и ткивни инжењеринг су брзо напредујућа поља у научно-истраживачком раду, а улога адултних матичних ћелија је један од главних ентитета у овим истраживањима, која имају за циљ развој нових терапијских протокола . Од 2000. године урађене су бројне експерименталне студије на животињама које су показале да постоји утицај адултних матичних ћелија на регенерацију нерва, у смислу: 1) модулације инфламаторног одговора на месту повреде, 2) модулације тока Валеријанове дегенерације, 3) повећање дебљине мијелинског омотача регенерисаних аксона, 4) убрзавање регенерације аксона и повећање њиховог броја, 5) боље организацију аксона у регенерисаном нерву, 6) појачане васкуларизације на месту повреде, 7) редукције стварања ожиљног ткива. Такође су студије показале способност мезенхималних матичних ћелија изолованих из костне сржи да се диферентују у правцу ћелија налик Швановим, а како Шванове ћелије имају битну улогу у процесу регенерације ПНС (у процесу регенерације, ремиелинизације и расту аксона код повреде нерва), тако је и могућност ових матичних ћелија да замене Шванове ћелије постала поље интезивног истраживања. Додатно, показано је да мезенхималних матичних ћелија изолованих из костне сржи могу да побољшају регенерацију

нерва продукцијом неуротропних фактора (енг. nerve growth factor - NGF, brain-derived neurotrophic factor - BDGF, ciliary-derived neurotrophic factor - CDNF, glial-derived neurotrophic factor - GDGF и других) који стимулишу раст аксона.

## **2.5. Значај и циљ истраживања**

Значај истраживања се огледа у потенцијално бољој регенерацији реконструисаног нерва, која се огледа у хистоморфолошкој слици, као и бржем функционалном опоравку реконструисаног нерва, уз примену мезенхималних матичних ћелија изолованих из костне сржи. Циљ овог истраживања је да се утврди да ли понављана системска апликација мезенхималних матичних ћелија изолованих из костне сржи у комбинацији са локалном, епинеуралном применом истих утиче на бржу регенерацију и опоравак ишијадичног нерва код пацова.

У том циљу поставиљени су следећи експериментални задаци:

1. Одредити електромиоурографске (ЕМНГ) промене у свим испитиваним групама у одређеним временским интервалима
2. Одредити функционални опоравак ишијадичног нерва рачунањем ишијадичног функционалног индекса (ИФИ) у свим испитиваним групама у одређеним временским интервалима
3. Одредити опоравак сензибилитета тестом убадања иглом у свим испитиваним групама у одређеним временским интервалима
4. Детектовати и квантификовати Шванове ћелије и њихов структурални распоред имунохистохемијским бојењима у реконструисаном нерву у свим испитиваним групама у одређеним временским интервалима
5. Детектовати и квантификовати структурални распоред адултних матичних ћелија имунохистохемијским бојењима у реконструисаном нерву у свим испитиваним групама у одређеним временским интервалима
6. Одредити структуралну организацију аксонских елемената и фасцикуларни распоред имунохистохемијским бојењима реконструисаног нерва у свим испитиваним групама у одређеним временским интервалима
7. Детектовати и анализирати дебљину мијелинског омотача имунохистохемијским бојењима у реконструисаном нерву у свим испитиваним групама у одређеним временским интервалима
8. Детектовати и квантификовати мијелинизирана нервна влакана хистолошким бојењима у реконструисаном нерву у свим испитиваним групама у одређеним временским интервалима

9. Анализирати неуромишићну спојницу уз помоћ структуралног распореда ацетилхолинских рецептора имунохистохемијским бојењима у свим испитиваним групама
10. Анализирати однос актинских и миозинских елемената у *m. tibialis anterior* применом гел електрофорезе, као и процену мишићне атрофије у свим испитиваним групама у одређеним временским интервалима
11. Утврдити корелацију између добијених ЕМНГ налаза, вредности ИФИ, теста убадања иглом, хистоморфолошких налаза и нивоа серумских цитокина по испитиваним групама и између група
12. Хистолошка анализа у експерименталним групама мозга и кичмене мождине на евентуално присуство тумора

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

До сада публиковане студије су показале да примена мезенхималних матичних ћелија изолованих из костне сржи убрзава процес регенерације нерва и његов функционални опоравак, али до сада нема података о примени ових ћелија у више различитих временских интервала. На основу способности да се диферентују у различите ћелијске типове, мезенхималне матичне ћелија изоловане из костне сржи су добар извор матичних ћелија за ово истраживање због способности да диферентују у ћелије налик Швановим, а и због паракрине секреције неуротропних и других фактора раста.

Оно што остаје дилема је начин апликације мезенхималних матичних ћелија изолованих из костне сржи, као и временски интервали када би требало апликовати ове матичне ћелије. Мали је број студија у којима су мезенхималне матичне ћелије изоловане из костне сржи апликоване системски, системски и на месту повреде нерва (епинеуруална), а готово да нема студија где је је испитивано дејство мезенхималних матичних ћелија изолованих из костне сржи приликом поновљеног системског давања у правилним временским размацима. Обзиром да пратимо опоравак ишијадичног нерва, који је мешовити нерв, може се пратити брзина опоравка сензитивних и моторних нервних влакана и поредити је. Анализираће се и ткиво мозга и кичмене мождине на евентуално формирање тумора, чему може допринети оваква примена мезенхималних матичних ћелија изолованих из костне сржи. Такође, треба правити разлику између регенерације и опоравка нерва, па тако можемо пратити и ове две категорије у испитиваним групама.

## 2.7. Методе истраживања

### 2.7.1. Врста студије

Тип студије према коме ће бити спроведено истраживање је експериментална *in vivo* студија у којој ће бити коришћени албино пацови, расе Wistar.

### 2.7.2. Популација која се истражује

У раду ће бити коришћено 120 изогених (инбред) албино пацова, расе Wistar, оба пола, просечне тежине  $270 \pm 25$  грама на почетку експеримента, старости од 75 до 90 дана. Животиње ће бити добијене из виваријума Института за медицинска истраживања Војномедицинске академије у Београду. Током експеримента животиње ће боравити у условима контролисане температуре, влажности и светлосног режима (12 сати светлости/12 сати таме), са слободним приступом храни и води, по једна животиња у кавезу. Одобрење етичког одбора у склопу Научно-истраживачкох пројекта Министарства одбране МФВМА 7/16-18 је добијено пре самих студија. Истраживање ће бити спроведено у складу са међународно прихваћеним смерницама датим у „Водич за бригу и коришћење лабораторијских животиња“ (encl. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, eighth edition*, National Academy Press, Washington, D. C., 2011). Животиње коришћене у експерименту биће гајене у виваријуму Института за медицинска истраживања Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, где ће бити и извођене експерименталне процедуре.

### 2.7.3. Узорковање

Експерименталне животиње биће подељене у 5 група:

1. Дефект нервног ткива без реконструкције (n=20)
2. Дефект нервног ткива и примарна реконструкција дефекта аутотрансплантатом нерва (n=20)
3. Дефект нервног ткива и примарна реконструкција дефекта аутотрансплантатом нерва уз епинеруалну примену мезенхималних матичних ћелија изолованих из костне сржи (енгл. Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow - MSCsBM) у истом акту (n=20)

4. Дефект нервног ткива и примарна реконструкција дефекта ауотрансплантатом нерва уз системску примену MSCsBM у истом акту, а потом понављањем системског давања MSCsBM на 2 недеље (n=20)
5. Дефект нервног ткива и примарна реконструкција дефекта ауотрансплантатом нерва уз епинеуралну и системску примену MSCsBM у истом акту, а потом понављањем системског давања MSCsBM на 2 недеље (n=20)

Контролну групу животиња можемо поделити у 2 подгрупе:

1. Група „лажно“ оперисаних пацова (енг. Sham group) (n=20)
2. Група интактних пацова – за то нам може послужити интактна, друга, неоперисана нога пацова

Оперативна процедура обавиће се у перитонеалној анестезији применом кетамина (50mg/kg; Ketalar, Eczacibasi, Turkey) и ксилазина (5mg/kg; Rompun, Bayer, Turkey). У асептичним условима направити инцизију од колена до ингвиналне регије пацова и приступити *m. biceps femoris*-у и ишијадичном нерву на *m. abductor femoris*. Под увеличањем оперативног микроскопа од 10 пута, нерв се испрепарише од околног ткива које га окружује, мобилишемо у горњој трећини и пресече тако да заостаје дефект од 1 cm. Код експерименталних група које захтевају реконструкцију нерва ауотрансплантацијом, ексцидиран сегмент нерва окрене се за 180 степени у односу на иницијално пружање фасцикулуса у ишијадичном нерву и интерпонира у предео дефекта, а потом сутурира епинеуралним шавом концем 10/0 (Ethicon, USA), под увеличањем микроскопа од 25 пута, на тамној подлози. У епинеуријум реконструисаног нерва у експерименталним групама где је то потребно се трансплантирају MSCsBM у количини од  $5 \times 10^4$  и/или се апликују системски (кроз репну вену) у количини од  $1 \times 10^6$  ћелија. Рана се ушије по анатомским слојевима. Понављање системског давања MSCsBM интравенски у поменутој количини се понавља на 15 дана у дози од  $1 \times 10^6$ . Животиње контролне групе, тзв. „лажно оперисане“ животиње, прошле су исту експерименталну процедуру, али им није извршена трансекција нерва.

Изоловање мезенхималних матичних ћелија изолованих из костне сржи пацова биће спроведено у перитонеалној анестезији и тада ће се мултиплим аспирацијама из предњег и задњег гребена илијачне кости и дела фемура коришћењем 21G игле, под стерилним условима, узимати аспирате костне сржи, укупни волумен аспирата биће 0,4ml. Потом аспират костне сржи помеша се са 5ml DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium*, Sigma-Aldrich, St.Louis, USA), који садржи 10% FBS (*Fetal Bovine Serum*, Sigma-Aldrich,

St.Louis, USA), 100 IU/ mL penicillin-a и 100 IU/ mL streptomycin-a. MSCsBM се испирају центрифугирањем у трјању од 3 минута на 1200 обртаја у минуту и одбацивањем супернатанта. Потом се ћелије ресуспендују у 1 mL комплетног DMEM и засеју у флашкове величине 75 cm<sup>2</sup>. Културе се инкубирају на атмосфери од 5% CO<sub>2</sub> на температури од 37°C. Трећег дана од започињања култивације, мења се медијум ради одбацивања неадхерентних ћелија. MSCsBM биће култивисане док не постигну 70-80% конфлуентности. Тада се културе третирају трипсином и деле у субкултуре у односу 1:3. Две додатне пасаже се одраде да би се одржао довољан број ћелија, које ћемо користити у даљем експерименту. За ћелије које се користе након треће пасаже доказује се да су изоловане MSCsBM тако што се одређује одсуство CD34, CD45 и присуство CD73, CD90 и CD105 молекула на површини ћелија, везивањем одговарјућим примарних и секундарних антитела (BD Biosciences, San Jose, CA, USA), након испирања, обележене ћелије анализирани су проточном цитометријом. Способност да MSCsBM диференцирају у адипоците, хондроците и остеоците провериће се комерцијалним китовима за диференцијацију.

#### 2.7.4. Варијабле

**Независне варијабле:** Примарна независна узрочна варијабла је присуство дефекта ишијадичног нерва пацова.

#### Зависне варијабле

- **Промене у ЕМНГ налазу** – утврђује се методом електромиографије у 7 временских тачака
- **Функционални опоравак моторних аксона ишијадичног нерва** - утврђује се рачунањем ишијадичног функционалног индекса у 7 временских тачака
- **Функционални опоравак сензитивних аксона ишијадичног нерва** - утврђује се тестом убадања иглом у 7 временских тачака
- **Број Шванових ћелија и њихов структурални распоред** – утврђује се имунохистохемијском анализом у 5 временских тачака
- **Број и структурални распоред ендогених адултних матичних ћелија** - утврђује се имунохистохемијском анализом у 5 временских тачака



- **Структуралну организацију аксонских елмената и фасцикуларни распоред** – утврђује се имунохистохемијском анализом у 5 временских тачака
- **Дебљина мијелинског омотача** - утврђује се имунохистохемијском анализом у 5 временских тачака
- **Број мијелинизованих влакана** - утврђује се хистолошком анализом у 5 временских тачака
- **Анализу неуромишићне спојнице у *m. tibialis anterior*** - утврђује се имунохистохемијском анализом у 5 временских тачака
- **Анализу актинских и миозинских алената у *m. tibialis anterior*, као и процена атрофије** - утврђује се гел електрофорезом у 5 временских тачака
- **Анализа можданог и ткива кичмене мождине** – радиће се хистолошким методама у 5 временских тачака

Након горе спроведене оперативне процедуре и трансплантације MSCsBM на одговарајући начин у одговарајућој групи, функционална процена опоравка ишијадичног нерва и електрофизиолошка процена биће рађена 1., 15., 30., 45., 60., 75. и 90. дана, а хистоморфолошка анализа биће рађена 10., 20., 30., 60. и 90. дана од почетка отпочињања експеримента.

### 2.7.5. Снага студије и величина узорка

За одређивање величине узорка користи се софтвер G\*Power 3.0.10. Величина узорка одређена је применом теста независних узорака којим се пореде карактеристике између експерименталне и контролне групе. За прорачун је узета жељена снага студије од најмање 0,8, вероватноћа да ће се направити грешка типа 1  $\alpha=0,05$ , за двострани тест независних узорака. Величина ефекта је израчуната на основу средњих вредности и стандардних одступања за електромиографију експерименталне и контролне групе из рада Cooney, D. S. *et al.* Mesenchymal Stem Cells Enhance Nerve Regeneration in a Rat Sciatic Nerve Repair and Hindlimb Transplant Model. *Sci. Rep.* 6, 31306; doi: 10.1038/srep31306 (2016) које су износиле  $0,58\pm 0,13$  и  $0,52\pm 0,11$ . На основу ових вредности добија се минимална величина узорка од 65 пацова по групи. С обзиром да контролну интактну групу може чинити исти пацов, само посматрамо другу ногу, то значи да је минимална величина узорка 65 пацова. С обзиром постоји могућност да узорак буде и већи, за ову студију користиће се узорак од 120 пацова.

### **2.7.6. Статистичка обрада података**

Резултати статистичке обраде података ће бити приказани табеларно и графички. Подаци ће бити приказани дескриптивно помоћу учесталости, мера централне тенденције (мод, медијана и аритметичка средина) и мера варијабилности (квантили, варијанса и стандардно одступање). За проверу нормалности расподеле користиће се Shapiro-Wilk-ов тест. За одређивање зависности између квантитативних варијабли, користиће се корелација. За поређење карактеристика између две групе, користиће се  $t$  тест независних узорака или Mann-Whitney-ев тест, а за поређење карактеристика између више група, користиће се једнофакторска АНОВА различитих група или Kruskal-Wallis-ов тест, у зависности од нормалности расподеле података. За поређење карактеристика у два временска тренутка, користиће се  $t$  тест упарених узорака или Wilkoxon-ов тест, у зависности од нормалности расподеле података. За поређење карактеристика у три и више временских тренутка, користиће се једнофакторска ANOVA поновљених мерења или Friedman-ов тест, у зависности од нормалности расподеле података. Сви тестови ће се радити са интервалом поверења од 95%, односно уз ниво статистичке значајности од 0,05. За статистичку обраду података користиће се софтвер IBM SPSS Statistics v.20.

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

Очекује се да би поновљена системска примена MSCsBM у комбинацији са епинеуралном (локалном) применом допринела да на месту аутогрантације нерва имамо већи број преживелих MSCsBM које ће се диферентовати у ћелије сличне Швановим и да на тај начин још више убрзају регенерацију и опоравак нерва, као и да ће утицати на мобилизацију ендогених матичних ћелија пацова.

Још један део који је јако мало испитиван, а тиче се степена атрофије и реинервације мишића, након повреде ишијадичног нерва и његове репарације. Претпоставља се да ће хистоморфолошке промене бити мање изражене у мишићима пацова који су добијали поновљану системску терапију MSCsBM, као и епинеуралну примену MSCsBM, у односу на контролну групу, а самим тим ће и мишић бити погоднији за реинервацију. Очекује се да ће се добити позитивна корелација између степена и брзине опоравка ишијадичног нерва са степеном и брзином регенерације ишијадичног нерва по групама.

## 2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

На крају истраживања очекују се резултати који ће показати да примена мезенхималних матичних ћелија изолованих из костне сржи помаже бржем опоравку и регенерацији ишијадичног нерва након аутотрансплантације. Ово би била једна од ретких студија која би испитала примену мезенхималних матичних ћелија изолованих из костне сржи апликованих на два различита начина, у више временских интервала.

Резултати ове студије могу да омогуће боље разумевање регенерације и опоравка функције нерва уз примену мезенхималних матичних ћелија изолованих из костне сржи, а самим тим и да буду значајна основа за евентуалну клиничку примену.

## 3. Предлог ментора

За кометоре ове докторске дисертације се предлажу се проф. др Јефта Козарски, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Хирургија, као и проф. др Дејан Вуловић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија.

Проф. др Јефта Козарски и проф. др Дејан Вуловић поседују стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњавају услове за менторе докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

### 3.1 Компетентност коментора

Радови проф. др Јефте Козарског:

1. Kozarski JV. Some biological characteristics of transferred free flaps. *Microsurgery*. 2007;27(5):360-8
2. Kozarski J, Vesanović S, Bogdanović Z. Anatomic and histological characteristics of vagina reconstructed by McIndoe method. *Vojnosanit pregl*. 2009; 66(2):107-12.
3. Suljagić V, Jevtić M, Djordjević B, Romić P, Ilić R, Stanković N, Milović N, Novaković M, Kozarski J, Roganović Z, Popović Z, Jovelić A. Epidemiology of nosocomial colonization/infection caused by *Acinetobacter* spp. in patients of six surgical clinics in war and peacetime. *Vojnosanit Pregl*. 2011; 68(8):661-8.

4. Kozarski J, Pavlović D, Šijan G, Cvetanović S, Stanković G. Surgical Treatment of Hand Vascular Anomalies – a Case Report. *Vojnosanit pregl.* 2014; 71(1):73-7.
5. Vulović D, Kozarski J, Radivojčević U, Stepić N, Milićević S, Petrović N. Rhinoplasty without nasal packing and splinting. *Vojnosanit pregl.* 2016; doi: 10.2298/VSP160701239V
6. Vulović D., Kozarski J., Petrović D., Gregović M., Jovanović D., Vulović D. and Radivojčević U. Atypical primary melanoma of the umbilicus-a case report. *Vojnosanit pregl.* 2017; doi: 10.2298/VSP161012021V

Радови проф. др Дејана Вуловића:

1. Vulović D, Kozarski J., Radivojčević U, Stepić N, Milićević S, Petrović N. Rhinoplasty without nasal packing and splinting. *Vojnosanit pregl.* 2016; doi: 10.2298/VSP160701239V
2. Vulović D, Kozarski J, Petrović D, Gregović M, Jovanović D, Vulović D, Radivojčević U. Atypical primary melanoma of the umbilicus-a case report. *Vojnosanit pregl.* 2017; doi: 10.2298/VSP161012021V
3. Vulović D, Novaković M, Šarenac T, Janjićijević- Petrović M, Petrović N, Srećković S, Milićević S, Pišćević B. Congenital upper eyelid coloboma with ipsilateral eyebrow hypoplasia. *Vojnosanit Pregl.* 2012; 69(9):809–811.
4. Janjićijević Petrović M, Šarenac T, Srećković S, Petrović M, Vulović D, Janjićijević K. Evaluation of the patients with Grave's ophthalmopathy after the corticosteroids treatment. *Vojnosanit Pregl.* 2012; 69(3): 249–252
5. Vulović D, Stepić N, Pavlović A, Milićević S, Pišćević B. Reconstruction of the columella and the tip of the nose with an island-shaped forehead flap. *Vojnosanit Pregl.* 2011; 68(3):277-280.
6. Novaković M, Lukac M, Kozarski J, Stepić N, Djordjević B, Vulović D, Rajović M, Milev B, Milićević S. Principles of surgical treatment of congenital, developmental and acquired female breast asymmetries. *Vojnosanit Pregl.* 2010; 67(4):313-320.
7. Vulović D, Stepić N. Importance of proper initial treatment of moderate and major burns. *Vojnosanit Pregl.* 2008; 65(4):281-285.

#### **4. Научна област дисертације**

Медицина. Изборно подручје: Онкологија

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

1. **Проф. др Миодраг Стојковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научну област *Генетика*, председник;
2. **Проф. др Владислав Воларевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;
3. **Проф. Др Бобан Ђорђевић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, ужа научну област *Хирургија*, члан;

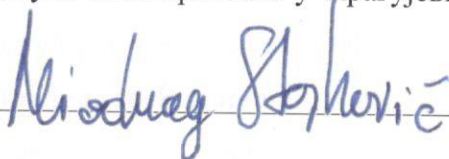
## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, др Урош Радивојчевић, 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.

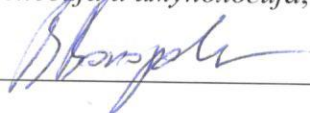
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Уроша Радивојчевића, под називом „Утицај примене мезенхималних матичних ћелија изолованих из костне сржи на регенерацију и опоравак функције ишијадичног нерва код пацова“ и одобри њену израду.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

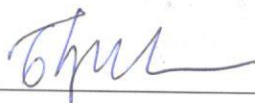
1. **Проф. др Миодраг Стојковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научну област *Генетика*, председник;



2. **Проф. др Владислав Воларевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;



3. **Проф. Др Бобан Ђорђевић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, ужа научну област *Хирургија*, члан;



У Крагујевцу, 27.06.2017. године