

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VIII редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 10.6.2016. године, прихваћен је извештај ментора др Стеве Најмана и др Маје Чакић-Милошевић о урађеној докторској дисертацији **Јелене Г. Најдановић**, асистента за УНО Биологија са хуманом генетиком на Медицинском факултету Универзитета у Нишу, под насловом „**Утицај мезенхимских ћелија белог масног ткива миша, индукованих *in vitro* ка ендотелским и остеогеним ћелијама, на васкуларизованост ектопичних остеогених импланата**”, и одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу др Стево Најман, редовни професор, Универзитет у Нишу-Медицински факултет, др Маја Чакић-Милошевић, доцент, Универзитет у Београду-Биолошки факултет и др Јелена Живанов-Чурлис, ванредни професор, Универзитет у Нишу-Медицински факултет. Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидаткиње и Већу подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији:

Докторска дисертација кандидаткиње Јелене Г. Најдановић под насловом

„УТИЦАЈ МЕЗЕНХИМСКИХ ЋЕЛИЈА БЕЛОГ МАСНОГ ТКИВА МИША, ИНДУКОВАНИХ *IN VITRO* КА ЕНДОТЕЛСКИМ И ОСТЕОГЕНИМ ЋЕЛИЈАМА, НА ВАСКУЛАРИЗОВАНОСТ ЕКТОПИЧНИХ ОСТЕОГЕНИХ ИМПЛАНАТА”

написана је на 209 страница (196 нумерисаних) и садржи 75 слика, 20 графика и 11 табела. Уводне нумерисане странице састоје се из: насловних страница на српском и енглеском језику, странице са информацијама о менторима и члану комисије, страница са захвалницом, страница са подацима о докторској дисертацији на српском и енглеском језику и садржаја. Текст докторске дисертације чине следећа поглавља: **1. УВОД** (25 стр.); **2. ПРЕДМЕТ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА** (2 стр.); **3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ** (17 стр.); **4. РЕЗУЛТАТИ** (84 стр.); **5. ДИСКУСИЈА** (26 стр.); **6. ЗАКЉУЧЦИ** (5 стр.); **7. ЛИТЕРАТУРА** (28 стр.); **8. ПРИЛОГ – ЛИСТА СКРАЋЕНИЦА** (4 стр.); **9. БИОГРАФИЈА АУТОРА** (1 стр.). Иза поглавља следе изјаве о ауторству (1 стр.); о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада (1 стр.) и о коришћењу (2 стр.).

Експериментални део ове дисертације урађен је у Научноистраживачком Центру за биомедицину Медицинског факултета Универзитета у Нишу и то у виваријуму, Лабораторији за експерименталну медицину, Лабораторији за функционалну геномику и протеомику, Одељењу за ћелијско и ткивно инжењерство, као и у лабораторијама Института за биологију и хуману генетику Медицинског факултета Универзитета у Нишу. Сва истраживања су изведена у оквиру пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије под називом „Виртуелни коштано зглобни систем човека и његова примена у претклиничкој и клиничкој пракси” број ИИИ41017.

АНАЛИЗА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

У докторској дисертацији, кандидаткиња Јелена Најдановић је анализирала утицај мезенхимских матичних ћелија изолованих из белог масног ткива (ADSC – *Adipose-derived mesenchymal stem cells*, енгл.) миша, индукованих *in vitro* ка ендотелским и остеогеним ћелијама, на васкуларизованост ектопичних остеогених импланата.

У **УВОДНОМ ДЕЛУ** дисертације, у потпоглављу *Проблем истраживања*, кандидаткиња описује проблем недовољног снабдевања коштаног ткива крвним судовима, који се јавља у коштаним дефектима критичне величине и који је био мотив њених истраживања. Наводи да постоје различити приступи за решење овог проблема и да би се недостаци у ранијим приступима можда могли превазићи применом ткивних матрикса (скафолда), који поседују активну мрежу крвних судова.

У потпоглављу *Васкуларни систем*, описане су ткивне компоненте зида крвног суда и процеси васкулогенезе и ангиогенезе.

Потпоглавље *Коштани систем* садржи опис основних компоненти ванћелијског матрикса и основних својстава ћелија коштаног ткива, најбитнијих хистолошких карактеристика коштаног ткива и начина окоштавања.

У потпоглављу *Биоматеријали као коштани заменици*, дефинисани су појам и циљ ткивног инжењерства, наведено је да би се регенерација оштећеног коштаног ткива инжењерским поступцима могла постићи остваривањем биолошког тројства (ћелије, механизми међућелијске сигнализације и ванћелијски матрикс), помоћу биоматеријала у функцији скафолда, регулаторних сигнала и ћелија.

Плазма обogaћена тромбоцитима као природни извор фактора раста је потпоглавље у коме су описани појам, састав и примена плазме обogaћене тромбоцитима (PRP – *Platelet-rich plasma*, енгл.), као природног извора фактора раста.

У потпоглављу *Бело масно ткиво као извор адултних мезенхимских матичних ћелија за регенерацију коштаног ткива* је дата конвенционална класификација мезенхимских матичних ћелија на ембрионалне и адултне, а бело масно ткиво истакнуто као извор адултних мезенхимских матичних ћелија, атрактиван за ткивно инжењерство кости (ТИК). Акценат је бачен на антигенске маркере за фенотипску карактеризацију адултних мезенхимских матичних ћелија, уз посебан осврт на маркере за ADSC.

У поглављу **ПРЕДМЕТ И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА** је као предмет истраживања дефинисано испитивање утицаја ADSC миша, индукованих *in vitro* ка ендотелским и остеогеним ћелијама, на васкуларизованост ектопичних остеогених

имплантата и наведено је да су изведена истраживања рађена на хипотези да су ендотелске ћелије, саме или у комбинацији са остеогено индукованим ћелијама, изузетно значајан фактор који утиче на васкуларизованост субкутаних имплантата, која је услов за почетак ране фазе остеогенезе. У складу са предметом истраживања, дефинисани су циљеви:

1) добијање мезенхимских матичних ћелија *in vitro* експанзијом ћелија стромалне васкуларне фракције (SVF – *Stromal vascular fraction*, енгл.) изоловане из епидидималног белог масног ткива BALB/с мишева и утврђивање имуноекспресије протеинских маркера ADSC пре и након експанзије ћелија.

2) диференцирање ADSC ка ендотелским и остеогеним ћелијама *in vitro* индукцијом диференцирања и праћењем динамике експресије генских и протеинских маркера ћелија током индукције.

3) процена васкуларизованости и степена остеогеног процеса на моделу субкутаних имплантата BALB/с мишева, који је постигнут: субкутаном имплантацијом имплантата са експандираним ADSC, неиндукованим, индукованим у ендотелске и остеогене или комбинацију ендотелских и остеогених ћелија, нанетим на носач од минералног матрикса кости (ММК) и PRP као иницијалним извором фактора раста; екстракцијом имплантата из експерименталних животиња после различитих временских периода од имплантација и анализом васкуларизованости и степена остеогеног процеса у имплантима, на основу експресије гена и протеина, хистолошке слике и хистоморфометрије.

У поглављу **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ** кандидаткиња детаљно описује материјал и методе примењене током израде експерименталног дела дисертације.

У потпоглављу, *Експерименталне животиње*, наводи да су истраживања изведена на сингеним мишевима BALB/с соја, мушког пола, старости 8 недеља.

У потпоглављу *Методе истраживања in vitro*, описује методе добијања, експандирања и *in vitro* индукције ендотелске и остеогене диференцијације ADSC, имуноцитохемијски метод примењен ради утврђивања експресије протеина маркера мезенхимских, ендотелских и остеогених ћелија. На крају потпоглавља, наводи методе изолације РНК из ћелија, реверзне транскрипције РНК у комплементарну ДНК и квантитативне ланчане реакције полимеразе у реалном времену (qRT-PCR – *quantitative real-time PCR*, енгл.), примењене у циљу анализе релативне експресије гена маркера ендотелских и остеогених ћелија. Испитивана је експресија гена за фон Вилебрандов фактор (vWF – *Von Willebrand factor*, енгл.), рецептор васкуларног ендотелског фактора раста 1 (VEGFR-1/Flt-1 – *Vascular endothelial growth factor receptor 1/ Fms-related tyrosine kinase*, енгл.), васкуларни ћелијски адхезивни молекул 1 (Vcam-1 – *Vascular cell adhesion molecule 1*, енгл.), транскрипциони фактор врло раног одговора 1 (Egr-1 – *Early growth response protein 1*, енгл.), остеокалцин (Bglap – *Bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein*, енгл.), алфа ланац колагена I (Colla1 – *Collagen type I a1 chain*, енгл.), ткивно-неспецифичну алкалну фосфатазу (Alpl – *Alkaline phosphatase liver/bone/kidney*, енгл.) и гена за транскрипциони фактор остерикс (Sp7).

У потпоглављу *Методе истраживања in vivo* је прво описана припрема ММК, PRP и ADSC за имплантације. Контролни импланти су садржали само ММК (ММ импланти), на који су у осталим групама нанесени: PRP (МП импланти), PRP и

неиндуковане ADSC (МПД импланти); PRP и ADSC *in vitro* индуковане ка ендотелским ћелијама (МПЕ импланти); PRP и ADSC *in vitro* индуковане ка остеогеним ћелијама (МПО импланти); PRP и ADSC *in vitro* индуковане ка ендотелским ћелијама и ADSC *in vitro* индуковане ка остеогеним ћелијама (МПЕО импланти). Имплантиције су рађене субкутано, интерскапуларно, а импланти екстраховани после 1, 2, 4 и 8 недеља од имплантација. У наставку поглавља, описана је обрада импланата за светлосно-микроскопску анализу, хистохемијска метода бојења ткивних исечка хематоксилином и еозином и имунохистохемијска метода примењена ради откривања експресије васкуларног ендотелског фактора раста 2 (VEGFR-2/*Kdr* – *Vascular endothelial growth factor receptor 2/Kinase insert domain protein receptor*, енгл.), VCAM-а 1 и остеокалцина. На крају овог потпоглавља су описи метода за анализу експресије гена битних за процену васкуларизације (*Vwf*, *Flt-1*, *Vcam-1*, *Egr-1*) и степен остеогеног процеса (*Spp1* – *Secreted phosphoprotein 1*, енгл.) у имплантима. У потпоглављу *Статистичка обрада резултата истраживања* наведене су методе коришћене за обраду квантитативних резултата.

Поглавље **РЕЗУЛТАТИ** обухвата потпоглавља *Резултати in vitro истраживања* и *Резултати in vivo истраживања*. Руководећи се постављеним циљевима дисертације, у првом делу потпоглавља *Резултати in vitro истраживања* приказује резултате *in vitro* експанзије SVF који обухватају фотографије и анализу култура ћелија и имуноекспресије позитивних (CD29 и CD44) и негативног маркера ADSC (CD14) у свеже изолованим и експандираним ћелијама. У другом делу овог потпоглавља је анализа морфологије, имуноекспресије VEGFR-а 2 и VCAM-а 1 и експресије маркерских гена у ADSC индукованим у ендотелске ћелије и контролној култури неиндукованих ADSC. Показано је да је ендотелска диференцијација постигнута у индукованим ADSC и да је експресија испитиваних генских и протеинских маркера ендотелских ћелија у њима највиша 12. дана од почетка индукције. У последњем делу овог потпоглавља су анализиране морфологија, имуноекспресија остеокалцина и експресија гена маркера остеогених ћелија у ADSC индукованим у остеогене ћелије и контролној култури (неиндуковане ADSC). Приказане су разлике између индукованих и неиндукованих ADSC и да је експресија маркера остеогених ћелија највиша 15. дана од почетка индукције остеогене диференцијације.

У потпоглављу *Резултати in vivo истраживања*, прво су анализирани хистолошки исечци импланата, и уочено је да су крвни судови и знаци остеогеног процеса најизраженији у МПЕ и МПО имплантима. Следи хистоморфометријска анализа крвних судова, на основу које је показано да је две недеље од имплантација проценат васкуларизације највиши у ММ имплантима, а осам недеља од имплантација у МПЕ имплантима. Анализом имуноекспресије VEGFR-а 2, VCAM-а 1 и остеокалцина у исечцима импланата, показано је да у свим типовима импланата постоји имуноекспресија ових протеина, али и да се обрасци имуноекспресије разликују и, у односу на постављене циљеве истраживања, иду у прилог МПЕ и МПО импланата. Електрофорезом на агарозном гелу доказана је специфичност продуката qRT-PCR реакције. qRT-PCR анализа експресије гена маркера ендотелских ћелија у имплантима представљена је у односу на три типа калибратора: ћелије из трећег пасажа, PRP и обједињен калибратор (ћелије из трећег пасажа и PRP). У односу на ћелије из трећег пасажа, експресија *Vwf*-а, *Vcam*-а 1 и *Egr*-а 1 је највиша у групи МПД, а *Flt*-а 1 у групама МПД и МПО. У односу на PRP, експресија *Vwf*-а, *Flt*-а 1 и *Vcam*-а 1 је највиша у групи МПО, а *Egr*-а 1 у групама МПЕ, МПО и МПЕО. У односу на обједињен калибратор, експресија *Vwf*-а је највиша у групама МПО и МПЕО, *Flt*-а 1 у

групи МПО, *Vcam-a 1* у МПД, а *Egr-a 1* у ММ, МПД, МПО и МПЕО имплантима. У наредном сегменту је приказана експресија гена за остеопонтин, *Spp-a 1*, у односу на наведена три калибратора. У односу на ћелије из трећег пасажа експресија *Spp-a 1* је највиша у МПД и МПЕ имплантима, у односу на PRP, у МПЕ, МПО и МПЕО имплантима, а у односу на обједињен калибратор у МПД и МПЕ имплантима. На крају поглавља су анализирани значајне разлике у средњим вредностима експресије гена маркера ендотелских ћелија и *Spp-a 1*.

У првом делу **ДИСКУСИЈЕ**, дат је осврт на конвенционалне начине решавања проблема неадекватне васкуларизације у коштаним дефектима критичне величине и упоредни преглед различитих приступа у ТИК за решавање овог проблема. Потом је акценат бачен на потенцијал ендотелских ћелија, посебно оних добијених диференцијацијом ADSC, за преваскуларизацију скафолда.

У потпоглављу *In vitro* испитивања мезенхимских матичних ћелија стромалне васкуларне фракције масног ткива, резултати ове дисертације су упоређени са литературним подацима везаним за морфологију ћелија и имуноекспресију протеина позитивних и негативних маркера ADSC. Закључено је да имунофенотип ADSC које су у овој дисертацији коришћене за ендотелску и остеогену диференцијацију одговара имунофенотипу ADSC миша, који је описан у релевантним радовима других аутора. Даље, кандидаткиња проналази везу између својих резултата и закључака аутора који су се такође бавили *in vitro* ендотелском диференцијацијом ADSC. Потом упоређује и експресију гена и протеина својствених остеогеним ћелијама у ADSC које је подвргла *in vitro* остеогеној диференцијацији са литературним подацима.

У потпоглављу *Субкутани импланти као производ ткивног инжењерства кости* је дискутовано о ефекту ММК, PRP и експандираних ADSC, неиндукованих, индукованих у ендотелске и остеогене или комбинације ендотелских и остеогених ћелија, на васкуларизованост субкутаних остеогених импланата. У том смислу, упоређиване су хистолошке слике, проценат васкуларизације и експресија гена и протеина маркера васкуларизације у имплантима. Како би сагледала допринос примењеног модела и различитих комбинација компоненти биолошког тројства ТИК, кандидаткиња је упоредила друге актуелне приступе у ТИК са својим резултатима. Потом, дискутује о ефекту различитих комбинација компоненти ТИК тројства примењених у дисертацији на динамику остеогеног процеса у субкутаним имплантима. Ресорпција гранула ММК, дистрибуција ћелија које личе на остеобласте и крупних вишеједарних ћелија, имуноекспресија остеокалцина и експресија *Spp-a 1*, упоређиване су са литературним подацима, како би се могао извести закључак која комбинација компоненти у импланту је најповољнија за остеогени процес. У завршном делу дискусије, кандидаткиња интегрише податке о васкуларизованости и напредовању остеогеног процеса у испитиваним имплантима, пореди их и, на основу тога, износи мишљење о потенцијаном најбољем решењу испитиваног проблема.

У поглављу **ЗАКЉУЧЦИ**, кандидаткиња сумира резултате дисертације и, у складу са постављеним циљевима, изводи закључке.

Најважнији закључци који се односе на *in vitro* експерименте су:

1) ћелије добијене *in vitro* експанзијом SVF епидидималног белог масног ткива BALB/c мишева експримирају позитивне (CD29 и CD44), а не експримирају негативан (CD14) маркер ADSC, што указује на постојање мезенхимских матичних ћелија међу експандираним ћелијама из SVF.

2) у ADSC које су подвргнуте *in vitro* ендотелској диференцијацији је експресија

протеина (VEGFR-a 2 и VCAM-a 1) и гена маркера ендотелских ћелија (*Flt-1*, *Vcam-1*, *Egr-1*), изузев *Vwf*-a, највиша 12. дана од *in vitro* индукције ендотелске диференцијације.

3) експресија протеина (остеокалцина) и гена (*Sp7*, *Bglap*, *Alpl*, *Col1a1*) маркера остеогених ћелија највиша је 15. дана од *in vitro* индукције остеогене диференцијације.

Најважнији закључци ове дисертације који се односе на *in vivo* експерименте су:

1) конструкција импланата која укључује само ММК није довољна за одрживост добре васкуларизованости и остеогеног процеса.

2) остеогени потенцијал неиндукованих ADSC за конструкцију остеогених импланата је добар, али није довољан за одрживост остеогеног процеса након дужег *in vivo* експерименталног периода.

3) ендотелске ћелије, у комбинацији са ММК и PRP, јесу један од најзначајнијих фактора који доводи до добре васкуларизованости и почетка остеогеног процеса.

4) саме остеогене ћелије у имплантима са ММК и PRP су довеле до повољнијих остеогених резултата од комбинације ендотелских и остеогених ћелија.

5) прејака регресија ткива у имплантима које чине ММК, PRP и ADSC *in vitro* индуковане ка ендотелским и ADSC *in vitro* индуковане ка остеогеним ћелијама намеће потребу за тражењем оптималних односа броја имплантираних ендотелских и остеогених ћелија у њима.

Поглавље **ЛИТЕРАТУРА** садржи листу од 280 релевантних библиографских јединица. Литературни извори су на одговарајућим местима и на адекватан начин цитирани у тексту докторске дисертације и доприносе тумачењу добијених резултата.

У поглављу **ПРИЛОГ** дата је листа скраћеница коришћених у овој дисертацији.

ПУБЛИКОВАНИ РАДОВИ И САОПШТЕЊА ИЗ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. M23

Najdanović JG, Cvetković VJ, Stojanović S, Vukelić-Nikolić MĐ, Stanisavljević MN, Živković JM, Najman SJ. The influence of adipose-derived stem cells induced into endothelial cells on ectopic vasculogenesis and osteogenesis. Cellular and Molecular Bioengineering 2015; 8(4):577-590. DOI: 10.1007/s12195-015-0403-x.

2. M23

Najdanović JG, Cvetković VJ, Stojanović S, Vukelić-Nikolić MĐ, Čakić-Milošević MM, Živković JM, Najman SJ. Effects of bone tissue engineering triad components on vascularization process: comparative gene expression and histological evaluation in an ectopic bone-forming model. Biotechnology & Biotechnological Equipment 2016; DOI:10.1080/13102818.2016.1213662. <http://dx.doi.org/10.1080/13102818.2016.1213662>.

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. M34

Najdanović J, Stojanović S, Živković P, Živković J, Vasiljević P, Najman S. *In vitro* osteogenic differentiation and phenotypisation of mouse adipose tissue derived mesenchymal cells. IX International Congress of Medical Science (ICMS), 13-16 May 2010, Sofia, Bulgaria Abstract Book, p 57.

2. M34

Najdanović J, Najman S, Cvetković V, Tričković-Vukić D, Živanov-Čurlis J, Živković J, Trajanović M. The effect of endothelial supplements on endothelial cell differentiation of BALB/c mice adipose tissue-derived mesenchymal cells *in vitro*. 22nd Annual Meeting of European Orthopaedic Research Society (EORS). 02-04. July 2014, Nantes, France, Abstract Book P2.5-Bone Regeneration&Tissue Engineering.

3. M34

Najdanović J, Cvetković V, Vukelić-Nikolić M, Živković J, Stojanović S, Najman S. Examination of *in vitro* neovasculogenic potential of mice adipose-derived stem cells. V Congress of the Serbian Genetic Society. 28. September – 02. October 2014, Kladovo, Serbia, Book of Abstracts p. 94.

4. M34

Najdanović J, Najman S, Cvetković V, Živković J, Stojanović S, Stanisavljević M, Vukelić-Nikolić M, Živanov-Čurlis J. Neovasculogenic and osteogenic potential of adipose-derived stem cells implanted in combination with bone mineral matrix and platelet-rich plasma at ectopic site. The 33rd Balcan Medical Week. The days of the Central Military Emergency University hospital of Bucharest, National Military Circle, 08-11. October 2014, Bucharest, Romania, Archives of the Balkan Medical Union, 49(Supplement I):A111.

МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Докторска дисертација кандидаткиње Јелене Најдановић, под насловом: „УТИЦАЈ МЕЗЕНХИМСКИХ ЋЕЛИЈА БЕЛОГ МАСНОГ ТКИВА МИША, ИНДУКОВАНИХ *IN VITRO* КА ЕНДОТЕЛСКИМ И ОСТЕОГЕНИМ ЋЕЛИЈАМА, НА ВАСКУЛАРИЗОВАНОСТ ЕКТОПИЧНИХ ОСТЕОГЕНИХ ИМПЛАНАТА” бави се питањем како се помоћу мезенхимских матичних ћелија добијених из SVF белог масног ткива миша, индукованих *in vitro* ка ендотелским и остеогеним ћелијама, може утицати на васкуларизованост ектопичних остеогених импланата. По свом садржају, са јасно дефинисаним циљевима, на основу којих су одабрани одговарајући експериментални дизајн и методологија, помоћу којих су добијени јасно представљени резултати, добро образложени и компетентно дискутовани, на основу чега су изнети релевантни закључци, ова дисертација испуњава све критеријуме добро урађеног и квалитетно написаног научног рада.

Основа за поставку *in vivo* истраживања је био образац ткивне репарације у организму који је постао принцип у ткивном инжењерству заснован на тројству: ћелије, механизми међућелијске сигнализације и ванћелијски матрикс. Резултати ове дисертације пружају податке о томе како комбинације минералног скафолда коштаног ткива, фактора раста ослобођених из активираних тромбоцита и ћелија могу деловати на васкуларизацију и остеогени процес у остегеним имплантима. Ова дисертација даје нове податке о експресији гена маркера ендотелских ћелија у ектопичним остеогеним имплантима. С тим у вези, добијени резултати имају научни и практични значај, јер пружају важне податке о ћелијским и молекуларним механизмима васкулогеног и ангиогеног процеса у остеогенези, што све указује на нове могућности за успешно ткивно инжењерство кости и клинички третман повреда и обољења коштаног-зглобног система.

Имајући у виду начин на који су изложени и интерпретирани резултати истраживања, научну вредност и потенцијалну практичну примену, Комисија има задовољство да предложи Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати приложени Извештај о урађеној докторској дисертацији кандидаткиње Јелене Г. Најдановић под насловом: „УТИЦАЈ МЕЗЕНХИМСКИХ ЋЕЛИЈА БЕЛОГ МАСНОГ ТКИВА МИША, ИНДУКОВАНИХ *IN VITRO* КА ЕНДОТЕЛСКИМ И ОСТЕОГЕНИМ ЋЕЛИЈАМА, НА ВАСКУЛАРИЗОВАНOST ЕКТОПИЧНИХ ОСТЕОГЕНИХ ИМПЛАНТАТА” и одобри јавну одбрану ове докторске дисертације.

У Београду, 01. 08. 2016. године.

КОМИСИЈА:

Др Стево Најман, редовни професор
Универзитет у Нишу-Медицински факултет

Др Маја Чакић-Милошевић, доцент
Универзитет у Београду-Биолошки факултет

Др Јелена Живанов-Чурлис, ванредни професор
Универзитет у Нишу-Медицински факултет