

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

ПР. БРОЈ	25.08.2015
ОП. БРОЈ	
04	740/19 - -

Наставно-научно веће  
25. 08 2015.  
Амил Селић

### УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На редовној седници одржаној 01.07.2015. године, Наставно-научно веће Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, на основу члана 48. Статута Универзитета у Крагујевцу и члана 51. Статута Природно-математичког факултета, је одлуком број 640/XIII-1 именовало Комисију за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „**Упоредна анализа ефеката холекалциферола и алфакалцидола као саставних делова имплантата на процес зарастања дефеката у фемуру оваријектомисаних пацова**“ кандидата **Јелене Рајковић**, дипломираног биолога у следећем саставу:

1. Др Стево Ј. Најман, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу (ментор), ужа научна област: Биологија;
2. Др Андраш Ш. Штајн, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област: Физиологија животиња;
3. Др Бранка И. Огњановић, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област: Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија;
4. Др Љубиша Б. Ђорђевић, доцент Природно-математичког факултета Универзитета у Нишу, ужа научна област: Зоологија.

На основу приложене документације и рукописа, сагласно члану 51. став 1. Статута Природно-математичког факултета у Крагујевцу, Комисија подноси Наставно-научном већу Природно-математичког факултета следећи

## ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Јелена Рајковић**, дипломирани биолог је сагласно Правилнику о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, одлуци број 680/ХIII-2 Наставно-научног већа Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу од 27.08.2014. године и одлуци број IV-01-506/11 Стручног већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу од 10.09.2014. године, поднела рукопис докторске дисертације под насловом: „**Упоредна анализа ефеката холекалциферола и алфакалцидола као саставних делова имплантата на процес зарастања дефеката у фемуру оваријектомисаних пацова**“.

### **1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области**

Докторска дисертација кандидата **Јелене Рајковић** под насловом „**Упоредна анализа ефеката холекалциферола и алфакалцидола као саставних делова имплантата на процес зарастања дефеката у фемуру оваријектомисаних пацова**“ је из научне области Биологија, односно уже научне области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

Испитивање утицаја витамина Д на зарастање дефеката у остеопоротичном фемуру пацова представља допринос решавању проблема регенерације остеопоротичне кости.

Остеопоротична кост се карактерише смањеним капацитетом зарастања услед чега се јављају бројни проблеми након настанка остеопоротичних фрактура, које су честа појава у постменопаузној остеопорози. Регенерација остеопоротичне кости је повезана са великом стопом неуспелих фиксација прелома, проблемима са осеоинтеграцијом имплантата и могућности поновних фрактура на истом месту због лоше интеграције и квалитета новоформираног калуса. Предмет истраживања дисертације је био регенерација остеопоротичне кости под утицајем локално апликованих форми витамина Д, холекалциферола и алфакалцидола, као саставних компоненти имплантата.

Резултати истраживања показују да су на моделу остеопорозе, који је добијен три месеца након оваријектомисања пацова *Wistar* соја, холекалциферол и алфакалцидол различито утицали на процес зарастања дефеката у фемуру. Локално примењене форме витамина Д, заједно са минералним матриksom кости и плазмом обогаћеном тромбоцитима, су у коришћеном експерименталном дизајну довеле до одлагања раног процеса зарастања дефеката и спречиле настанак фиброзе код оваријектомисаних пацова. Услед њихове локалне примене дошло је до смањене ресорпције биоматеријала у месту дефекта. Локално примењен алфакалцидол је довео до развоја мале количине слабо

минерализованог калуса који се карактерише интензивном балансираном ремоделацијом, компактношћу и добром интеграцијом у околну остеопоротичну кост.

Локално примењен холекалциферол је довео до развоја велике количине добро минерализованог калуса који се одликује и порозношћу и слабом интеграцијом.

Истраживање је засновано на савременим научним сазнањима, методолошки је добро постављено и адекватно спроведено, а проистекли резултати омогућавају потпуније разумевање механизма деловања холекалциферола и алфакалцидола, први пут примењених локално на моделу постменопаузне остеопорозе, на зарастање остеопоротичне кости, као и њихових ефеката на квалитет новоформиране кости у месту дефекта. Пошто су испитиване форме витамина Д апликоване заједно са минералним матриксом кости и плазмом обогаћеном тромбоцитима, добијени резултати указују на могућности истовременог коришћења ових компоненти у оквиру имплантата и могу бити полазна основа за избор биоматеријала који би се користио у комбинацији са изабраном формом витамина Д. Резултати дисертације представљају и допринос успостављању модела остеопорозе на пацовима *Wistar* соја који би био погодан за овакву врсту истраживања.

На основу увида у резултате приказане у оквиру докторске дисертације кандидата **Јелене Рајковић**, Комисија је закључила да ова докторска дисертација представља значајан допринос у области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија.

## **2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Имајући у виду доступне литературне податке из области поднетог рукописа докторске дисертације, као и предмет, хипотезе, образложени циљ и резултате истраживања, Комисија је утврдила да је докторска дисертација под насловом: „**Упоредна анализа ефеката холекалциферола и алфакалцидола као саставних делова имплантата на процес зарастања дефеката у фемуру оваријектомисаних пацова**” резултат оригиналног научног рада кандидата.

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

Кандидат **Јелена Рајковић**, дипломирани биолог, бави се научно-истраживачким радом у области Биологија. Посебан аспект њеног истраживања односи се на проучавање регенерције здраве и остеопоротичне кости уз помоћ биоматеријала као коштаних заменика и различитих форми витамина Д. Осим научних радова везаних за тему докторске дисертације, публиковани радови кандидата односе се и на резултате из области

Имунологије, која је такође део уже научне области Физиологија животиња и човека и молекуларна биологија. Кандидат **Јелена Рајковић** се бавила и испитивањем токсичних ефеката различитих биљних екстраката како на пацовима тако и на различитим бактеријским сојевима.

Резултати научно-истраживачког рада кандидата **Јелене Рајковић** објављени су у међународним часописима са SCI листе (M21 – 2 рада, M22 – 2 рада, M23 – 5 радова), у часописима националног значаја (M53 – 1 рад), и саопштени на међународним научним скуповима (M33 – 1 саопштење, M34 – 22 саопштења) и националним научним скуповима (M63 – 1 саопштење и M64 – 1 саопштење), што укупно чини 35 библиографских јединица.

### Библиографија кандидата Јелене Рајковић

#### Радови објављени у врхунским међународним часописима – кат. M21:

1. Tomić S, Dokić J, Vasilijić S, Ogrinc N, Rudolf R, Pelicon P, Vučević D, Milosavljević P, Janković S, Anžel I, **Rajković J**, Rupnik MS, Friedrich B, Colić M. Size-Dependent Effects of Gold Nanoparticles Uptake on Maturation and Antitumor Functions of Human Dendritic Cells In Vitro. PLoS One 2014; 9(5): e96584. doi: 10.1371/journal.pone.0096584.

IF<sub>2013</sub>: 3.534; ISSN: 1932-6203.

2. Colic M, Dzopalic T, Tomic S, **Rajkovic J**, Rudolf R, Vukovic G, Marinkovic A, Uskokovic P. Immunomodulatory effects of carbon nanotubes functionalized with a Toll-like receptor 7 agonist on human dendritic cells. Carbon 2014; 67: 273-287.

IF<sub>2014</sub>: 6.196; ISSN: 0008-6223.

#### Радови објављени у истакнутим међународним часописима – кат. M22:

1. Mihajilov-Krstev T, Jovanović B, Jović J, Ilić B, Miladinović D, Matejić J, **Rajković J**, Đorđević LJ, Cvetković V, Zlatković B. Antimicrobial, Antioxidative and Insect Repellent Effects of *Artemisia absinthium* Essential Oil. Planta Med 2014; 80(18): 1698-1705.

IF<sub>2013</sub>: 2.339 ISSN: 0032-0943

2. Stojanović-Radić Z, Čomić Lj, Radulović N, Blagojević P, Denić M, Miltojević A, **Rajković J**, Mihajilov-Krstev T. Antistaphylococcal activity of *Inula helenium* L. root essential oil: eudesmane sesquiterpene lactones induce cell membrane damage. EUR J CLIN MICROBIOL 2012; 31(6): 1015-1025.

IF<sub>2012</sub>: 3.024; ISSN: 0934-9723.

**Радови објављени у научним часописима међународног значаја – кат. М23:**

1. **Rajković J**, Stojanović S, Đorđević Lj, Cvetković T, Najman S. 2015. Locally applied cholecalciferol and alfacalcidol act differently on healing of femur defects filled with bone mineral matrix and platelet-rich plasma in ovariectomized rats. *Biotechnology and Biotechnological Equipment* 2015; doi: 10.1080/13102818.2015.1055702  
IF<sub>2014</sub>: 0.3; ISSN: 1310-2818.
2. Kostić M, **Rajković J**, Potić Floranović M, Dimov I, Pavlović D. Multiple sclerosis and oxidative stress- a clinical perspective. *NEUROCHEM J+*; 2013; 7(1): 76-86.  
IF<sub>2014</sub>: 0.303; ISSN: 1819-7124.
3. Cvetković V, Najman S, **Rajković J**, Zabar A, Vasiljević P, Đordjević LJ, Trajanović M. A comparison of the microarchitecture of lower limb long bones between some animal models and humans: a review. *VET MED* 2013; 58(7): 339–351.  
IF<sub>2013</sub>: 0.756; ISSN: 0375-8427.
4. Stojanović-Radić Z, Čomić Lj, Radulović N, Blagojević P, Mihajilov-Krstev T, **Rajković J**. Commercial *Carlinae radix* herbal drug: Botanical identity, chemical composition and antimicrobial properties. *PHARM BIOL* 2012; 50(8): 933-940.  
IF<sub>2013</sub>: 1.337; ISSN: 1388-0209.
5. Kostić M, Krunić N, Nikolić LJ, Nikolić V, Najman S, Kostić I, **Rajković J**, Manić M, Petković D. Influence of Residual Monomer Reduction on Acrylic Denture Base Resins Quality. *HEM IND* 2011; 65 (2): 171-177.  
IF<sub>2012</sub>: 0.463; ISSN: 0367-598X.

**Радови објављени у научним часописима – кат. М53:**

1. Žabar A, Cvetković V, **Rajković J**, Jović J, Vasiljević P, Mitrović T. Larvicidal activity and in vitro effects of green tea (*Camellia sinensis* L.) water infusion. *Biologica Nyssana* 2013; 4 (1-2): 75-79.

**Саопштења са међународних скупова штампана у целини – кат. М33:**

1. Nikola Korunović, **Jelena Rajković**, Slađana Petrović, Stevo Najman, Dragan Mihailović. Application of Computed Tomography in Diagnostics and Management of Osteoporosis. 6<sup>th</sup> International ICT Conference, Nish, Serbia, October 14-16, 2014, pp 141-146.

**Саопштења са међународних скупова штампана у изводу – кат. М34:**

1. Ajduković Z, Ignjatović N, Petrović N, **Rajković J**, Kenić-Marinković D, Najman S, Mihailović D, Uskoković D. Interaction of nanoparticles and biological fluids. The Sixteenth Annual Conference YUCOMAT 2014, Herceg Novi, September 1-5, 2014, Programme and The Book of Abstracts, p 113.

2. Cvetković V, Najdanović J, Vukelić-Nikolić M, Stanisavljević M, **Rajković J**, Živković J, Stojanović S, Najman S. Gene Expression Pattern of Some Bone-related Markers in *In vitro* Osteoinduced Adipose-derived Stem Cells Isolated from Balb/c Mice. V Congress of the Serbian Genetic Society, Kladovo, Serbia, September 28 – October 2, 2014., Book of Abstracts p 105.
3. Cvetković V, Najman S, Najdanovic J, Stanisavljević M, Vukelić-Nikolić M, Stojanovic S, **Rajković J**. Histochemical Analysis of *In vivo* Osteogenic Processes in Constructs Consisted of Adipose-Derived Stem Cells, Platelet-rich Plasma and Bone Mineral Matrix. The 33th Balkan Medical Week, Bucharest, Romania, 2014, Archives of the Balkan Medical Union, Supplement I, A93.
4. Stojanović S, Najman S, Miljković M, Mitić Ž, **Rajković J**, Trajanović M. Analysis of the Surface of Bio-Oss® Particles after Incubation in Cell Culture Medium using Scanning Electron Microscopy. The Serbian Ceramic Society Conference »Advanced Ceramics and Application III«, Belgrade, Serbia, September 29 – October 1, 2014, Programme and The book of abstract, p 127.
5. Ajduković Z, Petrović N, Ignjatović N, Mihajilov-Krstev T, **Rajković J**, Kenic-Marinković D, Uskoković D. Hemolytic, antimicrobial and histological analysis of nanocomposite biomaterials based on HAp and polymers Thirteenth Young Researchers' Conference - Materials Science and Engineering, Belgrade, Serbia, December 10-12, 2014, Programme and The Book of Abstracts, p 5.
6. **Rajković J**, Najman S, Stojanović S, Đorđević Lj, Cvetković V, Ajduković Z. Early Fracture Healing in Ovariectomized Rats Femur Helped With Alfacalcidol and Platelet-Rich Plasma on Bio-oss Carrier. Thirteenth Young Researchers' Conference - Materials Science and Engineering, Belgrade, Serbia, December 10-12, 2014, Programme and The Book of Abstracts, p 8.
7. Aleksić M, Žabar A, **Rajković J**, Vasiljević P, Đorđević LJ, Mitić Ž, Najman S. Comparison of biocompatibility of three materials based on porous apatite. The Fifteenth Annual Conference YUCOMAT 2013, Herceg Novi, September 2-6, 2013, Programme and the book of Abstracts, p 139.
8. Ajduković Z, Ignjatović N, Petrović N, **Rajković J**, Kenić-Marinković D, Najman S, Uskoković D. Nanoparticles Ca/Co-HAp in the treatment of weakened bones jaw tegmenta. The Fifteenth Annual Conference YUCOMAT 2013, Herceg Novi, September 2-6, 2013, Programme and the book of Abstracts, p 147.
9. **Rajković J**, Šorgić D, Đorđević LJ, Joković N, Ilić B, Miladinović D, Stojanović N, Mihajilov-Krstev T. Acute oral toxicity of *Artemisia absinthium* essential oil on female BALB/c mice. 11<sup>th</sup>Symposium of the Flora of Southeastern Serbia and Neighbouring Regions, Vlasina Lake, September 13-16, 2013, Book of abstracts, p 76-77.

10. **Rajković J**, Cvetković T, Najman S, Boričić M, Ajduković Z, Krstić V, Trajanović M. Biochemical parameters and CT scanner analysis as indicators of experimental model of postmenopausal osteoporosis induced by ovariectomy. 11<sup>th</sup> Symposium of the Flora of Southeastern Serbia and Neighbouring Regions, Vlasina Lake, September 13-16, 2013, Book of abstracts, p 77-78.
11. Aleksić M, **Rajković J**, Vasiljević P, Đorđević Lj, Miljković M, Najman S, Jokanović V. Biocompatibility screening of biomaterial based on porous apatite with a film of alginate polymer. Serbian Ceramic Society Conference. Advanced ceramics and application II, Belgrade, Serbia, September 30 – October 1, 2013, Program and the Book of Abstracts p 53.
12. Žabar A, Cvetković V, **Rajković J**, Jović J, Vasiljević P, Mitrović T. The *in vivo* and *in vitro* effects of different concentrations of green tea (*Camellia sinensis*) infusion. Abstract book of the Belgrade Food International conference “Food, health and well being”, Belgrade, Serbia, November 26-28, 2012, p 80.
13. Ajduković Z, Ignjatović N, Petrović N, Najman S, **Rajković**, Kenić-Marinković D, Krstić V, Uskoković D. Hemolytic activity of bioactive nanocomposites. Joint Event of the 11th Young Researchers’ Conference: Materials Science and Engineering and the 1st European Early Stage Researches’ Conference on Hydrogen Storage, December 3-5, 2012, Program and the Book of Abstracts, p 49.
14. Ajduković Z, Ignjatović N, **Rajković J**, Najman S, Mihailović D, Petrović N, Kenić-Marinković D, Uskoković D. Bioactive composite materials in regeneration of the resorbed bone of alveolar ridges. Joint Event of the 11th Young Researchers’ Conference: Materials Science and Engineering and the 1st European Early Stage Researches’ Conference on Hydrogen Storage, December 3-5, 2012, p 103.
15. Ajduković Z, Ignjatović N, Savić V, Najman S, Mihailović D, **Rajković J**, Petrović N, Uskoković D. Hydroxyapatite and hydroxyapatite substituents in strengthening of the jaw bone tegmenta. The Fourteenth Annual Conference YUCOMAT 2012, Herceg Novi, September 3-7, 2012, Programme and the Book of Abstracts, p 121.
16. Ajduković Z, **Rajković J**, Savić V, Najman S, Ignjatović N, Uskoković D. Application of nanoparticles Ca/Co-Hap in reparation of alveolar bone. 1st Conference of the Serbian Ceramic Society 1CSCS-2011, Belgrade, Serbia, March 17-18, 2011, Program and the Book of Abstracts, p 73.
17. **Rajković J**, Stojanović S, Najman S, Kostić M, Savić V. Propolis effect on morphology of human gingival fibroblasts *in vitro*. 10th Multinational Congress on Microscopy. Scientific Campus, Urbino University “Carlo Bo”, Italy, September 4-9, 2011, Proceedings, p 221-222.
18. Jušković M, Vasiljević P, **Rajković J**, Stevanović B, Stevanović V. Morfološke karakteristike epidermisa lista balkanske endemične vrste *Daphne malyana* Blečić

(Thymeleaceae). 10. Simpozijum o flori jugoistočne Srbije i susednih područja. Vlasinsko jezero, 17–20 jun 2010, Knjiga apstrakta, str. 52-53.

19. Vasiljević P, Najman S, **Rajković J**, Ajduković Z, Savić V, Ignjatović N, Uskoković D. *In vitro* interaction between bone marrow cells and nanomaterials CoHAp. Twelfth Annual Conference YUCOMAT 2010, Herceg Novi, Montenegro, September 6-10, 2010, Programme and The Book of Abstracts, p 166.
20. Najman S, **Rajković J**, Kostić M, Krunić N, Savić V. SEM analysis of the surface structure of acrylic prosthetic materials after immersion in artificial saliva. Četvrti srpski kongres za mikroskopiju, 11–12 Oktobar 2010, Beograd, Srbija, Knjiga prosirenih apstrakata, str. 65-66.
21. **Rajković J**, Potić M, Kostić M, Mitić B, Djordjević V, Savić V. Value Of Electron Microscopy In Living Donor Transplantation In The Case Of Alport Syndrome. Četvrti srpski kongres za mikroskopiju, 11-12 Oktobar 2010, Beograd, Srbija, Knjiga prosirenih apstrakata, str. 149-150.
22. **Rajković J**, Dimov I, Čolić M, Savić V. SEM Characteristics of dendritic and mesangial cells in culture. Microscopy Conference, Graz, Austria, August 30 – September 4, 2009, Life Sciences, Volume 2, p 257-258.

#### **Саопштења са националних скупова штампана у целисти – кат. М63:**

1. Potić M, **Rajković J**, Kostić M, Mitić B, Đorđević V, Savić V, Bogoslović M. Uloga elektronske mikroskopije u dijagnostici Alportovog sindroma – prikaz slučaja. Timočki medicinski glasnik 2011; 36(3):162-165.

#### **Саопштења са националних скупова штампана у изводу – кат. М64:**

1. Nebojša Krunić, Milena Kostić, Ljubiša Nikolić, Vesna Nikolić, Stevo Najman, **Jelena Rajković**. Reduction of potential denture base resins toxicity. Book of Abstracts. 9th symposium „Novel technologies and economic development“, Leskovac, October 21-22, 2011, Book of abstracts, p 119.

#### **4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

На основу прегледаног рукописа докторске дисертације Комисија је утврдила да планирани обим експерименталног рада, научни и стручни садржај рада, циљ и хипотезе, методолошки приступи у реализацији наведених задатака, као и представљени резултати научно-истраживачког рада и њихов значај, а који су јасно прецизирани у поступку предлагања теме ове докторске дисертације, су у комплетном обиму и реализовани.

Комисија сматра да докторска дисертација у потпуности одговара пријављеној теми: „**Упоредна анализа ефеката холекалциферола и алфакалцидола као саставних делова имплантата на процес зарастања дефеката у фемуру овариектомисаних пацова**” и да по обиму и квалитету добијених резултата у потпуности испуњава постављене циљеве, а добијени резултати представљају оригиналан научни допринос у области Биологије.

## **5. Научни резултати докторске дисертације**

Резултати научно-истраживачког рада кандидата у оквиру докторске дисертације под називом „**Упоредна анализа ефеката холекалциферола и алфакалцидола као саставних делова имплантата на процес зарастања дефеката у фемуру овариектомисаних пацова**” објављени су у виду 3 научне публикације, од којих је 1 рад публикован у међународном научном часопису са SCI листе, док су 2 рада саопштена на међународним научним скуповима

Увидом у текст ове докторске дисертације Комисија закључује да су научни резултати приказани у поглављу **Резултати** (56 – 109 стр.) и поглављу **Дискусија** (110 – 139 стр.).

У поглављу **Резултати** кандидат даје детаљан приказ резултата рада. На основу циљева докторске дисертације резултати су подељени у два одељка. У првом делу који се односи на добијање експерименталне остеопорозе, резултати показују да је до значајног снижавања концентрације естрадиола дошло у трећем месецу након овариектомије. Резултати анализе биохемијских маркера коштаног метаболизма показују да су активности ензима алкалне и киселе фосфатазе повишене већ у почетном периоду након овариектомије, док је концентрација фосфора у серуму нижа у другом месецу а концентрација калцијума у четвртном месецу након операције. Резултати такође показују смањену густину дисталног дела фемура која је у спонгиозном делу кости забележена у трећем месецу, док је у кортикалном делу кости забележена у четвртном месецу након овариектомије.

У одељку резултата у коме су представљени ефекти холекалциферола и алфакалцидола на процес зарастања остеопоротичне кости, резултати анализе биохемијских параметара коштаног метаболизма су приказани табеларно и графички, док су резултати хистолошке, имунхистохемијске и скенинг-електрономикроскопске анализе приказани преко слика. Резултати хистоморфометријске анализе новоформиране кости и количине нересорбованог биоматеријала у дефекту су представљени графички. Анализом биохемијских маркера установљено је да је алфакалцидол оставио највећи утицај на смањење активности киселе фосфатазе, као маркера ресорпције кости, која је забележена након оба периода жртвовања. Хистолошка анализа дефеката и хистоморфометријска анализа новоформиране кости у раној фази зарастања показују закаснили процес регенерације у групама третираним витанином Д. Хистоморфометријска и хистолошка

анализа нересорбованих партикула биоматеријала показују смањен процес ресорпције партикула ММК у дефекту под утицајем оба витамина, а нарочито алфакалцидола. Коришћене технике хистолошких и имунохистохемијских бојења показују да је калус у групи третираној алфакалцидолом слабије минерализован али се одликује компактношћу и одличном интеграцијом у околну остеопоротичну кост. Калус у групи третираној холеклциферолом је одлично минерализован али се карактерише лошом интеграцијом и порозношћу. Хистоморфометријска анализа новоформиране кости у дефекту показује највећу количину новоформиране кости након периода од осам недеља регенерације у ХЦ групи док је најмања количина забележена у АЦ групи. СЕМ анализа приказује место дефекта и структуру колагена као и интеграцију калуса у стару остеопоротичну кост.

### **Радови објављени у научним часописима међународног значаја (M23)**

1. **Rajković J**, Stojanović S, Đorđević Lj, Cvetković T, Najman S. 2015. Locally applied cholecalciferol and alfacalcidol act differently on healing of femur defects filled with bone mineral matrix and platelet-rich plasma in ovariectomized rats. *Biotechnology and Biotechnological Equipment* 2015; doi: 10.1080/13102818.2015.1055702

IF<sub>2014</sub>: 0.3; ISSN: 1310-2818.

### **Саопштења на међународним скуповима штампана у изводу (M34)**

2. **Rajković J**, Najman S, Stojanović S, Đorđević Lj, Cvetković V, Ajduković Z. Early Fracture Healing in Ovariectomized Rats Femur Helped With Alfacalcidol and Platelet-Rich Plasma on Bio-oss Carrier. Thirteenth Young Researchers' Conference - Materials Science and Engineering, Belgrade, Serbia, December 10-12, 2014, Programme and The Book of Abstracts, p 8. (M34)
3. **Rajković J**, Cvetković T, Najman S, Boričić M, Ajduković Z, Krstić V, Trajanović M. Biochemical parameters and CT scanner analysis as indicators of experimental model of postmenopausal osteoporosis induced by ovariectomy. 11<sup>th</sup> Symposium of the Flora of Southeastern Serbia and Neighbouring Regions, Vlasina Lake, September 13-16, 2013, Book of abstracts, p 77-78. (M34)

## **6. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Истраживање у оквиру докторске дисертације под називом „**Упоредна анализа ефеката холекалциферола и алфакалцидола као саставних делова имплантата на процес зарастања дефеката у фемуру оваријектомисаних пацова**” представља допринос бољем разумевању механизма деловања холекалциферола и алфакалцидола на регенерацију остеопоротичне кости на основу којих се може сугерисати њихова практична примена као нових терапеутских агенаса за локално лечење остеопоротичних фрактура и

дефеката. Због појаве хиперкалцемије услед примене високих системских доза активних форми витамина Д које остварују анаболичке ефекате на кост, резултати дисертације представљају допринос јер указују на могућност локалне примене ових агенаса чиме се смањују њихови негативни системски ефекти. Локалном применом алфакалцидола се могу решити проблеми са лошом интеграцијом новоформиране кости у ортопедији. Употребом холекалциферола може се ојачати потпора имплантатима у стоматологији и протетици. У циљу спречавања прелома у деловима скелета са смањеном коштаном густином, локално примењен холекалциферол може допринети повећању минералне густине и на тај начин спречити могуће последице. Коришћењем локално примењеног алфакалцидола уз правилан одабир биоматеријала који би био употребљен као носач за витамин Д и као заменик кости, у остеопоротичним условима се може добити компактна кост са балансираном ремоделацијом. Такође, обе форме витамина Д се могу користити у регенеративној медицини за избегавање псеудоартрозе која представља велики проблем приликом зарастања кости.

Резултати такође показују предности и мане у односу на спонтану регенерацију остеопоротичне кости као и регенерацију уз помоћ имплантата на бази минералног матрикса коме је додата плазма обogaћена тромбоцитима. Познавање доприноса витамина Д у оваквој комбинацији, која се често користи у регенеративној медицини за попуњавање дефеката, је од велике важности и приликом његове оралне употребе за лечење остеопорозе уз истовремени третман дефеката поменути имплантатима.

## **7. Начин презентовања резултата научној јавности**

Резултати научно-истраживачког рада кандидата **Јелене Рајковић** представљени су у оквиру докторске дисертације под насловом „**Упоредна анализа ефеката холекалциферола и алфакалцидола као саставних делова имплантата на процес зарастања дефеката у фемуру оваријектомисаних пацова**”, као и у виду научних радова публикованих у међународним научним часописима и зборницима са научних скупова.

Докторска дисертација је написана на 167 страна куцаног текста у оквиру 7 поглавља, уз списак од 325 библиографских јединица, и укључује 37 слика, 5 табела и 13 графика. Експериментални део ове докторске дисертације урађен је у Научноистраживачком Центру за биомедицину (Институт за Биомедицинска истраживања) Медицинског факултета у Нишу.

У **Уводу** (1 - 34 стр.) докторске дисертације објашњен је проблем остеопорозе као и структура остеопоротичне кости. Регенерација остеопоротичне кости је упоређивана са регенерацијом здраве кости и представљени су проблеми са којима се срећу све гране медицине а који су повезани са одложеним зарастањем, неадекватним срастањем, неуспелом фиксацијом и лошом осеоинтеграцијом. Кориштећи најновије податке из литературних извора дат је преглед начина лечења остеопоротичних фрактура и дефеката. Након описаних физиолошких функција витамина Д, приказана је повезаност различитих

форми овог витамина са проблемом остеопорозе и имунским системом. На крају је направљен приказ досадашњих сазнања о утицају витамина Д на процес зарастања остеопоротичних фрактура и дефеката.

У поглављу **Циљеви истраживања** (35 – 37 стр.) јасно су изложени циљеви истраживања обухваћени овом дисертацијом. Први циљ студије је био успостављање и верификација експерименталног модела остеопорозе изазване оваријектомијом женки пацова *Wistar* соја који би био погодан за праћење регенерације дефеката у дисталном делу фемура. Користећи овако добијен модел, основни циљ дисертације био је испитати утицај холекалциферола и алфакалцидола на процес зарастања дефеката у остеопоротичној кости, када су локално апликовани као саставни део имплантата сачињених од партикула минералног матрикса кости и плазме обогаћене тромбоцитима. Циљ дисертације је био и упоређивање остеогених ефеката локално примењених холекалциферола и алфакалцидола као саставних делова имплантата, као и поређење добијених резултата са спонтаном регенерацијом остеопоротичне кости и регенерацијом уз помоћ имплантата сачињених само од минералног матрикса кости и плазме обогаћене тромбоцитима.

Поглавље **Материјал и методе** (38 – 55 стр.) садржи податке о дизајну експеримента и опис примењених метода. Детаљно је описано добијање модела остеопорозе на пацовима *Wistar* соја, креирање дефеката у фемуру добијених остеопоротичних пацова и њихово попуњавање имплантатима, као и сама композиција и припрема имплантата. Узимање и обрада узорака крви и костију за биохемијске, ендокринолошке, хистолошке, имунохистохемијске, радиолошке и скенинг-електрономикроскопске анализе су такође описани у оквиру овог поглавља. Истраживање је спроведено на пацовима *Wistar* соја, старим три месеца на почетку експеримента. Експериментални дизајн се састојао из две одвојене студије. Прва студија се односила на добијање модела остеопорозе и у њој су животиње биле подељене у две групе: група оваријектомисаних животиња и група лажно оперисаних животиња, са по 20 животиња по групи. По пет животиња из сваке групе је жртвовано на по месец дана током периода од четири месеца. Из серума сваке групе животиња су након жртвовања одређивани ендокринолошки параметри (естрадиол) и биохемијски параметри (калцијум (Ca), фосфор (P), алкална фосфатаза (ALP) и кисела фосфатаза (AP)). Фемури животиња су снимани на стоматолошком СТ скенеру и у дисталном делу фемура мерена је њихова густина у групи оваријектомисаних животиња и поређена са густином кости код животиња из контролне групе.

Друга студија се односила на праћење процеса зарастања дефеката на добијеном моделу уз помоћ холекалциферола и алфакалцидола, као саставних делова имплантата сачињених од минералног матрикса кости и плазме обогаћене тромбоцитима. Период регенерације је праћен током две и осам недеља, након чега су животиње жртвоване и крв и кости су узимани за различите анализе. Из крви су одређивани Ca, P, ALP и AP. Од

хистолошких техника је коришћено хематоксилин-еозин бојење, трихромно бојење по Масону и бојење толуидин плавим. Од имунохистохемијских техника, у дефектима је испитивана имуноекспресија остеопонтина и остеокалцина. Након фиксације у глутаралдехиду, дефекти свих група су посматрани на скенинг-електронском микроскопу. Са хистолошких пресека бојених хематоксилин-еозином, урађена је хистоморфометријска анализа новоформиране кости и нересорбованог материјала у дефекту, након периода регенерације од две и осам недеља.

Добијени подаци обрађени су коришћењем статистичког софтверског пакета *SPSS 17.0* за *Windows*.

У поглављу **Резултати** (56 – 109 стр.) резултати истраживања у оквиру ове докторске дисертације систематично су приказани и добро документовани сликама, табелама и графиконима.

У поглављу **Дискусија** (110 – 139 стр.) детаљно су објашњени резултати истраживања и упоређени са литературним подацима других аутора из ове области. Дата су и могућа објашњења добијених резултата у светлу познатих чињеница које се односе на испитивану проблематику.

У поглављу **Закључци** (140 – 142 стр.) су представљени појединачни и општи закључци изведени на темељу резултата истраживања.

Поглавље **Литература** (143 – 167 стр.) садржи списак од 325 референци, које су цитиране у тексту докторске дисертације.

Дисертација садржи и Извод на српском и енглеском језику, Листу скраћеница, Списак слика, табела и графика, Биографију са публикацијама кандидата, Библиотечку документацију која обухвата основне податке о докторској дисертацији, и поглавље Прилог са приложеним радовима у којима су публиковани резултати докторске дисертације.

Резултати ће бити презентовани и на јавној одбрани докторске дисертације, након прихватања овог извештаја од стране Наставно-научног већа Природно-математичког факултета и Стручног већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу.

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу прегледаног рукописа и достављеног материјала, Комисија сматра да је докторска дисертација кандидата **Јелене Рајковић**, дипломираног биолога под насловом **„Упоредна анализа ефеката холекалциферола и алфакалцидола као саставних делова имплантата на процес зарастања дефеката у фемуру оваријектомисаних пацова”** урађена под менторством проф. др Стева Најмана, проистекла из оригиналног научно-истраживачког рада и да представља научни допринос у потпунијем сагледавању механизма деловања локално апликованих форми витмина Д, холекалциферола и алфакалцидола, на процес регенерације остеопоротичне кости, са теоријским значајем у науци и широком примени у пракси.

Резултати научно-истраживачког рада кандидата **Јелене Рајковић** објављени су у укупно 35 библиографских публикација. Део резултата истраживања у оквиру докторске дисертације публикован је у 3 библиографске публикације, у виду 1 научног рада у међународном часопису (М23) и 2 конгресна саопштења на међународном научном скупу (М34).

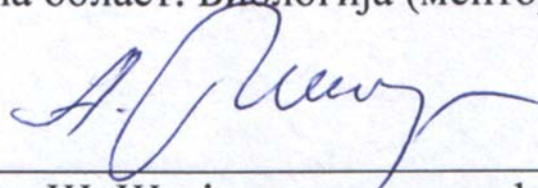
Комисија сматра да су испуњени сви научни, стручни и административни услови за прихватање наведене докторске дисертације и предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу да прихвати докторску дисертацију под насловом **„Упоредна анализа ефеката холекалциферола и алфакалцидола као саставних делова имплантата на процес зарастања дефеката у фемуру оваријектомисаних пацова”**, кандидата **Јелене Рајковић**, и спроведе даљу процедуру у циљу одобравања одбране докторске дисертације.

У Крагујевцу,  
18.08.2015.

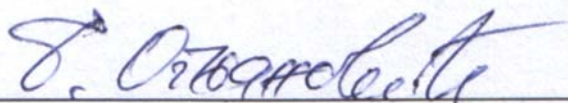
Комисија:



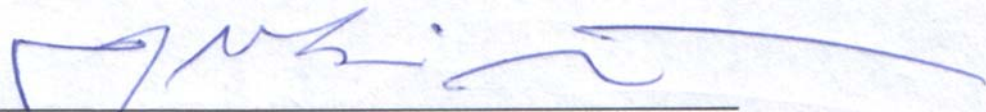
Др Стево Ј. Најман, редовни професор,  
Медицински факултет, Универзитет у Нишу,  
ужа научна област: Биологија (ментор);



Др Андраш Ш. Штајн, редовни професор,  
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу,  
ужа научна област: Физиологија животиња;



Др Бранка И. Огњановић, ванредни професор,  
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу,  
ужа научна област: Физиологија животиња  
и човека и молекуларна биологија;



Др Љубиша Б. Ђорђевић, доцент,  
Природно-математички факултет, Универзитет у Нишу,  
ужа научна област: Зоологија.