

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 07.07.2026. године, одлуком број: 7А/VIII-2/2-МБ, именована је Комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„Утицај примене високих доза витамина D3, D2, B12 и фолне киселине на регенерацију периферног нерва и опоравак локомоторне функције на моделу повреде феморалног нерва код пацова“

кандидата **др Милоша С. Басаиловића**, запосленог на Медицинском факултету Универзитета у Београду, ОЈ Институт за фармакологију, клиничку фармакологију и токсикологију.

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Невена Дивац	Професор	Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија	МФУБ
др Игор Пантић	Професор	Медицинска физиологија	МФУБ

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Милан Аксић	Професор	Анатомија	МФУБ
др Сања Мазих	Професор	Медицинска физиологија	МФУБ
др Лукас Расулић	Професор	Неурохирургија	МФУБ
др Марко Стојановић	Професор	Фармакологија, клиничка фармакологија и токсикологија	МФУБ
др Бобан Ђорђевић	Професор	Пластична и реконструктивна хирургија	МФ ВМА

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација др Милоша С. Басаиловића под називом „Утицај примене високих доза витамина D3, D2, B12 и фолне киселине на регенерацију периферног нерва и опоравак локомоторне функције на моделу повреде феморалног нерва код пацова“ изложена је на 57 пагинираних страна основног текста, уз претходне уводне стране и пратеће прилоге. Основни пагинирани део дисертације обухвата поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјали и методе, Резултати, Дискусија, Закључци, Литература и Списак скраћеница. Дисертација садржи 5 табела и 8 слика/графичких приказа, који приказују класификацију повреда периферних нерава, хируршку процедуру, методологију мерења угла базе стопала, динамику функционалног опоравка, завршни резидуални дефицит, број мијелинизованих аксона, хистолошке пресеке и расподелу g-ratio вредности. Списак литературе садржи 115 референци, које обухватају релевантне изворе из области регенерације периферних нерава, фармаколошке модулације регенерације, витамина B12, D3, D2 и фолне киселине, као и експерименталних модела повреда периферних нерава.

У **Уводу** кандидат приказује основне карактеристике повреда периферних нерава, њихову клиничку важност, механизме настанка и класификацију према Seddon-у и Sunderland-у. Посебна пажња посвећена је процесима регенерације периферних нерава након повреде, укључујући Валерову дегенерацију, улогу Шванових ћелија, неуротрофних фактора, ванћелијског матрикса и ограничења регенеративног процеса у условима продужене денервације. Уводни део такође обухвата савремене терапијске приступе у лечењу повреда периферних нерава, са посебним освртом на потребу за фармаколошком модулацијом регенерације. Кандидат образлаже значај витамина као потенцијалних адјувантних терапијских средстава, посебно витамина B12, фолне киселине и витамина D, уз наглашавање могућих разлика између витамина D3 и D2 у контексту регенерације периферног нерва. У оквиру уводног поглавља приказани су и најважнији експериментални модели повреда периферних нерава, укључујући моделе повреде ишијадичног, фацијалног и феморалног нерва. Посебно је образложен значај модела феморалног нерва код пацова, који омогућава праћење опоравка функције мишића квадрицепса и процену моторног опоравка применом методе анализе покрета на основу појединачних фрејмова и мерења угла базе стопала.

У поглављу **Циљеви истраживања** наведено је да је циљ рада био да се испита да ли ултрависоке дозе витамина B12, D3, D2 и фолне киселине убрзавају функционални опоравак феморалног нерва код пацова након трансекције и поправљају динамику хода; да се испита да ли наведени третмани доводе до побољшања хистолошких параметара регенерације периферног нерва, као што су број регенеришућих аксона и степен њихове мијелинизације; као и да се упореде појединачни ефекти витамина B12, D3, D2 и фолне

киселине са ефектом њихове комбинације на опоравак феморалног нерва и локомоторну функцију.

У поглављу **Материјали и методе** детаљно је описан експериментални дизајн студије. Истраживање је спроведено на 48 мужјака Wistar пацова, телесне масе 250–300 g, који су били подељени у шест група: контролну групу, групу третирану фолном киселином, групу третирану витамином D3, групу третирану витамином D2, групу третирану витамином B12 и групу која је примала комбиновану терапију витамином B12, витамином D3 и фолном киселином. Након хируршке трансекције левог феморалног нерва и формирања размака од 3 mm у силиконском тубусу, животиње су праћене током осам недеља.

У истом поглављу описани су поступак извођења лезије феморалног нерва, дозирање и начин примене витамина, услови држања животиња, рандомизација, критеријуми искључења, поступци функционалног тестирања и хистолошке анализе, као и статистичке методе коришћене у обради резултата. Функционални опоравак праћен је применом SFMA/FBA методологије, док је хистолошка процена обухватила број мијелинизованих аксона у моторној грани феморалног нерва и анализу квалитета мијелинизације применом g-ratio параметра.

У поглављу **Резултати** приказани су налази функционалне и хистолошке анализе. Функционални део резултата обухвата временски ток апсолутних FBA вредности, недељну динамику опоравка кроз Δ FBA анализу, процену завршног резидуалног дефицита у односу на преоперативно стање, као и анализу промена варијабилности FBA вредности током опоравка. Хистолошки део резултата обухвата анализу броја мијелинизованих регенерисаних аксона и процену степена мијелинизације на основу g-ratio расподела.

Резултати су показали да су сви испитивани витамински третмани убрзали рану фазу функционалног опоравка, што је најизраженије уочено у четвртој недељи након повреде. У каснијој фази опоравка, нарочито у седмој и осмој недељи, као функционално најповољнији режими издвојили су се витамин B12 и комбинована терапија, са најмањим завршним резидуалним дефицитом. Витамин D3 је показао интермедијаран ефекат, док су ефекти фолне киселине и витамина D2 били ограниченији и претежно везани за рани или парцијални функционални опоравак.

У хистолошком делу резултата показано је да су фолна киселина, витамин D3, витамин B12 и комбинована терапија довели до статистички значајног повећања броја мијелинизованих регенерисаних аксона у односу на контролну групу, док витамин D2 није показао статистички значајан ефекат на овај параметар. Анализа g-ratio вредности показала је да су витамин B12 и комбинована терапија довели до најповољнијег мијелинизационог профила, витамин D3 до интермедијарног ефекта, док су фолна киселина и витамин D2 имали слабији ефекат на квалитет ремијелинизације.

У поглављу **Дискусија** кандидат је добијене резултате тумачио у светлу савремених сазнања о регенерацији периферних нерава, значају модела феморалног нерва, примени SFMA/FBA методологије, улози витамина у регенеративним процесима, као и односу функционалног опоравка са бројем регенерисаних влакана и квалитетом мијелинизације. Посебно је наглашено да број мијелинизованих аксона сам по себи није довољан показатељ одрживог функционалног опоравка, већ да је квалитет мијелинизације, процењен g-ratio параметром, од важног значаја за крајњи функционални исход.

У поглављу **Закључци** кандидат је таксативно навео 18 закључака који произилазе из резултата истраживања. Закључено је да испитивани витамински третмани различито утичу на функционални и структурни опоравак након повреде феморалног нерва, да сви третмани убрзавају рану фазу функционалног опоравка, али да се у каснијој фази као најповољнији издвајају витамин B12 и комбинована терапија. Такође је закључено да витамин D3 има интермедијаран ефекат, док су ефекти фолне киселине и витамина D2 ограниченији, као и да је за процену терапијске вредности испитиваних третмана неопходно заједничко тумачење функционалних параметара, броја регенерисаних аксона и квалитета мијелинизације.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate, којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације под називом „Утицај примене високих доза витамина D3, D2, B12 и фолне киселине на регенерацију периферног нерва и опоравак локомоторне функције на моделу повреде феморалног нерва код пацова“, кандидата др Милоша С. Басиловића, утврђено је подудараност текста од 6%.

Овај степен подударности последица је претежно цитата, библиографских података о коришћеној литератури, употребе уобичајених стручних и методолошких формулација, као и поклапања са претходно публикованим резултатима аутора који представљају део истраживања приказаних у овој докторској дисертацији, што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду.

На основу наведеног, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду, Комисија констатује да извештај о провери оригиналности указује на оригиналност докторске дисертације и да се поступак оцене и одбране докторске дисертације може наставити.

Ц) Кратак опис постигнутих резултата

Резултати функционалне анализе показали су да су сви испитивани витамински третмани убрзали рану фазу функционалног опоравка у односу на контролну групу, што је најјасније уочено у четвртој недељи након повреде. У средњој фази опоравка, током пете и шесте недеље, разлике између терапијских група и контролне групе постале су мање изражене, што указује на касније функционално побољшање и у контролној групи.

У каснијој фази опоравка, нарочито у седмој и осмој недељи након повреде, као функционално најповољнији третмани издвојили су се витамин B12 и комбинована терапија. Ове групе показале су најмањи завршни резидуални дефицит у односу на преоперативно стање, док је највећи резидуални дефицит забележен у контролној групи. Витамин D3 је показао интермедијаран функционални ефекат, док су ефекти фолне киселине и витамина D2 били ограниченији.

Анализа Δ FBA вредности омогућила је додатно сагледавање недељне динамике опоравка. Унутаргрупна анализа показала је да се темпо функционалног побољшања разликовао између испитиваних група, док међугрупна анализа Δ FBA вредности није показала статистички значајне разлике у појединачним недељним интервалима. Додатно, анализа варијабилности FBA вредности указала је на постепену хомогенизацију функционалног одговора унутар група током процеса опоравка.

Хистолошка анализа показала је да су фолна киселина, витамин D3, витамин B12 и комбинована терапија довели до статистички значајног повећања броја мијелинизованих регенерисаних аксона у односу на контролну групу, док витамин D2 није довео до статистички значајног повећања овог параметра. Такође, број мијелинизованих аксона у групи третираној витамином D2 био је значајно мањи у односу на групе третиране витамином B12, витамином D3 и комбинованом терапијом.

Анализа g-ratio вредности показала је да се квалитет мијелинизације значајно разликовао између испитиваних група. Најповољнији мијелинизациони профил забележен је у групама третираним витамином B12 и комбинованом терапијом, са померањем расподеле ка нижим, биолошки повољнијим g-ratio вредностима. Витамин D3 је показао издвојен, интермедијаран ефекат, док су фолна киселина и витамин D2 имали слабији ефекат на квалитет ремиелинизације.

Интегративно тумачење функционалних и хистолошких налаза показало је да повећање броја мијелинизованих аксона није само по себи довољно за најповољнији функционални опоравак, већ да је квалитет мијелинизације важан за одрживост функционалног ефекта. Витамин B12 се издвојио као најповољнији појединачни третман, јер је истовремено побољшао функционални опоравак, број мијелинизованих аксона и квалитет мијелинизације. Комбинована терапија је такође показала повољан укупни функционални и структурни ефекат, али без јасне функционалне супериорности у односу на самосталну примену витамина B12.

У целини, резултати докторске дисертације показују да витамин B12 и комбинована терапија представљају најповољније испитиване терапијске приступе у моделу повреде феморалног нерва код пацова, да витамин D3 има интермедијаран терапијски потенцијал, док су ефекти фолне киселине и витамина D2 ограниченији и претежно везани за рани или парцијални функционални и структурни опоравак.

Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Резултати докторске дисертације др Милоша С. Басиловића усклађени су са савременим сазнањима о ограничењима спонтаног опоравка након тежих повреда периферних нерава и потреби за додатном фармаколошком модулацијом регенерације. У литератури је показано да, упркос значајном регенеративном потенцијалу периферног нервног система, потпуни функционални опоравак након тешких лезија нерва често изостаје, што оправдава испитивање супстанци које могу убрзати аксонску регенерацију, подржати активност Шванових ћелија и побољшати ремијелинизацију. У том контексту, витамини B12, D3, D2 и фолна киселина представљају биолошки релевантне кандидате, јер учествују у процесима неуронског метаболизма, неуротрофне сигнализације и одржавања мијелина.

Функционални налази дисертације, према којима су сви испитивани витамински третмани убрзали рану фазу опоравка, у складу су са подацима из литературе који указују да витамини могу повољно утицати на ране процесе регенерације периферног нерва. У овој студији је, међутим, показано да рани функционални ефекат није нужно праћен одрживим касним функционалним опоравком, јер се у каснијој фази као најповољнији издвајају витамин B12 и комбинована терапија, док су ефекти фолне киселине и витамина D2 ограниченији. Овај налаз је посебно значајан јер указује да процена терапијске вредности испитиваних супстанци захтева довољно дуго праћење и не може се заснивати искључиво на раним временским тачкама.

Налази о повољном ефекту витамина B12 на функционални и структурни опоравак у складу су са бројним експерименталним радовима који указују да метилкобаламин може да подстакне преживљавање неурона, раст аксона, диференцијацију Шванових ћелија и ремијелинизацију. У дисертацији је витамин B12 показао најповољнији укупни ефекат међу појединачно примењеним витаминима, јер је истовремено био повезан са бољим касним функционалним исходом, повећањем броја мијелинизованих аксона и најповољнијим g-ratio профилем.

Резултати који се односе на фолну киселину делимично су у складу са претходним студијама које указују да овај витамин може подстаћи регенерацију аксона, активност Шванових ћелија и секрецију нервног фактора раста. У дисертацији је фолна киселина довела до статистички значајног повећања броја мијелинизованих аксона у односу на контролну групу, што подржава њену улогу у квантитативном аспекту регенеративног одговора. Међутим, овај ефекат није био праћен подједнако израженим побољшањем квалитета мијелинизације нити одрживом функционалном предношћу у касној фази

опоравка. Такав налаз је у складу са тумачењем да фолна киселина може подстаћи рани или квантитативни регенеративни одговор, али да сама по себи није довољна за најповољнији касни функционални исход.

Посебан допринос дисертације представља директно поређење ефеката витамина D3 и витамина D2 у истом експерименталном моделу. Ранија литература указује да витамин D може утицати на неуротрофну сигнализацију, експресију гена повезаних са аксогенезом и мијелинизацијом, као и на функцију Шванових ћелија. Међутим, резултати ове дисертације показују да се витамин D3 и витамин D2 не могу сматрати терапијски еквивалентним у контексту регенерације периферног нерва. Витамин D3 је показао интермедијаран функционални и мијелинизациони ефекат, док витамин D2 није довео до статистички значајног повећања броја мијелинизованих аксона у односу на контролу и остао је ближи мање повољном мијелинизационом профилу.

Налази о интермедијарном ефекту витамина D3 у складу су са литературним подацима који указују да холекалциферол има повољнији биолошки и функционални потенцијал од ергокалциферола у моделима нервне повреде. У овој дисертацији D3 није достигао ефекат витамина B12 и комбиноване терапије, али је показао јасно повољнији профил од D2, што додатно подржава закључак да се у оквиру D-витаминске осе терапијски потенцијал превасходно везује за D3. Овај налаз има посебан значај, јер пружа експерименталну основу за прецизније разликовање ефеката појединачних облика витамина D у регенерацији периферног нерва.

Комбинована терапија витамином B12, витамином D3 и фолном киселином показала је веома повољан укупни функционални и структурни ефекат, што је биолошки очекивано имајући у виду различите, али потенцијално комплементарне механизме деловања ових витамина. Међутим, у оквиру осмонедељног праћења, комбинована терапија није показала јасну функционалну супериорност у односу на самосталну примену витамина B12. Овај налаз указује да додатни промијелинизациони ефекат комбинације, иако видљив на нивоу g-ratio расподеле, није у потпуности преведен у статистички убедљивији функционални исход у односу на B12 током трајања студије.

Упоредна анализа са литературом показује и да је избор модела феморалног нерва био методолошки оправдан. За разлику од модела ишијадишног нерва, код кога функционални исход зависи од више мишићних група и компензаторних механизма, модел феморалног нерва омогућава релативно чистије праћење опоравка функције једног доминантног мишића, квадрицепса. Ова предност је посебно значајна у студијама у којима се процењују суптилне разлике између терапијских режима. Управо због тога примена SFMA/FBA методологије у овој дисертацији представља адекватан приступ за анализу динамике функционалног опоравка после повреде феморалног нерва.

Посебна вредност ове дисертације огледа се у истовременом праћењу функционалних и хистолошких параметара. Добијени резултати показују да број мијелинизованих аксона није довољан као једини показатељ успешности регенерације, јер повећање броја влакана није увек било праћено најповољнијим функционалним исходом. Овај налаз је

у складу са савременим схватањем да је за одржив опоравак неопходно проценити не само обим аксонске регенерације, већ и квалитет ремиелинизације и функционалну интеграцију регенерисаних влакана. У том смислу, анализа g-ratio параметра у овој дисертацији значајно доприноси разумевању структурне основе функционалног опоравка.

У целини, резултати докторске дисертације су у складу са релевантном литературом, али је и допуњују директним поређењем више витаминских третмана у истом моделу тешке повреде феморалног нерва. Дисертација јасно показује да витамин B12 и комбинована терапија имају најповољнији функционални и структурни профил, да витамин D3 има реалан, али интермедијаран терапијски потенцијал, док су ефекти фолне киселине и витамина D2 ограниченији. Овим налазима кандидат доприноси прецизнијем разумевању улоге витамина у фармаколошкој модулацији регенерације периферног нерва и поставља основу за даља предклиничка и потенцијално транслациона истраживања.

Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације

Из докторске дисертације др Милоша С. Басаиловића проистекли су следећи радови:

1. Basailović M, Jakovčevski I, Aksić M, Poleksić J, Basailović G, Divac N. A comparison of the effects of vitamin B12 and folic acid on gait recovery and myelination after femoral nerve injury in rats. *Int J Mol Sci.* 2026 Apr 20;27(8):3664. doi:10.3390/ijms27083664. (M21; IF: 5,6)
2. Basailović M, Pantić I, Divac N. Eksperimentalni modeli povrede perifernih nerava; poređenje modela lezije femoralnog, facijalnog i išijadičnog nerva. *Medicinski podmladak.* U štampi. doi:10.5937/mp80-58703.

Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке

Истраживање у оквиру докторске дисертације др Милоша С. Басаиловића спроведено је уз претходно прибављено мишљење Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Медицинског факултета Универзитета у Београду, број 5226/2 од 26.08.2021. године, којим је утврђено да коришћење експерименталних животиња у оквиру планираног огледа има етичку и научну оправданост. У наведеном мишљењу степен инвазивности огледа означен је као Е.

Поред тога, спровођење огледа на животињама одобрено је и решењем Управе за ветерину Министарства пољопривреде, шумарства и водопривреде Републике Србије, број 323-07-9632/2021-05 од 07.10.2021. године.

Г) Закључак (образложење научног доприноса докторске дисертације)

Докторска дисертација др Милоша С. Басаиловића под називом „Утицај примене високих доза витамина D3, D2, B12 и фолне киселине на регенерацију периферног нерва и опоравак локомоторне функције на моделу повреде феморалног нерва код пацова“ представља оригинално експериментално истраживање из области фармакологије, усмерено на испитивање могућности фармаколошке модулације регенерације периферног нерва и функционалног опоравка након тешке повреде феморалног нерва.

Научни допринос дисертације огледа се у директном поређењу ефеката витамина B12, витамина D3, витамина D2, фолне киселине и њихове комбинације у истом експерименталном моделу, уз истовремену процену функционалног и структурног опоравка. Резултати су показали да сви испитивани витамински третмани убрзавају рану фазу функционалног опоравка, али да се у каснијој фази, нарочито у седмој и осмој недељи након повреде, као најповољнији издвајају витамин B12 и комбинована терапија витамином B12, витамином D3 и фолном киселином.

Хистолошки налази су показали да фолна киселина, витамин D3, витамин B12 и комбинована терапија доводе до значајног повећања броја мијелинизованих регенерисаних аксона у односу на контролу, док витамин D2 није показао значајан ефекат на овај параметар. Истовремено, анализа g-ratio вредности показала је да најповољнији квалитет мијелинизације остварују витамин B12 и комбинована терапија, док витамин D3 има интермедијаран ефекат, а фолна киселина и витамин D2 слабији ефекат на ремиелинизацију.

Посебан значај дисертације представља налаз да повећање броја мијелинизованих аксона само по себи није довољно за најповољнији функционални опоравак, већ да је неопходно истовремено сагледати и квалитет мијелинизације. Такође, дисертација доприноси бољем разумевању разлика између витамина D3 и витамина D2, показујући да витамин D3 има повољнији функционални и мијелинизациони профил у испитиваном моделу.

На основу анализе приложене докторске дисертације, Комисија констатује да је кандидат успешно реализовао постављене циљеве истраживања, применио адекватан експериментални модел, одговарајуће методе функционалне и хистолошке процене и примерене статистичке поступке. Добијени резултати представљају оригиналан научни допринос у области фармаколошке модулације регенерације периферних нерава и могу послужити као основ за даља предклиничка истраживања.

Комисија сматра да докторска дисертација др Милоша С. Басаиловића представља самостално и оригинално научно дело, урађено у складу са одобреном темом и принципима научноистраживачког рада. Имајући у виду све наведено, Комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати позитивну оцену докторске дисертације и одобри њену јавну одбрану.

У Београду, 16.07.2026.

Чланови Комисије:

Проф. др Милан Аксић

Проф. др Сања Мазих

Проф. др Лукас Расулић

Проф. др Марко Стојановић

Проф. др Бобан Ђорђевић

Ментор 1:

Проф. др Невена Дивац

Ментор 2:

Проф. др Игор Пантић
