

3  
4  
5 IZVEŠTAJ O OCENI ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

6  
7 I PODACI O KOMISIJI:

8  
9 1. Datum i naziv organa koji je imenovao komisiju:

10 Dana 17. 10. 2018. godine, 189. sednica Nastavno-naučnog veća Fakulteta veterinarske  
11 medicine, Univerziteta u Beogradu.

12 2. Sastav komisije sa naznakom imena i prezimena svakog člana, zvanja, naziva uže  
13 naučne oblasti za koju je izabran u zvanje, godinom izbora u zvanje i naziv fakulteta,  
14 ustanove u kojoj je član komisije zaposlen:

15 **Napomena:** redosled članova Komisije je takav da se prvo navode nastavnici sa FVM a zatim članovi iz drugih  
16 institucija, sem u slučaju kada je mentor disertacije iz druge institucije. Tada se mentor iz druge institucije upisuje  
17 pod rednim brojem 2, odnosno posle mentora sa FVM koji je pod rednim brojem 1.

18  
19 1. **dr Anita Radovanović**, redovni profesor, Histologija i embriologija, 2018, Katedra za  
20 histologiju i embriologiju, Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu.

21 2. **dr Milica Kovačević Filipović**, redovni profesor, Patološka fiziologija, 2016, Katedra za  
22 patološku fiziologiju, Fakultet veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu.

23 3. **dr Aleksandra Korać**, redovni profesor, Biologija ćelija i tkiva, 2010, Katedra za biologiju  
24 ćelija i tkiva, Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu.

25  
26 II PODACI O KANDIDATU:

27 1. Ime, ime jednog roditelja, prezime:

28 Ivan, Aleksandar, Milošević

29 2. Datum rođenja, opština, Republika:

30 16.10.1987. godine, Savski Venac, Republika Srbija

31 3. Datum odbrane, mesto i naziv magistarske teze\*:

32  
33 4. Naučna oblast iz koje je stečeno akademsko zvanje magistra nauka\*:

34  
35 III NASLOV DOKTORSKE DISERTACIJE:

36 Uticaj smanjene funkcije štitaste žlezde majki tokom graviditeta i laktacije na endohondralno  
37 formiranje kostiju mladunaca pacova tokom ranog postnatalnog perioda

38 IV PREGLED DOKTORSKE DISERTACIJE (navesti broja strana poglavlja, slika, šema,  
39 grafikona i sl.):

40 Doktorska disertacija je napisana na 156 strana i podeljena je u poglavlja: Uvod (2 strane),  
41 Pregled literature (45 strana), Cilj i zadaci istraživanja (2 strane), Materijal i metode  
42 istraživanja (20 strana), Rezultati istraživanja (44 strane), Diskusija (16 strana), Zaključci (1  
43 strana), Literatura (239 referenci). Pored navedenog, doktorska disertacija sadrži: Zahvalnicu,  
44 Kratak sadržaj na srpskom i engleskom jeziku kao i Sadržaj doktorske disertacije, dok se na  
45 kraju nalaze Izjava o autorstvu, Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije rada,  
46 Izjava o korišćenju i Biografija kandidata, i te strane nisu numerisane.

47 Doktorska disertacija je dokumentovana sa 6 tabela i 48 slika, od kojih je veliki broj slika  
48 kompozitan, u okviru kojih je 216 mikrofotografija i 40 grafikona.

1 **V VREDNOVANJE POJEDINIH DELOVA DOKTORSKE DISERTACIJE (dati kratak opis**  
2 **svakog poglavlja disertacije: uvoda-do 250 reči, pregleda literature-do 500 reči, cilja i**  
3 **zadataka istraživanja-nije ograničeno, materijal i metoda – nije ograničeno, rezultata –**  
4 **nije ograničeno, diskusije-do 100 reči, spiska referenci-navesti broj referenci u**  
5 **doktorskoj disertaciji):**

6 U **Uvodu** kandidat iznosi podatke o porastu prevalence pojave kongenitalnog hipotireoidizma  
7 u poslednjih dvadeset godina širom sveta, koja se dovodi u vezu, između ostalog i sa  
8 faktorima okruženja. Pokazano je da hipotireoidizam majki tokom graviditeta ostavlja  
9 ireverzibilne posledice na razvoj nervnog sistema njihovih mladunaca. Ireverzibilne promene  
10 nastaju i na gonadama, a posledica je poremećaj reproduktivne sposobnosti kako ženki tako i  
11 mužjaka. Poseban problem predstavlja supklinički hipotireoidizam koji se u praksi teško  
12 dijagnostikuje zbog izostanka jasnih kliničkih simptoma. Iako je poznato da deficit tireoidnih  
13 hormona kod jedinki u razvoju dovodi do poremećaja u rastu dugih kostiju i dalje postoji  
14 potreba da se utvrdi u kojoj meri supklinički hipotireoidizam majki utiče na endohondralno  
15 okoštavanje i razvoj dugih kostiju mladunaca. Ova problematika je važna sa aspekta brzine  
16 rasta (prirasta) novorođenih životinja u farmskom uzgoju različitih domaćih životinja, ali i u  
17 patologiji socijalnih životinja i ljudi. Takođe, postavlja se pitanje da li promene koje eventualno  
18 nastaju na kostima novorođenčadi, čije su majke za vreme graviditeta bile supklinički  
19 hipotireoidne, ostavljaju trajne posledice koje kasnije tokom života u zreloom dobu mogu  
20 dovesti do osteoporoze i drugih oboljenja vezanih za koštano-zglobni sistem.

21 Poglavlje **Pregled literature** se sastoji iz tri celine: Razvoj skeleta, Tireoidni hormoni i Uticaj  
22 hipotireoidizma na razviće kostiju.

23 U prvom delu pregleda literature dat je opis procesa formiranja hrskavičnog modela dugih  
24 kostiju, kao i procesa endohondralnog okoštavanja. Pored strukture i funkcije epifizne ploče,  
25 izneti su i aktuelni podaci o autokrinim i parakrinim signalnim putevima koji omogućavaju da  
26 se od nediferenciranih hondrocita zone rezervne hrskavice, preko deoba u zoni proliferacije,  
27 diferenciju hondrociti u zoni hipertrofije. Uporedo, izneti su podaci o promenama u  
28 vanćelijskom matriksu hrskavice koje prate promene tokom diferencijacije hondrocita, kao i  
29 sudbini hipertrofisanih hondrocita. Interesantno je da još uvek nije potpuno jasno kojim se  
30 putem hipertrofisani hondrociti uklanjaju. Osim dva tipa programirane ćelijske smrti koji se  
31 najčešće pominju kao ključni u ovom procesu, autofagija i apoptoza, u novijim radovima  
32 navodi se i mogućnost transdiferencijacije hipertrofisanih hondrocita u osteoblaste. Drugi deo  
33 pregleda literature sadrži podatke o građi, funkciji i regulaciji aktivnosti štitaste žlezde, kao i o  
34 fiziologiji tireoidnih hormona i mehanizmu njihovog delovanja. Ovde je objašnjeno razviće  
35 hipotalamo-hipofizno-tireoidne osovine fetusa i transplacentarni prenos tireoidnih hormona  
36 majke. U okviru ovog dela opisane su različite forme hipotireoidizma i definisani animalni  
37 modeli koji se koriste za ispitivanje uticaja hipotireoidizma majki tokom graviditeta na  
38 potomstvo. U trećem delu pregleda literature kandidat je izložio konkretna aktuelna saznanja i  
39 shvatanja koja se odnose na uticaj tireoidnih hormona na razviće kostiju.

40 Osnovni **cilj** ove doktorske disertacije predstavljalo je ispitivanje uticaja kliničke i supkliničke  
41 forme hipotireoidizma majki koji je indukovao aplikacijom adekvatnih doza propiltiouracila  
42 (PTU) tokom graviditeta i laktacije, na ključne procese u toku endohondralnog formiranja  
43 kostiju u proksimalnoj epifiznoj ploči tibije mladunaca pacova na rođenju i mladunaca starih  
44 sedam dana.

45 Iz tog cilja proistekli su i konkretni zadaci ovog rada:

- 46 • analiza tireoidnog statusa majki tretiranih PTU-om određivanjem nivoa  $T_3$  i  $T_4$  u krvnoj  
47 plazmi i indeksa aktivacije štitaste žlezde sedmog dana laktacije kao i definisanje  
48 oblika hipotireoidizma.
- 49 • analiza tireoidnog statusa mladunaca određivanjem nivoa  $T_3$  i  $T_4$  u krvnoj plazmi i  
50 indeksa aktivacije štitaste žlezde.
- 51 • merenje mase tela mladunaca na rođenju i 7. dana starosti.
- 52 • merenje dužine tibije i pojedinačnih zona proksimalne epifizne ploče tibije mladunaca  
53 na rođenju i mladunaca starih 7 dana, kao i histološki opis njenog izgleda.
- 54 • određivanje ultrastrukturnih karakteristika hondrocita u zoni rezervne hrskavice.
- 55 • ispitivanje ekspresije gena za kolagen tipa 2 i tipa 10 u hipertrofisanim hondrocitima i  
56 analiza prisustva ova dva tipa kolagena i glikozaminoglikana u vanćelijskom matriksu.

- analiza ekspresije gena za tartrat rezistentnu kiselu fosfatazu (TRAP) u osteoklastima i kiseli protein matriksa dentina 1 (DMP-1) u osteoblastima, aktivnost TRAP u lizozomima osteoklasta, ekspresiju kolagena tipa 1 u osteoblastima i vanćelijskom matriksu i opisivanje morfoloških promena u trabekulama u zoni okoštavanja.
- utvrđivanje ekspresije markera proliferacije (Ki67) kao i markera autofagije (LC3 i ATG7) i apoptoze (kaspaza 3) u hondrocitima epifizne hrskavice.

**Materijal i metode: Opis eksperimentalnog modela:** Eksperimentom su bile obuhvaćene polno zrele ženke pacova soja Albino Oxford i njihovi potomci muškog pola. Gravidne ženke su bile razvrstane u tri eksperimentalne grupe: Prva eksperimentalna grupa je od prvog dana graviditeta i tokom laktacije dobijala kroz vodu za piće PTU u dozi od 1,5 mg/l. Druga eksperimentalna grupa je takođe od prvog dana graviditeta i tokom laktacije dobijala PTU u vodi za piće, ali u dozi od 150 mg/l. Treća eksperimentalna grupa je kontrolna koja je konzumirala čistu vodu za piće.

Nakon partusa mladunci muškog pola su eutanazirani nultog i sedmog dana starosti. Pre eutanazije je svim mladuncima izmerena telesna masa. Za histološka ispitivanja je uzorkovano tkivo femura i tibije sa pripadajućim kolenim zglobovima kao i štitasta žlezda.

U cilju utvrđivanja tireoidnog statusa u uzorcima krvi majki i mladunaca RIA metodom je određivana koncentracija  $T_3$  i  $T_4$ . Takođe, stereološkom metodom određivan je indeks aktivacije štitaste žlezde majki i mladunaca.

Tkivo je za histološku, histohemijsku, imunohistohemijsku analizu i *in situ* hibridizaciju fiksirano u puferisanom formalinu, dok je za fiksiranje tkiva štitaste žlezde korišćen Buenov fiksativ. Posle fiksacije koštano tkivo je dekalcinisano u EDTA, a zatim sprovedeno do parafina standardnom procedurom. Isečci predviđeni za rutinsku i morfometrijsku analizu bojeni su hematoksilin-eozinom. Morfometrijskim analizama na serijskim isečcima iz srednje trećine tibije na njoj proksimalnoj epifizi određivana je visina epifizne ploče i njenih zona (zona rezervne hrskavice, zona proliferacije hondrocita, zona hipertrofije), kao i broj hondrocita i visina ćelija u zoni hipertrofije. Sve morfometrijske analize izvedene su pomoću *Olympus Cell Sens* softvera.

**Histohemijska ispitivanja:** Histohemijskom metodom, Masson-Goldner trihromnim bojenjem analiziran je mineralizovan i nemineralizovan osteoid, kolagen i druge komponente vanćelijskog matriksa, a bojenjem alcian plavim analizirani su glikozaminoglikani. Takođe je primenjeno histohemijsko bojenje za TRAP. Kvantifikacija histohemijskih bojenja izvršena je pomoću softvera *Image J* (glikozaminoglikani i TRAP) i *Photoshop* (Masson-Goldner).

**Imunohistohemijska ispitivanja:** Imunohistohemijska bojenja su izvedena korišćenjem sledećih primarnih antitela: kolagen tipa 1, kolagen tipa 2, kolagen tipa 10, Ki67, kaspaza 3, ATG7 i LC3. Vizualizacija navedenih markera vršena je upotrebom dvostepene indirektno imunohistohemijske tehnike u kojoj se koristi dekstranski polimer za koji su vezana sekundarna antitela u velikom broju (*Thermo Scientific UltraVision LP Detection System/HRP Polymer & DAB Plus Chromogen*).

**In situ hibridizacija** je izvedena na isečcima kostiju korišćenjem specifično sintetisanih proba za TRAP, kolagen 10, kolagen 2 i DMP-1, odgovarajućeg sekundarnog antitela konjugovanog sa alkalnom fosfatazom i supstrata za vizuelizaciju pozitivne reakcije.

Za **elektronsku mikroskopiju** uzorci kostiju su fiksirani u 4% glutaraldehidu u Millonig puferu, postfiksirani u 1%  $OsO_4$  i kalupljeni u aralditu. Polutanki preseki bojeni su toluidin plavim i analizirani svetlosnim mikroskopom. Za ultrastrukturna ispitivanja, preseki debljine 50-80nm analizirani su na elektronskom mikroskopu *Philips CM12*.

**Statistička analiza** podataka izvedena je pomoću softvera GraphPad Prism.

U poglavlju **Rezultati**, kandidat je detaljno i pregledno prikazao rezultate svojih istraživanja, kroz dve osnovne celine: *Određivanje tireoidnog statusa majki i mladunaca* i *Karakterizacija endohondralnog okoštavanja u proksimalnoj epifizi tibije mladunaca*.

U okviru potpoglavlja *Određivanje tireoidnog statusa majki i mladunaca*, rezultati stereološkom i RIA metodom potvrđuju da su majke i njihovi mladunci tretirani dozom od 1,5mg PTU tokom graviditeta i laktacije supklinički hipotireoidni, dok je doza od 150mg/l izazvala klinički hipotireoidizam. Dužina graviditeta je bila statistički značajno povećana, a u leglu je bilo manje mladunaca, čija je masa bila smanjena. U potpoglavlju *Karakterizacija endohondralnog okoštavanja u proksimalnoj epifizi tibije mladunaca*, morfometrijskom analizom je pokazano da su najvažnije promene vezane za epifiznu ploču rasta kako po rođenju, tako i posle 7. dana života kod obe hipotireoidne grupe mladunaca bile: a) njeno

1 skraćanje, b) povećanje broja hipertrofisanih hondrocita i c) smanjena veličina hondrocita.  
2 Sve promene su bile izraženije kod pacova sa kliničkim oblikom hipotireoidizma. Takođe je  
3 pokazano da se visina terminalnih hipertrofisanih hondrocita postepeno smanjuje srazmerno  
4 težini hipotireoidizma kod obe starosne kategorije mladunaca. Ultrastrukturnom analizom, u  
5 svim eksperimentalnim grupama, u zoni rezervne hrskavice mladunaca, jasno su se  
6 razlikovali svetli i tamni hondrociti već neposredno posle deobe, dok su ćelije još uvek u istoj  
7 lakuni, što dovodi u pitanje hipotezu da tamni hondrociti nastaju od svetlih. U hondrocitima  
8 tretiranih pacova smanjeno je prisustvo glikogena, a endoplazmin retikulum je bez izrazito  
9 proširenih cisterni sa granuliranim sadržajem, već preovladavaju proširenja sa homogenim  
10 sadržajem. Promene su naročito izražene kod pacova sa kliničkim oblikom hipotireoidizma.  
11 Metode *in situ* hibridizacije i imunohistohemije u epifiznoj hrskavici su pokazale da je nasuprot  
12 povećane ekspresije RNK za kolagen tipa 2 u hondrocitima, smanjena zastupljenost istog  
13 kolagena u matriksu hrskavice. Promene u terminalnoj diferencijaciji hondrocita bile su  
14 povezane sa smanjenom ekspresijom RNK kolagena tipa 10 i njegovom smanjenom  
15 sekrecijom kod obe grupe hipotireoidnih životinja i kod obe starosne kategorije. U grupama  
16 hipotireoidnih mladunaca imunoekspresija Ki67 u rezervnoj zoni i zoni proliferacije bila je viša  
17 nego kod kontrola, dok je smanjen broj pozitivnih LC3 tačaka u citoplazmi, što ukazuje na  
18 povećanu proliferaciju i smanjenu autofagnu aktivnost ovih hondrocita. Kaspaza 3 se  
19 ekspimirala samo u terminalno diferenciranim hondrocitima mladunaca starih 7 dana iz  
20 kontrolne grupe. U zoni osifikacije, kod mladunaca koji potiču od klinički hipotireoidnih majki  
21 postojalo je izrazito smanjenje površine koja je prekrivena lizozomima u kojima se nalazi  
22 TRAP, dok je kod supklinički hipotireoidnih mladunaca ta površina bila približno ista kao kod  
23 kontrole. Ekspresija RNK za TRAP je takođe bila manja u obe tretirane grupe mladunaca na  
24 rođenju. Kod kliničke forme hipotireoidizma osteoblasti u zoni osifikacije su zadržali vretenast  
25 izgled, što ukazuje na njihovu nezrelost, kao i to da je broj zrelih osteoblasta/osteocita koji  
26 ekspimiraju RNK za DMP-1 smanjen u sve četiri grupe hipotireoidnih mladunaca, srazmerno  
27 težini hipotireoidizma. Takođe, zapaženo je da matriks koji okružuje osteoblaste sadrži manje  
28 kolagena tipa 1 kod svih tretiranih grupa u odnosu na odgovarajuće kontrole. Jedini izuzetak  
29 su mladunci na rođenju iz supklinički hipotireoidne grupe, jer kod njih količina kolagena tipa 1  
30 nije bila statistički značajno smanjena. Ovi nalazi koreliraju sa smanjenjem osteoida i  
31 značajnim povećanjem volumena kalcifikovane hrskavice, što ima za posledicu povećanje  
32 ukupnog trabekularnog volumena koji je izmeren kod sve četiri grupe hipotireoidnih  
33 mladunaca.

34 Uočene promene, kandidat kritički analizira u poglavlju **Diskusija** poredeći ih sa podacima iz  
35 literature. Morfometrijske karakteristike proksimalne epifizne ploče tibije i zone osifikacije  
36 hipotireoidnih mladunaca su stavljene u funkciju ekspresije RNK i proteina vanćelijskog  
37 matriksa kao i ekspresije markera proliferacije, apoptoze i autofagije u prvih sedam dana  
38 postnatalnog rasta i razvoja.

## 39 **VI ZAKLJUČCI ISTRAŽIVANJA (navesti zaključke koji su prikazani u doktorskoj** 40 **disertaciji):**

41 Na osnovu sprovedenih ispitivanja izvedeni su sledeći zaključci:

42 1. Izazivanje supkliničkog i kliničkog hipotireoidizma kod ženki pacova tokom  
43 graviditeta, dovelo je do rađanja mladunaca koji su takođe imali supklinički i klinički oblik  
44 hipotireoidizma.

45 2. Tibije svih hipotireoidnih mladunaca su bile kraće, a promene na epifiznoj ploči su  
46 zavisile od primenjene doze PTU-a i bile su značajnije izražene kod mladunaca sa kliničkim  
47 oblikom hipotireoidizma. Kod mladunaca iz obe ogledne grupe proliferacija hondrocita u  
48 rezervnoj zoni i zoni proliferacije je bila očuvana, i karakterisala se intenzivnom ekspresijom  
49 Ki67 i slabije izraženim procesom bazalne makroautofagije. Ipak, hondrociti u ovim zonama  
50 su bili manji i imali su manje glikogena dok je ekspresija gena za kolagen tipa 2 bila  
51 povećana. Nasuprot tome, vanćelijski matriks je sadržao više glikozaminoglikana, a manje  
52 kolagena tipa 2.

53 3. Najupečatljivija histološka promena u epifiznoj ploči je bila skraćena hipertrofična  
54 zona sa povećanim brojem hipertrofisanih hondrocita manje zapremine. Takođe, ekspresija  
55 kolagena tipa 10 je bila smanjena. U zoni okoštavanja primarne trabekule su imale veću  
56 količinu zaostale kalcifikovane hrskavice usled smanjenja aktivnosti kisele fosfataze u  
57 osteoklastima koju je pratila smanjena depozicija osteoida usled smanjenog broja i nezrelosti

1 osteoblasta. Razgradnja hipertrofisanih hondrocita nije bila regulisana procesom  
2 makroautofagije, dok je sedmog dana starosti kaspaza 3 jedino bila uključena u proces  
3 apoptoze poslednjih hipertrofisanih hondrocita kontrolnih životinja. Uopšteno gledano,  
4 supklinički i klinički hipotireoidizam majki je negativno delovao na procese sazrevanja  
5 hondrocita i osteoblasta u proksimalnoj epifiznoj zoni i doveo je do formiranja kraćih tibija  
6 mladunaca na rođenju, kao i posle prvih sedam dana života.

7 **VII OCENA NAČINA PRIKAZA I TUMAČENJA REZULTATA ISTRAŽIVANJA (navesti da li**  
8 **su dobijeni rezultati u skladu sa postavnjenim ciljem i zadacima istraživanja, kao i da li**  
9 **zaključci proizilaze iz dobijenih rezultata):**

10 Komisija smatra da su dobijeni rezultati ispitivanja prikazani u ovoj doktorskoj  
11 disertaciji u skladu sa postavljenim ciljevima i zadacima istraživanja i da zaključci proizilaze iz  
12 dobijenih rezultata.

13 **VIII KONAČNA OCENA DOKTORSKE DISERTACIJE:**

14 **1. Da li je disertacija napisana u skladu sa obrazloženjem navedenim u prijavi teme?**

15 Doktorska disertacija kandidata Ivana Miloševića napisana je u skladu sa  
16 obrazloženjem navedenim u prijavi teme.

17 **2. Da li disertacija sadrži sve elemente propisane za završenu doktorsku disertaciju?**

18 Doktorska disertacija kandidata Ivana Miloševića sadrži sve elemente propisane za  
19 završenu doktorsku disertaciju.

20 **3. Po čemu je disertacija originalan doprinos nauci?**

21 Ovo je prvo istraživanje o uticaju supkliničkog i kliničkog hipotireoidizma majki pacova  
22 za vreme graviditeta i ranog perioda laktacije na proces endohondralnog okoštavanja kod  
23 njihovog potomstva tokom prve nedelje postnatalnog života koja pokazuje kompleksan efekat  
24 nedostatka tireoidnih hormona na proces hondrogeneze i osteogeneze. Sa jedne strane ovi  
25 rezultati ukazuju da se u kliničkoj praksi može očekivati da supklinički hipotireoidizam majki  
26 dovede do rađanja mladunaca kod kojih je usporena diferencijacija hondrocita i osteoblasta  
27 što dalje može da utiče na dužinu kostiju i ukupnu telesnu masu mladunaca. Sa druge strane,  
28 na molekularnom nivou, prvi put je pokazano da nedostatak tireoidnih hormona dovodi do  
29 povećane ekspresije RNK za kolagen tipa 2 u hondrocitima epifizne ploče, a smanjene  
30 količine ovog proteina u vanćelijskom matriksu, kao i do smanjene ekspresije DMP-1 u  
31 osteoblastima u zoni osifikacije. Da bi se u potpunosti definisalo da li hipotireoidizam kod  
32 mladunaca dovodi do trajnih poremećaja u građi dugih kostiju bilo bi neophodno pratiti njihov  
33 rast i građu koštanog tkiva do adultnog perioda, a ova disertacija je odlična osnova za dalje  
34 ispitivanje uticaja tireoidnih hormona na skeletni sistem.

35 **4. Da li je mentor tokom provere originalnosti disertacije utvrdio neopravdano**  
36 **preklapanje teksta sa drugim publikacijama (odgovoriti sad a ili ne):**

37  
38 Ne

39  
40 **IX SPISAK NAUČNIH RADOVA SADRŽINSKI POVEZANIH SA DOKTORSKOM**  
41 **DISERTACIJOM U KOJIMA JE DOKTORAND PRVI AUTOR ODNOSNO AUTOR SA**  
42 **NAJVEĆIM DOPRINOSOM (napisati imena svih autora, godinu objavljivanja, naslov**  
43 **rada, naziv časopisa, impakt faktor i klasifikaciju prema Pravilniku o postupku, načinu**  
44 **vrednovanja, i kvantitativnom iskazivanju naučnoistraživačkih rezultata istraživača):**

45 **Ivan Milošević**, Anita Radovanović, Jelena Danilović Luković, Tijana Lužajić Božinovski,  
46 Sophie Sourice-Petit, Sarah Beck-Cormier, Jerome Guicheux, Branislav Vejnović, Milica  
47 Kovačević Filipović (2018). Effect of Subclinical and Overt Form of Rat Maternal  
48 Hypothyroidism on Offspring Endochondral Bone Formation. *Acta Veterinaria-Beograd* 68  
49 (3): 301-320. DOI: 10.2478/acve-2018-0026 (IF-0,604, časopis međunarodnog značaja **M23**).

50

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28

**X PREDLOG:**

**Na osnovu ukupne ocene disertacije, komisija predlaže (odabrati jednu od tri ponuđenih mogućnosti):**

- da se doktorska disertacija prihvati a kandidatu odobri odbrana**
- ~~- da se doktorska disertacija vrati kandidatu na doradu~~
- ~~- da se doktorska disertacija odbije~~

DATUM

POTPISI ČLANOVA KOMISIJE

---

dr Anita Radovanović, redovni profesor  
Fakultet veterinarske medicine  
Univerziteta u Beogradu

---

dr Milica Kovačević Filipović, redovni profesor  
Fakultet veterinarske medicine  
Univerziteta u Beogradu

---

dr Aleksandra Korać, redovni profesor  
Biološki fakultet  
Univerziteta u Beogradu