

Поштоване-и,

Обавештавамо Вас да Факултет ветеринарске медицине традиционално организује **40. семинар за иновације знања ветеринара**, који ће се одржати **22. фебруара 2019.** године. Програмски одбор је у Програм укључио већи број предавања са актуелним темама из различитих области ветеринарске медицине за које верујемо да ће привући Вашу пажњу.

Циљ нам је да учесници Семинара обнове постојећа и стекну нова сазнања, као и да размене искуства са колегама. Сва предавања и текстови који се односе на радионице ће бити штампани у целости, у Зборнику предавања.

У току Семинара биће организовано осам радионица, а учешће је акредитовано од стране Ветеринарске коморе Србије (ВКС). Према *Правилнику о стручном усавршавању ветеринара* присуство предавањима се бодује са два а присуство радионицама (свака од планираних радионица) са по осам бодова (**Укупно десет бодова**).

Информације у вези Семинара можете видети на интернет страници Факултета у рубрици: Конгреси, симпозијуми, семинари и саветовања.

Напомињемо да према *Правилнику о стручном усавршавању ветеринара*, свака радионица предвиђа и практичан рад и да је број учесника на њима ограничен и молимо заинтересоване колеге да благовремено изврше регистрацију јер се попуњавање радионица врши по принципу првенства времена пријаве односно уплате. За време одржавања Семинара, фармацеутске куће и спонзори ће извршити презентацију својих производа. Фирме које се баве увозом и дистрибуцијом лекова и ветеринарске опреме биће у прилици да изложе своје програме.

За сва додатна обавештења можете се обратити председнику Организационог одбора, проф. др Данијели Кировски на емаил адресу [inovacije@vet.bg.ac.rs](mailto:inovacije@vet.bg.ac.rs). За све недоумице и питања око поступка пријављивања можете се обратити доц. др Бранку Петрукићу на телефон **062/80-39-684**.

## 40. Семинар за иновације знања ветеринара 22. фебруар 2019.

### Програм пленарних предавања

- 08:00 - 08:50 Регистрација учесника  
08:50 - 09:00 **ОТВАРАЊЕ**  
09:00 - 09:15 **САОПШТЕЊЕ УПРАВЕ ЗА ВЕТЕРИНУ**  
09:15 - 09:45 **ЗНАЧАЈ ЕДУКАЦИЈЕ И СПЕЦИЈАЛИЗАЦИЈЕ ВЕТЕРИНАРА**  
Др Рафаел Лагуенс, председник ФВЕ  
09:45 - 10:15 **ХИСТОЛОШКА ОСНОВА КОШТАНОГ ОПОРАВКА И УПОТРЕБА НОВИХ БИОМАТЕРИЈАЛА**  
Др Даница Марковић  
10:15 - 10:45 **РЕЗИСТЕНЦИЈА МИКРООРГАНИЗАМА НА АНТИМИКРОБНЕ ЛЕКОВЕ У ЛАНЦУ ХРАНЕ**  
Др Снежана Булајић  
10:45 - 11:15 ***Clostridium difficile* - УЗРОЧНИК КОЛИТИСА ПОВЕЗАНОГ СА АНТИБИОТСКОМ ТЕРАПИЈОМ**  
Др Душан Мишић  
11:15 - 11:45 **РЕЗИСТЕНЦИЈА НА НЕМАТОДНЕ АНТХЕЛМИНТИКЕ - РАСТУЋИ ПРОБЛЕМ У ВЕТЕРИНАРСКОЈ МЕДИЦИНИ**  
Др Саша Траиловић  
11:45 - 12:00 *Презентација спонзора*  
12:00 - 12:30 **ПАУЗА**  
12:30 - 13:00 **МОДИФИКАЦИЈОМ ОБРОКА ЗА ЖИВИНУ ДО ФУНКЦИОНАЛНИХ НАМИРНИЦА АНИМАЛНОГ ПОРЕКЛА**  
Др Радмила Марковић  
13:00 - 13:30 **СИНДРОМ ПОВАЂАЊА КОД КРАВА – УЗРОЦИ И ПОСЛЕДИЦЕ**  
Др Милан Малетић  
13:30 - 14:00 **САВРЕМЕНИ ПРИСТУП ДИЈАГНОСТИЦИ ОБОЉЕЊА КОРЊАЧА**  
Др Милош Вучићевић  
14:00 - 15:00 **КОКТЕЛ**  
15:00 - 19:00 **РАДИОНИЦЕ**

Према *Правилнику о стручном усавршавању ветеринара* учесницима Семинара је одобрено укупно десет бодова.

Факултет ветеринарске медицине  
Универзитет у Београду



# 40. СЕМИНАР ЗА ИНОВАЦИЈЕ ЗНАЊА ВЕТЕРИНАРА

Прво обавештење

Београд  
22. фебруар 2019.

## Организатор:

### **Факултет ветеринарске медицине**

Универзитет у Београду

## Организациони одбор:

Почасни председник

Организационог одбора

**Проф. др Владо Теодоровић**

Декан Факултета ветеринарске медицине

Председник: **Проф. др Данијела Кировски**

Чланови: Проф. др Вања Крстић

Проф. др Милорад Мириловић

Проф. др Иван Б. Јовановић

Доц. др Бранко Петрујкић

Маја Габрић, технички секретар

## Програмски одбор:

Председник: **Проф. др Миодраг Лазаревић**

Чланови: Проф. др Радмила Ресановић

Проф. др Неђељко Карабасил

Проф. др Драган Шефер

Проф. др Соња Радојичић

Проф. др Иван Вујанац

Доц. др Владимир Кукољ

**Секретаријат:** Доц. др Бранко Петрујкић

**Адреса:** Факултет ветеринарске медицине

Бул. ослобођења 18, 11000 Београд

Tel. 062/80-39-684, Tel/faks: 011/26-85-936

**e-mail:** [inovacije@vet.bg.ac.rs](mailto:inovacije@vet.bg.ac.rs)

**Интернет адреса:** <http://www.vet.bg.ac.rs>

## **Котизација:**

Котизација износи 4800,00 РСД (ПДВ је урачунат) уколико се уплати до 11. фебруара 2019. године. Уплату извршити на жиро рачун Факултета ветеринарске медицине 840-1825666-41, позив на број 40. Уколико се уплата изврши од 12. фебруара 2019. године или на Факултету на дан одржавања семинара, котизација износи 9600,00 РСД (ПДВ је урачунат).

## **Регистрација:**

Молимо све заинтересоване колегинице и колеге да се унапред пријаве за учешће на 40. семинару за иновације знања ветеринара. Пријава је могућа искључиво преко интернета тако што се на интернет страници Факултета отвори апликација ПРИЈАВА и попуне отворене кућице. Линк за апликацију ПРИЈАВА је <http://form.vet.bg.ac.rs> Сви они који се пријављују за Семинар и унапред буду вршили уплату котизације су дужни да доказ о уплати (скенирана копија уплатнице у JPG или PDF формату или електронски извод) доставе на е-маил адресу [inovacije@vet.bg.ac.rs](mailto:inovacije@vet.bg.ac.rs) или да га предају приликом регистрације на семинару. За све недоумице и питања око пријаве, можете се јавити на телефон 062/80-39-684.

Учесници који присуствују семинару као гости ветеринарских институција које финансијски подржавају семинар (спонзорске котизације) се пријављују за жељену радионицу или за радионицу „Гости“ и у обавези су да се након извршене регистрације у систему, јаве доц. др Бранку Петрујкићу на телефон 062/80-39-684 ради распоређивања по радионицама. Уколико то не учине, биће распоређени на сам дан иновација на инфо пулту а према тренутној расположивости слободних места.

Сви учесници семинара који се региструју и уплате котизацију, дужни су да присуствују пленарним предавањима и радионици за коју се буду определили приликом пријављивања. Учесници Семинара добијају 2 сертификата: за предавања (два бода) и за радионицу (осам бодова). Спискове са евиденцијом потписа са предавања и радионица, Организациони одбор Семинара ће доставити секретаријату Ветеринарске коморе. Молимо све учеснике да испуње своје обавезе како би се избегли могући проблеми приликом верификовања сертификата од стране Ветеринарске коморе Србије.

## **Радионице (15.00 - 19.00)**

- 1. ПРАВИЛНО УЗОРКОВАЊЕ, ЧУВАЊЕ И СЛАЊЕ МАТЕРИЈАЛА ЗА МОЛЕКУЛАРНО ГЕНЕТИЧКЕ АНАЛИЗЕ У ВЕТЕРИНАРСКОЈ МЕДИЦИНИ** - Др Јевросима Стевановић (*Предаваоница Катедре за биологију*)  
Број учесника: 40
- 2. КОНТРОЛА КВАЛИТЕТА ПРОИЗВОДА ОД МЕСА У СКЛАДУ СА ЗАХТЕВИМА ЗАКОНСКЕ РЕГУЛАТИВЕ** - Др Драган Василев (*Предаваоница и вежбаоница Катедре за хигијену и технологију намирница анималног порекла*)  
Број учесника: 30
- 3. ЛАПАРАСКОПСКИ ТРЕТМАН ЛЕВОСТРАНЕ ДИСЛОКАЦИЈЕ СИРИШТА КОД ГОВЕДА**  
Др Иван Вујанац (*Терен – одлазак на фарме ПКБ корпорације*)  
Број учесника: 40
- 4. МОГУЋНОСТИ РЕГУЛАЦИЈЕ САДРЖАЈА ЕЛЕКТРОЛИТА У ХРАНИ ЗА ЖИВИНУ У ИЗМЕЊЕНИМ КЛИМАТСКИМ УСЛОВИМА**  
Др Стамен Радуловић (*Вежбаоница Катедре за економику и статистику*)  
Број учесника: 40
- 5. ОЦЕНА КВАЛИТЕТА ДУБОКО ЗАМРЗНУТОГ СЕМЕНА БИКА** - Др Слободанка Вакањац (*Вежбаоница и лабораторија Катедре за породилство, стерилитет и в.о.*)  
Број учесника: 40
- 6. НОВИНЕ КОЈЕ ДОНОСИ НОВИ ПРАВИЛНИК О УТВРЂИВАЊУ МЕРА ЗА РАНО ОТКРИВАЊЕ, ДИЈАГНОСТИКУ, СПРЕЧАВАЊЕ ШИРЕЊА, СУЗБИЈАЊЕ И ИСКОРЕЊИВАЊЕ ИНФЕКЦИЈА ЖИВИНЕ ОДРЕЂЕНИМ СЕРОТИПОВИМА**  
САЛМОНЕЛА - Др Дејан Крњић (*Предаваоница Катедре за микробиологију*)  
Број учесника: 30
- 7. ПАРАЗИТОЛОШКА ДИЈАГНОСТИКА У КЛИНИЧКОЈ ПРАКСИ** - Др Невенка Алексић (*Вежбаоница Катедре за паразитологију*)  
Број учесника: 20
- 8. ВЕТЕРИНАРИ У СУДСКИМ ПОСТУПЦИМА - ГДЕ НАЈЧЕШЋЕ ГРЕШИМО?** - Др Владимир Нешић (*Предаваоница Катедре за патолошку морфологију*)  
Број учесника: 20

UNIVERZITET U BEOGRADU

FAKULTET VETERINARSKJE MEDICINE

# ZBORNIK PREDAVANJA XL SEMINARA ZA INOVACIJE ZNANJA VETERINARA

Beograd, 2019

**Organizator:**

Univerzitet u Beogradu – Fakultet veterinarske medicine

**Počasní predsednik Organizacionog odbora:**

Prof. dr Teodorović Vlado,  
dekan Fakulteta veterinarske medicine

**Organizacioni odbor:**

**predsednik:** prof. dr Kirovski Danijela

**članovi:** prof. dr Krstić Vanja, prof. dr Mirilović Milorad, prof. dr Jovanović Ivan,  
doc. dr Petrujkić Branko, Gabrić Maja

**Programski odbor:**

**predsednik:** prof. dr Lazarević Miodrag

**članovi:** prof. dr Resanović Radmila,  
prof. dr Karabasil Neđeljko, prof. dr Šefer Dragan, prof. dr Radojičić Sonja,  
prof. dr Vujanac Ivan, prof. dr Vladimir Kukolj



**Izdavač:**

Fakultet veterinarske medicine, Beograd  
Centar za izdavačku delatnost i promet učila

**CID**

**Za izdavača:**

Prof. dr Teodorović Vlado, dekan FVM

**Urednik:**

Prof. dr Lazarević Miodrag

**Lektura i korektura:**

Prof. dr Jovanović B. Ivan  
Prof. dr Lazarević Miodrag

**Dizajn korica:**

Prof. dr Jovanović B. Ivan

**Tehnički urednik:**

Lazarević Gordana

**Štampa:**

Naučna KMD, Beograd, 2019

Tiraž: 400 primeraka

ISBN 978-86-80446-24-0

## SADRŽAJ

- ◆ **Milakara Emina:**  
Saopštenje uprave za veterinu ..... 1
- ◆ **Laguens Rafael:**  
Značaj edukacije i specijalizacije veterinara ..... 3

### PLENARNA PREDAVANJA

- ◆ **Marković Danica, Lužajić – Božinovski Tijana, Milošević Ivan, Prokić Bogomir Bolka, Mišković–Stanković Vesna:**  
Histološka osnova koštanog oporavka i upotreba novih biomaterijala ..... 11
- ◆ **Bulajić Snežana, Savić-Radovanović Radoslava:**  
Rezistencija mikroorganizama na antibiotike u lancu hrane ..... 23
- ◆ **Mišić Dušan:**  
*Clostridium difficile* – uzročnik kolitisa povezanog sa antibiotskom terapijom ..... 39
- ◆ **Trailović M. Saša, Marjanović Đorđe, Rajković Milan:**  
Rezistencija na anthelmintike, rastući problem u veterinarskoj medicini ..... 55
- ◆ **Marković Radmila, Radulović Stamen, Baltić Ž. Milan, Šefer Dragan:**  
Modifikacijom obroka za živinu do funkcionalnih namirnica animalnog porekla ..... 63
- ◆ **Maletić Milan, Stanišić Ljubodrag:**  
Sindrom povadjanja krava – uzroci i posledice ..... 79
- ◆ **Vučićević Miloš:**  
Savremeni pristup dijagnostici oboljenja kornjača ..... 91

## RADIONICE

- ◆ **Stevanović Jevrosima, Glavinić Uroš, Ristanić Marko, Vučićević Miloš, Drašković Vladimir, Jovanović Nemanja, Stanimirović Zoran:**  
Pravilno uzorkovanje, čuvanje i slanje materijala za molekularno-genetičke analize u veterinarskoj medicini ..... 107
- ◆ **Vasilev Dragan, Dimitrijević Mirjana, Karabasil Neđeljko:**  
Kontrola kvaliteta proizvoda od mesa u skladu sa zahtevima zakonske regulative ..... 119
- ◆ **Vujanac Ivan, Prodanović Radiša, Nedić Sreten, Arsić Sveta:**  
Laparaskopski tretman dislokacije sirišta na levo kod krava ..... 131
- ◆ **Radulović Stamen, Marković Radmila:**  
Mogućnosti regulacije sadržaja elektrolita u hrani za živinu u izmenjenim klimatskim uslovima ..... 139
- ◆ **Vakanjac Slobodanka, Magaš Vladimir, Nedić Svetlana:**  
Ocena kvaliteta duboko zamrznutog semena bika ..... 151
- ◆ **Krnjaić Dejan, Resanović Radmila, Milakara Emina, Labus Tatjana, Uzelac Jelica:**  
Novine koje donosi novi Pravilnik o utvrđivanju mera za rano otkrivanje, dijagnostiku, sprečavanje širenja, suzbijanje i iskorenjivanje infekcija živine određenim serotipovima salmonela ..... 159
- ◆ **Aleksić Nevenka, Glavinić Uroš, Ristanić Marko, Stanimirović Zoran:**  
Parazitološka dijagnostika u svakodnevnoj praksi ..... 169
- ◆ **Nešić Vladimir:**  
Veterinari u sudskim postupcima – gde najčešće grešimo? ..... 181
- INDEKS AUTORA ..... 187
- SPONZORI ..... 189

## HISTOLOŠKA OSNOVA KOŠTANOG OPORAVKA I UPOTREBA NOVIH BIOMATERIJALA

Marković Danica, Lužajić – Božinovski Tijana, Milošević Ivan,  
Prokić Bogomir Bolka, Mišković–Stanković Vesna\*

---

*Proteklih decenija su korišćeni različiti veštački materijali za popunjavanje defekata kostiju. Idealni koštani kalem mora da bude biokompatibilan, da izaziva minimalnu fibrotičnu reakciju, da je podesan za remodelovanje i da podstiče formiranje nove kosti. Bioaktivna keramika ima sposobnost da se veže direktno na kost, ima osteointegrativna i osteokonduktivna svojstva i poseduje poboljšana mehanička svojstva u odnosu na druge koštane zamene. Ona najviše liči na kortikalnu kost kada se posmatra kombinacija svojstava kao što su: bioaktivnost, čvrstoća, otpornost na kidanje i elasticitet. Bioaktivna keramika se uspešno koristi za proteze kostiju u tretmanu različitih defekata kao podesna za prekrivanje metalnih implantata. Time se povećava osteointegracija kalema i ona tako pomaže uspostavljanje veze sa drugim delovima kostiju i periostom, čineći podlogu za uspešnu regeneraciju kosti. Osnovna prednost bioaktivne keramike je njena potpuna integracija sa fibrokoštanim tkivom koje će se obrazovati na njegovoj površini. Prema nekim autorima, pedeset do osamdeset posto oštećenja se popunjava u roku od tri meseca. U tom periodu se može očekivati da se na mestu implantacije nalazi 17% kosti, 43% mekog tkiva i 40% rezidualnog hidroksiapatita (HAP). Morfološke procene pomoću različitih histoloških tehnika omogućavaju bolje karakterisanje reakcije tkiva, poređenje biomaterijala i njihovog uticaja in vivo, kao i procenu formiranja nove kosti u reparativnim odgovorima u posmatranom tkivu.*

**Ključne reči:** bioaktivna keramika, biokompatibilnost, histologija, kalem, kost, reakcija na strano telo

\*Dr Marković Danica, vanredni profesor, Lužajić – Božinovski Tijana, asistent, Milošević Ivan, asistent, Katedra za histologiju i embriologiju, dr Prokić Bogomir Bolka, Katedra za hirurgiju, ortopediju i oftalmologiju, Univerzitet u Beogradu. Fakultet veterinarske medicine; dr Mišković–Stanković Vesna, redovni profesor, Katedra za fizičku hemiju i elektrohemiju, Univerzitet u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

Zahvaljujemo se Ministarstvu prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije na finansijskoj podršci dobijenoj za potrebe naučno istraživačkog projekta III 45019.

## Molekulska osnova koštanog tkiva

Kost je mineralizovano tkivo koje se sastoji od organskog matriksa ojačanog kristalima kalcijum-fosfata i kao takva se može smatrati prirodnim kompozitnim materijalom. Čelije koštanog tkiva (osteociti) su smeštene u udubljenja, ležišta (lakune), oko kojih se nalazi čvrst matriks (ECM). Koštano tkivo se sastoji od neorganskih (70% mase) i organskih materija (30% mase). Organski deo matriksa čine pretežno kolagena vlakana tipa I (oko 95% sastava), kao i proteoglikani i brojni nekolagenski proteini (oko 5%). Glavni nekolagenski proteini su osteokalcin, osteopontin, koštani sijaloprotein i osteonektin. Ostali proteini – proteoglikani, a pre svega hondroitin sulfat, se nalaze u kosti u specifičnim formama. Pored ovih proteina, mogu se naći i proteini dospeli putem krvi, kao i tkivni proteini (albumini, 2HS-glikoproteini i imunoglobulini), koji se koncentrišu u kosti usled svog velikog afiniteta prema kristalima hidroksiapatita. Neorganske materije čine 50% suve težine koštanog matriksa. U njima najviše ima kalcijuma (34,8%) i fosfora (15,2%), ali i bikarbonata, natrijuma, kalijuma, magnezijuma, fluora i hlora. Kost sadrži i elemente u tragovima kao što su fluor, bakar, cink, magnezijum, fluor, stroncijum i litijum koji učestvuju u održavanju kvaliteta kosti. Kristali hidroksiapatita u okviru koštanog tkiva se razlikuju od kristala u mineralnim stenama, jer u njima postoji značajna količina amornog, nekristalnog, kalcijum fosfata, pa se nazivaju kristali koštanog, biološkog apatita. Karbonatne i fosfatne grupe koje nisu sastavni deo kristala apatita su u strukturnom i fizičkom smislu veoma reaktivne, što im u funkcionalnom smislu obezbeđuje bitna svojstva za formiranje i rastvaranje kristala u biološkim tkivima. Na elektronskom mikroskopu, kristali koštanog tkiva se uočavaju kao tanke pločice koje leže duž fibrila kolagena, okružene amornom osnovnom materijom. One tako ostvaruju veliku dodirnu površinu prema ECM, što je od velikog značaja za brzu razmenu jona između ćelija i ekstracelularne tečnosti. Joni na površini biološkog apatita su hidratizirani i voda čini hidratacijsku ljusku u kojoj je olakšana razmena materija između kristala i telesne tečnosti.

Kalcifikovani matriks čvrstog koštanog tkiva ne dozvoljava prolazak metabolita, tako da se razmena materija između osteocita i krvnih kapilara obavlja preko sistema koštanih kanala (Haverzovi kanali) koji prolaze kroz koštani matriks. Osteociti su raspoređeni u koncentričnim krugovima između kojih su okštale lamele građene od usnopljenih kolagenskih vlakana (osteon). Komunikacija između jednog i drugog kruga ćelija u okviru jednog osteona, omogućena je kroz citoplazmatske produžetke osteocita (*canaliculi* – koštani kanalići). Sistem Haverzovih kanala je, preko poprečnih i kosih kanala (Volkmanovi kanali), povezan sa kostnom srži i perioštom u kome se nalaze osteoprogenitorske ćelije (osteoblasti). Granicu svakog Haverzovog sistema čine istaložena amorfna supstanca – cementna supstanca, izgrađena od mineralizovanog matriksa i malo kolagenih vlakana. Osim osteocita i osteoblasta, u kostnom tkivu postoje ćelije poreklom iz



kostne srži – osteoklasti, nastale fuzionisanjem monocita, koje služe za razgradnju (resorpciju) kosti. To su veoma krupne, mnogojedarne ćelije sa dosta citoplazminih produžetaka. Na mestu na kome se kost razgrađuje, osteoklasti leže unutar enzimski razgrađenih ulegnuća u kostnom matriksu (Hovšipove lakune). Na kontaktnoj površini osteoklasta, prema kostnom matriksu, nalazi se nazubljena membrana iznad koje je svetla zona citoplazme bez mnogo organela, ali sa brojnim aktinskim filamentima. To je zona adhezije u kojoj se ostvaruje mikrosredina povoljna za resorpciju kosti. Tu osteoklasti izlučuju kolagenaze i druge enzime, čime podstiču lokalnu razgradnju kolagena i rastvaranje kristala kalcijumovih soli. Aktivnost osteoklasta je pod kontrolom citokina i hormona. Kost je metabolički visoko aktivno i reparativno tkivo. Homeostaza i remodelovanje kostiju su neprekidni procesi i poznato je da se u prvoj godini života skelet čoveka praktično obnovi u celini. Nakon puberteta, stopa obnove kostiju se smanjuje na oko 10% godišnje i sa starenjem postepeno opada. Nakon završenog rasta kostiju, obnova kosti se pre svega vrši remodelovanjem, koordinisanim ciklusima resorpcije i izgradnje koji obuhvataju veće regione kosti i dešava se u toku dužeg vremenskog perioda. Fiziološko remodelovanje, odstranjenje i zamena kosti, koji se odigravaju na istoj lokaciji, ne dovode do promena oblika kosti niti njene gustine. Remodelovanje se ostvaruje nizom uzastopnih procesa: aktivacijom osteoklasta, resorpcijom kosti, aktivacijom osteoblasta i formiranjem nove kosti na mestu resorbovane. Zahvaljujući procesima remodelovanja, defekti i naprsline manjeg promera („kritični defekti“) se reparašu prirodnim, spontanim putem (Ylinen, 2006).

### Klasifikacija koštanih transplantata

Idealni materijal za presađivanje kosti treba da ima četiri karakteristike: 1) sposobnost osteointegracije, 2) osteokondukcije, 3) osteoindukcije i 4) osteogeneze.

**Osteointegracija** je sposobnost materijala da se veže direktno za površinu kosti bez umetnutog sloja vezivnog tkiva. **Osteokondukcija** je sposobnost materijala da podrži rast kosti preko svoje površine. **Osteoindukcija** podrazumeva sposobnost transplantata / implantata da pokrene diferencijaciju pluripotentnih matičnih ćelija iz okolnih tkiva u osteoblastni fenotip. Konačno, **osteogeneza** je sposobnost stvaranja nove kosti u transplantatu od strane osteoblasta.

Koštani transplantati se mogu klasifikovati u četiri vrste: 1) autogene, 2) alogene, 3) ksenogene i 4) aloplastične. Aloplastični transplantati su poznati i pod nazivima sintetski transplantati, aloplasti ili implantati. Klasifikacija transplantata izgrađenih od prirodne kosti i njenih derivata, kao i od aloplastičnih sintetskih materijala (implanti), prikazana je u tabeli 1.

Tabela 1. Vrste transplantata čija je svrha zamena i reparacija koštanog tkiva\*

<p><b>I. Kostii ljudi</b></p> <p>1. Autogeni transplantat/kalem (autotransplantat) ekstra-oralni intra-oralni</p> <p>2. Alogeni transplantat/kalem (alotransplantat) sveže zaleđena kost zaleđena i osušena kost demineralizovana a potom zaleđena i osušena kost</p>
<p><b>II. Zamene za kost</b></p> <p>3. Ksenogeni transplantat/kalem (ksenotransplantat) hidroksiapatit izolovan iz goveđe kosti kalcijum-karbonat dobijen iz korala</p> <p>4. Aloplastični (sintetski) transplantat/kalem (aloplast) – implantat polimeri biokeramika trikalcijum-fosfat (TCP) hidroksiapatit (HAP) gusti, neporozni, neresorbilni porozni, neresorbilni (ksenograft) resorbilni hidroksiapatit dobijen na niskoj temperaturi bioaktivno staklo kompozitni materijali</p>

\*Prema Ylinen, 2006.

### Karakterizacija materijala za izradu implantata

Na putu uspešnog razvoja novih biomedicinskih implantata, neophodno je proći nekoliko faza (Ratner, 2004):

1. da bi se što pažljivije definisali zahtevi proizvoda i što uspešnije sprovela selekcija materijala i inženjersko projektovanje implantata, neophodno je da se steknu izvesni biološki i biomehanički podaci o implantatu i samoj njegovoj funkciji;
2. sledeći korak je konstruisanje prototipa i proračunavanje njegovih fizičkih i bioloških svojstava *in vitro* i *in vivo*, upotrebom pogodnog životinjskog modela;
3. nakon uspešno sprovedenih proučavanja na životinjama, slede kliničke studije.

Naravno, obim proučavanja svake od ovih faza može prilično varirati u zavisnosti od tipa ispitivanog implantata. Za **implantate mekih i tvrdih tkiva** obično se postavljaju sledeći **minimalni zahtevi**:

1. fizička svojstva (fleksibilnost i struktura) koje poseduje implantat treba da budu ekvivalentna i komptibilna sa biološkim tkivom;
2. u toku tačno određenog perioda nakon implantacije materijal treba da zadrži očekivana fizička svojstva;
3. materijal ne sme da izaziva efekat odbacivanja;
4. materijal ne sme da bude kancerogen ili toksičan i ne sme da izaziva alergijske i/ili imunogene efekte;
5. proces sterilizacije materijala ne sme da utiče na njegova fizikohemijska svojstva.

Od implantata se, takođe, očekuje da ispuni sledeće **opšte zahteve**:

1. jednostavna, masovna proizvodnja uz razumnu cenu;
2. posedovanje prihvatljivih estetskih kvaliteta;
3. plasman u trajnim pogodno obeleženim lako-otvorljivim pakovanjima;
4. posedovanje adekvatne stabilnosti tokom sladištenja.

Težnja dizajnera biomaterijala je da unaprede regenerativna svojstva tkiva. Poželjno svojstvo materijala je njegova sposobnost da može da se remodeluje, tj. da se resorbuje i postepeno zameni novoformiranom kosti osteoblastnom aktivnošću. Novi, unapređeni biomaterijali su dizajnirani tako da imaju brzinu resorpcije koja odgovara brzini rasta kosti. Unapređenje tehnoloških postupaka i pripreme preparata za biomedicinsku upotrebu poslednje decenije odnosi se, pre svega, na poboljšavanje svojstva materijala u čemu prednjače metode nanotehnologije.

## Tkivno inženjerstvo i nanomedicina

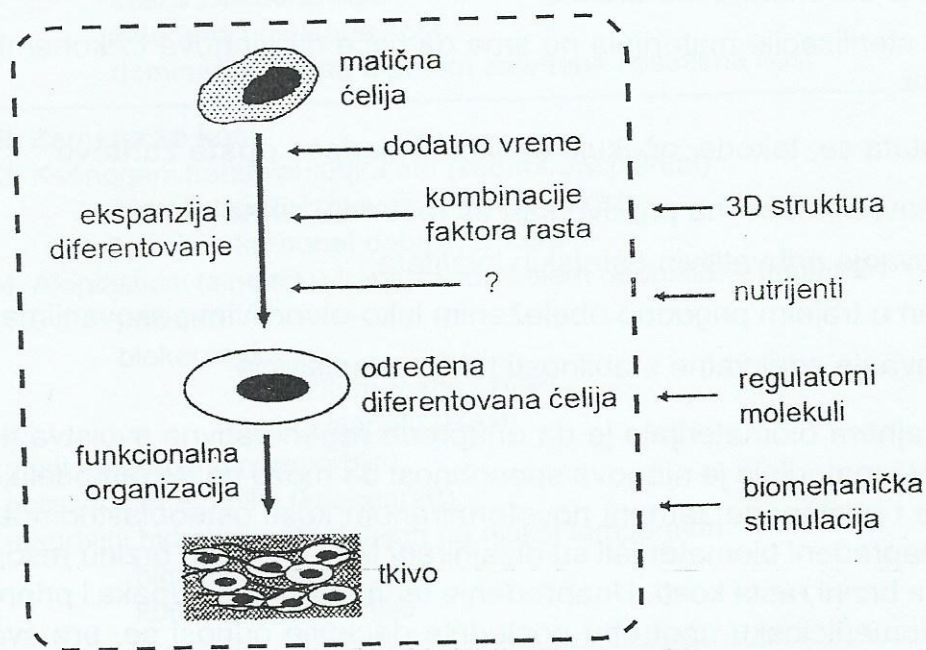
**Inženjerstvo tkiva** je multidisciplinarna oblast u kojoj se principi inženjerstva i prirodnih nauka objedinjuju u pravcu razvoja bioloških zamena koji ili održavaju ili ponovo uspostavljaju ili unapređuju funkcionisanje tkiva. Krajnji cilj je iznalaženje metoda i terapijskih postupaka kojima se uklanjaju one strukturne i funkcionalne smetnje za čije lečenje tradicionalnim medicinskim tehnikama postoje velike teškoće ili potpuna nemogućnost.

Sušтина tkivnog inženjerstva je da se dobije struktura koja će biti slična onoj koju je stvorila priroda. Za ostvarivanje ovog cilja su potrebni: strukturna podloga, fiziološki uslovi, regulacioni faktori (faktori rasta) i fizički signali na osnovu kojih će se formirati preduslovi za otpočinjanje procesa integracije (slika 1). Neophodna je stalna interakcija između tri osnovne komponente tkivnog inženjeringa: ćelija, izvanćelijskog ekstracelularnog matriksa i signalnih molekula (faktora rasta).

Oblast tkivnog inženjeringa obično sadrži uključuje četiri ključne komponente:

1. Odabrane i izolovane ćelije – progenitorne ili matične ćelije različitog porekla;

2. Nosač od prirodnih ili sintetičkih materijala (biomaterijal) koji služi kao platforma za ćelijsku funkciju, adheziju i transplantaciju;
3. Signalne molekule, proteine i faktore rasta, kao rezultat funkcije ćelija uključenih u ove procese;
4. Bioreaktore koji pružaju podršku biološki aktivnoj sredini ćelijske kulture i pospešuju ćelijsku proliferaciju i diferencijaciju.



**Slika 1.** Bioinženjerstvo tkiva zasnovano na kulturama matičnih ćelija: (i) ekspanzija i diferentovanje matičnih ćelija u pravcu određenog tipa ćelija što zahteva vreme i složene, a često i nepoznate, biohemijske i biofizičke signale, (ii) biosintetička aktivnost diferentovanih ćelija i funkcionalna organizacija tkiva. Razvoj tkiva zahteva 3D strukturu, nutrijente, regulacione molekule kao i biofizičke signale (npr. biomehantička stimulacija za veliki broj tkiva ili u nekim slučajevima, električna stimulacija i dr.).

(\*preuzeto iz udžbenika "Biomaterijali", Raković i Uskoković, 2010)

**Nanomedicina** je savremena grana medicine koja se zasniva na medicinskoj primeni nanotehnologija, upotrebom nanomaterijala, nanoelektronskih biosenzora i molekulske nanotehnologije. Aktuelni problemi primene nanomedicine se odnose na kontrolu ovih proizvoda, na razumevanje njihove toksičnosti i uticaja na životnu okolinu. Shodno velikom značaju ovih istraživanja definisane su strategije istraživanja od posebnog značaja za razvoj nacionalnih ekonomija, jer se očekuje da će ova grana medicine biti od velikog značaja za sanaciju mnogih neizlečivih bolesti, pronalazak lekova koji će delovati na potpuno drugačijim molekulskim osnovama, kao i proizvodnju nanočestičnih sistema koji će biti vođeni „pametnim“ molekulima u obolela tkiva radi terapije, npr. u slučaju kancera.

Poseban deo nanomedicine je usmeren na inženjerstvo tkiva, čijim bi se povezivanjem mogle omogućiti "popravke" potpunom zamenom obolelog ili oštećenog tkiva. U ovakva istraživanja su uključeni različiti profili stručnjaka, čineći

multidisciplinarnih timove koji povezuju hemiju, fiziku i molekularnu biologiju sa inženjerstvom, naukom o biomaterijalima, farmacijom, veterinom i medicinom, ali i mnogim drugim raznovrsnim granama nauke.

### Metode procene i standardi u primeni biomaterijala

Biomaterijali imaju široki spektar upotrebe. Internacionalna organizacija za standarde (ISO) usvojila je preporučene standarde biokompatibilnosti poznate kao *Biološka procena sredstava za medicinsku upotrebu* – ISO 10993 (Upfman i Muench, 2004).

Metode procene zavise pre svega od željene aktuelne kliničke primene, ali su u svakom slučaju neophodne fizička i hemijska procena, biološka sigurnosna procena i biološka evaluacija. Ukoliko se biokeramika nalazi u telu tokom dugog vremenskog perioda, pored kratkotrajne procene neophodna je i dugotrajna koju, nažalost, nije lako sprovesti.

#### *Biološka sigurnosna procena*

U proceni biološke sigurnosti primenjuju se opšti i specijalni toksikološki testovi u cilju procene akutne, subakutne i hronične toksičnosti. Procena hronične toksičnosti podrazumeva procenu: 1) kancerogenosti, 2) mutagenosti, 3) teratogenosti, 4) antigenosti, 5) implantacioni test, 6) test iritacije mukoznih membrana i kože, 7) hemolitički test, 8) test egzotermične supstance i 9) test citotoksičnosti (Ishikawa i Matsuya, 2003).

Implantacionim testom se histološki ispituju inflamacija, nekroza i inkapsulacija. Histološka evaluacija se takođe primenjuje za ispitivanje biokompatibilnosti, implantacijom uzorka pod kožu, u mišić ili u kost.

### Histološki odgovor na strano telo

Interakcija ćelija sa biomaterijalom počinje onog momenta kada tkivne tečnosti dođu u kontakt sa stranim telom. U kratkom vremenu (od jedne sekunde do pet minuta) proteini izvanćelijskog matriksa (ECM) prijanjaju na površinu biomaterijala, čime daju podlogu za približavanje, priljublivanje i pričvršćivanje ćelija na površinu stranog tela. Obzirom da ćelije specifično reaguju na proteine ECM, povezivanje se dešava između adheriranih proteina matriksa na biomaterijalu i receptorskih mesta integralnih proteina ugrađenih u ćelijsku membranu (pre svega makrofaga). Na dodirnoj površini (*engl. interface*) stvara se međupovršinski proteinski sloj koji je inicijalni faktor kontrole reakcija na strano telo (implantat). Prionule (adherirane) ćelije proizvode niz stimulativnih faktora (signala) koji u tu zonu privlače druge ćelije. U daljem toku procesa može doći do umnožavanja (prolifracije), rasta i uvećavanja (hipertrofija) ili destrukcije i propadanja ili umiranja ćelija (nekroza, apoptoza). Povećana vaskularizacija (angiogeneza) sa prilivom velikog broja imunokompetentnih ćelija i obrazovanje inflamacionog tkiva su očekivani

efekat akutne reakcije na strano telo uz porast količine tkivne tečnosti (edem). Nakon toga se može očekivati stvaranje novih vlakana (kolagenacija) i obrazovanje kapsule, čime se organizam trudi da ograniči (inkapsulira) strano telo. Odgovor organizma može biti nespecifičan i specifičan, a kakav će biti zavisi od tkiva u koje se materijal ugrađuje, kao i od strukture, fizičkih svojstava i mase biomaterijala, od čega zavisi i brzina kojom će se biomaterijal delimično ili potpuno zameniti novim tkivom, a svojstveno je svakom tkivu u procesima reparacije.

### Procena biomaterijala implantiranih u meko i tvrdo tkivo

Na Katedri za histologiju i embriologiju Fakulteta veterinarske medicine u Beogradu takođe su sprovedena istraživanja u cilju procene neškodljivosti biomaterijala predviđenih za kliničku upotrebu.

Implantacija biokeramičkih materijala vršena je u **meka tkiva** (supkutis), kod 16 jedinki pacova soja Wistar. Životinje su anestetizirane etarskom anestezijom i urađene su hirurške incizije u koži leđa, paravertebralno, u dubini od 0,5 cm gde su implantirani graftovi kružnog oblika (prečnika 5 i debljine 2 mm). Dvanaest nedelja nakon implantacije uzeti su uzorci za histološke analize.

Procena biomaterijala i njihova biokompatibilnost u **tvrdom tkivu** vršena je implantacijom u kalvariju (potiljačnu kost), kod 16 kunića rase Činčila. Implantacija je sprovedena u opštoj anesteziji, a nakon hirurške incizije kože i periosta stomatološkim borerom su načinjena četiri kružna defekta (prečnika 5 i visine 2 mm). U njih su ugrađivani preparati koji su prekriveni periostom i rana je zatim ušivena i sanirana. Postoperativni tok i oporavak svih životinja je bio uredan, bez letalnih ishoda. Nakon 3, 6, 9 i 12 nedelja posle implantacije, eutanazirane su po 4 jedinke i uzeti su uzorci za dalju histološku obradu.

Eksperimentalni protokol *in vivo*, nega, kontrola i držanje životinja sprovedeni su na Katedri za hirurgiju, ortopediju i oftalmologiju, Fakulteta veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu. Svi materijali, korišćeni u istraživanju, urađeni su po originalnom postupku na Katedri za fizičku hemiju i elektrohemiju, Tehnološko-metalurškog fakulteta, Univerziteta u Beogradu (Mišković-Stanković i sar. 2015).

U prvom eksperimentu je vršeno testiranje biokeramičkih materijala implantiranih u meko tkivo (supkutis pacova) prateći reakciju na različite vrste kalcijumfosfatne keramike: dentalna keramika (DC), hidroksiapatit (HAP) i alfa trikalcijumfosfat ( $\alpha$ TCP), u cilju uočavanja specifičnih odgovora tkiva na različite kaleme. Brojni autori su istraživali odgovore mekog i tvrdog tkiva u cilju ustanovljavanja biokompatibilnosti novih materijala (Stojanović i sar. 2008, Marković i sar. 2009). Hidroksiapatit se dobro toleriše od strane tvrdih i mekih tkiva i ne izaziva inflamacionu reakciju jačeg stepena. Kvalitativna i kvantitativna histološka evaluacija dokazala je prisustvo karakterističnih inflamacionih ćelija (T i B limfociti, makrofagi), znake povećane angiogeneze i pojavu kapsule oko kalema. Reakcije oko implantata su opisane kao minimalne, blage i umerene. Nije bilo promena tkiva koje su se mogle

okarakterisati kao nekrotične ili toksične, što bi ukazivalo na njihovu nekompatibilnost sa tkivom domaćina.

U drugom eksperimentu je histološkim metodama ispitivan odgovor kostnog tkiva (potiljačna kost) kunića, u koje su implantirani unapređeni biomaterijali: hidroksiapatit (HAP), hidroksiapatit/srebro (AG/HAP) i hidroksiapatit/srebro/grafen (AG/HAP/GR) sintetisani metodama nanotehnologije. Mnogostruko korišćeni materijali koji u sebi imaju osnovu hidroksiapatita obogaćeni su srebrom i grafenom u cilju poboljšavanja svojstava za upotrebu u živom organizmu. Jedinjenja monovalentnog srebra kao što su srebro nitrat i srebro sulfadiazin, imaju oligodinamški efekat, zbog čega su poznata po svojoj antibakterijskoj aktivnosti. Široka upotreba antibiotika je posledično dovela do sve veće bakterijske rezistencije i zbog toga se javila potreba za antibakterijskim agensima koji imaju u svojoj osnovi srebro (Varaprasad i sar. 2009). Kako bi se rešio ovaj problem, počela je upotreba srebra u obliku koloidne suspenzije, odnosno u obliku nanočestica (nanopartikula) srebra (AgNPs) (Jovanović i sar. 2013). Pojavom nanotehnologije, upotreba srebra u medicinske svrhe doživljava novi procvat budući da izuzetno velika specifična površina nano-čestica omogućava bolji kontakt sa mikroorganizmima i efikasnije delovanje.

Antimikrobna svojstva AgNPs su povezana sa: 1) sposobnošću da snažno reaguju sa tiolnom grupom jedinjenja koja se nalaze u respiratornim enzimima bakterijskih ćelija, 2) dekuplovanjem oksidativne fosforilacije u bakterijskoj ćeliji; 3) indukcijom ćelijske smrti bakterije indukcijom oslobađanja slobodnih radikala kiseonika; 4) interference sa respiracionim lancem na nivou citohroma C, i drugim komponentama transportnog sistema elektrona u bakterijskoj ćeliji; 5) interakcijom sa sulfatnim grupama u membranama bakterija čime se oštećuje bakterijski omotač; 6) interakcijom sa fosforinim grupama u DNK čime se oštećuje nasledni materijal.

Zbog toga su AgNPs efikasna antiseptička sredstva širokog spektra za kontrolu mikroorganizama i bakterija otpornih na antibiotike. Njihovom upotrebom se značajno smanjuje mogućnost nastanka bakterijske rezistencije na antibiotike (Korbekandi i sar. 2012). Uvođenjem nanopartikula srebra i prevlaka grafena u kompozitne hidrogel materijale dobijeni su zadovoljavajući rezultati u medicinskoj primeni, naročito prilikom tretiranja rana i opekotina (Abudabbus i sar. 2016).

Grafen je nov material koji još nazovaju materijalom budućnosti. On je izolovan 2004. godine iz komada grafita, a čini ga dvodimenzionalna ugljenična struktura debljine jednog atoma. Ima strukturu kristala koji je veoma jak, 200 puta jači od čelika, a može se rastegnuti i do 20%. Njegovo otkriće je dovelo do primene u brojnim oblastima, od kvantne fizike, elektronike, do medicine (Abudabbus i sar. 2016, Surudžić i sar. 2016). Od velikog značaja je njegova primena u oblasti nanotehnologije, jer grafen sa svojim izuzetnim mehaničkim, elektronskim i termičkim svojstvima odlično funkcioniše kao komponenta kompozitnih polimera (Kim i sar. 2010), elektronskih i biomedicinskih uređaja (Yang i sar. 2012). Grafen oksid (GO) se danas upotrebljava za pripremu kompozitnih biomaterijala (Fan i sar.

2010), u fototermalnoj terapiji (Zhang i sar. 2011), kao nosač za lekove i supstrat za ćelijsku podlogu u tkivnom inženjeringu (Chen i sar. 2012). Kvalitativne i kvantitativne histološke procene su u našim ogledima potvrdile biokompatibilnost sva tri navedena biomateriala u posmatranim tkivima.

## Zaključak

Novi preparati, pripremljeni nanotehnološkim postupcima, se dobro ponašaju u testovima biokompatibilnosti ali i u *in vivo* uslovima. Prilagođene molekulskom nivou tako da se lakše uklapaju u okruženje živog organizma, čestice materijala brže difunduju i povezuju se sa elementima tkiva domaćina. Potrebno je kraće vreme boravka biomaterijala u živom organizmu da bi se dobili željeni rezultati, a prateći negativni efekti boravka materijala u organizmu su svedeni na prihvatljiv nivo.

Ovim radom smo želeli i da istaknemo značaj veterinarske medicine u multidisciplinarnom pristupu kompleksnim pitanjima regenerativne i personalne medicine, tkivnog inženjeringa i nanomedicine.

## LITERATURA

1. Abudabbus MM, Jevremović I, Janković A, Perić-Grujić A, Matić I, Vukašinić-Sekulić M, Hui D, Rhee K.Y, Mišković-Stanković V, 2016, Biological activity of electrochemically synthesized silver doped polyvinyl alcohol/graphene composite hydrogel discs for biomedical applications, *Compos Part B Eng*, 104, 26–34.
2. Chen GY, Pang DWP, Hwang SM, Tuan HY, Hu YC, 2012, A Graphene-Based Platform for Induced Pluripotent Stem Cell Culture and Differentiation, *Biomaterials*, 33, 418–27.
3. Fan H, Wang L, Zhao K, Li N, Shi Z, Ge Z, Jin Z, 2010, Fabrication, Mechanical Properties, and Biocompatibility of Graphene-Reinforced Chitosan Composites, *Biomacromolecules*, 11, 2345–51.
4. Ishikawa K, Matsuya S, 2003, *Bioceramics, Comprehensive Structural Integrity - Fracture of Materials from Nano to macro (handbook)*, Elsevier Pergamon, Amsterdam, 9, 169–214.
5. Jovanović Ž, Radosavljević A, Kačarević-Popović Z, Stojkowska J, Perić-Grujić A, Ristić M, Matić IZ, Juranić ZD, Obradović B, Mišković-Stanković V, 2013, Bioreactor validation and biocompatibility of Ag/poly (N-vinyl-2-pyrrolidone) hydrogel nanocomposites, *Colloid Surface B, Biointerfaces*, 105, 230–5.
6. Kim H, Abdala AA, Macosko CW, 2010, Graphene/Polymer Nanocomposites. *Macromolecules*, 43, 6515–30.
7. Korbekandi H, Iravani S, Silver Nanoparticles. In: Abbass AH. *The Deliveri of Nanoparticles*. Rijeka, Croatia, InTeck, 2012, 3-36.
8. Marković D, Kojić Z, Danilović V, Radovanović A, Janačković Đ, 2009, Histological and immunohistochemical evaluations of rat soft tissue response to bioceramical implants, *Acta Veterinaria*, 59, 243–53.
9. Mišković-Stankovic V, Jevremovic I, Jankovic A, 2015, Patent application no. P-2015/0784, The Intellectual Property Office of the Republic of Serbia.
10. Nayak TR, Andersen H, Makam VS, Khaw C, Bae S, Xu X, Ee PLR, Ahn JH, Hong BH, Pastorin G, Özyilmaz B, 2011, Graphene for Controlled and Accelerated Osteogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells, *ACS Nano*, 5, 4670–78.



11. Ratner BD, 2004, Background Concepts, In: Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE, Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine, 2nd Ed., Amsterdam, Netherlands, Elsevier, Sect. 2.3.1.
12. Stojanović D, Janacković Đ, Marković D, Tasić G, Kojić Z, 2008, A tissue-implant reaction associated with subcutan implantation of alpha-tricalcium phosphate, dental ceramic, and hydroxyapatite bioceramics in rats, *Acta Veterinaria*, 58, 381-93.
13. Surudžić R, Janković A, Mitrić M, Matić I, Juranić ZD, Živković Lj, Mišković-Stanković V, Rhee KY, Park SJ, Hui D, 2016, The effect of graphene loading on mechanical, thermal and biological properties of poly (vinyl alcohol)/graphene nanocomposites, *J Ind Eng Chem*, 34, 250-7.
14. Surudžić R, Jovanović Ž, Bibić N, Nikolić B, Mišković-Stanković V, 2013, Electrochemical synthesis of silver nanoparticles in poly (vinyl alcohol) solution. *J Serb Chem Soc*, 78, 2087-98.
15. Upman PJ, Muench T, 2004, Comprehensive scoring system for biomaterial implants, American College of Toxicology Presentation, *Int J Toxicol*, 23, 384.
16. Varaprasad K, Murali MY, Ravindra S, Narayana RN, Vimala K, Monika K, Sreedhar B, Mohana RK, 2009, Hydrogel-Silver Nanoparticle Composites: A new generation of Antimicrobials, *J Appl Polym Sci*, 115 (2), 1199-207.
17. Raković D, Uskoković D, 2010, Biomaterijali, I izdanje, Beograd, Institut tehničkih nauka Srpske akademije nauka i umetnosti, 759.
18. Yang K, Wan J, Zhang S, Tian B, Zhang Y, Liu Z, 2012, The Influence of Surface Chemistry and Size of Nanoscale Graphene Oxide on Photothermal Therapy of Cancer Using Ultra-low Laser Power, *Biomaterials*, 33, 2206 -14.
19. Ylinen P, 2006, Application of coralline hydroxyapatite with bioabsorbable containment and reinforcement as bone graft substitute, Academic dissertation, Helsinki.
20. Zhang W, Guo Z, Huang D, Liu Z, Guo X, Zhong H, 2011, Synergistic Effect of Chemo-photothermal Therapy Using PEGylated Graphene Oxide Biomaterials, 32, 8555-61.

## HISTOLOGICAL BASE OF BONE RECOVERY AND USE OF NEW BIOMATERIALS

Marković Danica, Lužajić – Božinovski Tijana, Milošević Ivan,  
Prokić Bogomir Bolka, Mišković-Stanković Vesna

A variety of artificial materials have been used during past decades to fill bone defects. Ideally, bone graft should be biocompatible, show minimal fibrotic reaction, undergo remodelling and support new bone formation. Bioactive ceramics have ability to bond directly to bone, possess both osteo-integrative and osteo-inductive properties and have improved mechanical properties compared to other bone substitutes. By its properties it most closely resembles a cortical bone, in the combination of bioactivity, strength, tear resistance and elasticity. Bioactive ceramics have been successfully used for osseous prosthesis in the treatment of different defects as suitable for overlapping metal implants, which increases the osteointegration of graft and helps establish a connection with other bone and periosteal parts, making the basis for successful bone regeneration. The main advantage of bioactive ceramics is its complete ingteration with fibro-osseous tissue that will be formed on its surface. According to some authors, fifty to eighty per cent of the defect is filled within three months. During this period it can be expected that the implant consists of approximately 17% bone, 43% soft tissue and 40% residual hydroxylapatite (HAP). Morphological evaluations that combine histological techniques make it possible to better char-

acterise tissue reaction, to compare biomaterials an evaluate their impact *in vivo*, as much as to present a new bone in reparative responses of observed tissues.

**Key words:** bioactive ceramics, biocompatibility, bone, foreign body reaction, grafts, histology