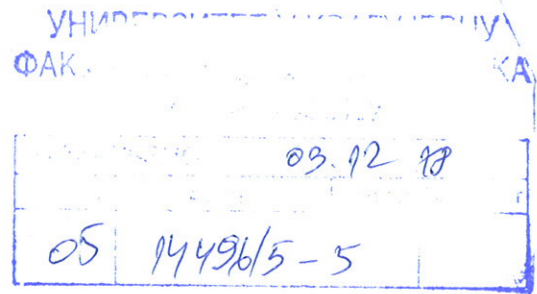


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број **IV-03-774/30** од **10.10.2018.** године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др Драгана Панића**, под називом:

„Параметри оксидационо-нитрозног стреса, код болесника са акутним коронарним синдромом без пораста кардиоспецифичних ензима“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Горан Давидовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. **Проф. др Бранко Белеслин**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. **Доц. др Невена Јеремиић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат др Драган Панић, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Драган Панић је рођен 01.12.1964. у Сладаји, општина Деспотовац. Студије медицине је завршио 1990. год на Медицинском факултету у Београду- одељење у Крагујевцу, просечном оценом 9,46. У школској 1986/87 године са просечном оценом 10.00, најбољи студент медицинског факултета. Специјализацију из интерне медицине завршио је на Медицинском факултету у Београду 1998. године са одличним успехом. Субспецијализацију из кардиологије, са темом „Предиктори асимптоматске каротидне стенозе код пацијената подвргнутих хируршкој реваскуларизацији миокарда“ завршио је у Београду 2005. године, такође са одличним успехом. У Клиничком центру Србије у Београду, завршио је едукацију из области ултрасонографије абдомена као и из области ехокардиографије. Од 1990-2008. године је радио као лекар у Дому здравља у Деспотовцу, у Служби опште медицине и у Служби хитне медицинске помоћи а од 1999-2008. године у Служби интерне медицине дома здравља, као начелник Стационара у Деспотовцу. Од 2009. године ради на Одељењу кардиологије Опште болнице у Ћуприји, тренутно на позицији заменика шефа одељења кардиологије. У времену од 2011-2012. године у Клиничко болничком центру у Нишу завршио је базични курс из интервентне кардиологије. Докторске студије је уписао на Факултету медицинских наука у Крагујевцу у школској 2013/2014. године. Био је учесник бројних стручних скупова, домаћих конгреса као и конгреса са међународним учешћем из области интерне медицине и кардиологије. Као члан тима је учествовао у више клиничких студија као што су PRIMACTA, MARINER (као коистраживач) и STREAM-2 (као главни истраживач) која је у току. Аутор и коаутор је више радова који су презентовани на стручним скуповима и конгресима, од којих су неки публиковани у стручним часописима.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Параметри оксидационо-нитрозног стреса, код болесника са акутним коронарним синдромом без пораста кардиоспецифичних ензима“

Предмет: Анализа параметра оксидационо-нитрозног стреса из узорака крви узетих из коронарне циркулације и периферне венске крви, код болесника са акутним коронарним синдромом без пораста кардиоспецифичних ензима.

Хипотезе:

Вредности параметара оксидационо-нитрозног стреса код испитаника са акутним коронарним синдромом без пораста кардиоспецифичних ензима, добијених из узорка крви узетог из коронарне циркулације у зони компликованог атеросклеротског плака као и из узорка периферне венске крви, су значајно повишене у односу на вредности истих параметара у узорцима крви здравих испитаника, узетим из коронарне циркулације као и из периферне венске крви.

Вредности параметара антиоксидативних система заштите код испитаника са акутним коронарним синдромом без пораста кардиоспецифичних ензима, добијених из узорка крви узетог из коронарне циркулације у зони компликованог атеросклеротског плака као и из узорка периферне венске крви су значајно снижене, у односу на вредности истих параметара у узорцима крви здравих испитаника, узетим из коронарне циркулације као и из периферне венске крви.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини у рецензираном часопису категорије M51, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву теме докторске дисертације:

Panic D, Todorovic A, Stanojevic M, Iric-Cupic V. Well's score in diagnosis of pulmonary embolism in patient with thrombocytopenia: a case report. Ser J Exp Clin Res. 2017; doi: 10.1515/sjscr-2017-0061. **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Патофизиолошка основа акутног коронарног синдрома (АКС) у преко 90% случајева је дестабилизација до тада стабилног атеросклеротског плака са суперпонираним тромбом и у већој или мањој мери присутним спазмом крвног суда, што за последицу има наглу, делимичну или потпуну, привремену или трајну редукуцију лумена крвног суда, праћену исхемијом срчаног мишића.

Данас постоји све више доказа да су оксидативни стрес и инфламација позитивно повезани са нестабилношћу атеросклеротског плака и учесталосту акутног коронарног синдрома. У последњих неколико деценија све су бројнија сазнања о улози оксидативног стреса у кардиоваскуларним патолошким процесима као што су атерогенеза, исхемично-реперфузиона повреда и срчано ремоделовање. Исхемија али и реперфузија као и инфламација, условљавају настанак токсичних метаболита кисеоника означених као реактивне кисеоничне врсте (Reactive Oxygen Species-ROS) на првом месту водоник пероксида и супероксид анјон радикала, који имају бројне улоге у физиолошким процесима али у условима неконтролисана прекомерне продукције слободних радикала, ремете ћелијску хомеостазу задирући у базичне физиолошке механизме, што у коначном скору може довести до структурних оштећења ћелија. У физиолошким условима стварање слободних радикала је строго контролисано а њихово потенцијално цитотоксично дејство спречавају антиоксидативни системи одбране, ензимски (супероксид дисмутаза, каталаза, глутатион редуктаза и метионин редуктаза) и неензимски (витамини А, Е, С, селен, конезим Q₁₀, бета каротен и др.). Фина равнотежа између ROS и антиоксиданаса је поремећена када су произведене прекомерне количине слободних радикала или је антиоксидативни капацитет

смањен. Бројне су студије показале да нивои оксидативних стресних маркера корелирају са активношћу атеросклеротског процеса. Истраживања су показала да постоји статистички значајна разлика у нивоу стрес маркера (малонил алдехид, индекс липидне пероксидације-TBARS) између стабилне и нестабилне форме коронарне болести. У више студија производ пероксидације липида, малонил алдехид, је показао негативну корелацију са антиоксидансом, редукованим глутатионом. Предиктивна вредност циркулирајућих оксидативних стресних биомаркера за кардиоваскуларне догађаје код пацијената са коронарном болешћу није поуздано дефинисана. Ниво стресних биомаркера не предвиђа успешно сложеност коронарне болести код стабилне форме болести. У акутном коронарном синдрому студија *Turhana i sar.* није нашла корелацију између маркера оксидативног стреса и тежине коронарне болести одређене према SYNTAX скору али је постојала позитивна корелација ако се тежина коронарне болести процењује GENSINI скором.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај и циљ студије

Резултати анализе параметара оксидационо-нитрозног стреса и антиоксидативних система заштите у узорцима периферне венске крви и узорцима крви узетим из коронарне циркулације болесника са акутним коронарним синдромом без пораста кардиоспецифичних ензима, доприноси њиховом исправном клиничком позиционирању са аспекта сензитивности и специфичности, што може имати како дијагностички тако терапијски и прогностички значај.

Циљ студије

Главни циљеви студије су анализа разлике параметара оксидационо - нитрозног стреса као и параметара антиоксидативних система заштите код болесника са АКС без пораста кардиоспецифичних ензима, у узорцима крви узетим из коронарне циркулације у зони компликованог атеросклеротског плака и узорцима крви узетим из периферне венске крви, у односу на вредности параметара добијених из узорака крви из коронарне циркулације и периферне венске крви здравих испитаника.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Детекција маркера оксидативног стреса у узорку периферне венске крви у коронарној болести, нарочито у акутном коронарном синдрому, је била предмет бројних клиничких истраживања, којим је потврђено да оксидативни стрес игра значајну улогу у иницирању и одржавању нестабилности атеросклеротског плака као и да је ниво оксидативног стреса значајно повишен код пацијената са акутним коронарним синдромом у односу на стабилну форму болести. Све ове студије су доста неконзистентне по питању искључујућих

критеријума (нарочито када је питању присуство коморбидитета и узимање медикамената) као и по питању броја и врсте посматраних параметара оксидационо - нитрозног стреса. Прегледом доступне литературе параметри оксидационо-нитрозног стреса и антиоксидативних система заштите, у акутном коронарном синдрому без пораста кардиоспецифичних ензима, су анализирани само на основу узорака из периферне венске крви. Из овог разлога није могуће извести јединствен закључак о дијагностичком значају ових параметара као и колико вредност параметара оксидативног стреса и антиоксидативних система заштите у узорцима периферне венске крви верно приказују дешавања на месту нестабилног атеросклеротског плака, у коронарној артерији, с обзиром да узорци периферне венске носе у себи и оксидативни стрес и других органа и органских система. Управо ова студија ће извршити анализу оксидативног стреса као и параметара антиоксидативних система заштите у узорцима крви са места лезије, у коронарној циркулацији као и у периферној венској крви упоређујући их са вредностима истих параметара добијених из узорака крви здравих испитаника.

2.7. Материјал и методе:

2.7.1.Врста студије

Студија је дизајнирана као проспективно, опсервационо, нетерапијско клиничко истраживање које у фокусу има проучавање одређених лабораторијских параметара.

2.7.2. Популација која се истражује

Истраживање ће укључити пацијенте хоспитализоване на Клиници за кардиологију Клиничког центра Крагујевац, са клиничком дијагнозом акутног коронарног синдрома, код којих у лабораторијским налазима није дошло до пораста кардиоспецифичних ензима као и испитанике примљене због селективне коронарне ангиографије који буду испуњавали критеријуме за учешће у студији.

2.7.3. Узорковање

У студију ће бити укључени сви пацијенти који испуњавају укључујуће а без искључујућих критеријума. Испитаници који испуњавају задате критеријуме ће сукоесивно бити укључивани у студију, до броја који је прорачунат за укупну величину узорка.

Испитаници који на коронарној ангиографији буду имали ангиографски потпуно чисте крвне судове третираће се као здрави испитаници, односно као испитаници без ангиографски манифестне атеросклеротске коронарне болести. Под сигнификантним налазом на коронарној ангиографији ће се подразумевати дијаметар стеноза већа од 50%. Сваки испитаник ће бити прегледан од стране истраживача ради утврђивања укључујућих и искључујућих критеријума.

Критеријуми за укључивање испитаника у студију:

- 1) потписан формулар информисаног пристајка за учешће у студији
- 2) постављена дијагноза акутног коронарног синдрома без пораста кардиоспецифичног ензима- тропонина I.
- 3) негативан налаз на коронарној ангиографији, тј. налаз потпуно чистих крвних судова (за испитанике који ће представљати контролну групу)

Критеријуми за искључивање испитаника:

- 1) испитаници са налазом ензима Тропонин I изнад референтних вредности,
- 2) испитаници млађи од 18 и старији од 80 година и труднице,
- 3) испитаници од којих се због когнитивних сметњи не могу добити поуздани подаци,
- 4) испитаници са постинфарктном ангином пекторис (прве две недеље од инфаркта),
- 5) испитаници који су хируршки реваскуларизовани,
- 6) испитаници на терапији небивололом и нитратним препаратима,
- 7) испитаници на хемодијализи,
- 8) испитаници са поремећеном функцијом штитасте жлезде.

2.7.4. Варијабле

Првог дана хоспитализације, након укључивања у студију, ће бити обављено анкетирање испитаника, комплетан клинички преглед као и узимање узорака крви за одређивање вредности студијских варијабли. Анкетирањем ће се од испитаника добити подаци о следећим варијаблама: године живота, пол, факторе ризика (хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес, пушење, наслеђе), придружене васкуларне болести (претходни мождани удар, претходни инфаркт миокарда, присуство периферне атеросклеротске болести). На основу година живота испитаници ће бити подељени у три старосне категорије: до 50 година живота, од 51 до 75 година и старији од 75 година.

Свим испитаницима укљученим у студију ће се урадити ЕКГ као и одређивање кардиоспецифичних ензима, ради искључења других форми коронарне болести, ехокардиографски преглед са проценом сегментних испада у кинетици и ејекционе фракције (ЕФ) као и коронарна ангиографија ради дефинисања коронарне анатомије и процене распрострањености болести. На основу вредности ејекционе фракције испитаници ће бити подељени у четири категорије: ЕФ већа од 50%, ЕФ 40-50%, ЕФ 25-39% и ЕФ мања од 25%.

Свим пацијентима у студији ће се поред осталих рутинских лабораторијских анализа одредити и параметри од интереса за студију: гликемија, укупан холестерол, LDL холестерол, HDL холестерол, триглицериди. Пацијентима са нестабилном ангином пекторис ће се у Централној лабораторији КЦ Крагујевац, у одређеним временским интервалима (на пријему, после 6 и 12 часова) одређивати и биохемијски параметри СКМВ и TnI, да би се детектовало евентуално присуство искључујућих критеријума.

Током коронарне ангиографије испитаницима са дијагнозом НАП ће се након катетеризације, дефинисања коронарне анатомије и лоцирања доминантне лезије са компликованим атеросклеротским плаком са суперпонираним тромбом, преко коронарног катетера узети узорак крви за одређивање параметара оксидационо - нитрозног стреса као и антиоксидативних система заштите. За прихватање веродостојности постојања компликованог атеросклеротског плака са суперпонираним тромбом ће се узети, апсолутна сагласност двојице независних интервентних кардиолога, након увида у налаз коронарне ангиографије. Испитаницима који су примљени због селективне коронарне ангиографије са негативним налазом на коронарној ангиографији (здрави испитаници), који испуњавају критеријуме за укључење у студију а без искључујућих критеријума, ће се такође узети узорак коронарне артеријске крви, за анализу параметара оксидационо - нитрозног стреса као и антиоксидативних система заштите. По завршетку коронарне ангиографије и једним и другим испитаницима ће се за анализу истих ових параметара узети узорак периферне венске крви, из кубиталне вене недоминантне руке.

Према броју захваћених крвних судова испитаници ће бити разврстани у групе са једносудовном болешћу, са вишесудовном болешћу, на групу код које је захваћено главно стабло леве коронарне артерије као и на групу са потпуно чистим крвним судовима.

Из узетих узорака крви ће се у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију Факултета медицинских наука у Крагујевцу, стандардизованим методама одредити вредност следећих варијабли: NO (азот моноксид), H₂O₂ (водоник пероксид), оксидовани LDL, O₂⁻ (супероксид анјон радикал), NO₂⁻ (нитрити), ONOO⁻ (пероксид нитрит), простациклин, тромбоксан, хомоцистеин, ADMA (асиметрични диметиларгинин), TBARS (индекс липидне пероксидације), SOD (супероксид дизмутаза), CAT (каталаза), GSH (редуковани глутатион) и GSSC (оксидовани глутатион).

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Коришћењем резултата претходно објављене студије у којој су одређивани параметри оксидационог стреса код болесника са нестабилном ангином пекторис, извршен је прорачун величине узорка.¹⁰ На основу резултата наведене студије претпостављена средња вредност индекса липидне пероксидације у групи болесника је $2,5 \pm 2,0$ $\mu\text{mol/l}$ у контролној групи $1,6 \pm 0,6$ $\mu\text{mol/l}$. За прорачун величине узорка коришћен је компјутерски програм G*Power 3.0¹¹ и статистички тест за примарну варијаблу, Т-тест за два независна узорка уз $\alpha=0,05$, $\beta=0,2$ (снага студије 80%) и расподеле испитаника 1:1. На тај начин је добијено да је потребно најмање 44 испитаника за контролну групу као и 44 испитаника за групу са НАП. За потребе ове студије, ми смо узели да и контролна група и група са НАП имају по 45 испитаника, тако да ће укупан студијски узорак укључити 90 испитаника.

2.7.6. Статистичка обрада података

Након статистичке обраде података, резултати студије ће бити приказани табеларно и графички. Подаци ће бити приказани дескриптивно помоћу учесталости, мера централне тенденције (мод, медијана и аритметичка средина) и мера варијабилности (квантили, варијанса и стандардно одступање). За проверу нормалности расподеле по групама користиће се Shapiro-Wilk-ов тест. За одређивање зависности између квантитативних варијабли, користиће се корелација (Пирсонов и Спирманов коефицијент корелације). За одређивање зависности између квалитативних варијабли, користиће се Хи-квадрат тест или Фишеров тест тачне вероватноће. За поређење карактеристика између две групе, користиће се Т тест независних узорака или Mann-Whitney-ев тест, а за поређење карактеристика између више група, користиће се АНОВА или Kruskal-Wallis-ов тест, у зависности од нормалности расподеле података.

Сви тестови ће се радити са интервалом поверења од 95%,односно уз ниво статистичке значајности од 0,05. За статистичку обраду података користиће се софтвер IBM SPSS Statistics v.20.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекиван резултат овог истраживања је статистички значајно већа вредност одређених параметара оксидационо-нитрозног стреса у коронарној циркулацији и периферној венској крви као и нижа вредност параметара антиоксидативних система заштите, у односу на исте параметре одређене код здравих испитаника. Добијени резултати могу имати клинички значај јер доприносе прецизнијем дефинисању и сагледавању специфичности ентитета атеросклеротске нестабилне ангине пекторис као форме акутног коронарног синдрома код које не долази до пораста кардиоспецифичних ензима. Познавање ових чињеница, доприноси њиховом исправном клиничком позиционирању са аспекта сензитивности и специфичности, што може имати како дијагностички и диференцијално дијагностички тако и терапијски и прогностички значај

2.9. Оквирни садржај дисертације

Проспективно, опсервационо, нетерапијско клиничко истраживање које ће обухватити испитанике се акутним коронарним синдромом, без пораста кардиоспецифичних ензима, код којих ће се анализирати параметри оксидационо-нитрозног стреса (азот моноксид, водоник пероксид, оксидовани LDL, супероксид анјон радикал, нитрити, простаглицин, тромбоксан, хомоцистеин, асиметрични диметиларгинин, индекс липидне пероксидације) као и антиоксидативних система заштите (супероксид дизмутаза, каталаза, редуковани глутатион и оксидовани глутатион). Анализа ових параметара ће се спровести из узорака крви добијених из коронарне артерије током коронарне ангиографије као и из узорака крви добијених из периферне венске крви узете непосредно по завршетку

коронарне ангиографије. Контролну групу ће чинити испитаници који код којих су на селективној коронарној ангиографији најсви ангиографски потпуно чисти крвни судови. Анализа добијених параметара у обе групе испитаника омогућиће прецизније сагледавање оксидационо-нитрозног статуса као и антиоксидативних система заштите.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже доц. др **Виолета Ирић-Ћупић**, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина. Предложени наставник има вишегодишње искуство у научно наставном раду, у дизајнирању и спровођењу истраживања у области интерне медицине и кардиологије, поседује стручне и научне компетенције које су у блиској вези са предметом и методологијом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Радови доц. др Виолете Ирић-Ћупић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Koprivica Z, Djordjevic D, Vuletic M, Zivkovic V, Barudzic N, Andjelkovic N, Djuric D, **Iric-Cupic V**, Krkeljic J, Jakovljevic V. Von Willebrand factor and oxidative stress parameters in acute coronary syndromes. *Oxid Med Cell Longev*. 2011;2011:918312.
2. Karadžić M, Vučković-Filipović J, Davidović G, **Irić-Ćupić V**, Tasić M, Kovačević Z. The "Widow maker" warning sign or Wellens' syndrome: a case report. *Arch Biol Sci*. 2012;64(2):733-8.
3. Vucić R, Knezević S, Lazić Z, Andrejić O, Dincić D, **Irić-Cupić V**, Zdravković V. Elevation of troponin values in differential diagnosis of chest pain in view of pulmonary thromboembolism. *Vojnosanit Pregl*. 2012;69(10):913-6.
4. Simić I, **Irić-Ćupić V**, Vučić R, Petrović M, Mladenović V, Veselinović M, Ignjatović V, Vučković J. The subchronic effects of 3,4-methylenedioxyamphetamine on oxidative stress in rat's brain. *Arch Biol Sci*. 2014;66(3):1075-81.
5. Mladenović V, Zdravković V, Jović M, Vucić R, **Irić-Cupić V**, Rosić M. Influence of admission plasma glucose level on short- and long-term prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Vojnosanit Pregl*. 2010;67(4):291-5.
6. Ignjatović V, Pavlović S, Miloradović V, Andjelković N, Davidović G, Djurdjević P, Stolić R, **Iric-Cupic V**, Simić I, Ignjatović VD, Petrović N, Smiljanic Z, Zdravkovic V, Simovic S, Jovanovic D, Nesic J. Influence of Different β -Blockers on Platelet Aggregation in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21(1):44-52.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Експериментална и клиничка интерна медицина

5. Научна област чланова комисије

- 1. Проф. др Горан Давидовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
- 2. Проф. др Бранко Белеслин**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан
- 3. Доц. др Невена Јерemiћ**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове кандидата др Драгана Панића, Комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

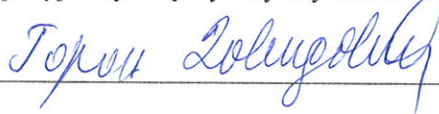
Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да анализира параметре оксидационо-нитрозног стреса и антиоксидативних система заштите у узорцима крви узетим из коронарне артеријске циркулације током коронарне ангиографије и из узорака периферне венске крви болесника са акутним коронарним синдромом без пораста кардиоспецифичних ензима.

Комисија сматра да ће предложена докторска теза кандидата др Драгана Панића бити од великог научног, практичног и потенцијално клиничког значаја.

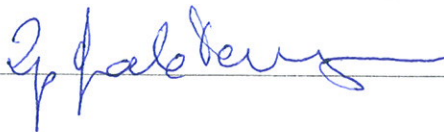
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Драгана Панића под називом „Параметри оксидационо-нитрозног стреса, код болесника са акутним коронарним синдромом без пораста кардиоспецифичних ензима“ и одобри њену израду, под менторством предложеног ментора.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Горан Давидовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област интерна медицина, председник



Проф. др Бранко Белеслин, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан



Доц. др Невена Јерemiћ, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија, члан



У Крагујевцу,године