

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-1414/2-3, од 24. 02. 2016. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Тање Шобот, под називом:

„Утицај субхроничног оптерећења хомоцистеином на коронарну хемодинамику и оксидациони стрес код пацова: ефекти сумпоровитих аминокиселина (метионина, N-ацетилцистеина и цистеина) и неорганског Na-хидрогенсулфида“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
2. **Доц. др Владимир Живковић**, члан, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
3. **НС Душко Благојевић**, члан, научни саветник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија,

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу следећи

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Тања Шобот је рођена 24. 04. 1978. године у Бања Луци, Република Српска. Завршила је студије медицине на Медицинском факултету у Бањалуци 20. 05. 2009. год. са просеком оцена 8,27 и стекла звање доктора медицине. Од септембра 2011. године ради на Катедри за физиологију Медицинског факултета Универзитета у Бања Луци, прво као сарадник у настави, док је од 2012. године у звању асистента.

Студент је треће године Докторских академских студија на Факултету медицинских наука у Крагујевцу на изборном подручју Клиничка и експериментална примењена физиологија са спортском медицином. Активно се бави научно-истраживачким радом у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију.

Члан је Друштва доктора медицине Републике Српске и Лекарске коморе Републике Српске.

Говори енглески језик и познаје рад на рачунару

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Утицај субхроничног оптерећења хомоцистеином на коронарну хемодинамику и оксидациони стрес код пацова: ефекти сумпоровитих аминокиселина (метионина, N-ацетилцистеина и цистеина) и неорганског Na-хидрогенсулфида“

Предмет: Одређивање ефеката субхроничне примене хомоцистеина на функцију срца, коронарну циркулацију и оксидациони стрес код пацова, као и да се испита утицај акутне примене сумпоровитих киселина (метионина, N-ацетилцистеина, цистеина) и неорганског натријум-хидрогенсулфида на кардиоваскуларни систем пацова са нормалним и повишеним вредностима хомоцистеина у крви.

Хипотеза: Акутна примена три различите сумпоровите аминокиселине (метионина, N-ацетилцистеина, цистеина) и неорганског Na-хидрогенсулфида значајно утиче на кардиодинамске параметре и параметре оксидационог стреса у условима хиперхомоцистеинемије код пацова.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио један рад у целини у часопису категорије M52, који излази на једном од водећих светских језика, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Tanja Šobot, Amela Matavulj, Vladimir Jakovljević, Tamara Nikolić, Vladimir Živković, Nevena Jeremić, Dragan Đurić. The effects of L-arginine and L-name on coronary flow and oxidative stress in isolated rat heart. Ser J Exp Clin Res 2015; 16 (4): 297-304 **M52=1.5 бод**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Хомоцистеин, квантитативно главни метаболит метионина, је аминокиселина, чија је хемијска структура позната од 1932 године. Хомоцистеин је са чисто хемијског аспекта аминокиселина, а ако се са биохемијског аспекта појам аминокиселине персонификује са субјединицом у синтези протеина, хомоцистеин то заправо није, јер у поменутом процесу не учествује. Исти се наједноставније може назвати метаболитом есенцијалне аминокиселине метионина. Настанак хомоцистеина је сложен биохемијски процес, врло фино регулисан, који на свом значају добија, тек онда када се сагледа чињеница да учествује у реметилационом циклусу који поново води ка синтези, односно обнављању метионина. Метаболизам метионина започиње учешћем у синтези протеина, односно синтези активног С-аденозилметионина, који се понаша као донор метил групе за различите акцепторске молекуле (протеине, нуклеинске киселине, фосфолипиде, неуротрансмитере) уз настајање С-аденозилхомоцистеина, затим његовом хидролизом хомоцистеина. Метаболички пут бива, у наредној фази, затворен ресинтезом метионина из хомоцистеина, или један део хомоцистеина бива неповратно метаболисан до цистеина.

Хомоцистеин се у организму налази слободан, у облику дисулфида и везан за протеине. Слободног, или редукованог хомоцистеина, има 1–2% у односу на његову укупну количину. Хомоцистин и хомоцистеин-цистин су дисулфидни облици хомоцистеина. Најзаступљенији облик, који се у организму налази и до 80%, је хомоцистеин везан за протеине, првенствено албумине. Хомоцистеин се заједно са цистеином, глутатионом и сл. убраја у карактеристична аминокиселина једињења организма сисара. Термин »тиоли« се односи на присуство сулфхидрилне (-SH) групе, која детерминише хемијске карактеристике ових једињења: *pH* вредност, оксидо-редукциони

потенцијал, као и капацитет за формирање слободних радикала. И поред очигледне сличности у хемијском саставу аминокиселина, њихова улога у организму је различита.

Хомоцистеин се метаболише на два начина: реметилацијом и транссулфурацијом. Реметилацијом се обнавља, ресинтетизује метионин, а транссулфурацијом настаје цистатион, који хидролизом даје неесенцијалну аминокиселину цистеин. Абнормалности ових путева доводе до настанка хиперхомоцистеинемije. Уколико се нагомилани хомоцистеин у ћелији не конвертује одмах у метионин или цистеин, екскретује се у крв. Вишак хомоцистеина из крви се уклања путем јетре и бубрега. Хиперхомоцистеинемija је присутна код око 5% опште популације и удружена је са повећаним ризиком за настанак многих болести као што су кардиоваскуларни, неуродегенеративни поремећаји, аутоимуне болести, конгениталне аномалије, дијабетес, болести бубрега, остеопороза, неуропсихијатријски поремећаји и малигне болести.

Концентрација укупног хомоцистеина ($tHcy$) представља збир свих облика хомоцистеина у плазми или серуму. Нормалне вредности хомоцистеинемije су до 15 $\mu\text{mol/l}$. На основу измерених вредности хомоцистеина у плазми или серуму, хиперхомоцистеинемiju делимо на: умерену (16-30 $\mu\text{mol/l}$), средњу (31-100 $\mu\text{mol/l}$) и тешку (>100 $\mu\text{mol/l}$).

Значајна удруженост између концентрације укупног хомоцистеина у плазми и клиничких последица је запажена при концентрацији хомоцистеина преко 15 $\mu\text{mol/l}$, те је концентрација $tHcy > 15 \mu\text{mol/l}$ прихваћена као независан фактор ризика за кардиоваскуларна обољења.

На бази мета-анализе из 1995. године, која је обухватила око 4000 испитаника, хомоцистеин је почео да добија епитет једног од 200 фактора ризика за настанак коронарне болести (и поред спорадичних негативних налаза по овом питању). Данас се често поставља питање какав је међусобан однос удела појединих фактора ризика за настанак коронарне болести? Сигурно најважнији фактори ризика су хипертензија, пушење и липидни статус. Релативно велики број студија указује на позитивну корелацију укупног холестерола, *HDL*, *LDL* холестерола и укупног хомоцистеина. По први пут се спомиње могућност утицаја хомоцистеина као независног фактора ризика за настанак коронарне болести 1995. и 1996. године. Још увек нема јасних патолошких и анатомских васкуларних налаза, којима би била објашњена појава коронарне болести код особа са више или мање израженом хиперхомоцистеинемijом, мада је још од 1976. год. забележена повећана учесталост коронарне болести код пацијената са поремећеним метаболизмом хомоцистеина.

Бројни експериментални подаци указују на везу између хиперхомоцистеинемije и склоности ка атерогенези. Патолошке промене на васкуларном систему праћене хиперхомоцистеинемijом и хомоцистинуријом се разликују од истог типа лезија код дефицита витамина С. Код поменутог витаминског дефицита успорен је оксидативни метаболизам хомоцистеина и трансформација хомоцистеина у хомоцистеинску киселину. Хомоцистеинска киселина је прекурсор фосфаденозинфосфосулфата, који се конвертују у сулфатне естре, а исти су важни у синтези сулфатизованих протеогликана везивног ткива, што води ка повећању крвности везивног ткива и смањењу кохезије ендотелних ћелија зида крвних судова.

Експерименталне студије су показале да умерена и средња хиперхомоцистеинија утичу на ремоделовање срчаног мишића и да узрокују смањење срчаних перформанси. Важно је нагласити да неколико истраживања потврђују и то да вредности хомоцистеина у крви од 10-15 $\mu\text{mol/l}$ могу смањити контрактилност и узроковати дисфункцију и ремоделовање срчаног мишића.

Иако још увек нису тачно описани молекуларни механизми којима хомоцистеин учествује у патофизиолошким процесима, широко је распрострањено веровање да хомоцистеин игра битну улогу у оштећењима услед оксидационог стреса. Повишене вредности хомоцистеина узрокују снижавање биоискористљивости азот монооксида, подстичу производњу супероксидних и пероксинитритних генерација, а супримирају антиоксидативни систем заштите у кардиомиоцитима.

Такође, објављено је да третман N-ацетилцистеином (потенцијални антиоксидант) смањује дисфункцију и оштећење срца, узроковано индукованим оксидационим стресом услед хиперхомоцистеиније. Значајан је и податак да хомоцистеин може смањити продукцију реактивних кисеоничних врста у митохондријама срца.

Неколико фармаколошки активних супстанци из различитих фармаколошких група (различитим механизмима) утичу на ниво хомоцистеиније. Три фармаколошки активне сулфхидрилне супстанце смањују ниво хиперхомоцистеиније. То су: диметилцистеин (Д-пенициламин), агенс са применом у третману реуматоидног артритиса, N-ацетилцистеин, муколитичко средство и 2-меркамптоетан сулфонат, хемотерапеутски протектор. Сва ова једињења имају слободну сулфхидрилну групу, способна су да граде дисулфиде у плазми, те у хемијску интеракцију овог типа ступају и са хомоцистеином, снижавајући концентрацију истог.

Суплементација сумпоровитим аминокиселинама добија све већи значај као важна превентивна и адјувантна терапија кардиоваскуларних болести. Познато је да оксидациони стрес игра главну улогу у патофизиологији кардиоваскуларних болести, па управо суплементација сумпоровитих аминокиселина се помиње као потенцијално решење у смањењу нивоа оксидационог стреса, а самим тим и последичних оштећења. Експерименталне и клиничке студије помињу модулаторне утицаје цистеина, N-ацетилцистеина и једињења са цистеин остатком у редукцији оксидационог стреса и оштећења која због тога настају.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Резултати овог истраживања би требали да помогну у расветљавању утицаја субхроничне примене хомоцистеина на функцију срца, коронарну циркулацију и оксидациони стрес; као и утицаја различитих сумпоровитих аминокиселина (метионина, N-ацетилцистеина, цистеина) и неорганског натријум хидрогенсулфида на кардиоваскуларни систем пацова са нормалним и повишеним вредностима хомоцистеина у крви.

Циљ и хипотезе студије

Главни циљ истраживања је испитивање утицај субхроничне примене хомоцистеина на функцију срца, коронарну циркулацију и оксидативни стрес, као и да се испитају директни ефекти сумпоровитих киселина (метионина, N-ацетилцистеина, цистеина) и неорганског натријум-хидрогенсулфида на изоловано срце пацова са нормалним и повишеним вредностима хомоцистеина у крви.

Главна хипотеза истраживања је да акутна примена три различите сумпоровите аминокиселине (метионина, N-ацетилцистеина, цистеина) и неорганског Na-хидрогенсулфида значајно утиче на кардиодинамске параметре и параметре оксидационог стреса у условима хиперхомоцистеинемије код пацова.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

На бази мета-анализе из 1995. године, која је обухватила око 4000 испитаника, хомоцистеин је почео да добија епитет једног од 200 фактора ризика за настанак коронарне болести (и поред спорадичних негативних налаза по овом питању). Данас се често поставља питање какав је међусобан однос удела појединих фактора ризика за настанак коронарне болести? Сигурно најважнији фактори ризика су хипертензија, пушење и липидни статус. Релативно велики број студија указује на позитивну корелацију укупног холестерола, *HDL*, *LDL* холестерола и укупног хомоцистеина. По први пут се спомиње могућност утицаја хомоцистеина као независног фактора ризика за настанак коронарне болести 1995. и 1996. године. Још увек нема јасних патолошких и анатомских васкуларних налаза, којима би била објашњена појава коронарне болести код особа са више или мање израженом хиперхомоцистеинемијом, мада је још од 1976. год. забележена повећана учесталост коронарне болести код пацијената са поремећеним метаболизмом хомоцистеина.

Бројни експериментални подаци указују на везу између хиперхомоцистеинемије и склоности ка атерогенези. Патолошке промене на васкуларном систему праћене хиперхомоцистеинемијом и хомоцистинуријом се разликују од истог типа лезија код дефицита витамина С. Код поменутог витаминског дефицита успорен је оксидативни метаболизам хомоцистеина и трансформација хомоцистеина у хомоцистеинску киселину. Хомоцистеинска киселина је прекурсор фосфоаденозинфосфосулфата, који се конвертују у сулфатне естре, а исти су важни у синтези сулфатизованих протеогликана везивног ткива, што води ка повећању крвности везивног ткива и смањењу кохезије ендотелних ћелија зида крвних судова.

Суплементација сумпоровитим аминокиселинама добија све већи значај као важна превентивна и адјувантна терапија кардиоваскуларних болести. Познато је да оксидациони стрес игра главну улогу у патофизиологији кардиоваскуларних болести, па управо суплементација сумпоровитих аминокиселина се помиње као потенцијално решење у смањењу нивоа оксидационог стреса, а самим тим и последичних оштећења. Експерименталне и клиничке студије помињу модуларне утицаје цистеина, N-ацетилцистеина и једињења са цистеин остатком у редукцији оксидационог стреса и оштећења која због тога настају

2.7. Методе истраживања

У питању је експериментална студија на животињама и анималном материјалу *in vivo* и *in vitro*.

Планирано је да истраживање обухвати 96 пацова, *Wistar albino* соја, мушког пола, старости 16 недеље, просечне телесне масе 300-400 грама. Експерименталне животиње ће бити чуване у строго контролисаним условима (температура 25°C, циклус светлост:тама 12:12 часова), док ће вода и храна бити доступна у довољној количини да би могле да их узимају према потреби (*ad libitum*).

Животиње би се груписале у две (2) експерименталне групе (свака група би била подељена на пет подгрупа (по 8 животиња у свакој подгрупи): **контролна група пацова**, у оквиру које постоји пет подгрупа: контролна група, група третирана метионином у дози од 0,5 mmol/l, група третирана *N*-ацетилцистеином у дози од 0,5 mmol/l, група третирана цистеином у дози од 0,5 mmol/l, група третирана NaHS-ом у дози од 0,5 mmol/l и **експериментална група пацова** (група третирана DL-хомоцистеином), у оквиру које постоји пет подгрупа: контролна група, група третирана метионином у дози од 0,5 mmol/l, група третирана *N*-ацетилцистеином у дози од 0,5 mmol/l, група третирана цистеином у дози од 0,5 mmol/l, група третирана NaHS-ом у дози од 0,5 mmol/l.

У циљу изазивања хиперхомоцистеинемije животиње ће бити подвргнуте истраживању по модификованом протоколу по Kaplan-у. DL-хомоцистеин у дози од 0,45 $\mu\text{mol/g}$ телесне масе, ће се примењивати два пута дневно (дозни интервал 8 часова), субкутаном применом, у трајању од 14 дана. Животињама у контролној групи ће се применити 0,5 ml физиолошког раствора на исти начин. 15.-ог дана, након жртвовања, животињи се узима крв како би се измериле вредности хомоцистеина и утврдило постојање хиперхомоцистеинемije.

Животиње би осим субхроничног третмана DL-хомоцистеином у трајању од 14 дана имале и одговарајући акутни третман сумповитим аминокиселинама након жртвовања, на изолованом органу (срце). У зависности од акутног третмана свака група је подељена на пет подгрупа: 1. контролна група (физиолошки раствор), 2. група третирана метионином у дози од 0,5 mmol/l, 3. група третирана *N*-ацетилцистеином у дози од 0,5 mmol/l, 4. група третирана цистеином у дози од 0,5 mmol/l, 5. група третирана NaHS-ом у дози од 0,5 mmol/l.

Након завршеног субхроничног третмана (15-ог дана, 16 сати након последње субкутане апликације DL-хомоцистеина) животиње би биле жртвоване да би се спровела испитивања на изолованом срцу (испитала функција срца и коронарна циркулација).

Жртвованим животињама би се изоловало срце и перфундовало према модификованој техници изолованог ретроградно перфундованог срца по Langendorff-у. Након успостављања срчаног рада, уклањањем леве преткоморе и прокидањем митралне валвуле омогућило би се убацивање сензора (transducer BS4 73-0184, Experimetria Ltd, Budapest, Hungary) у леву комору ради директног и континуираног праћења параметара функције леве коморе: а) $+dP/dt_{\text{max}}$ - максимална стопа промене притиска у левој комори, б) $-dP/dt_{\text{min}}$ - минимална стопа промене притиска у левој комори, в) SLVP - систолни притисак леве коморе, г) DLVP - дијастолни притисак леве коморе, д) HR - срчана фреквенца. Вредност коронарног протока (CF) би се одређивала флоуметријски. Функција миокарда и коронарна циркулација ће се испитивати при константном перфузионом

притиску од 70 cmH₂O. Након периода стабилизације изолованог органа и параметара кардиодинамике, наступиће експериментални период у трајању од 20 минута и у зависности од подгрупе применити третман тестираном супстанцом у трајању од пет минута директно у срце, у току и након чега ће се регистровати параметри функције леве коморе и одређивати коронарни проток.

У прикупљеним узорцима коронарног венског ефлуента, спектрофотометријским методама ће се одређивати следећи биомаркери оксидационог стреса: индекс липидне пероксидације - мерен као TBARS, азот моноксид у форми нитрита (NO₂⁻), супероксид анјон радикал (O₂⁻), водоник пероксид (H₂O₂).

У тренутку жртвовања животиње, употребом гиљотине, животињи се узима крв искрвављењем. Из узете крви се издвајају плазма и еритроцити. У плазми би се одређивао ниво хомоцистеина (метода за одређивање HPLC) како би се потврдила хиперхомоцистеинемиа. Поред тога, приликом жртвовања животиња прикупили би се узорци крви за процену системског редокс статуса, путем мерења нивоа про-оксидационих параметара (TBARS-a, NO₂⁻, O₂⁻, H₂O₂), и антиоксидационих ензима заштите (каталаза (CAT), супероксид дисмутаза (SOD) и редуковани глутатион (GSH)).

При експерименталном раду биће поштовани прописи о добробити лабораторијских животиња и правилник за рад са експерименталним животињама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, који су усклађени са европском директивом у овој области.

За статистичку обраду резултата ће бити коришћен статистички програм SPSS 18.0 for Windows: За опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, користиће се: фреквенција, проценти, узорачка средња вредност, узорачка медијана, узорачка стандардна девијација, ранг и 95% интервали поверења. За испитивање нормалности расподеле користиће се тестови Kolmogorov Smirnov и Sharir Wilk, и графици: хистограм и normal QQ plot. За тестирање разлика између параметара, у зависности од њихове природе, користиће се Студентов т-тест, Mann-Whitney тест, Фишеров тест апсолутне вероватноће, једнофакторска или двофакторска анализа варијансе. Приликом тестирања разлика између параметара, у случају постојања више подгрупа, користиће се Bonferroni тест.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

За сада је познато да повишене вредности хомоцистеина у крви представљају значајан фактор ризика за развој различитих кардиоваскуларних болести. Тачан механизам развоја ових болести посредством повишених вредности хомоцистеина није у потпуности разјашњен, тако да и не постоји адекватна фармаколошка терапија овог стања. Ова студија би пре свега помогла у разјашњавању утицаја субхроничне примене високих доза хомоцистеина на функцију срца, коронарну циркулацију и редокс статус. Поред аспекта индивидуалног утицаја хомоцистеина и његових метаболита на ове параметре, ова студија би омогућила и да се увиде утицаји акутне примене три различите сумповите киселине (метионина, N-ацетилцистеина, цистеина) и неорганског натријум-хидрогенсулфида на поменуте параметре код животиња са повишеним и нормалним вредностима хомоцистеина у крви.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Циљ ове студије би био да испита утицај субхроничне примене хоmocистеина на функцију срца, коронарну циркулацију и оксидациони стрес код пацова, као и да се испита утицај акутне примене сумпоровитих киселина (метионина, N-ацетилцистеина, цистеина) и неорганског натријум-хидрогенсулфида на кардиоваскуларни систем пацова са нормалним и повишеним вредностима хоmocистеина у крви.

Резултати овог истраживања би требали да помогну у расветљавању утицаја субхроничне примене хоmocистеина на функцију срца, коронарну циркулацију и оксидациони стрес; као и утицаја различитих сумпоровитих аминокиселина (метионина, N-ацетилцистеина, цистеина) и неорганског натријум хидрогенсулфида на кардиоваскуларни систем пацова са нормалним и повишеним вредностима хоmocистеина у крви.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Драган Ђурић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Експериментална физиологија и фармакологија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
2. **Доц. др Владимир Живковић**, члан, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
3. **НС Душко Благојевић**, члан, научни саветник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Др Тања Шобот, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. 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 испита утицај субхроничне примене хомоцистеина на функцију срца, коронарну циркулацију и оксидациони стрес код пацова, као и да се испита утицај акутне примене сумпоровитих киселина (метионина, N-ацетилцистеина, цистеина) и неорганског натријум-хидрогенсулфида на кардиоваскуларни систем пацова са нормалним и повишеним вредностима хомоцистеина у крви.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза Др Тања Шобот бити од великог научног и практичног значаја у смислу проучавања улоге утицај акутне примене сумпоровитих киселина (метионина, N-ацетилцистеина, цистеина) и неорганског натријум-хидрогенсулфида на кардиоваскуларни систем пацова.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Др Тања Шобот „Утицај субхроничног оптерећења хомоцистеином на коронарну хемодинамику и оксидациони стрес код пацова: ефекти сумпоровитих аминокиселина (метионина, N-ацетилцистеина и цистеина) и неорганског Na-хидрогенсулфида“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Владимир Јаковљевић, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија

Доц. др Владимир Живковић, члан, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија

НС Душко Благојевић, члан, научни саветник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија

У Крагујевцу, 09. 03. 2016.