

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ
-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовео комисију 10.07.2017. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>1. Проф. др. Велибор Васовић, редовни професор, ужа научна област Фармакологија, токсикологија и клиничка фармакологија од 13.11.2013. године, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду</p> <p>2. Доц. др Јасмина Катанић, доцент, ужа научна област Биохемија од 23.01.2014. године, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду</p> <p>3. Проф. др Викторија Драгојевић Симић, редовни професор, ужа научна област Фармакологија и токсикологија од 28.02.2013. године, Медицински факултет Војномедицинске академије, Универзитет одбране у Београду</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Бојан (Горан) Станимиров</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 14.03.1984. године, Врбас, Република Србија</p> <p>2. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив: Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет, Општа медицина, Доктор медицине</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2010. година. Студијски програм: Клиничка медицина</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:</p>
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Утицај жучних киселина на продор у хелије и ткива и фармакодинамику доксорубицина

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикана и сл.

Докторска дисертација је написана прегледно, систематично, јасним и разумљивим стилем на 215 страна. Дисертација садржи све неопходне делове научног рада уобличене у седам поглавља (увод, циљеви истраживања и радне хипотезе, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература). Дисертација је употпуњена са 8 слика, 52 табеле и 83 графикана. У литератури је цитирана 391 библиографска јединица.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан и у потпуности указује на садржај истраживања.

Увод је написан систематично са детаљним прегледом савремених сазнања о изучаваној проблематици. Увод је подељен у два сегмента. У првом сегменту су детаљно приказани процеси биосинтезе и метаболизма жучних киселина, уз посебан осврт на новооткривену улогу жучних киселина као сигналних молекула и агониста нуклеарних рецептора, пре свега фарнезоид X рецептора, у регулацији метаболичких и неметаболичких путева. Такође је приказан преглед резултата нових клиничких студија примене семисинтетских деривата жучних киселина. Посебној вредности овог сегмента доприноси систематичан преглед улоге жучних киселина у модулирању различитих облика ћелијске смрти. Такође су прегледно приказани механизми жучним киселинама-посредоване промоције транспорта кроз биолошке мембране утицајем на ћелијску мембрану и мембранске транспортне протеине, као и примена жучних киселина у развоју нових формулација лекова. У другом сегменту увода су детаљно описани механизми антитуморске фармакодинамске активности доксорубицина као и фармакокинетске карактеристике овог лека. Приказом молекуларних механизма хепатотоксичних и кардиотоксичних ефеката примене доксорубицина уз опис актуелних превентивних стратегија, кандидат је изнео рационалну основу потребе унапређења антитуморских терапијских стратегија које садрже доксорубицин. **Комисија сматра да је наслов рада прецизан, јасно формулисан, а увод пружа савремен и свеобухватан приказ проблематике којом се истраживање бави.**

Циљеви истраживања су јасно и прецизно формулисани и омогућују доношење конкретних закључака. Први циљ овог истраживања представља компаративно испитивање утицаја жучних киселина: урсоеоксихолне (УДЦА), хенодеоксихолне киселине (ЦДЦА) и 12-оксо-хенодеоксихолне киселине (12-монокетохолне киселине, 12-МКЦ) на антитуморску тј. цитотоксичну активност доксорубицина на *in vitro* MCF-7 ћелијском моделу хуманог аденокарцинома дојке, као и испитивање молекуларних механизма укључених у потенцијалне фармакодинамске интеракције. Такође циљ рада представља и испитивање утицаја жучних киселина на интрацелуларну кумулацију доксорубицина *in vitro* у MCF-7 ћелијама хуманог аденокарцинома дојке. Други циљ рада преставља испитивање утицаја третмана наведеним жучним киселинама, примењених у еквимоларним концентрацијама, на одложене токсодинамске ефекте доксорубицина (хепато- и кардиотоксичност) у *in vivo* систему. Трећи циљ овог истраживања је компаративно испитивање утицаја претретмана урсоеоксихолном, хенодеоксихолном одн. 12-монокетохолном киселином на фармакокинетски профил доксорубицина у серуму, билијарну екскрецију и кумулацију лека у миокарду и јетри *in vivo* након болус интравенске администрације доксорубицина. **Хипотезе** су јасно формулисане у односу на постављене циљеве истраживања, логичне и засноване на добро аргументованим основама. **Комисија сматра да су циљеви истраживања јасно дефинисани, а хипотезе постављене адекватно у односу на циљеве истраживања.**

Методе рада одговарају принципима методологије научноистраживачког рада у медицини и принципима добре лабораторијске праксе. Истраживање се састоји из *in vitro* огледа на

ћелијској линији хуманог аденокарцинома дојке (MCF-7) *in vivo* огледа на лабораторијским пацовима соја *Wistar*. Сви огледи на животињама су вршени у складу са Законом о добробити огледних животиња и директивама Европске Уније (2010/63/EU) и за њихово извођење је добијена сагласност Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Универзитета у Новом Саду. У *in vitro* огледима је компаративно испитан утицај две природне жучне киселине, урсодеокихолне и хенодеокихолне киселине и семисинтетског деривата 12-оксо-хенодеокихолне (12-монокетохолне киселине) на цитотоксичну активност доксорубицина, као и биохемијски и молекуларни механизми који се налазе у основи интеракција испитаних жучних киселина са фармакодинамским ефектима доксорубицина (МТТ тест испитивања цитотоксичности, биохемијско испитивање активности антиоксидативних ензима, испитивање генске експресије qRT-PCR методом). У *in vitro* огледу је такође испитан утицај жучних киселина на продор у кумулацију доксорубицина у MCF-7 ћелијској линији (HPLC методом). У *in vivo* огледима је испитан утицај котретмана жучним киселинама на одложене токсодинамске ефекте доксорубицина, хепатотоксичност и кардиотоксичност, анализом активности антиоксидативних ензима и липидне пероксидације у хомогенатима ткива и анализом генске експресије, као и утицај претретмана жучним киселинама на вредности концентрација доксорубицина у серуму, билијарну екскрецију доксорубицина и кумулацију овог лека у ткиву јетре и миокарда HPLC методом. **Комисија сматра да су примењене методе истраживања описане јасно и детаљно чиме се у потпуности омогућава понављање експеримента. Изабране методе статистичке обраде података у потпуности су адекватне и примерене истраживачком задатку. Комисија сматра да је избор коришћених метода испитивања адекватан што обезбеђује добијање поузданих резултата у складу са постављеним циљевима дисертације.**

Резултати истраживања приказани су у складу са постављеним циљевима, логичним редоследом приказа анализираних параметара. Приказ у табелама и графиконима на прегледан и разумљив начин илуструје резултате истраживања. Сви табеларни и графички прикази праћени су јасним текстуалним тумачењима. Добијени резултати представљају значајан допринос унапређењу досадашњих научних сазнања у области истраживања утицаја жучних киселина као модулатора транспорта доксорубицина кроз биолошке мембране, али и као модулатора фармакодинамске активности доксорубицина у биолошком систему. **Комисија сматра да су резултати у овој дисертацији приказани на систематичан и прегледан начин, логичним редоследом и да су свеобухватни и јасни за интерпретацију.**

Дискусија је приказана детаљно, прегледно, по редоследу који логичан, тако да представља хармоничну целину. Стил писања је потпуно јасан и прецизан. Резултати истраживања тумачени су критички и јасно са довољним бројем релевантних чињеница које ову тезу чине уверљивом. Сви резултати су разматрани у односу на податке из актуелне и релевантне литературе. Подаци из литературе којима се кандидат служио су критички одабрани и адекватно тумачени. Литературни наводи су актуелни и релевантни за извођење правилних закључака.

Комисија сматра да је дискусија добијених резултата исцрпна, правилно и критички постављена и уверљива. Начин на који је написана указује на изванредно познавање проучаване проблематике. Из дискусије овог истраживања произилазе хипотезе и идеје за нове студије о могућностима примене жучних киселина у синтези нових формулација доксорубицина са побољшаним фармакодинамским својствима и редукцијом дозно-зависних системских токсичних ефеката.

Закључци су јасни и прецизни и темеље се на резултатима добијених истраживањем заснованом на адекватно изабраним и примењеним методама рада. **Комисија сматра да су закључци логично изведени из резултата истраживања и да су у складу са постављеним циљевима и хипотезама.**

Литература која је коришћена је свеобухватна, исцрпна и обухвата 391 библиографску

јединицу, релевантних за испитивану тематику. Литературни подаци су наведени по Ванкуверским правилима на прописан начин. **Литературни наводи су актуелни, адекватно одабрани за поређење са резултатима актуелног истраживања.**

Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01.јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

1. Pavlović N, **Stanimirov B**, Mikov M. Bile Acids as Novel Pharmacological Agents: The Interplay Between Gene Polymorphisms, Epigenetic Factors and Drug Response. *Curr Pharm Des.* 2017; 2017;23(1):187-215. (M21)
2. **Stanimirov B**, Stankov K, Mikov M. Bile acid signaling through farnesoid X and TGR5 receptors in hepatobiliary and intestinal diseases. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2015;14(1):18-33. (M23)
3. **Stanimirov B**, Stankov K, Mikov M. Pleiotropic functions of bile acids mediated by the farnesoid x receptor. *Acta Gastroenterol Belg.* 2012;75(4): 389-98. (M23)
4. Stankov K, **Stanimirov B**, Mikov M. Pharmacogenomic determinants of response to cardiovascular drugs. *Med Pregl.* 2015;68(7-8):259-265. (M51)
5. Stankov K, **Stanimirov B**, Mikov M. Cellular responses to endoplasmic reticulum stress. *Biologia Serbica.* 2013; 35(1-2): 15-23. (M53)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Природне жучне киселине, УДЦА и ЦДЦА примењене у нетоксичним IC₂₀ концентрацијама значајно повећавају цитотоксичне ефекте доксорубицина *in vitro* на MCF-7 ћелијској линији хуманог аденокарцинома дојке, док је коинкубација MCF-7 ћелија са доксорубицином и семисинтетским дериватом, 12-МКЦ, повећала цитотоксичну активност доксорубицина, али без статистичке значајности. Потенцирање цитотоксичног ефекта доксорубицина помоћу жучних киселина у *in vitro* систему одговара редоследу ЦДЦА>УДЦА>12-МКЦ. Анализом типа интеракције утврђено је да ЦДЦА испољава синергистички, док УДЦА и 12-МКЦ примењене са доксорубицином испољавају адитивни цитотоксични ефекат.

Коинкубација MCF-7 ћелијске линије са доксорубицином и ЦДЦА односно доксорубицином и УДЦА је резултовала у значајном повећању специфичне активности ензима антиоксидативне заштите што је показатељ повећаног нивоа оксидативног стреса у наведеним експерименталним групама. Коинкубација MCF-7 ћелија са 12-МКЦ није довела до значајних промена специфичне активности ензима антиоксидативне заштите. Повећан ниво оксидативног стреса у УДЦА- и ЦДЦА-, али не и у 12-МКЦ-котретираној групи је у складу са цитотоксичним ефектима наведених комбинација.

Транскриптомска анализа указује да жучне киселине значајно модулирају генску експресију у MCF-7 ћелијама хуманог аденокарцинома дојке инкубираних у медијуму са доксорубицином. Додавање одабраних жучних киселина у медијум са доксорубицином резултује у индукцији апоптозе унутрашњим, митохондријалним путем и у повећању стреса ендоплазматског ретикулума који су најизраженији након додавања ЦДЦА, затим 12-МКЦ и УДЦА (ЦДЦА>12-МКЦ>УДЦА). Међутим, повећана експресија мРНА гена који кодирају синтезу медијатора програмиране ћелијске смрти и маркера стреса ендоплазматског ретикулума, која није била праћена повећаном цитотоксичношћу у групи ћелија коинкубираних са 12-МКЦ указује на постојање потенцијалних пост-транскрипционих или

пост-транслационих модификација наведених протеина у ћелијама ове експерименталне групе. Коинкубација МЦФ-7 ћелија са доксорубицином и жучним киселинама је значајно модификовала молекуларни одговор на нивоу гена који кодирају синтезу ензима антиоксидативне заштите у односу на групу ћелија третираних доксорубицином. При томе је котретман са ЦДЦА и 12-МКЦ повећао експресију *СОД* и *ГР*, а смањio експресију *ЦАТ*, док је котретман са УДЦА испољио супротни ефекат на експресију гена за наведене антиоксидативне ензиме у односу на ЦДЦА и 12-МКЦ. Жучне киселине УДЦА, ЦДЦА и 12-МКЦ примењене у комбинацији са доксорубицином *in vitro* су значајно инхибирале експресију *МДР1* што је један од потенцијалних механизма повећања интрацелуларне акумулације доксорубицина у МЦФ-7 ћелијској линији. На основу добијених резултата може се закључити да жучне киселине, ЦДЦА, 12-МКЦ и УДЦА побољшавају антитуморска фармакодинамска својства доксорубицина *in vitro*, на МЦФ-7 ћелијској линији.

Третман еквимоларним концентрацијама УДЦА, ЦДЦА и 12-МКЦ п.о. и доксорубицином и.п. *in vivo* у трајању од шест дана, није побољшао токсодинамске ефекте на нивоу ткива јетре и миокарда, три седмице након завршетка третмана. Котретман жучним киселинама и доксорубицином је резултовао у повећању параметара оксидативног стреса и смањењу серумских биохемијских параметара АСТ, АЛТ и ЦК-МБ што може указати на редукцију паренхимских ћелија јетре и кардиомиоцита услед излагања високим дозама доксорубицина, или, вероватније, на оксидативну модификацију и дисфункционалност тј. смањену каталитичку активност ензима. Анализом генске експресије qRT-PCR методом су утврђени ткивно-специфични ефекти котретмана доксорубицином и различитим жучним киселинама, при чему су УДЦА и ЦДЦА значајно повећале (УДЦА>ЦДЦА), а 12-МКЦ смањила експресију маркера митохондријалног пута апоптозе кардиомиоцита, док су све три жучне киселине значајно смањиле експресију молекуларних предиктора митохондријалног пута апоптозе хепатоцита. Такође, све три одабране жучне киселине су смањиле експресију *Мдр1*, *Мрп1* и *Мрп2* у ткиву срца као и *Мрп1* у јетри, док су УДЦА и 12-МКЦ повећале, а ЦДЦА смањила експресију *Мдр1* и *Мрп2* у ткиву јетре. Смањење експресије мРНА за наведене ефлукс транспортне протеине може резултовати у смањеној експресији и транслацији наведених транспортних протеина, док повећан ниво оксидативног стреса може довести до пост-транслационих модификација и смањења активности већ синтетисаних транспортних протеина. Ови механизми потенцијално могу повећати кумулацију доксорубицина у ткиву срца и јетре и активирати друге механизме ћелијске смрти хепатоцита и кардиомиоцита, независне од митохондријалне сигналне апоптотске каскаде, чиме се потенцијално могу објаснити одложени *in vivo* токсодинамски ефекти.

Жучне киселине УДЦА, ЦДЦА и 12-МКЦ значајно повећавају продор и интрацелуларну кумулацију доксорубицина *in vitro* у МСФ-7 ћелијској линији, при чему је 12-МКЦ испољила најизраженију промоцију интрацелуларне кумулације доксорубицина у односу на природне жучне киселине (12-МКЦ>ЦДЦА>УДЦА).

Тродневни п.о. претретман експерименталних животиња жучним киселинама је испољио различите ефекте на профил серумских концентрација доксорубицина у функцији времена, након примене цитостатика у виду унидозе. HPLC анализом је утврђено да је 12-МКЦ најповољније утицала на фармакокинетски профил доксорубицина. Претретман са 12-МКЦ је резултовао у смањењу серумских концентрација доксорубицина, чиме се потенцијално могу редуктовати кардиотоксични нежељени ефекти, док се повећањем полувремена елиминације потенцијално омогућава пролонгирано дејство на малигне ћелије. Претретман са ЦДЦА и УДЦА је резултовао у повећању серумских концентрација доксорубицина (УДЦА>ЦДЦА) и смањењу полувремена елиминације. Такође, све три жучне киселине су без индукције холерезе повећале билијарни клиренс доксорубицина (12-МКЦ>ЦДЦА>УДЦА) што може бити искоришћено у терапији карцинома билијарног тракта. Тродневни претретман жучним киселинама је смањio акумулацију доксорубицина у ткиву јетре и миокарда након два часа, али наведени ефекти нису показали статистичку

значајност.

На основу изнетих резултата може се закључити да жучне киселине ЦДЦА, УДЦА и 12-МКЦ испољавају позитивне ефекте на антитуморска фармакодинамска својства доксорубицина. Позитивни *in vitro* ефекти 12-МКЦ на промоцију интрацелуларне акумулације доксорубицина у МСF-7 ћелијама, као и пожељни ефекти претретмана са овом жучном киселином на фармакокинетска својства доксорубицина *in vivo*, указују на потребу за даљим испитивањима утицаја примене 12-МКЦ и доксорубицина на *in vivo* моделима ксенографта малигнух тумора у циљу испитивања односа користи и ризика овакве комбиноване терапије. Даља испитивања и развој нових фармацеутских формулација доксорубицина (и других антинеопластика) са жучним киселинама као промотерима транспорта и потенцијалним фармаколошким агенсима са фармакодинамским својствима могу да допринесу унапређењу постојећих и развоју нових антитуморских терапијских стратегија.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Резултати истраживања су приказани прегледно и систематично. Приказане табеле и графикони су информативни. Добијени резултати су јасно тумачени на основу најновијих доступних научних сазнања, на прикладан начин анализирани и логички повезани са литературним наводима.

Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачења резултата истраживања.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме

На основу претходно изложеног, Комисија сматра да је докторска дисертација написана у складу са образложењем које је кандидат доставио приликом пријаве теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Дисертација садржи све елементе на основу којих би се рад могао поновити. Рад је написан концизно и разумљиво, и резултат је самосталног истраживања кандидата.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

4.

Докторска дисертација по својој свеобухватности, добијеним резултатима и изнетим закључцима представља оригинални допринос медицинској научној мисли у сагледавању проблематике примене антитуморског агенса доксорубицина и појаве дозно-зависних токсичних ефеката. Према расположивим подацима ово истраживање је јединствено и оригинално у свеобухватном приступу компаративног испитивања три жучне киселине: два природна епимера: урсоеоксихолне и хенодеоксихолне киселине и семисинтетског деривата 12-монокетохолне киселине, на фармакодинамске ефекте примене доксорубицина на *in vitro* моделу хуманог аденокарцином дојке, токсодинамске ефекте након коадминистрације у *in vivo* систему, као и на промене у кинетици лека у организму. Компарација ефеката монокетохолне киселине са природним жучним киселинама доприноси актуелности теме будући да се у свету током последњих година спроведе све бројнија испитивања карактеризације семисинтетских деривата жучних

<p>киселина и испитивање ефеката њихове примене у биолошким системима. Откриће да жучне киселине као лиганди нуклеарних рецептора испољавају бројне корисне фармакодинамске ефекте је значајно проширило улогу ових молекула са добро познатим својствима промоције транспорта ксенобиотика кроз биолошке мембране. Наведене чињенице представљају рационалну основу на којој је ово истраживање засновано, са циљем потенцирања антитуморске активности доксорубицина уз смањење примењене дозе, чиме би се редуковала дозно-зависна нежељена дејства лека. Резултати ове студије могу представљати полазну основу за даља испитивања примене жучних киселина у развоју нових формулација доксорубицина са побољшаним антитуморским фармакодинамским својствима и смањеним системским токсичним ефектима.</p>
<p>5. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p>Докторска дисертација не садржи формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања.</p>
<p>X ПРЕДЛОГ:</p>
<p>На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:</p> <p>На основу позитивног вредновања свих појединих делова, као и укупне позитивне оцене докторске дисертације, Комисија за оцену докторске дисертације, предлаже да се докторска дисертација кандидата асист. др Бојана Станимирова, под насловом „Утицај жучних киселина на продор у ћелије и ткива и фармакодинамику доксорубицина“ прихвати, и да се покрене поступак за јавну одбрану.</p>

датум: 29.08.2017. године

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф. др Велибор Васовић, редовни професор,
Медицински факултет Универзитета у Новом Саду,
председник Комисије

Доц. др Јасмина Катанић, доцент, Медицински
факултет Универзитета у Новом Саду, члан
Комисије

Проф др Викторија Драгојевић Симић, редовни
професор, Медицински факултет
Војномедицинске академије, Универзитет
одбране у Београду

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.

ИЗВЕШТАЈ СЕ ПОДНОСИ У 10 ПРИМЕРАКА

(два извештаја са оригиналним потписима)

КАНДИДАТ ЈЕ ОБАВЕЗАН ДА ДОСТАВИ ИЗВЕШТАЈ И У ЕЛЕКТОРНСКОЈ ФОРМИ

У PDF формату на ЦД-у

НАПОМЕНА: Уз извештаје студенти морају да предају и попуњен образац бр. 7 у два примерка и на ЦД-у у PDF формату