

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 26.05.2022. godine, 7520/5-SJP, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Ispitivanje povezanosti genskih polimorfizama sa kardiovaskularnim bolestima kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabosti“

kandidata dr Svetlane Jovičić Pavlović, zaposlene u Klinici za nefrologiju Univerzitetskog kliničkog centra u Beogradu. Mentor je Prof. dr Ivana Novaković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dijana Jovanović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof dr Momčilo Ristanović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Lada Petrović, docent Medicinskog fakulteta u NovomSadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Svetlane Jovičić Pavlović napisana je na ukupno 60 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno pet tabela, 29 grafikona i pet slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su definisani genski polimorfizmi i mehanizmi njihovog nastanka, hronična bubrežna slabost i kardiovaskularne bolesti kao glavni uzrok smrtnosti bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabosti. Navedeni su tradicionalni i netradicionalni, za uremiju vezani, faktori rizika za kardiovaskularne bolesti. Opisani su faktori koji utiču na nastanak hiperhomocisteinemije, inflamacije i sniženih vrednosti inhibitora kalcifikacija, fetuina-A, kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću i njihova uloga u razvoju ateroskleroze i

kalcifikacija krvnih sudova; posebno su opisani polimorfizmi u genima za homocistein, interleukin 6 (IL-6) i interleukin 10 (IL-10) i fetuin.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od utvrđivanja učestalosti genotipova i alela za polimorfizme u genima za metilentetrahidrofolat reduktazu, za interleukin 6 i 10 i fetuin kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću, koji su lečeni hemo ili peritoneumskom dijalizom ili im je urađena transplantacija bubrega. Sledeći cilj je utvrđivanje povezanosti koncentracije homocisteina, IL-6 i IL-10 i fetuina u serumu sa odgovarajućim genotipovima, udruženosti različitih genotipova sa ranim i kasnim pokazateljima arterioskleroze i vaskularnim kalcifikacijam i uticaj na preživljavanje.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji koja je sprovedena u Klinici za nefrologiju UKCS. Detaljno su opisani kriterijumi za uključenje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije, demografski i klinički podaci o bolesnicima. Opisane su metode molekularnog ispitivanja genskih polimorfizama, metode biohemisjkih analiza i procene kliničkih parametara, ranih i kasnih pokazatelja ateroskleroze, određivanja skora vaskularnih kalcifikacija i statističke analize.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključjenja u studiju.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 134 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Ispitivanje povezanosti genskih polimorfizama sa kardiovaskularnim bolestima kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabosti“ autora Svetlane Jovičić Pavlović, konstatovano je da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 17%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je standardizovanog opisa korišćenih metoda, citata, tzv. opštih

mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika. Na osnovu svega iznetog, a u skladu sa članom 8. stav 2. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu izveštaj ukazuje na originalnost doktorske disertacije, te se propisani postupak pripreme za njenu odbranu može nastaviti.

C) Kratak opis postignutih rezultata

Utvrđena učestalost polimorfnih alela u genima za MTHFR, interleukin 6, interleukin 10 i fetuin kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabosti odgovarala je nalazima u opštoj populaciji i nije se značajnije razlikovala između grupa bolesnika (hemodijaliza, peritoneumska dijaliza, transplantirani). Pokazano je da su koncentracije homocisteina bile povišene kod bolesnika na hemodijalizi i da su bile više u odnosu na transplantirane bolesnike, a u obe grupe su bile više u odnosu na zdrave osobe. Bolesnici sa MTHFR 677 CT genotipom i MTHFR 1289 AA genotipom su imali više vrednosti homocisteina, ali bez statističke značajnosti. Koncentracije IL-6 su bile više kod bolesnika na peritoneumskoj dijalizi u odnosu na bolesnike na hemodijalizi, dok nije postojala značajna razlika u vrednostima IL-10. Pokazan je uticaj genotipa IL-6 -174 CC na povećanje koncentracije IL-6, dok nije bilo uticaja različitih genotipova IL-10 -819 C/T na koncentracije IL-10. Procenjivana je pojava ranih i kasnih parametara ateroskleroze merenjem debljine intima medije na karotidnim arterijama i određivanjem plak skora, kao i stepen kalcifikacija krvnih sudova srca multislajmsnom kompjuterizovanom tomografijom sa određivanjem Agaston skora. Analiza povezanosti ispitivanih parametara sa debljinom intime medije karotidnih arterija je pokazala da sa njom značajano koreliraju starost, dužina trajanje dijalize kao i koncentracija holesterola i kreatinina u serumu, a da nivo homocisteina u krvi kao ni genotipovi MTHFR 677C>T i MTHFR 1298A>C nisu bili značajno povezani sa ispitivanim parametrima. Prediktori za nastanak kalcifikacija koronarnih arterija su bili starost bolesnika, nivo fetuina-A u serumu i fetuin 742C>T i 766C>G genotip, dok je u multivarijantni logistički model izdvojio samo starost bolesnika i nivo fetuina-A u serumu $\leq 0,437$ g/L. Bolesnici su imali za 17% veću šansu za prisustvo kalcifikacija za svaku godinu starosti. Ispitanici sa nivoom fetuina-A u serumu $\leq 0,437$ g/L su imali približno pet puta veću šansu za nastanak kalcifikacija. Nije nađeno lošije preživljavanje kod bolesnika homozigotnog genotipa MTHFR 677 TT, ali su značajno lošije preživljavanje imali heterozigoti sa MTHFR 677 CT genotipom, što se može objasniti činjenicom u literature da štetan efekat MTHFR 677 TT genotipa može da se ispolji i dovede do smrtnog ishoda i pre nastanka terminalne bubrežne

slabosti. U pogledu uticaja MTHFR 1298 A>C polimorfizma u ovoj studiji nije nađena povezanost sa mortalitetom. Pokazano je da su bolesnici sa IL-6 -174CC genotipom imali lošije preživljavanje u odnosu na heterozigote i bolesnike bez mutacija. Ustanovljeno je da su bolesnici sa IL-10 -1082AA genotipom su imali najbolje preživljavanje, a najlošije preživljavanje je bilo kod GA genotipa za ovaj polimorfizam. Ispitivanje uticaja polimorfizama u genu za fetuin pokazalo je da su bolesnici sa 742T alelom imali lošiju šansu za preživljavanje i taj efekat se pogoršavao u prisustvu povišenih parametara inflamacije.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Prikazani podaci iz disertacije su u saglasnosti sa nalazima drugih studija koje ukazuju da oko 90% bolesnika na hemodijalizi imaju povišene koncentracije homocisteina (Tremblay i sar., 2000), a da posle transplantacije bubrega 50 do 60% bolesnika ima umereno povišene koncentracije homocisteina u serumu (Fodinger i sar., 2000, Bostom i sar., 1999). Ispitivanja u ovoj disertaciji su pokazala da su u grupi homozigota za mutaciju, genotipa MTHFR 677 TT, koncentracije homocisteina veće u odnosu na ostale, tj. heterozigote i bolesnike bez mutacije na navedenom lokusu, ali bez statističke značajnosti. I u grupi homozigota za mutaciju, genotipa MTHFR 1298 CC zapažene su više koncentracije homocisteina u donosu na heterozigote i osobe bez mutacije, ali bez statističke značajnosti. Ovi podaci su u skladu sa nalazima Bostoma i saradnika (Bostom i sar., 1999) koji nalazi povećanu učestalost hiperhomocisteinemije kod bolesnika sa transplantiranim bubregom, ali ne nalazi povezanost sa mutacijama u genima za enzime transulfurilacije ili remetilacije. Nasuprot tome podaci drugih autora pokazuju značajan uticaj polimorfizma MTHFR 677C>T i da homozigoti za TT mutaciju imaju značajno veće koncentracije homocisteina u serumu u odnosu na heterozigote i osobe bez mutacije (Tremblay i sar., 2000, Fodinger i sar., 1999, Fodinger i sar., 2000).

Inflamatorni biomarker interleukin 6 je posebno povišen kod bolesnika sa terminalnom hroničnom bolesti bubrega koji se leče ponavljanim dijalizama i udružen je sa povišenim rizikom za kardiovaskularne događaje, koji su glavni uzrok smrti ovih bolesnika (Barreto i sar., 2010). Ispitivanja u ovoj disertaciji su pokazala da su bolesnici na peritoneumskoj dijalizi (PD) imali značajno više koncentracije IL-6 nego bolesnici na hemodijalizi (HD). U grupi homozigota za mutaciju IL-6 -174 CC genotip koncentracije IL-6 su bile veće u odnosu na ostale heterozigote i bolesnike bez mutacije na navedenom lokusu i ta razlika je bila statistički značajna. Ovi podaci su u saglasnosti sa studijom Spoto i saradnika (Spoto i sar., 2015). Ovakav nalaz je ukazao da se odnos između IL-6 -174 G>C

polimorfizma i inflamatornih markera može objasniti recesivnim modelom nasleđivanja (CC genotip prema GC/GG genotipu). U navedenoj studiji incidenca kardiovaskularnih događaja je bila veća kod bolesnika sa povišenim IL-6, a bolesnici sa CC genotipom su imali dva puta veći rizik od KV događaja u odnosu na GC i GG genotip. Na taj način pokazana je paralelna veza između koncentracija IL-6 i genskog markera za citokine za isti događaj. Nasuprot tome, Balakrishnan (Balakrishnan i sar., 2004) je određivao relativnu učestalost alela/genotipova za IL-6, TNF-alfa i IL-10 u kohorti 183 bolesnika na hemodijalizi koji su bili uključeni u HEMO studiju i pokazao značajno povišenje nivoa IL-6 i komorbidnog skora kod nosioca IL6 -174G alela i niže koncentracije albumina u serumu.

Ispitivanja u ovoj disertaciji su pokazala da su koncentracije IL-10 bile niže kod bolesnika na PD u odnosu na bolesnike na HD, ali bez statističke značajnosti. Moguće objašnjenje za ovu razliku je veća stimulacija inflamatornog odgovora kod bolesnika na hemodijalizi. Yilmaz i saradnici (Yilmaz i sar., 2014) su našli da nivoi IL-10 rastu sa progresijom HBB, kao i da se nivoi IL-10 menjaju tokom inflamatornog odgovora i moguće je da su odraz regulatornog mehanizma u odgovoru na povišene nivoe inflamatornih citokina. Homozigoti IL-10 -1082 GG genotipa odnosno -819TT genotipa su imali niže vrednosti IL-10, ali bez statistički značajne razlike. Ispitanici sa IL-10 -1082 GG+GA genotipom su imali slične vrednosti IL-10 u krvi kao i genotip AA, kao i ispitanici sa -819 TT i TC genotipom u odnosu na genotip CC. Ovi rezultati se razlikuju od nalaza u studiji Balakrishnana i sar. (Balakrishnan i sar., 2004) u kojoj bolesnici na hemodijalizi sa IL-10 -1082 GG genotipom imaju veće koncentracije IL-10.

U istraživanju obavljenom u okviru ove disertacije koncentracije fetuina A u krvi kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolesti su bile značajno niže u odnosu na bolesnike sa transplantiranim bubregom. Pokazano je da su snižene koncentracije fetuina-A kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću stadijum 2-5 koji nisu zahtevali dijalizu (HBB) i bolesnika sa transplantiranim bubregom (Tx) pod uticajem polimorfizma u genu za fetuin. Kod svih ispitanih bolesnika (HBB i Tx) homozigoti sa fetuin sa genotipom 742 TT, odnosno 766 GG, su imali značajno nižu koncentraciju fetuina A u krvi u odnosu na bolesnike sa ostalim genotipovima. Koncentracije fetuina-A su inverzno korelisale sa svakim dodatnim mutiranim alelom (T odnosno G). Ispitivanja u ovoj studiji su u saglasnosti sa nalazima drugih autora. Stenvinkel i saradnici (Stenvinkel i sar., 2005) nalaze da polimorfizam u genu za fetuin utiče na nivoe fetuina-A kod bolesnika na dijalizi u Švedskoj. Slično je pokazala meta analiza u opštoj populaciji (Laugsand i sar., 2015), a kod bolesnika na hemodijalizi u Holandiji su

takođe pokazali razlike u novoima fetuina-A prema fetuin 742 C>T genotipovima, kao i da su nosioci T alela imali nižu koncentraciju fetuina-A u dozno zavisnom obliku (Verduijn i sar., 2015). Studije pacijenata sa transplantiranim bubregom takođe pokazuju da su niske koncentracije fetuina-A određene varijantama u genu za fetuin i nezavisno povezane sa vaskularnim kalcifikacijama i većim rizikom od kardiovaskularnih događaja i mortaliteta (Marechal i sar., 2011). Drugi autori ne nalaze povezanost između koncentracija fetuina-A i polimorfizma u genu za fetuin (Cozzolino i sar., 2007). Najnovija istraživanja Jansen-a i saradnika (Jansen i sar., 2017) koji su ispitali genske varijacije i nivoe fetuina-A u meta analizi engl. *Cohorts for Heart and Aging Research in Genome Epidemiology* iz šest populacionih studija (engl. *Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)*, *Cardiovascular Health Study (CHS)*, *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*, *Framingham Heart Study*, *Health, Aging, and Body Composition (Health ABC)* i *Nurses' Health Study*) su pokazala snažnu udruženost polimorfizama u genu za fetuin sa nivoima fetuina-A u krvi i da polimorfizam 742C>T u genu za fetuin određuje 14% varijacija u nivou fetuina-A.

U studiji u okviru ove disertacije 47% bolesnika je imalo izraženu aterosklerozu. Ispitivanjem učestalosti i distribucije MTHFR genotipova 677C>T i 1298 A>C nije bilo povezanosti sa izraženošću ateroskleroze. Multivarijantnom regresionom analizom je izdvojena starost bolesnika kao najznačajnija nezavisna varijabla za izraženost ateroskleroze na karotidnim arterijama. Bolesnici sa izraženom aterosklerozom su imali češće hipertenziju, kao i više vrednosti CRP i serumskog kreatinina. Koncentracije homocisteina bile su više u grupi bolesnika koji su imali izraženu aterosklerozu, ali bez statističke značajnosti. Mnoge studije su ispitali mutacije MTHFR kao faktor rizika u vaskularnim bolestima u opštoj populaciji, ali sa nekoliko izuzetaka, rezultati većine studija ne podržavaju bilo kakvu asocijaciju. U meta analizi Brattstrom i sar. nalaze da je polimorfizam u genu za MTHFR 677C>T glavni uzrok blage hiperhomocisteinemije, ali da ne povećava kardiovaskularni rizik (Brattstrom i sar, 1998). U nalazima engl. *U.S. Physicians health study* MTHFR 677 TT genotip je udružen sa blagom hiperhomocisteinemijom, ali ne i sa rizikom od akutnog infarkta miokarda. U engl. *Health Professionals Follow up Study* ispitivanja ukazuju na odsustvo asocijacije MTHFR 677 TT genotipa i rizika od kardiovaskularne bolesti. Podaci velike engl. *European population based study* (Stampfer i sar., 1992) ukazuju da je homocistein nezavistan faktor rizika za kardiovaskularnu bolest u MTHFR 677TT genotipu, a da kod MTHFR 677CC i CT genotipova dodatne determinante hiperhomocisteinemije kao hipertenzija i pušenje mogu povećati vaskularni rizik. Ovaj interakcijski efekat može objasniti

zašto su osobe sa MTHFR 677 CC i CT genotipom imale veći rizik od MTHFR 677 TT pri sličnim koncentracijama homocisteina. Ovo se objašnjava do sada nedovoljno ispitanom činjenicom da je hiperhomocisteinemija često povezana sa tradicionalnim faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti. Raymond nalazi da je MTHFR 677 TT genotip, uglavnom preko njegovih efekata na nivoe ukupnog homocisteina, udužen sa umerenim ali značajnim rizikom, posebno za ishemijsku bolest srca (Raymond i sar., 2003). Refsum i Ueland nalaze da nivoi homocisteina u plazmi često nisu presudni, ali mogu uzrokovati vaskularne poremećaje pod uslovima koji predisponiraju vaskularnu bolest (Ueland i sar.).

U ispitivanju u okviru ove disertacije 46,5% od svih bolesnika bolesnika je imalo vaskularne kalcifikacije, s tim da je kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolesti na dijalizi 20,8 % imalo vaskularne kalcifikacije, a kod Tx 55,1%. Poznato je da oko 66% bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolesti, 65% PD i 80-85% bolesnika na HD imaju izvestan stepen vaskularnih kalcifikacija i da svaka godina na HD povećava rizik za pojavu kalcifikacija za 15% (D.Yuen i sar., 2006). Transplantacija bubrega može usporiti progresiju vaskularnih kalcifikacija, ali je ne zaustavlja u potpunosti (Podesta i sar., 2021). Medijana vrednosti fetuina za pojavu kalcifikacija je bila 0,437g/L, ispitanici sa vrednostima fetuina-A iznad medijane su češće imali kalcifikacije u odnosu na ispitanike sa vrednostima fetuina-A ispod medijane (51,2% vs. 21 %). U univarijantnoj analizi prediktori vaskularnih kalcifikacija su bili starost, nivo fetuina-A u serumu, polimorfizmi u genu za fetuin 742C>T i 766C>G. U multivarijantnoj analizi starost ispitanika i nivo fetuina-A su bili najznačajniji prediktor vaskularnih kalcifikacija. Ispitanici su za svaku godinu starosti imali za 17% veću šansu za prisustvo kalcifikacija, a ispitanici sa nivoom fetuina A \leq 0,437 su imali oko pet puta veću šansu za nastanak kalcifikacija. Ovi nalazi su u skladu sa studijom Hann-a i saradnika (Hann i sar., 2022) koji su kod ispitanika PREVEND (engl. *Prevention of renal and vascular end stage disease*) studije pronašli da polimorfizmi u genu za fetuin 742 C>T utiču na kardiovaskularne ishode posebno kod bolesnika sa hroničnom bolesti bubrega i da je alel 742 T u genu za fetuin je udružen i sa niskim nivoom fetuina i sa arterijskim kalcifikacijama. Takođe, Nori i saradnici (Nor i sar., 2020) nalaze da su 742 CT i TT genotip i alel T udruženi sa kalcifikacijama koronarnih arterija, a da ispitanici sa navedenim genotipovima imaju 1,27 do 1,31 x veću šansu za nastanak kalcifikacija. Marechal i saradnici (Marechal i sar., 2011) nalaze da polimorfizam u genu za fetuin 742C>T nevezano od inflamacije dovodi do sniženja nivoa fetuina koji je potom udružen sa nastankom vaskularnih kalcifikacija. Za razliku od toga analiza Laugslanda (Laugslanda i sar., 2015) je pokazala jaku povezanost polimorfizama

u genu za fetuin sa nivoima fetuina-A, ali ne i sa koronarnom bolesti u populaciji starijih osoba, pri čemu autori navode da je potrebno sprovesti ispitivanja na mlađoj populaciji.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

*Svetlana Jovičić Pavlović, Sanja Simić Ogrizović, Zoran Bukumirić, Milena Erić, Natalija Pavlović, Boba Kotlica, Ivana Novaković. **Impact of the fetuin gene polymorphisms in coronary artery calcification and mortality of patients with chronic kidney disease and renal transplant.** Genetika (2022) 54 (1): 457-472. M23. IF: 0.761.*

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Ispitivanje povezanosti genskih polimorfizama sa kardiovaskularnim bolestima kod bolesnika sa terminalnom bubrežnom slabosti“ dr Svetlane Jovičić Pavlović, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja genskih polimorfizama u nastanku ubrzane ateroskleroze i vaskularnih kalcifikacija kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom slabošću, bolesnika lečenih hemo ili peritoneumskom dijalizom i sa transplantiranim bubregom. Analiza genskih polimorfizama u genima povezanim sa produkcijom homocisteina, interleukina 6 i 10 i fetuina je vredan instrument koji može poslužiti u identifikovanju bolesnika sa predispozicijom za ubrzan razvoj aterosklerotiskih promena na krvnim sudovima i nastanak vaskularnih kalcifikacija. Kod bolesnika sa genetskom predispozicijom rana dijagnostika i uklanjanje doprinosećih faktora bi mogli sprečiti ili usporiti nastanak promena na krvnim sudovima i sledstveno poboljšati preživljavanje bolesnika. Ovo je posebno važno jer hronična bubrežna slabost predstavlja važan zdravstveni problem koji zahvata značajan deo populacije, a povezana je sa visokim kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom te predstavlja nezavistan faktor rizika za kardiovaskularnu bolest.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Svetlane Jovičić Pavlović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 24.06.2022.

Članovi Komisije:

Prof. dr Dijana Jovanović

Prof. dr Momočilo Ristanović

Doc. dr Lada Petrović

Mentor:

Prof. dr Ivana Novaković
