

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održanoj dana 24.12.2015. godine, broj 5940/2 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Procena i prognostičke implikacije endotelne funkcije kod obolelih od atrijalne fibrilacije”

kandidata mr dr Polovina Marije, zaposlene u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, u svojstvu lekara specijaliste interne medicine i saradnika Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u svojstvu kliničkog asistenta na Katedri Interne medicine. Mentor je profesor emeritus dr Miodrag Č. Ostojić, akademik SANU.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Bosiljka Vujisić-Tešić, redovni profesor na Katedri Interne medicine Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, zaposlena u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu
2. Prof. dr Petar Seferović, redovni profesor, na Katedri Interne medicine Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, zaposlen u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu
3. Prof. dr Jelena Stepanović, redovni profesor na Katedri Interne medicine Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu zaposlena u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu

4. Doc. dr Milika Ašanin, docent na Katedri Interne medicine Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, zaposlen u Urgentnom Centru Kliničkog centra Srbije u Beogradu
5. Prof. dr Miodrag Grujić, profesor u penziji na Katedri Interne medicine Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Polovina Marije napisana je na strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 19 tabela i 8 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su definisane epidemiološke karakteristike atrijalne fibrilacije kao najčešće aritmije u populaciji odraslih, čija je incidencija i prevalencija tokom protekle dve decenije u porastu, te se može govoriti o globalnoj “epidemiji” ove aritmije. Istaknut je značaj atrijalne fibrilacije za povišenje ukupnog i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta obolelih, naročito u pogledu rizika od arterijskog tromboembolizma. Definisani su uzroci povišenog tromboembolijskog rizika kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom, među kojima je i poremećaj endotelne funkcije u srčanim pretkomorama i sistemskim krvnim sudovima.

Jasno su rezimirana dosadašanja naučna saznanjama o uzrocima i karakteristikama endotelne disfunkcije u atrijalnoj fibrilaciji. Data su objašnjenja o metodama ispitivanja endotelne disfunkcije u kliničkom radu, sa posebnim osvrtom na metodu endotel-zavisne, protokom izazvane vazodilatacije brahijalne arterije (*flow-mediated dilatation*, FMD) koja je najčešće korišćena metoda za pocenu endotelne funkcije u kliničkoj praksi. Dat je osvrt na

specifičnosti primene ove metode kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom. Navedene su poznate činjenice o biomarkerima pomoću kojih se može kvantifikovati endotelna disfunkcija, kao što je von Willebrandov faktor (vWF), kao i o biomarkerima koji se mogu povezati sa nastankom endotelne disfunkcije, kao što su biomarkeri inflamacije (c-reaktivni protein, CRP), oksidativnog stresa (oksidisani lipoprotein male gustine, oxLDL), neurohormonalne aktivacije (B-tim natriuretskog peptida, BNP) i protrombotskog stanja (D-dimer, fibrinogen).

Na kraju uvodnog dela istakuta su otvorena naučna pitanja koja bi trebalo da predstavljaju predmet istraživanja ove doktorske disertacije, kao što je pitanje o stepenu ispoljenosti endotelne disfunkcije kod različitih grupa obolelih od atrijalne fibrilacije, pitanje o mogućoj povezanosti sistemske (vaskularne) endotelne funkcije i endotelne funkcije u srčanim pretkomorama, pitanje o povezanosti različitih pokazatelja endotelne disfunkcije i biomarkera inflamacije, oksidativnog stresa, neurohormonske aktivacije i protrombotskog stanja, kao i pitanje o prognostičkom značaju endotelne (dis)funkcije u atrijalnoj fibrilaciji za progresiju aritmije, nastanak komplikacija i nepovoljnih ishoda oboljenja.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u: 1) Ispitivanju endotelne funkcije primenom ultrazvučne metode endotel-zavisne vazodilatacije brahijalne arterije (FMD) kod obolelih od atrijalne fibrilacije sa i bez pridruženog strukturnog srčanog oboljenja i kardiovaskularnih faktora rizika. 2) Poređenju pokazatelja endotelne funkcije obolelih od atrijalne fibrilacije i zdravih osoba. 3) Proceni povezanosti pokazatelja endotelne funkcije određenih pomoću FMD metode i poznatih laboratorijskih pokazatelja (cirkulišućih biomarkera) endotelnog oštećenja (vWF), inflamacije (CRP, fibrinogen), tromboze (D-dimer), neurohormonalne aktivacije (BNP) i oksidativnog stresa (oxLDL), 4) Ispitivanju povezanosti pokazatelja endotelne funkcije i cirkulišućih biomarkera sa remodelovanjem leve pretkomore, izraženim preko ehokardiografski određenog volumena leve pretkomore. i 5) Ispitivanju značaja endotelne (dis)funkcije za prognozu različitih oblika atrijalne fibrilacije (paroksizmalne, perzistentne, permanentne) kod osoba sa i bez strukturnog srčanog oboljenja.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je ispitavne obavljeno kao prospektiva opservaciona studija u koju su uključeni konsektivni pacijenti oboleli od atrijalne fibrilacije lečeni u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu, podeljeni u 2 grupe - prvu grupu činili su pacijenti sa idiopatskom ("lone") atrijalnom fibrilacijom (bez pridruženih komorbiditeta), dok su drugu grupu činili oboleli od atrijalne fibrilacije sa različitim komorbiditetima. Istraživanje je uključilo i treću, kontrolnu grupu zdravih osoba u sinusnom ritmu sa kojom su poređene grupe obolelih od atrijalne fibrilacije. Precizno su navedeni kriterijumi za isključivanje ispitanika iz studije. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta u Beogradu i dobijena je saglasnost ispitanika za učešće u studiji.

Opisan je postupak kliničke i laboratorijske evaluacije ispitanika na početku istraživanja na osnovu koga su prikupljeni demografski i klinički podaci o učesnicima, neophodni za svrstavanje učesnika u odgovarajuće grupe, kao i za analizu ciljeva istraživanja. Dato je detaljno objašnjenje načina ispitivanja endotelne funkcije neinvazivnom, ultrazvučnom metodom protokom izazvane vazodilatacije brahijalne arterije (FMD), sa osvrtom na specifične aspekte primene ove metode kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom kako bi se postigla zadovoljavajuća preciznost merenja. Navedene su metode pomoću kojih je na početku studije izvršeno određivanje cirkulišućih biomarkera endotelnog oštećenja (vWF), inflamacije (CRP, fibrinogen), oksidativnog stresa (oxLDL), protrombotskog stanja (D-dimer) i neurohormonalne aktivacije (BNP).

Dat je opis prospektivnog kliničkog praćenja ispitanika tokom trajanja studije i precizno su navedeni ciljevi studije koji su uključili ispitivanje povezanosti endotelne funkcije i cirkulišućih biomarkera sa ukupnim i kardiovaskularnim mortalitetom, razvojem različitih oblika vaskularne bolesti (akutnog infarkta miokarda, koronarne revaskularizacije, periferne arterijske bolesti), sa nastantnom tromboembolskih komplikacija (moždani udar, tranzitorni ishemijski atak i periferni arterijski tromboembolizam), sa ispoljavanjem novonastale ili

pogoršanjem hronične srčane insuficijencije, kao i sa progresijom atrijalne fibrilacije od paroksizmalnih i perzistentnih ka permanentnim oblicima aritmije.

Statističke metode korišćene u analizi podataka su savremene i adekvatne ciljevima istraživanja.

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 105 aktuelne reference iz relevantnih naučnih publikacija.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ova doktorska disertacija sprovedena je u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije, prospektivnim uključivanjem ispitanika u periodu od maja 2010. do marta 2012. godine. U istraživanje je uključeno 446 ispitanika koji su svrstani u tri grupe: prva grupa - 50 pacijenata sa idiopatskom, "lone" atrijalnom fibrilacijom, druga grupa - 352 pacijenta sa atrijalnom fibrilacijom i pridruženim kardiovaskularnim oboljenjem i treća, kontrolna grupa - 44 zdrave osobe u sinusnom ritmu. Na početku istraživanja, pored uobičajenih postupaka kliničke evaluacije, kod svih učesnika ispitana je endotelna funkcija primenom FMD metode i određivanjem koncentracije vWF u plazmi, određeni su ostali cirkulišući biomarkeri (CRP, fibrinogen, D-dimer, BNP i oxLDL) i ehokardiografski je određen volumen leve pretkomore ispitanika. Pacijenti sa atrijalnom fibrilacijom su prospektivno klinički praćeni od maja 2010. do oktobra 2015. godine (srednje trajanje praćenja 48 meseci - IQR, 40-60 meseci). Tokom prospektivnog praćenja evidentirani su prethodno definisani ishodi studije.

U pogledu prvog cilja istraživanja koji se odnosio na poređenje endotelne funkcije kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom i zdravih kontrola pokazano je da su vrednosti FMD kod

obolelih od atrijalne fibrilacije, nezavisno od prisustva komorbiditeta značajno snižene u odnosu na FMD zdravih osoba, što potvrđuje da je endotelna funkcija pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom, kako "lone", tako i u prisustvu kardiovaskularnih komorbiditeta, oslabljena u odnosu na zdrave osobe. Kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom, nisu uočene razlike u vrednosti FMD-a između prve grupe pacijenta ("lone" atrijalna fibrilacija) i druge grupe (atrijalna fibrilacija sa pridruženim komorbiditetima), dok je uočeno da više vrednosti FMD-a imaju pacijenti sa kraćim trajanjem atrijalne fibrilacije (paroksizmalna atrijalna fibrilacija) u poređenju sa pacijentima sa dugotrajnijom aritmijom (perzistentna i permanentna atrijalna fibrilacija). U regresionoj analizi je pokazano da je duže trajanje aritmije pre određivanja endotelne funkcije nezavisni prediktor niže vrednosti FMD-a, nasuprot paroksizmanoju atrijalnoj fibrilaciji, koja je bila nezavisni prediktor bolje endotelne funkcije. I drugi pokazatelj endotelne (dis)funkcije, cirkulišući vWF bio je značajno viši kod pacijenata sa AF u odnosu na zdrave osobe, dok nije uočena razlika u vrednosti vWF između pacijenata sa lone AF i pacijenata sa pridruženim KV oboljenjem. Ovim istraživanjem je potvrđeno postojanje disfunkcije endotelna srčanih pretkomora i sistemskih krvnih sudova kod obolelih od atrijalne fibrilacije, nezavisno od pridruženih komorbiditeta, koje je povezano sa prethodnim dužim trajanjem aritmije. Poređenje obolelih od atrijalne fibrilacije sa i bez pridruženih komorbiditeta je pokazalo da je endotelna funkcija procenjena FMD metodom kod pacijenata sa "lone" atrijalnom fibrilacijom bolja i da je vWF niži u odnosu na pacijente sa atrijalnom fibrilacijom i pridruženim oboljenjima, međutim, razlika nije dostigla statističku značajnost, što ukazuje da je samo prisustvo atrijalne fibrilacije važan činilac u razvoju endotelne disfunkcije kod obolelih.

Istraživanjem je pokazana negativna korelacija između FMD i biomarkera endotelnog oštećenja, kao i između FMD-a i biomarkera inflamacije (CRP, fibrinogen), tromboze (D-dimer), oksidativnog stresa (oxLDL) i neurohormonalne aktivacije (BNP). Utvrđena je povezanost stepena remodelovanja leve pretkomore (izražena volumenom leve pretkomore) sa koncentracijom cirkulišućeg vWF, dok su volumen leve pretkomore i vWF bili negativno

povezani sa pokazateljem sistemske endotelne funkcije, FMD-om. Time je pokazano da postoji povezanost stepena remodelovanja leve pretkomore srca, endokardnog endotelnog oštećenja određenog koncentracijom vWF u krvi i sistemske endotelne disfunkcije okarakterisane sniženim vrednostima FMD-a, kao i da je sistemska endotelna disfunkcija povezana sa infamatornim, prooksidativnim i prokoagulantnim procesima, kao i sa neurohormonalnom aktivacijom u atrijalnom fibrilaciji.

Najvažiniji rezultati ovog istraživanja odnose se na prognostički značaj endotelne funkcije (FMD i vWF) i ispitivanih biomarkera (CRP, fibrinogen, D-dimer, oxLDL i BNP) kod obolelih od atrijalne fibrilacije za pojavu ili pogoršanje kardiovaskularnog oboljenja, mortalitet i progresiju aritmije. Kod pacijenata sa lone atrijalnom fibrilacijom pokazano je da su cirkulišući biomarkeri endotelnog oštećenja, inflamatornog i prooksidativnog stresa (vWF, CRP i oxLDL) nezavisni prediktori razvoja kardiovaskularne bolesti (arterijske hipertenzije), dok je viša vrednost FMD-a imala protektivni učinak za nastanak vaskularne bolesti tokom srednjeg perioda praćenja od 48 meseci. Ovim nalazima istaknut je značaj endotelne disfunkcije, proinfamatornog i prooksidativnog stanja za razvoj kardiovaskularne bolesti kod pacijenata sa idiopatskom atrijalnom fibrilacijom, što može imati kliničke implikacije u pogledu stratifikacije rizika i lečenja ovih pacijenata.

Kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom i prodruženim komorbiditetima pokazano je da viši FMD ima protektivni učinak u pogledu ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta, kao i u pogledu rizika od koronarne bolesti. Nasuprot tome, povišene vrednosti vWF povezane su sa povišenim ukupnim i kardiovaskularnim mortalitetom, koronarnom bolešću, tromboembolijskim komplikacijama, kao i rizikom za pogoršanje srčane insuficijencije. Time je pokazano da je endotelna disfunkcija prediktor poviešnog mortaliteta i nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom, kao i da bolja sistemska endotelna funkcija može da ima protektivan učinak za nastanak nepovoljnih ishoda i komplikacija, prevashodno vaskularne bolesti u atrijalnoj fibrilaciji. ovi nalazi mogu imati

važne kliničke implikacije u proceni rizika, prevenciji komplikacija i oddabiru odgovarajućih strategija lečenja obolelih od atrijalne fibrilacije.

Pokazan je prediktivni značaj ostalih ispitivanih biomarkera za prethodno definisane ishode istraživanja. Povišene vrednosti CRP-a i fibrinogena bile su povezane sa povišenim ukupnim mortalitetom. D-dimer je bio povezan sa ukupnim i KV mortalitetom i tromboembolijskim komplikacijama, a BNP je bio povezan sa ukupnim i kardiovaskularnim mortalitetom, novonastalim srčanim popuštanjem i pogoršanjem hronične srčane insuficijencije. Pokazana je i povezanost oxLDL sa mortalitetom, pogoršanjem koronarne bolesti i srčane insuficijencije i tromboembolijskim komplikacijama.

Na kraju je ispitan i prediktivni značaj endotelne funkcije i cirkulišućih biomarkera za progresiju atrijalne fibrilacije od paroksizmalnih i perzistentnih oblika, ka permanentnoj aritmiji. Endotelna funkcija procenjena bilo FMD metodom ili koncentracijom vWF nije bila povezana sa progresijom paroksizmalne i perzistentne atrijalne fibrilacije u permanentnu aritmiju, a od ostalih ispitivanih biomarkera kao jedini prediktor nastanka permanentne atrijalne fibrilacije izdvojio se oxLDL.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati ove doktorske disertacije diskutovani su u kontekstu rezultata savremene i adekvatno odabrane naučne literature.

Ovim istraživanjem endotel-zavisna dilatacija je ispitana u do sada najvećoj grupi pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom i pokazano je da je vrednost FMD-a kod obolelih od atrijalne fibrilacije značajno snižena u odnosu na zdrave osobe. Time su potvrđeni nalazi istraživanja drugih autora (Skalidis et al. 2008; Freestone et al. 2008; Shin et al. 2011) na manjim grupama pacijenata sa atrijalnom koja su pokazala prisustvo vaskularne endotelne disfunkcije kod obolelih od AF. Pored toga, ovom doktorskom disertacijom su pokazane povišene vrednosti cirkulišućeg vWF kod ispitanika sa atrijalnom fibrilacijom sa i bez

pridruženog srčanog oboljenja, koji se smatra pokazateljem oštećenja ili disfunkcije atrijalnog endokarda, čime su potvrđeni nalazi ranijih studija na znatnom anjem broju ispitanika sa atrijalnom fibrilacijom (Mondillo 2007, Uemura 2009, Ehrlih 2011, Roldan 2011 i dr). Slično ranijim nalazima Tousoulis et al. 2009. godine, ovo istraživanje je pokazalo korelaciju volumena leve pretkomore, sa koncentracijom biomarkera endotelnog oštećenja (vWF), a ovi nalazi su upotpunjeni zapažanjem da je svolumen leve pretkomore povezan sa koncentracijom biomarkera inflamacije, neurohormonalne aktivacije i oksidativnog stresa, kao i da su volumen leve pretkomore i vWF u obrnutoj korelaciji sa vaskularnom endotelnom funkcijom.

Poseban značaj ima ispitivanje prediktivnog značaja endotelne funkcije i ispitivanih biomarkera za pojavu nepovoljnih ishoda i komplikacija lečenja, uključujući ukupni i kardivoaskularni mortalitet, napredovanje koronarne i periferne arterijske bolesti, nastanak tromboembolijskih komplikacija, pojave ili pogoršanja srčane insuficijencije i progresiju atrijalne fibrilacije od paroksizmalne i perzistentne ka permanentnoj aritmiji.

Ovim istraživanjem prvi put je dokumentovan prognostički značaj biomarkera endotelnog oštećenja, inflamacije i oksidativnog stresa za ispoljavanje kardivoaskularne bolesti u grupi pacijenata sa lone atrijalnom fibrilacijom. Pored toga, pokazan je i protektivni efekat očuvane endotelne funkcije na nastanak kardiovaskularnog oboljenja kod ovih pacijenata. Skorašnje studije ukazuju na raniju pojavu i bržu progresiju kardiovaskularnog oboljenja kod jednog broja obolelih od lone atrijalnom fibrilacijom (Katritsis 2005, Wejs 2012 i 2013), što potvrđuje i ova disertacija i ukazujući na značaj endotelne disfunkcije, inflamacije i oksidativnog stresa kao mogućih patofizioloških mehanizama. Pred toga, ova zapažanja imaju važne kliničke implikacije u pogledu stratifikacije tromboembolijskog rizika i primene odgovarajuće terapije kod pacijanata sa lone atrijalnom fibrilacijom.

U studiji je diskutovan i značaj endotelne disfunkcije i analiziranih biomarkera za nepovoljne kardiovaskularne događaje, mortalitet i progresiju aritmije kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom i kardiovaskularnim komorbiditetima. Vrlo je značajno da su rezultati disertacije u pogledu prognostičkog značaja biomarkera u skladu sa nalazima ranijih većih

opservacionih i randomizovanih studija, kao što su *Atrial Fibrillation* — SPAF III (Lip, 2007) i *Atherosclerosis Risk in Communities* — ARIC (Hermida, 2012) u pogledu prediktivnog značaja povišenih vrednosti CRP-a za, odnosno RE-LY i ARISTOTLE u pogledu prediktivnog značaja D-dimera i BNP-a. Pored toga, pokazan je nezavisan prediktivni značaj vWF za većinu nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda, što je u skladu sa ranijim nalazima (Lip, 2004, Roldan 2009). Poseban doprinos ove disertacije je da je prvi put ispitan prediktivni značaj oxLDL-a za kardiovaskularne ishode u atrijalnoj fibrilaciji.

Sa druge strane, pokazano je da očuvana endotelna funkcija (FMD) kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i pridruženom kardiovaskularnom bolešću ima protektivni učinak na dalje napredovanje kardiovaskularnog oboljenja.

D) Rad objavljen na osnovu rezultata doktorske disertacije

1. **Polovina MM**, Ostojic MC, Potpara TS. Relation of Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress with Hypertension Occurrence in Lone Atrial Fibrillation. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:653026.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Procena i prognostičke implikacije endotelne funkcije kod obolelih od atrijalne fibrilacije**” dr Polovina Marije predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju mehanizama nastanka endotelne disfunkcije u atrijalnoj fibrilaciji, kao i značaja endotelne disfunkcije za prognozu obolelih u pogledu mortaliteta, nastanka i progresije vaskularne bolesti, tromboembolijskih komplikacija i srčane insuficijencije. Rezultati ove doktorske teze potkrepljuju pretpostavku da je endotelna disfunkcija, održana sa proinformativnim i prokoagulantnim stanjem, kao i sa povećanim oksidativnim stresom i nepovoljnom neurohormonalnom aktivacijom, te da ovi činioci udruženo nepovoljno utiču na prognozu obolelih od atrijalne fibrilacije. Rezultati ove doktorske disertacije mogli bi da doprinesu stratifikaciji rizika od nepovoljnih kardiovaskularnih događaja, blagovremenom sprovođenju mera prevencije i praćenju ishoda lečenja kod različitih grupa obolelih atrijalne fibrilacije.

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 Polovina Marije i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademskog zvanja doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 20.01.2016.

Članovi Komisije:

Prof. dr Bosiljka Vujisić-Tešić

Prof. dr Petar Seferović

Prof. dr Jelena Stepanović

Doc. dr Milika Ašanin

Prof. dr Miodrag Grujić

Mentor:

Prof. emeritus dr Miodrag Ostojić
