

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

1. Одлука Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-1619/3-5 од 26.02.2014. год, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др мед. Душка Кљакића** под називом:

" УТИЦАЈ ЕКСПРЕСИЈЕ ЕСТРОГЕНИХ И ПРОГЕСТЕРОНСКИХ РЕЦЕПТОРА НА АНГИОГЕНЕЗУ, АПОПТОЗУ И ПРОЛИФЕРАЦИЈУ ЂЕЛИЈА МИОМА КОД ЖЕНА У ПРЕ И ПОСТМЕНОПАУЗИ "

На основу одлуке Научно-наставног већа, формирана је Комисија у саставу:

1. проф. др Александар Живановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;
2. проф. др Ана Митровић Јовановић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан;
3. проф. др Ирена Танасковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан;
4. доц. др Слободанка Митровић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка анатомија, члан
5. доц. др Владислав Воларевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан.

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **др мед. Душко Кљакић**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Медицинског факултета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Биографија кандидата

А. Лични подаци

Др Душко Кљакић рођен је 1968. године у Бару. Медицински факултет Универзитета у Београду завршио је 1993. год., а специјализацију из Гинекологије и акушерства, у истој установи 1999.године, са одличном оценом. Као лекар специјалиста, запослен је на гинеколошко-акушерском одељењу Опште болнице у Бару. Учесник је већег броја стручних скупова, домаћих и међународних конгреса. Успешно је завршио већи број едукација из специјалистичке области: Националну школу за патологију цервикса, вулве, вагине и колпоскопију, Школу ултразвука, Курс трансвагиналне ендоскопије, Курсеве базичне лапароскопске и вагиналне хирургије. У јуну 2010.године Министарство здравља Црне Горе му је доделило титулу примаријуса. Говори, пише и чита енглески језик, добро познаје рад на рачунарима. Ожењен је, отац двоје деце.

Докторске академске студије, смер Хумана репродукција и развој, уписао је школске 2007/08 на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, а усмени докторски испит положио је 2011., са оценом 10 (десет).

Б. Подаци о објављеним радовима

Б.1. Часописи националног значаја (Категорија М50)

1.1. **Kljakić D**, Ivović J, Popivoda Z, Radonjić D, Vukcević G and Raicević S. Modified technique of vaginal hysterectomy, placing polypropylene mesh TOT Sling and IVS methods in solving the associated static disorders of female genital organs and Stress incontinence of urinae. *Giornale Italiano di Ostetricia et Ginecologia*, 2010; 32(2): 109-115. **М52-1,5 бод**

1.2. Radonjić D, **Kljakić D**, Popivoda Z, Vukcević G, and Raicević S. The presence of antibodies in anti-Lewis system in our pregnant women. *Giornale Italiano di Ostetricia et Ginecologia* 2010; 32(4):209-213. **М52-1,5 бод**

1.3. Fehmija Fetahović, Zlatica Popivoda, Dragan Radonjić, **Duško Kljakić**, Gordana Globarević Vukčević, Saša Raičević. Efficiency of intrauterine insemination as a method of treating marital infertility. *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2010; 13 (2): 9. **М52-1,5 бод**

1.4. Jovan Ivović, **Duško Kljakić**, Saša Raičević. Abdominal Colposacropexy With Permanent Polypropylene Mesh. *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2012; 16 (3): 7. **М52-1,5 бод**

1.5. Jovan Ivović, **Duško Kljakić**, Saša Raičević. Fertility: semen quality after orchidopexy in the childhood. *Praxis medica*, 2013; 42 (1-2):27-30. **М52-1,5**

1.6. Jovan Ivović, **Duško Kljakić**, Saša Raičević. Posterior intravaginal sling procedure (PIVS) in resolving of the posterior compartment of the pelvis. *Praxis medica*, 2013; 42 (1-2): 43-46. **М52-1,5 бод**

1.7. Boljević A., Raičević S., Globarević – Vukčević G., Jovanović M., **Kljakić D**. Operative treatment of premalignant and malignant changes on cervix uteri at Gynecology & Obstetrics clinic of Clinical center of Montenegro in the period of 1999-2008. *Praxis medica*, 2009; 37(3-4):109-113. **М53-1 бод**

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Утицај експресије естрогених и прогестеронских рецептора на ангиогенезу, апоптозу и пролиферацију ћелија миома код жена у пре и постменопаузи“ Наслов докторске тезе је савремен и актуелан и одсликава главне циљеве истраживања.

Предмет: Предмет овог истраживања је одређивање утицаја статуса естрогених и прогестеронских рецептора на ангиогенезу, пролиферацију и апоптозу ћелија миома код пре и постменопаузних жена.

Хипотезе:

- Експресија естрогених и прогестеронских рецептора у ендометријуму и миометријуму утиче на ангиогенезу, пролиферативни и апоптотски индекс у миомима.
- Пролиферативни и апоптотски индекс ћелија миома је у позитивној корелацији са добијеним вредностима ових индекса у ткиву ендометријума и миометријума
- Експресија *VEGF-a* и микроваскуларна густина се налазе у позитивној корелацији са експресијом стероидних рецептора
- Миоми морфолошки различити по положају у зиду, величини и хистолошко-специфичним особинама, имају различит пролиферативни и апоптотски капацитет

2.3. Подобност кандидата

Кандидат, др мед. Душко Кљакић, положио је усмени докторски испит и објавио више радова у часописима међународног и националног значаја, од чега један као први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Kljakić D, Ivović J, Popivoda Z, Radonjić D, Vukcević G, and Raicević S. Modified technique of vaginal hysterectomy, placing polypropylene mesh TOT Sling and IVS methods in solving the associated static disorders of female genital organs and Stress incontinentio urinae. *Giornale Italiano di Ostetricia et Ginecologia*, 2010; 32(2): 109-115. **M52 -1,5 бод**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Познато је да лејомиоми утеруса представљају хомонски зависну болест. Међутим, још увек нису довољно познати механизми дејства, а све више је и доказа да стероидни хормони, естроген и прогестерон, нису једини модулатори раста миома. На ово указују, на пример, сличан ниво циркулишућих хормона код жена са и без миома, настанак хормонски независних екстраутериних лејомиома, могућ изостанак њихове регресије у постменопаузи односно изостанак прогресије код доказаног хиперестринизма који је врло често скопчан са морфолошким особинама тумора у смислу њихове величине, броја, положаја или хистолошког типа. Све ово имплицира, да и локални ткивно-специфични фактори (на пр. фактори раста), као и соматске мутације у про и антиапоптотским генима, учествују у патогенези и прогресији ових тумора, са или без укрштених веза са механизмима дејства стероидних хормона. Међу факторима средине, посебну пажњу привлачи

присуство и утицај рецептора за естроген и прогестерон на ћелијама ендометријума и миометријума у зиду материце са миомом.

На пролиферацију, апоптозу, ангиогенезу и образовање строме, као кључне патолошке процесе укључене у раст миома, комплексним и недовољно познатим везама са другим молекулима у трансћелијској сигнализацији, делују полни, стероидни хормони. Пролиферација означава умножавање ћелија и пропорционална је туморском расту и прогресији, а њен најпоузданији маркер је *Ki-67* или пролиферацијско-ћелијски нуклеарни антиген, који обележава не само ћелије у деоби већ и све оне у синтетичкој фази ћелијског циклуса. Апоптоза је процес програмиране ћелијске смрти којом се елиминишу нефункционалне и непожељне ћелије. Високо је регулисана комплексном интеракцијом између про и анти-апоптотичних молекула, индукује се активацијом каспаза, ендопротеаза које уништавају есенцијалне структурне компоненте укључујући и генетски материјал ћелије. *Caspase-3*, због своје специфичности и сензитивности, представља поуздан маркер ћелија које пролазе процес програмиране ћелијске смрти. Ангиогенеза је процес формирања нових крвних судова који обезбеђују нутритивне факторе неопходне за туморски раст и елиминишу продукте метаболизма туморских ћелија. Посредована је бројним ангиогенетским факторима раста, који је покрећу и одржавају, а најмоћнији међу њима је васкуларни ендотелни фактор раста (*VEGF*) који утиче на степен микроваскуларне густине стимулишући пролиферацију ендотелних ћелија. *Endoglin* интезивно експримирају ендотелне ћелије за време неоангиогенезе, док га васкуларни ендотел, стромалне и запаљенске ћелије слабо или уопште не експримирају, што знатно олакшава детекцију микроваскуларне густине тј. броја новоформираних васкуларних простора.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Главни циљ истраживања: Циљ овог истраживања је да се одреди утицај статуса естрогених и прогестеронских рецептора на ангиогенезу, пролиферацију и апоптозу ћелија миома код пре и постменопаузних жена. Да би се постигао овај циљ, постављени су конкретни задаци који обухватају:

- испитивање експресије рецептора за естроген α и β (*ER α* и *ER β*) и рецептора за прогестерон (*PR*) у ткиву миома, околном ендометријуму и миометријуму, као и њихове међусобне односе
- одређивање пролиферативног и апоптотског индекса у ткиву миома, околном ендометријуму и миометријуму преко експресије маркера пролиферације и апоптозе (*Ki-67* и *caspase-3*)
- одређивање експресије *VEGF-a* у ткиву миома, околном ендометријуму и миометријуму, као и микроваскуларне густине преко експресије *Endoglin-a* у ендотелним ћелијама новоформираних васкуларних простора.
- одређивање тачке раздвајања (*cutoff point*), испитивањем експресије стероидних рецептора, маркера ангиогенезе, апоптозе и пролиферације у контролној групи (ткивни исечци нормалног ендометријума и миометријума)
- упоређивање односа пролиферативног и апоптотског индекса, експресије *VEGF-a* и микроваскуларне густине, са експресијом стероидних рецептора, као и утврђивање могуће везе између експресије стероидних рецептора, ангиогенезе, апоптозе и пролиферације са менструалним статусом, фазом менструалног циклуса

и пато-морфолошким карактеристикама миома (број, величина, локализација у зиду, хистолошки тип, регресивне промене)

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Кључни патолошки процеси укључени у раст миома су пролиферација и хипертрофија лејомиоцита, апоптоза, ангиогенеза, степен образовања строме и секундарне промене. На све њих, својим ендокриним, а првенствено локалним аутокриним и паракриним својствима, делују полни, стероидни хормони, комплексним, укрштеним везама са другим молекулима у трансцелијској сигнализацији. Естроген и прогестерон својим вишеструким својствима модулирају раст и прогресију миома, а степен и начин њиховог дејства који првенствено зависи од локалног молекуларног миљеа, до данас нису довољно разјашњени.

2.7. Методе истраживања

А. Врста студије: Клиничко-експериментална, ретроспективна, неинтервентна студија у области изучавања фундаменталних патогенетских механизма болести коришћењем патохистолошког материјала из постојеће архиве, по дизајну - студија пресека.

Б. Популација која се истражује: У истраживање ће бити укључено 67 пацијенткиња са дијагнозом лејомиома материце, старости између 40 и 50 година, које су оперативно лечене у Клиници за гинекологију и акушерство, КЦ Крагујевац, у трогодишњем периоду, од 2007-2010 године. Према менструалном статусу формираће се две експерименталне подгрупе; прву ће чинити пременопаузне, а другу групу постменопаузне жене. Трећу, контролну групу чиниће 20 оперисаних пацијенткиња, старости између 40 и 50 година, са завршном дијагнозом која искључује било какве патолошке промене у ендометријуму и миометријуму. Клинички подаци ће бити прикупљени увидом у историје болести и оперативне протоколе испитиваних пацијената. Посебно важан сегмент чиниће информације везане за гинеколошки статус (менструални циклус, менарха, менопауза, број порођаја и тд.) и подаци добијени макроскопском анализом оперативних препарата (број, положај и величина миома, промене у јајницима, морфометријске карактеристике утеруса).

Експериментални део истраживања ће се спровести на оперативном ткивном материјалу који је добијен хистеректомијом.

В. Методе: Као методе, користиће се стандардна патохистолошка анализа са рутинским методом бојења Хематоксилин-Еозин (*H&E*) и имунохистохемијски метод.

1. На *H&E* обојеним препаратима, вршиће се морфолошко-патохистолошка анализа са дефинисањем свих параметара од значаја: хистолошког типа миома, митотског индекса, присуство регресивних промена, стање околног миометријума и ендометријума, са посебним акцентом на прецизно одређивање хистолошке фазе менструалног циклуса.

2. Имунохистохемијски метод ће укључити анализу експресије *ER α* , *ER β* , *PR*, *Ki-67*, *VEGF*, *endoglin-a* и *caspase-3*, применом палете моно и поликлоналних

антитела различитих произвођача, према препорученим протоколима, коришћењем узорака ткива фиксираног у формалину, укалупљеног у парафин. Евалуација имунохистохемијске анализе биће вршена семиквантитативном проценом експресије испитиваних маркера, скоровањем према скалама специфичним за сваки маркер. Експресија естрогених и прогестеронских рецептора, биће квантификована на основу *Allred score*-а тј. сабирањем параметара који означавају процентуалну заступљеност (од 0 до 5) и интензитет експресије ћелија (од 1 до 3). Збир ових параметара представљаће вредности укупног скорa (од 0 до 8), при чему ће вредности ≥ 3 бити сматране као позитивне. Експресија *VEGF*-а, *Ki-67* и *caspase-3* ће бити одређивана на основу процента имунореактивних ћелија. На основу ове експресије формираће се групе са ниским (0-15%), умереним (16-30%) и високим пролиферативним односно апоптотским индексом (31-100%)

Имунохистохемијском анализом експресије ендоглина (*CD105*), вршиће се процена степена ангиогенезе. Прави показатељ интензитета ангиогенезе је густина интра и перитуморске микроциркулације или микроваскуларна густина (енгл: *microvessel density*). Анализа ће се вршити квантитативно, бројањем крвних судова у зонама са њиховом највећом густином (“вруће тачке” енгл: *hot spot areas*). Користиће се препоруке које је дао *Weidner* о величини видног поља и начину бројања. Фокуси највеће густине крвних судова биће одређени на малом микроскопском увећању (x4), а одређивање фокуса највеће микроваскуларне густине вршиће два истраживача независно. Након тога, бројање појединачних крвних судова вршиће се на средњем микроскопском увећању (x20) што подразумева површину од 0,739мм². Средња вредност резултата добијених бројањем у 3 видна поља биће коначан резултат. Приликом бројања крвних судова у свакој “врућој зони” рачунаће се и експресије појединачних ендотелних ћелија, а не само лумен крвног суда са видљивим еритроцитима. Након добијених података о броју крвних судова за сваки случај посебно, израчунаће се средња вредност 3 очитана поља, а затим и медијана у односу на коју ће се сви миоми сврстати у две групе, оних са ниским степеном и оних са високим степеном ангиогенезе, према томе да ли је број крвних судова мањи или једнак односно већи од вредности израчунате медијане.

Сва имунохистохемијска бојења биће изведена уз контролу квалитета и специфичности бојења, применом позитивних и негативних контрола према пропозицијама *UK NEQAS (UK Nat. Ext.l Quality Assessm. for Immunocytochemistry)*. Микроскопска анализа тумора и оцењивање експресије маркера вршиће се на микроскопу типа *Carl Zeiss, Axioscop 40*. Препарати са репрезентативним пољима, сликаће се коришћењем три микроскопска увећања (x10, x20 и x40), помоћу камере *Canon PC 1089*.

Г. Узорковање: У погледу начина селекције студијског узорка из целокупне популације, сви узорци архиве материјала ће бити потенцијално узети у обзир за укључивање. Критеријуми за укључење испитаница у студију су старост између 40 и 50 година живота, патохистолошки верификована лејомиоматозна болест утеруса, пре и постменопаузални статус. Искључујући критеријуми за одабир испитаница су: придружене малигне болести јајника и грлића материце, непотпуни клинички подаци о менструалном статусу, употреба оралних контрацептива и др.

Д. Варијабле које се мере у студији: Независне варијабле су експресија *ER α*, *ER β* и *PR* у ћелијама миома, околног ендометријума и миометријума, мерена семиквантитативним методом. Зависне варијабле су пролиферативни и апоптотски

индекс одређивани мерењем експресије *Ki-67* и *caspase-3*, као и експресија *VEGF-a* и микроваскуларна густина, одређивана имунохистохемијском анализом експресије *endoglin-a*. Збуњујуће варијабле су старост испитаница и варијабле везане за гинеколошку анамнезу: регуларност и трајање менструалног циклуса, старост у време менархе и менопаузе, број порођаја и слично, као и варијабле везане за личну и породичну анамнезу.

Б. Снага студије и величина узорка: Прорачун величине узорка је заснован на претпоставци да постоји повезаност између експресије рецептора за естрогене и прогестерон у ендометријуму и миометријуму, с једне стране и експресије *caspase-3* и *Ki-67* у ћелијама миома, с друге. У досадашњим студијама је доказана експресија ових маркера у лејомиомима, у варијабилној мери у зависности од других релевантних фактора, на чему је и заснована примарна хипотеза наше студије. Као примарна, исходна варијабла је узета експресија *caspase-3*, као мера апоптотског индекса у миому, а као примарни независни фактор експресија естрогених рецептора у ткиву ендометријума. Ове варијабле су такође коришћене као релевантне у поменутих студијама. Вредности експресије се изражавају у процентима (нумеричка континуирана варијабла) тако да је, на основу досадашњих студија, претпостављена статистички значајна корелација ова два параметра слабе до умерене јачине, ради добијања што већег узорка (што је мања корелација, потребан је већи узорак). За прорачун узорка су унесени следећи параметри: грешка првог типа 0,05, снага студије 0,8 и јачина корелације 0,3. Коришћењем интернет калкулатора (<http://www.statstodo.com/SSizCorr Pgm.php>) добијен је узорак од дефинитивних 67 испитаница.

Е. Статистичка обрада података: Статистичка обрада резултата извршиће се помоћу комерцијалног програмског пакета SPSS (верзија 17.0, SPSS Inc, Chicago, IL). У анализи добијених резултата прво ће се користити дескриптивна статистика за опис општих карактеристика узорка: апсолутни бројеви и пропорције (фреквенције, проценти), мере централне тенденције (аритметичке средине) и мере варијабилитета (стандардна девијација). Нормалност расподеле ће се евалуирати Колмогоров-Смирнов-им тестом. За поређење средњих вредности променљиве двеју популација користиће се независни Т тест, *Kruskal-Wallis*-ов и *Mann-Whitney*-јев тест, а за поређење средњих вредности променљиве више популација *Анализа варијанси*. Испитивање зависности две описне променљиве реализоваће се помоћу *Chi*-квадрат теста и *Fisher*-овог теста, зависност две нумеричке променљиве помоћу *Pearson*-овог и *Spearman*-овог коефицијента корелације, док ће се утицај више променљивих на бинарну променљиву испитивати помоћу мултиваријансне бинарне логистичке регресије. Могућност да нека променљива буде маркер испитиваће се помоћу *ROC* криве, при чему ће се, за погодно утврђен *cut-off*, одређивати сензитивност и специфичност. Одређивањем сензитивности и специфичности теста за поједине маркере, уследиће ниво поузданости ових анализа. Статистичка значајност биће одређена на $p < 0.05$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекивани резултати би првенствено указали на сличности и разлике у пролиферативном и апоптотском индексу у миомима и околном ткиву код пре и

постменопаузних жена. Превласт пролиферације над апоптозом је и основни услов за раст тумора. Позитивне и негативне корелације статуса рецептора за естроген и прогестерон у миомима и њихове експресије у околном ендометријуму и миометријуму би омогућиле боље сагледавање утицаја локалне средине на раст и прогресију ових тумора, без обзира на менструални и генерални хормонски статус. С обзиром на мали број сличних истраживања, добијени резултати би могли да буду од велике користи у ефикасном праћењу и благовременом третману пацијенткиња са миомима, увођењем имунохистохемијске процене статуса рецептора за естроген и прогестерон, пролиферације или апоптозе на узорку ендометријума добијеног експлоративном киретажом жена са клинички дијагностикованим миомима.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Користећи класичан хистоморфолошки и комплементарни имунохистохемијски метод, уз одговарајуће контроле, биће испитан утицај експресије рецептора за естроген и прогестерон на ангиогенезу, пролиферацију и апоптозу ћелија миома.

2.10. Предлог ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже доц. др Слободанку Митровић, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија. Доц. др Слободанка Митровић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Гинекологија и акушерство.

2.12. Научна област чланова комисије

Научна област чланова комисије одговара теми докторске дисертације:

1. проф. др Александар Живановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;
2. проф. др Ана Митровић Јовановић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан;
3. проф. др Ирена Танасковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан;
4. доц. др Слободанка Митровић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка анатомија, члан
5. доц. др Владислав Воларевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан.

Закључак и предлог Комисије

Др мед. Душко Кљакић, на основу досадашње стручне и научне активности испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука и законом о универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања је прецизно постављен, а методологија јасно дефинисана.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др мед. Душка Кљакића, под називом **"Утицај експресије естрогених и прогестеронских рецептора на ангиогенезу, апоптозу и пролиферацију ћелија миома код жена у пре и постменопаузи "** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. проф. др Александар Живановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;

2. проф. др Ана Митровић Јовановић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан;

3. проф. др Ирена Танасковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан;

4. доц. др Слободанка Митровић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка анатомија, члан

5. доц. др Владислав Воларевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан.

У Крагујевцу, 21.03.2014.г