

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ**

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

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број: 01-4816/3-2 од 11.07.2012. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Весне Росић (рођ. Нешић), под називом:

„Фенотипске карактеристике глатких мишићних ћелија у артеријама особа са узрапредовалим формама атеросклерозе“.

На основу одлуке Наставно-научног већа, формирана је Комисија у сатаву:

1. **проф. др Ирена Танасковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, председник
2. **проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан
3. **проф. др Невена Сечен**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Интерна медицина, члан

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

Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат др Весна Росић (рођ. Нешић), испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Биографија кандидата

А. Лични подаци

Др Весна Росић рођена је 02.05.1983. године у Крагујевцу. Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2002/2003. године, где је и дипломирала 31.10.2008. године са просечном оценом 9,62. Након завршених студија, обавила је обавезан лекарски стаж и положила стручни испит.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно поручје Клиничка и екпериментална интерна

медицина, подподручје Кардиологија, уписала је школске 2008/2009. године. Усмени докторски испит положила је јула 2011. године. Од 06.03.2009. године запослена је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, као асистент за ужу научну област Хистологија и ембриологија.

Б. Научно истраживачки рад

Кандидат др Весна Росић је већ као студент показала интересовање за научно-истраживачки рад, што је резултирало публикавањем научног рада у целини у часопису националног значаја у коме је била први аутор. Осим тога током студија била је аутор и коаутор неколико запажених и награђених презентација на студентским конгресима.

Од јануара 2011. године истраживач је на Интегралном пројекту (ИИИ 41007) „Примена биомедицинског инжињеринга у претклиничкој пракси“ који финансира Министарство за науку и технолошки развој Владе Републике Србије. Руководилац пројекта је Проф. др Ненад Филиповић, а установа носилац истраживања је Машински факултет Универзитета у Крагујевцу.

В. Библиографија објављених радова

М23. Рад у међународном часопису (М23 = 3)

1. Tanaskovic I, Lackovic V, Gluovic Z, Lackovic M, **Nesic V**, Stankovic V, Labudovic Borovic M, Radovic S, Asanin B. The influence of extracellular matrix composition on the pathogenesis of coronary atherosclerosis. Arch Biol Sci 2011; 63(2): 333-343. (M23 = 3)

2. Lackovic V, Tanaskovic I, **Nesic V**, Radovic S, Kocica M, Lackovic M, Stankovic V, Djuric J, Nesic V, Kanjuh V. Morphofunctional characteristics of endothelial cells in coronary atherosclerosis. Arch Biol Sci 2011; 63(4): 921-932. (M23 = 3)

М52. Рад у часопису националног значаја (М52=1,5)

1. **Nešić V**, Pavlović M, Jovanović Đ, Milosavljević Z. Morphometrical characteristics of primary cultivated normal human keratinocytes. The pattern for determination of clonal growth ability. Medicus 2005; 6(2): 53-56. (M52=1,5)

<http://www.medf.kg.ac.rs/medicus/12/full%20text/morphometrical.pdf>

М64. Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу (М64=0,2)

1. **Nešić V**, Pavlović M. Uticaj nivoa Ca⁺⁺ jona na biološko ponašanje kultivisanih keratinocita. 47. Kongres studenata medicine i stomatologije Srbije i Crne Gore, Lepenski Vir, 30. april - 4. maj 2006. Zbornik sažetaka. (M64=0,2) (dostupno u elektronskoj formi)

2. **Nešić V.** Ultrastrukturna analiza remodelovanog zida aorte. 48. Kongres studenata medicinskih nauka Srbije sa internacionalnim učešćem, Kopaonik, 26 – 30. april 2007. Zbornik sažetaka, str. 52. (M64=0,2)

3. Sretenović J, **Nešić V.** Trodimenzionalna rekonstrukcija postganglionarnih perivaskularnih nervnih završetaka u normalnom bubregu pacova. 49. Kongres studenata biomedicinskih nauka sa internacionalnim učešćem, Lepenski Vir, 28. aprila - 02. maja 2008. Zbornik sažetaka. (M64=0,2) (dostupno u elektronskoj formi)

4. **Nešić V,** Sretenović J. Morfometrijske karakteristike epidermo-dermalnog kontakta normalne humane kože i psorijatičnih plakova. 50. Kongres studenata biomedicinskih nauka sa internacionalnim učešćem, Lepenski Vir, 30. april -04. maj 2009. Zbornik sažetaka. (M64=0,2) (dostupno u elektronskoj formi)

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов:

„Фенотипске карактеристике глатких мишићних ћелија у артеријама особа са узнапредовалим формама атеросклерозе“

Предмет:

Предмет овог истраживања је евалуација улоге цитохистолошких фактора који доприносе патогенези атеросклерозе. Истраживање ће обухватити карактеристике различитих фаза атеросклерозе, анализу цитохистолошких и имунохистохемијских карактеристика атеросклеротичних промена, као и утврђивање могуће повезаности других фактора са клиничком сликом пацијената.

Хипотезе:

- Код особа са узнапредовалом атеросклерозом у интими коронарних артерија присутне су глатке мишићне ћелије које испољавају S-100 протеин у већој мери него глатке мишићне ћелије у коронарним артеријама особа са раним формама атеросклерозе.
- Код особа са узнапредовалом атеросклерозом у интими коронарних артерија присутне су глатке мишићне ћелије које испољавају виментин у већој мери него глатке мишићне ћелије у коронарним артеријама особа са раним формама атеросклерозе.
- Код особа са узнапредовалом атеросклерозом у интими коронарних артерија присутне су глатке мишићне ћелије које испољавају дезмин у мањој мери него

глатке мишићне ћелије у коронарним артеријама особа са раним формама атеросклерозе.

- Код особа са узнатредовалом атеросклерозом у интими коронарних артерија присутне су глатке мишићне ћелије које истовремено испољавају S-100 протеин и виментин у већој мери, а дезмин у мањој мери него глатке мишићне ћелије у коронарним артеријама особа са раним формама атеросклерозе.
- Особе са узнатредовалом атеросклерозом имају различите клиничке и лабораторијске карактеристике у односу на особе сличног пола и старости са раним формама атеросклерозе.
- Одређене комбинације фенотипа глатких мишићних ћелија, клиничких и лабораторијских карактеристика пацијената су чешће присутне код пацијената са узнатредовалким формама атеросклерозе.
- Цитохистолошке карактеристике атеросклеротичних крвних судова утичу на клиничку слику пацијената.
- Неуроектодермално порекло глатких мишићних ћелија у зиду коронарних артерија представља предилекциони фактор у развоју коронарне атеросклерозе.
- Имунохистохемијске карактеристике атеросклеротичних лезија утичу на клиничку слику пацијената.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат др Весна Росић објавила је један рад у целини у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

Nešić V, Pavlović M, Jovanović Đ, Milosavljević Z. Morphometrical characteristics of primary cultivated normal human keratinocytes. The pattern for determination of clonal growth ability. *Medicus* 2005; 6(2): 53-56. (M52=1,5)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Према савременом концепту патогенезе атеросклерозе иницијалну фазу у развоју ове болести представља дисфункција ендотелне ћелије и последична каскада биолошких процеса које доводе до појаве морфолошких промена у васкуларном зиду. Међутим, још увек је релативно мали број савремених истраживања фокусиран на имунохистохемијске и ултраструктурне карактеристике пре свега глатких мишићних ћелија, али и пенастих ћелија, како оних пореклом од моноцитно-макрофагне лозе, тако и оних које су глаткомишићног порекла, односно на потврђивање фенотипске хетерогености популације пенастих ћелија у свим фазама атеросклерозе. Тиме би евалуација ултраструктуре и имунохистохемијских карактеристика глатких мишићних ћелија, идентификација њиховог фенотипа (синтетски или контрактилни), а посебно одређивање њиховог потенцијала за фенотипску модификацију у пенасте ћелије у субендотелном слоју, добијени као резултат ове студије, допринели разумевању комплексних механизма током патогенезе атеросклеротичних промена.

2.5. Значај и циљ истраживања

Циљеви:

1. Утврђивање фенотипских карактеристика глатких мишићних ћелија у коронарним артеријама особа са узнатредовалим формама атеросклерозе.
2. Утврђивање клиничких и лабораторијских карактеристика које су чешће код пацијената са са узнатредовалим формама него код особа са раним формама коронарне атеросклерозе.

Значај истраживања:

Као најважнији резултат ове студије очекује се утврђивање најзначајнијих цитохистолошких фактора који доприносе патогенези атеросклерозе коронарних артерија. Осим тога, резултати имунохистохемијске анализе у овој студији требало би да покажу повезаност клиничке слике коронарне болести и њених цитохистолошких карактеристика, односно, да је клиничка презентација одређеног стадијума атеросклерозе одређена његовом структуром.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Атеросклероза представља веома комплексну болест чија патогенеза може да се дефинише као ремоделовање артеријског зида у условима повећаног притиска, удружено са хиперхолестеролемијом и последичним запаљењем. У условима хипертензије, у првој фази долази до компензаторне дилатације васкуларног зида. Током иницијалне фазе ремоделовања, долази до синтезе ткивних фактора који утичу на васкуларне глатке мишићне ћелије, промовишу њихову фенотипску модификацију (из контрактилног у синтетски фенотип), а затим и њихову миграцију у субендотел интима, где синтетишу велике количине екстрацелуларног матрикса, који је што је посебно важно, преобладајуће састављен из протеогликан. Као последица овог процеса, настаје друга фаза васкуларног ремоделовања зида – хипертрофија.

Уколико је хипертензија удружена са хиперхолестеролемијом, упоредо са повећаном синтезом протеогликана, долази и до накупљања липидних капљица у субендотелу интима крвног суда, које услед повећане концентрације LDL-а у плазми под притиском «улазе» у васкуларни зид. Липидне капљице се високим афинитетом везују за протеогликани у субендотелу, што је предуслов за њихову оксидацију или неки други облик хемијске модификације. Као одговор на присуство оксидисаног LDL (ox-LDL) ендотелне ћелије експримирају адхезионе протеине из породице имуноглобулина и селектина и синтетишу специфичне цитокине-хемокине. Имуноглобулини промовишу адхезију леукоцита, док селектини омогућавају њихово „котрљање” (engl. *rolling*) по површини ендотела. Хемокини имају улогу „сигналних” молекула који омогућавају инфилтрацију леукоцита у субендотел интима крвног суда, путем дијапедезе и трансендотелне миграције. Осим ox-LDL, индукцији експресије адхезионих молекула додатно

доприносе инфламаторни цитокини и биомеханичке снаге крвних струја током ремоделовања васкуларног зида у атеросклерози.

У почетној фази атеросклерозе долази до адхезије моноцита и Т лимфоцита на површину ендотела, услед експресије за њих селективног VCAM-1. Адхерирани моноцити и Т лимфоцити се под дејством Р-селектина „котрљају” по ендотелу, затим под утицајем MCP-1 мигрирају у субендотел. Моноцити се модификују у макрофаге, путем *scavenger* рецептора преузимају ox-LDL и трансформишу се у „пенасте” ћелије (енгл. *foam cells*). Лимфоцити луче проинфламаторне цитокине IL-2, IFN- γ и TNF- β Т и покрећу акутну запаљењску реакцију. Улогу антиген-презентујућих ћелија (APCs) у овом процесу имају «професионалне APCs» (васкуларне дендритске ћелије, плазмоцити и макрофаги), али су новија истраживања показала да и глатке мишићне ћелије синтетског фенотипа могу да прихватају, обрађују и презентују антигене Т лимфоцитима. Томе у прилог иде и чињеница, да већ од почетних фаза атеросклерозе и васкуларне глатке мишићне ћелије синтетског фенотипа могу да експримирају *scavenger* рецепторе и компетитивно са макрофагима учествују у акумулацији липида и трансформацији у пенасте ћелије. Осим промена у интими и медији, током иницијалне фазе атеросклерозе, утврђено је да и адвентицијални фибробласти учествују у одговору зида на услове повишеног притиска, својом активацијом, пролиферацијом и миграцијом у интиму крвног суда. Прогресијом атеросклерозе акутно запаљење у субендотелу поприма облик хроничног инфламаторног фибропролиферативног одговора.

Међутим, иако је атеросклероза већ деценијама предмет истраживања великог броја базичних и клиничких дисциплина, у савременој литератури још увек постоје недоумице шта је заправо иницијална фаза овог обољења и на које све начине васкуларне глатке мишићне ћелије доприносе у овом процесу. Због тога би предмет овог истраживања био евалуација улоге ове ћелијске популације, анализом њихових морфофункционалних карактеристика, али и испитивање порекла и ултраструктуре пенастих ћелија, односно улога ових морфолошких компоненти у специфичној патогенези анализираних промена.

2.7. Метода истраживања

Врста студије и популација која се истражује

Планирана је ретроспективна клиничко хистопатолошка студија типа студије случај-контрола. Случајеви – умрли пацијенти са узнапредовалим формама атеросклерозе. Контроле – умрли пацијенти са раним формама атеросклерозе.

Студија ће обухватити узорке добијене током аутопсија свих кадавера оба пола урађених на Служби за патолошку анатомску дијагностику Клиничког центра Крагујевац, у периоду од 2007-2010. године. Студија ће бити спроведена уз одобрење Етичког одбора Клиничког центра Крагујевац. За сваки анализирани случај користиће се једна - две контроле истих година. Из истраживања ће бити искључени сви пацијенти са претходно утврђеним хроничним болестима.

Узорковање

Студија ће обухватити узорке добијене током аутопсија свих кадавера оба пола урађених на Служби за патолошку анатомску дијагностику Клиничког центра Крагујевац, у периоду од 2007-2010. године. Уколико буде постојао већи број адекватних контрола за један случај, контроле ће бити изабране методом случајног узорка (биће нумерисане, а затим ће се случајним поступком изабрати две контроле за дати случај).

За сваки узорак у студији биће анализирани цитохистолошке и имунохистохемијске карактеристике промена васкуларног зида (одређиваће се степен атеросклерозе према класификацији *American Heart Association Committee on Vascular Lesions of the Council of Atherosclerosis*) и експресија четири имунохистохемијска маркера – α -глаткомишићни актин, S-100 протеин, дезмин и виментин), као и већи број варијабли добијених из анамнестичких података.

Варијабле које се мере у студији

Пратиће се две зависне варијабле (исходи):

1. Атеросклероза
2. Хистолошки стадијуми атеросклерозе
 - за контроле користиће се ране фазе атеросклерозе (иницијална лезија, стадијум масне траке и стадијум ператерома)
 - за случајеве користиће се унапредовале лезије атеросклерозе (стадијум атерома, стадијум фиброатерома и компликоване лезије).

За сваки узорак у студији биће анализирани следеће независне варијабле (узроци):

1. Имунохистохемијске карактеристике атеросклерозе - експресија четири имунохистохемијска маркера:
 - α -глаткомишићни актин (за глатке мишићне ћелије)
 - S-100 протеин (за глатке мишићне ћелије неуроектодермалног порекла)
 - дезмин (за проучавање оријентације и дистрибуције формираних, диференцираних васкуларних глатких мишићних ћелија)
 - виментин (за испитивање дистрибуције глатких мишићних ћелија и праћење очуваности ендотелног омотача).

Имунохистохемијска бојења биће изведена према стандардном протоколу.

Степен експресије имунохистохемијских маркера одређиваће се семиквантитативно, методом двоструке контроле, под великим увећањем, на десет видних поља дуж артеријске циркумференције, узимајући у обзир само популацију глатких мишићних ћелија.

Процент имунореактивних ћелија у популацији глатких мишићних ћелија биће означавањем на следећи начин:

- 0 – изостанак имунореактивности
- + до 35% имунореактивних ћелија
- ++ до 70% имунореактивних ћелија
- +++ до 100% имунореактивних ћелија

Збуњујуће варијабле

Анализираће се следеће „збуњујуће“ варијабле добијене из анамнестичких података одн. историја болести пацијента: Hg, Er, Le, Ht, Tr, CRP, SE, LDH, D-dimer, Na, Mg, Ca, Fe, K, креатинин, уреа, старост пацијента, наслеђе (породична анамнеза), телесна маса, претходни инфаркт миокарда, ангина пекторис, коронарографија, подаци о ЕКГ-у. Факторском анализом би се овај број редуковао на оне које имају највећи значај.

Снага студије и величина узорка

Величина група је одређена на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (α) од 0.05 за двосмерно тестирање хипотезе и разлике у вредностима процентуалне заступљености виментина на хистолошким препаратима коронарних артерија; очекује се разлика од 35%, при чему је заступљеност код особа са раном артериосклерозом око 15%. Уз такве параметре и употребу Хи-квадрат теста, потребно је 21 пацијент за групу случајева и 41 пацијент за групу контрола. Величина група израчуната је на основу програма G power. Пацијенти ће бити дистрибуирани међу групама у односу 1 : 2 (на сваког пацијента који спада у групу случајева долази још два пацијента који су контроле).

Статистичке методе обраде добијених резултата у истраживању

У статистичкој обради података, континуалне варијабле ће бити презентоване као средња вредност \pm стандардна девијација (SD) у тексту и табелама, а категоријске као пропорција испитаника са одређеним исходом. За поређење средњих вредности континуалних варијабли користиће се Студентов t -тест за мале независне узорке, односно алтернативним непараметријским тестом уколико резултати не прате нормалну расподелу, што ће бити утврђено помоћу Колмогоров-Смирнов теста. Хи-квадрат (χ^2) тест ће бити коришћен за упоређивање разлика у учесталости категоријских варијабли, односно Фишеров тест ако је учесталост појединих категорија мала. Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на испитивани дихотомни исход као и међусобна интеракција предикторских варијабли, биће испитани бинарном логистичком регресијом, а резултати приказани као кориговани однос могућности (Adjusted Odds ratio). Статистички значајним сматраће се сви резултати где је вероватноћа хипотезе мања од 5% ($p < 0.05$). Добијени резултати истраживања биће приказани табеларно и графички. Сви статистички прорачуни биће урађени помоћу комерцијалног, стандардног програмског пакета SPSS, верзија 18.0.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекивани резултати ове студије би показали основне морфолошке, имуноцитохемијске и хистохемијске карактеристике анализираних узорака што ће бити илустровано хистолошким фотомикрографијама.

Након анализе узорака коронарних артерија у овој студији очекује се утврђивање синтетског фенотипа глатких мишићних ћелија васкуларног зида (изостанак експресије дезмина уз истовремену појаву експресије виментина), утврђивање

њиховог порекла на основу показаних имунохистохемијских карактеристика, њиховог потенцијала за фенотипску модификацију у пенасте ћелије у субендотелном слоју, а тиме и патогенетских механизма који узрокују стварање атеросклерозе.

Очекивани резултати студије показали би да постоји велики број ћелија у интими коронарних артерија ране фазе лезије експримира S-100 протеин, као и да многе од њих акумулирају липиде. Овакви резултати сугеришу да постоје два типа пенастих ћелија пореклом од глатких мишићних ћелија: један тип експримира виментин, што сугерише на њихово мезодермално порекло, док други тип експримира S-100 протеин, што може да сугерише на њихово неуроектодермално порекло. Неуроектодермално порекло ових ћелија представљало би значајан предиспонирајући фактор за развој атеросклерозе у коронарним артеријама, значајно већи проатерогени потенцијал него код других артерија мишићног типа које поседују искључиво ћелије мезодермалног порекла. Осим тога, ово својство доприноси да коронарне артерије поседују већи потенцијал за развој пенастих ћелија (пореклом од глатких мишићних ћелија) јер њему доприносе и резидентне интималне ћелије и оне доспеле из медије. Ако се има у виду да постоји могућност да интималне глатке мишићне ћелије захваљујући свом ембрионалном пореклу показују већи афинитет за акумулацију липида од медијалних, јасно је да хистолошке специфичности коронарних артерија вишеструко доприносе њиховој предиспозицији за развој атеросклерозе.

2.9. Оквирни садржај дисертације

У уводном делу дисертације биће приказан кратки преглед анатомских и хистолошких карактеристика коронарних артерија, специфичности њиховог ембрионалног развоја, као и преглед савремених литературних података о патогенези коронарне атеросклерозе. Након јасно дефинисаних циљева и хипотеза студије, уследиће детаљан опис методологије истраживања, врста студије и популација која се истражује, начин узимања и хистолошка обрада узорака, варијабле које се мере у студији, као и статистичке методе које ће бити примењене у обради добијених резултата.

Добијени резултати биће приказани хистолошким фотомикрографијама, табеларно и графички. Као најважнији резултат ове студије очекује се утврђивање различитог фенотипског статуса глатких мишићних ћелија у раним фазама атеросклерозе у односу на исту ћелијску популацију у унапредовалим лезијама, што би могло да укаже на повезаност клиничке слике коронарне болести и њених цитохистолошких карактеристика, односно, да је клиничка презентација одређеног стадијума атеросклерозе одређена његовом структуром. Закључци произашли из ове студије би тиме допринели бољем разумевању улоге глатких мишићних ћелија у патогенези атеросклерозе и отворили теме за нова истраживања.

2.10. Име ментора

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

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална интерна медицина.

2.12. Научна област чланова комисије

Проф. др Ирена Танасковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, председник

Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан

Проф. др Невена Сечен, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Интерна медицина, члан

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, др Весна Росић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу где се испитују фенотипске карактеристике глатких мишићних ћелија у артеријама код особа са узнатредовалим формама атеросклерозе.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Весне Росић допринети сагледавању сложене патогнезе коронарне атеросклерозе, посебно улоге компоненти васкуларног зида у овом процесу, као и бољем повезивању претклиничких и клиничких дисциплина, што представља посебну вредност ове студије.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Весна Росић** под називом „**Фенотипске карактеристике глатких мишићних ћелија у артеријама особа са узнатредовалим формама атеросклерозе**“ и одобри њену израду.

Проф. др Ирена Танасковић, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија

Проф. др Слободан Јанковић, члан, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација

Проф. др Невена Сечен, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду за ужу научну област Интерна медицина

У Крагујевцу, 04.09.2012.