

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО- НАУЧНОМ ВЕЋУ**

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО: 07.03.2019			
Орг. јед.	Број	Прилог	Број одговора
05	2553-1		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Веће за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, на седници одржаној 22.01.2019. године, донело је одлуку број IV-03-15/59 о формирању Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације под називом „Процена утицаја антипсихотика на коштани метаболизам и карактеристике телесног састава болесника са шизофренијом“ кандидата др Александре Корићанац, у следећем саставу:

1. Доц. др Мирјана Веселиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник;
2. Доц. др Милица Боровчанин, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, члан;
3. Доц. др Бојана Стаменковић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан.

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

2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Александра Корићанац рођена је 06.01.1986. године у Краљеву. Основну школу завршила у Краљеву и медицинску средњу школу у Краљеву са одличним успехом. На Медицинском факултету у Крагујевцу дипломирала је 2011. године са просечном оценом 8,84 и стекла звање доктора медицине. Након завршених студија обавила је обавезан приправнички стаж у „Општој болници Студеница“ у Краљеву. Положила стручни испит 2011. године. Запослена у Хемофарму, фармацеутско-хемијска индустрија Вршац, почев од 2012. године до 2016. године, за обављање послова медицинско-комерцијалног сарадника. Запослена у „ОБ Студеница“ у Краљеву, у служби за пријем и збрињавање

ургентних стања у медицини од 2017. године. Одобрена јој је специјализација из интерне медицине, служба за интерну медицину „ОБ Студеница □ Краљево од 2017. године. Академске докторске студије, смер неуронауке, уписала је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу 2011. године. Усмени докторски испит положила 2014. године.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Процена утицаја антипсихотика на коштани метаболизам и карактеристике телесног састава болесника са шизофренијом“

Предмет: Утврђивање утицаја антипсихотика на минералну густину, метаболизам костију и телесни састав пацијената који болују од шизофреније уз разматрање могућих механизма који доводе до настанка овог соматског поремећаја у специфичној популацији пацијената.

Хипотеза: Статистички значајна разлика у нивоу минералне коштане густине и маркера коштаног метаболизма између пацијената на терапији антипсихотика и контролне групе.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Као први аутор др Александра Корићанац објавила је један рад у целини у часпису категорије M51, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

1. **Koricanac A, Borovcanin M, Tomic Lucic A.** Effects of antipsychotics on bone mineral density in schizophrenia. Ser J Exp Clin Res. 2018; doi: 10.2478/sjecr-2018-0036.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Остеопороза је хронична, прогресивна, метаболичка болест коштаног система, која се карактерише губитком коштане масе. Смањење коштане масе и оштећење микроархитектуре коштаног ткива повећава ризик од настанка фрактура и њихових последица, што значајно умањује квалитет живота пацијената. Истражени су многи фактори који могу утицати на настанак остеопорозе, међу њима и утицај терапије антипсихотика, који се користе као прва линија у третману шизофреније, на коштани метаболизам. Процена утицаја антипсихотика на коштани метаболизам и карактеристике телесног састава болесника са шизофренијом базирана је на више фактора који могу довести до настанка и развоја остеопорозе као најтежег исхода. Досадашња истраживања и резултати истих, код пацијената са шизофренијом лечених антипсихотика, су најпре указала да је један од могућих разлога веће инциденце остеопорозе заправо хиперпролактинемија. До хиперпролактинемије долази услед блокаде

тубероинфундибуларног система под дејством антипсихотика. Друга истраживања указују и на могућа дејства антипсихотика на коштани метаболизам услед њиховог утицаја на гликемију, липидни статус и инсулинску резистенцију. Потом, неоспоран је и утицај антипсихотика на телесни састав код пацијената оболелих од схизофреније. Појачано уношење хране и повећање телесне масе настаје услед блокаде дејства допамина у медуларно-перивентрикуларном путу. Установљено је и да физичка активност није адекватна код ових пацијената, а могуће је да специфичне метаболичке измене постоје и пре примене антипсихотика код ових пацијената, што чини оправданим разматрање и других могућих механизма, уз сам утицај антипсихотика на коштани метаболизам. Недовољно истражен је утицај и веза антипсихотика, имунског одговора и последичног настанка остеопорозе код ових пацијената. Иако опсервиране имунске измене указују на утицај Т-лимфоцита, Б-лимфоцита и цитокина, како на остеокласте, тако и на остеобласте, што значи да коштани метаболизам моделира и интеракција са имунским системом, а познато је да антипсихотици могу да мењају цитокински профил пацијената са схизофренијом, ни једно истраживање до сада није указало на директну везу између употребе антипсихотика, модулације имунског одговора и последичног поремећаја у метаболизму коштаног ткива. Указано је и на различите ефекте које остварују типични и атипични антипсихотици, па је показано да би примена атипичног антипсихотика арипипразола била мање штетна по коштани метаболизам. До сада познати механизми који доводе до остеопорозе услед примене антипсихотика код пацијената оболелих од схизофреније и дати резултати, намећу нам потребу да у сложеној констелацији различитих фактора испитамо утицај више антипсихотика на коштани метаболизам.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања: С обзиром да антипсихотици могу на више начина, различитим механизмом довести до нежељеног ефекта, остеопорозе, било путем настале хипепролактинемije, развоја метаболичког синдрома или услед промена које настају у имунском одговору, неопходно је установити и прецизније одредити тачан механизам деловања и утицаја ових лекова на коштани метаболизам. Пацијенти са постављеном дијагнозом схизофреније својим стањем и карактеристикама које прате основно обољење, такође могу допринети поремаћају у коштаном метаболизму, а у зависности од одабира антипсихотика резултат лечења ових пацијената може бити бољи. Нова сазнања о механизму деловања антипсихотика могу допринети корекцији дијагностичко-терапијског приступа и побољшања квалитета живота пацијената са схизофренијом.

Циљ истраживања: Испитати утицај различитих антипсихотика на коштани метаболизам пацијената са схизофренијом. У складу са тим утврдити разлике минералне коштане густине, маркера коштаног метаболизма, цитокинског профила и телесног састава оболелих од схизофреније лечених различитим антипсихотичима у зависности од социодемографских карактеристика пацијената; липидног статуса, гликорегулације,

артеријске тензије, маркера инфламације и хормонског статуса; клиничких карактеристика поремећаја и дозе ординираних терапија и нежељене ефекте третмана.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Према објављеним студијама резултати многих упућују на то да употреба антипсихотика може узроковати хиперпролактинемију која има за последицу мању минералну коштану густину. Поједине студије су указале на везу и утицај антипсихотика на метаболичке поремећаје и последичне ефекте на коштани метаболизам пацијената са схизофренијом. Мали број студија указао је на везу непримереног животног стила, физичке неактивности, гојазност и саме примене антипсихотика као последице у настанку остеопорозе. До данас, у нама доступној литератури нема података о истраживањима могуће везе измењеног имунског одговора и остеопорозе код болесника са схизофренијом.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Истраживање је осмишљено у виду клиничке, дескриптивне студије пресека.

2.7.2. Популација која се истражује

Селекција пацијената и предвиђене студијске процедуре ће се вршити на Клиници за психијатрију и Клиници за интерну медицину, Клиничког центра Крагујевац. У студију ће бити укључени пацијенти оба пола којима је постављена дијагноза схизофреније и који су најмање шест месеци на стабилној терапији једним антипсихотиком. У студију ће бити укључено 60 оболелих од схизофреније на терапији антипсихотика који су најдоступнији у нашим условима (по 20 лечених ризперидоном, клозапином и арипипразолом) и 20 здравих испитаника. Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора, Клиничког центра Крагујевац и сваки испитаник ће учешће отпочети након потписивања сагласности информисаног пацијента за учешће.

2.7.3. Узорковање

Болесници којима је постављена дијагноза схизофреније према Међународној статистичкој класификацији болести и сродних здравствених проблема, десета ревизија – МКБ-10 (F20), а који су након увида у документацију најмање шест месеци на стабилној терапији једним антипсихотиком, стари више од 18 година и способни да схвате информације у вези студије које су наведене у обрасцу пристанка за информисаног пацијента. Искључујући критеријуми су: пацијенти млађи од 18 година, труднице, жене у постпарталном периоду и у периоду лактације, пацијенти који имају органско обољење које може изазвати промене

у коштаном метаболизму и остеопорозу (инфламаторна реуматска обољења, инфламаторне болести црева, ресекције црева и желуца, синдроми малапсорпције, мијелопролиферативне и лимфопрлиферативне болести, хронична опструктивна болест плућа, хронична реналана инсуфицијенција (клиренс ендогеног креатинина мањи од $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (процењена ЈГФ на основу одговарајуће формуле)) , ендокринолошка обољења и неуролошка обољења) и примена терапије која може утицати на коштани метаболизам или на вредности пролактина у крви (гликокортикоиди, метотрексат и други имуносупресиви, антиепилептици, хепарин, алуминијумски антациди, антихипертензивни, антиеметици, трициклични антидепресиви, инхибитори протеазе, опијати, естрогени). У контролну групу биће укључени здрави испитаници, особе старости више од 18 година које немају постављену дијагнозу ниједног психијатријског или органског обољења које би могло изазвати промене у коштаном метаболизму и остеопорозу и које не узимају терапију која може утицати на коштани метаболизам или на вредности пролактина у крви. У контролну групу неће бити укључене жене у трудноћи и лактацији. Контролна група ће бити усклађена према полу и старости са испитиваном групом пацијената.

По укључењу у студију ће се обавити интервју (ауто и хетероanamнеза), како би се добили следећи подаци: генералије, главне тегобе, садашња болест, лична и породична анамнеза и психички статус. За пацијенте са схизофренијом ће потом уследити примена скала клиничке процене: за процену и клиничко праћење тока схизофреније и фармакотерапијског одговора: Скале позитивних и негативних симптома схизофреније (Positive and Negative Syndrom Scale – PANSS), за брзу процену когниције пацијената са схизофренијом Монреалске процене когниције (Montreal Cognitive Assessment – MoCA), упитника здравственог стања и квалитета живота (EQ-5D-5L), за процену и праћење јатрогених екстрапирамидалних поремећаја биће коришћена Скала абнормалних невољних покрета (Abnormal involuntary movement scale – AIMS), за процену нежељених екстрапирамидних симптома примена Симпсон-Ангусове скале (Simpson-Angus Scale – SAS) и за потврду симптома акатизије Барнсова скала (Barnes Akathisia Scale – BARNS). Скале PANSS, MoCA, AIMS, SAS и BARNS су коришћене деценијама уназад на нашој популацији, а за EQ-5D-5L је добијено одобрење аутора за коришћење у овом истраживању.

За све испитанике ће се обавити физикални преглед, мерење виталних параметара (пулс, артеријска тензија, број респирација у минути, телесна температура), мерење телесне тежине, висине и обим струка и кукова (биће израчунат и индекс телесне масе – Body Mass Index (BMI) и однос обима струка и кука), вршиће се мерење минералне коштане густине (t scor и z scor на лумбалном делу кичменог стуба и куку). За пацијенте са схизофренијом вршиће се одређивање телесног састава методом двострукоенергетске X зрачне апсорпциометрије и израчунавање индекса скелетне мишићне масе (skeletal muscle mass index - SMI) и процента масног ткива. SMI се израчунава из количника апендикуларне скелетне масе (apendicular sceletal musle mass - ASMM) изражене у килограмима (kg) и квадрата телесне висине (m^2). Смањена мишићна маса износи $<7.23 \text{ kg/m}^2$ за мушкарце, а 5.67 kg/m^2 за жене.

За све испитанике ће се вршити одређивање маркера коштаног метаболизма и биохемијских анализа (лабораторијску анализу која ће обухватати одређивање: PTH у посебној епрувети, у 7 часова ујутру и у другој епрувети; 25 (OHD) витамин, калцијум, пролактин, остеокалцин, β -cross laps, C-реактивног протеина (CRP), кортизол, естроген, тестостерон, глукоза, инсулин, холестерол, триглицериди, HDL, LDL, FT4, TSH и анти-TPO, све у 7 часова ујутру), као и концентрација цитокина у серуму (TNF- α , IL-10, IL-17, IL-33, TGF- β).

Након узимања узорка крви испитаника, из 10 ml пуне крви вршиће се издвајање серума за одређивање концентрације цитокина у серуму. Издвојени серум испитаника који учествују у истраживању ће се замрзнути на -20°C до извођења анализе. Концентрација цитокина (TNF- α , IL-10, IL-17, IL-33, TGF- β) ће се мерити ELISA методом према утврђеном протоколу произвођача (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA).

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

У студији ће бити праћене следеће зависне варијабле: минерална коштана густина, телесни састав и маркери коштаног метаболизма (25 (OHD) витамин, калцијум, остеокалцин, β -cross laps) (примарне зависне варијабле), вредности метаболичких параметара (липидограм, гликемија, артеријски притисак, обим кук/струк), маркера инфламације (Ц реактивни протеин- CRP) и хормоналног статуса (парат хормон- PTH, пролактин, инсулин, тест инсулинске резистенције-HOMA IR, кортизол, естроген, тестостерон, слободни тиреоидини хормон- FT4, тиреостимулишући хормон- TSH, анти TPO), концентрација цитокина у серуму (TNF- α , IL-10, IL-17, IL-33, TGF- β), вредности скорова на PANSS, MoCA, EQ-5D-5L, SAS, AIMS и BARS скали (секундарне зависне варијабле). Независне варијабле: примена одређеног антипсихотика (примарна независна варијабла) и доза антипсихотика (секундарна независна варијабла). Придружене варијабле: животна доб, пол, место становања, породично окружење, степен образовања, радни статус, дужина трајања болести, животна доб при постављању дијагнозе, дужина коришћења лекова, време проведено у физичким активностима током дана. Одређивање концентрације цитокина у серуму.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка је одређена употребом компјутерског програма G*power 3.1.2, при чему су дефинисани почетни параметри за снагу студије 80%, и вероватноћу грешке првог типа (α) од 0,05 за двосмерно тестирање хипотезе. Средња вредност густине костију, на основу доступних литературних података, износила је $1,05 \text{ g/cm}^2$ са стандардном девијацијом (SD) од $\pm 0,07 \text{ g/cm}^2$. На основу наведених параметара применом Т-теста израчуната је величина узорка од 20 пацијената по групи, односно 60 укупно, а заједно са контролном групом 80 пацијената који ће бити укључени у истраживање.

2.7.6. Статистичка анализа

Статистичка обрада података вршиће се употребом SPSS програма, верзија 18. За анализу социодемографских података, животних навика, односно фактора ризика, придружених болести и пратеће терапије, као и анализа њихових нежељених дејстава користиће се дескриптивна статистика. Статистичка значајност разлике у континуалним варијаблама између група биће испитивана студентовим Т-тестом за варијабле са нормалном расподелом тј. Ман-Витнијевим тестом за континуалне варијабле које немају нормалну расподелу. Значајност разлике категоријских варијабли међу групама биће одређивана Хи-квадрат тестом. Одређивање домена квалитета живота међу групама биће извршено употребом једнофакторске анализе варијанси (one way-ANOVA) за податке са нормалном расподелом. Непараметарски подаци и параметарски подаци који не прате нормалну расподелу биће обрађени помоћу Kruscal Wallis-овог теста. Повезаност варијабли ће се испитивати методом корелације, а применом анализе варијанси ће бити испитиван утицај тежине болести и врсте терапије на квалитет живота код испитаника. Резултати анализа биће сматрани значајним уколико је р-вредност мања од 0,05, односно уколико је ниво вероватноће нулте хипотезе мањи од 5%. Добијени резултати биће приказани графички и табеларно.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће пацијенти са лошијим животним стилем, пролонгираним трајањем болести и дужом применом антипсихотика имати значајније измене у профилу коштаног метаболизма. Разматраће се и постојање коморбидитета -метаболичког синдрома и биохемијских параметара системског запаљења, као посредних механизма деловања антипсихотика на коштани метаболизам. Очекује се да резултати истраживања укажу на утицај антипсихотика на минералну коштану густину и телесни састав код пацијената оболелих од схизофреније, са најмањим ризиком при примени арипипразола.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Због специфичне природе менталних поремећаја, а у смислу губитка воље, иницијативе, последично измена у хигијенско-дијететском режиму, пушачким навикама и смањеној физичкој активности, очекује се да ниво минералне коштане густине, буде значајно мањи код пацијената са схизофренијом, а да маркери коштане разградње буду повећани. До сада нису спроведене студије поређења утицаја различитих антипсихотика на коштани метаболизам пацијената са схизофренијом, нити је изучавана сложена констелација различитих придружених фактора. Метаболички синдром и системска инфламација, а као последица стила живота ових пацијената и примене појединих антипсихотика, могу утицати на коштани метаболизам. Очекује се да ће пацијенти са схизофренијом у групи лечених арипипразолом имати значајно већу минералну коштану густину и боље

карактеристике телесног састава него пацијенти лечени другим антипсихотицима. Ова студија је конципирана као покушај да се разјасне могући механизми ефеката примене различитих антипсихотика на коштани метаболизам пацијената са шизофренијом у циљу промена у приступу лечења и превенирању соматског коморбидитета и побољшања квалитета живота ових пацијената.

3. Предлог ментора

За ментора Комисија предлаже проф. др Александру Томић Лучић, ванредног професора за ужу научну област Интерна медицина Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Наведени ментор поседује неопходне стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом и методом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Проф. др Александра Томић Лучић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом.

1. Milovanovic O, Milovanovic JR, Djukic A, Matovic M, **Lucic AT**, Glumbic N, Radovanovic A, Jankovic SM. Population pharmacokinetics of 25-hydroxyvitamin D in healthy young adults. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53(1):1-8.
2. Milovanovic OZ, Milovanovic JR, Djukic A, Matovic M, **Lucic AT**, Glumbic N, Radovanovic AM, Jankovic SM. Variation in vitamin D plasma levels according to study load of biomedical students. *Acta Pol Pharm.* 2015;72(1):213-5.
3. Veselinovic M, Vasiljevic D, Vucic V, Arsic A, Petrovic S, **Tomic-Lucic A**, Savic M, Zivanovic S, Stojic V, Jakovljevic V. Clinical Benefits of n-3 PUFA and α -Linolenic Acid in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nutrients.* 2017;9(4). pii: E325.
4. Vasiljevic D, Veselinovic M, Jovanovic M, Jeremic N, Arsic A, Vucic V, **Lucic-Tomic A**, Zivanovic S, Djuric D, Jakovljevic V. Evaluation of the effects of different supplementation on oxidative status in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(8):1909-1915.
5. **Lučić AT**, Veselinović M, Pantović S, Petrović D, Zivanović S, Milovanović J. Granulomatosis with polyangitis (Wegener's) and central nervous system involvement: case report. *Srp Arh Celok Lek.* 2015;143(1-2):83-6.
6. Veselinovic M, Barudzic N, Vuletic M, Zivkovic V, **Tomic-Lucic A**, Djuric D, Jakovljevic V. Oxidative stress in rheumatoid arthritis patients: relationship to diseases activity. *Mol Cell Biochem.* 2014;391(1-2):225-32.

7. **Tomic-Lucic A**, Petrovic R, Radak-Perovic M, Milovanovic D, Milovanovic J, Zivanovic S, Pantovic S, Veselinovic M. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course, and prognosis. *Clin Rheumatol*. 2013 Jul;32(7):1053-8.
8. Zdravkovic V, Pantovic S, Rosic G, **Tomic-Lucic A**, Zdravkovic N, Colic M, Obradovic Z, Rosic M. Histamine blood concentration in ischemic heart disease patients. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:315709.
9. **Tomić-Lucić A**, Jovanović S, Petronijević M, Veselinović M. Colonic perforation as an unusual manifestation of Behcet's disease. *Vojnosanit Pregl*. 2011 Nov;68(11):992-5.
10. **Tomić-Lucić AP**, Pantović SB, Rosić GL, Obradović ZM, Rosić MA. Histamine index and clinical expression of rheumatoid arthritis activity. *Vojnosanit Pregl*. 2010 Apr;67(4):286-90.

Учешће ментора, проф. др Александре Томић Лучић, на пројектима:

1. Руковођење јуниор пројектом: „Повезаност серумске концентрације 25-хидрокси витамина D и густине костију код жена старијих од 35 година“, ЈП 04/17.
2. Сарадник на јуниор пројекту: "Евалуација ефеката различитих режима исхране на морфо-функционалне карактеристике, маркере оксидативног сртеса и инфламаторни одговор код пацијената са Реуматоидним артритисом" ЈП 01/14.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: неуронауке.

5. Научна област чланова комисије

1. Доц. др **Мирјана Веселиновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник;
2. Доц. др **Милица Боровчанин**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, члан;
3. Доц. др **Бојана Стаменковић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада, др Александра Корићанац испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања прецизно дефинисан и методологија јасна. Предложена тема је од великог научног и практичног значаја и даће значајан допринос у бољем сагледавању утицаја антипсихотика на промене коштаног метаболизма и телесног састава болесника са шизофренијом, као и у превенцији истих.

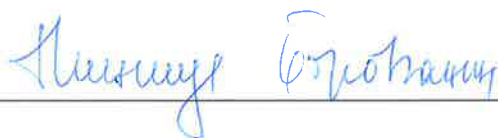
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације др Александре Корићанац под називом „Процена утицаја антипсихотика на коштани метаболизам и карактеристике телесног састава болесника са шизофренијом“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Доц. др Мирјана Веселиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, председник



Доц. др Милица Боровчанин, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, члан



Доц. др Бојана Стаменковић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан



У Крагујевцу, фебруар 2019.

