

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО- НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-720/36, од 13.07.2016. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата *mg ph* Милене Јуришевић, под називом:

„ Утицај новосинтетисаног лиганда (*O,O'*-diethyl-(*S,S*)-etilendiamid-*N,N'*-di-2-amino-(3-cikloheksil) propanoat dihidrohlorida) на раст и метастазирање мишјег карцинома дојке и меланома “

Чланови комисије су:

1. **доц. др Иван Јовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник
2. **доц. др Гордана Радић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија, члан
3. **проф. др Тибор Сабо**, редовни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Општа и неорганска хемија, члан
4. **проф. др Весела Радоњић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан
5. **доц. др Марина Костић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Кандидат *mg ph* Милена Јуришевић рођена је 26.02.1988. године у Крагујевцу, где је завршила основну школу и Прву крагујевачку гимназију. Интегрисане академске студије фармације на Медицинском факултету у Крагујевцу уписала је школске 2006/2007. године, а завршила их на истом факултету 15.09.2011. године, са просечном оценом 9,38 (девет и 38/100), чиме је стекла стручно звање магистар фармације. По завршетку основних студија обавила је приправнички стаж и положила стручни испит за магистра фармације.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Молекулска медицина - подручје Клиничка и експериментална фармакологија, уписала је школске 2011/2012. године. Усмени докторски испит је положила у јулу 2014. године. Од 2012. године запослена је на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, где до данас обавља послове сарадника у настави у звању асистента за ужу научну област Клиничка фармација. Говори енглески језик и познаје рад на рачунару.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „ Утицај новосинтетисаног лиганда (*O,O'*-diethyl-(*S,S*)-etilendiamid-*N,N'*-di-2-amino-(3-cikloheksil) propanoat dihidrohlorida) на раст и метастазирање мишјег карцинома дојке и меланома “

Предмет: Испитивање тумороцидног ефекта новосинтетисаног лиганда *in vitro* на линијама малигнух ћелија (мишји карцином дојке и меланом) и утицаја лиганда на раст, развој и метастазирање у експерименталном моделу мишјег карцинома дојке и моделу експерименталних метастаза меланома.

Хипотеза: Новосинтетисани лиганд показује значајни цитотоксички ефекат на малигне ћелије (4Т1 и В16-*F10*) *in vitro* и инхибира раст и метастазирање мишјег карцинома дојке и меланома.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини у часопису категорије М52 који излази на једном од водећих светских језика у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Jurisevic M, Radosavljevic G, Arsenijevic A, Milovanovic M, Gajovic N, Djordjevic D, Milovanovic J, Stojanovic B, Ilic A, Sabo T, Kanjevac T. Platinum complexes with edda (ethylenediamine-*N,N'*-diacetate) ligands as potential anticancer agents. *Serb J Exp Clin Res.* DOI: 10.1515/SJECR-2016-0042 **M52**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Примена цисплатине је једна од ефикасних терапијских мера код пацијената оболелих од одређених карцинома. Посебно место у данашњим истраживањима заузимају комплекси метала са диаминским лигандима. Успешно је синтетисан велики број лиганада edda (етилендиамин-*N,N'*-диацетат) типа као и одговарајући комплекси метала са овим лигандима. Приликом анализе биолошке активности синтетисаних комплекса *O,O'*-диалкил-(*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-2-амино-(3-циклохексил)пропаноат платина(II)/(IV) и њихових одговарајућих лиганада *in vitro* уочено је да један од лиганада, *O,O'*-диетил-(*S,S*)-

етилендиамин-*N,N'*-ди-2-амино-(3-циклохексил)пропаноат дихидрохлорид, показује антитуморску активност приближно једнаку или чак бољу од цисплатине.

Испитивањем токсичног ефекта *O,O'*-диалкил-(*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-2-амино-(3-циклохексил)пропаноат лиганда ($R = H$, метил, етил, *n*-пропил, *n*-бутил) *in vitro* на ћелијским линијама леукемија примећено је да етилестар испољава највећи токсични ефекат. Туморицидна активност овог лиганда није испитивана у солидним карциномима.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Значај студије се огледа у томе што би резултати овог истраживања по први пут указали на потенцијални тумороцидни ефекат лиганда типа edda (етилендиамин-*N,N'*-диацетат) *in vitro*, као и његов утицај на раст и метастазирање мишјег карцинома дојке (4T1) и меланома (B16-F10) *in vivo*. Добијени резултати могли би да укажу на могућност коришћења овог новосинтетисаног лиганда у експерименталној терапији карцинома.

Циљ студије

Основни циљ овог истраживања је да се испита цитотоксично дејство новосинтетисаног лиганда (*O,O'*-диетил-(*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-2-амино-(3-циклохексил)пропаноат дихидрохлорида) *in vitro*, као и његов утицај на раст и метастазирање карцинома дојке (4T1) и меланома (B16-F10) миша.

У складу са основним циљем постављени су следећи експериментални задаци:

1. испитати тумороцидни ефекат новосинтетисаног лиганда *in vitro* на обе линије малигних ћелија
2. утврдити утицај новосинтетисаног лиганда на раст карцинома одређивањем времена појављивања и величине примарног тумора (4T1)
3. утврдити ефекте новосинтетисаног лиганда на метастазирање тумора (4T1 и B16-F10) и то одређивањем времена појављивања и броја метастатских колонија
4. испитати потенцијалне токсичне ефекте (нефротоксичност и хепатотоксичност) испитиваног лиганда
5. испитати да ли и у којој мери новосинтетисани лиганд утиче на модулацију антитуморског имунског одговора анализом фенотипских и функционалних карактеристика различитих популација моноклеарних ћелија изолованих из лимфног чвора, слезине и метастатског ткива плућа

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Открићем цисплатине започето је доба примене антитуморских лекова на бази метала. Поред добре антитуморске активности примена оваквих агенаса праћена је озбиљним нежељеним дејствима и све већом стопом резистенције. Посебно место у данашњим истраживањима заузимају комплекси метала са диаминским лигандима. Деценију и по уназад успешно је синтетисан велики број лиганада edda (етилендиамин-*N,N'*-диацетат) типа, као и њихови одговарајући комплекси метала. Лиганди edda типа су етилендиамин или пропилендиамин дикарбоксилне киселине и њихови естри.

Приликом анализе биолошке активности синтетисаних *O,O'*-диалкил-(*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-2-амино-(3-циклохексил)пропаноат платина(II)/(IV) комплекса и њихових одговарајућих лиганада *in vitro* уочено је да један од лиганада показује антитуморску активност приближно једнаку или чак бољу од цисплатине. Испитиван је цитотоксички ефекат *O,O'*-диалкил-(*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-2-амино-(3-циклохексил)пропаноат дихидрохлорида *in vitro*, као и одговарајућих комплекса платине(IV), при чему је забележена значајна цитотоксична активност *O,O'*-диетил-(*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-2-амино-(3-циклохексил)пропаноат дихидрохлорида и његовог одговарајућег комплекса платине(IV) на ћелијским линијама глиома људи (U251) и пацова (C6), ћелијама фибросаркома (L929) и меланома миша (B16). Антитуморска активност поменутог лиганда (IC₅₀ 11,6-15,6 μM) била је приближно једнака или чак појачана у односу на цисплатину (IC₅₀ 11,5-67,0 μM). Испитивањем могућег механизма ћелијске смрти, показано је да одговарајући комплекс платина(IV) и његовог лиганда не одговара у потпуности ниједном типу ћелијске смрти, али да је најсличнији некрози. Показано је да лиганд ди-*n*-пропил-(*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-2-амино-(3-циклохексил)пропаноат дихидрохлорид у комплексу са платином(IV) има појачано цитотоксичко дејство на туморске ћелије док не утиче значајно на вијабилност моноклеарних ћелија. Инкубација моноклеарних ћелија са концентрованим комплексом мења им функционални фенотип. Резултати овог истраживања сугеришу на то да комплекс платина(IV) и његов лиганд смањују синтезу INF-γ и IL-17 у лимфоцитима. Испитиван је и токсични ефекат *O,O'*-диалкил-(*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-2-амино-(3-циклохексил)пропаноат лиганда *in vitro* на различитим ћелијским линијама леукемија. Највећи токсични ефекат показао је етилестар (IC₅₀ 10,7 –45,4 μM) који је приближно једнак или чак већи у односу на цисплатину (IC₅₀ 17,1 –37,1 μM). Туморицидна активност овог лиганда није испитивана у солидним карциномима. Због свега наведеног циљ овог истраживања је да се испита цитотоксичност лиганда *O,O'*-диетил-(*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-2-амино-(3-циклохексил)пропаноат дихидрохлорида *in vitro*, као и његов утицај на раст и метастазирање карцинома дојке и меланома миша *in vivo*.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Експериментална студија на животињама, *in vivo*.

Новосинтетисани лиганд

У овој студији користиће се лиганд *O,O'*-диетил-(*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-2-амино-(3-циклохексил)пропаноат дихидрохлорид који је добијен са Хемијског факултета Универзитета у Београду, као и цисплатина која је добијена са Института за Хемију, Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу.

Линије малигнух ћелија

- Варијетет ћелијске линије мишићег меланома B16F-10 (American Type Culture Collection CRL-6475, ATCC, USA), сингене за C57BL/6 мишеве
- Ћелијска линија мишићег карцинома дојке 4T1 (American Type Culture Collection CRL-2539, ATCC, USA), сингена за BALB/C мишеве

За култивацију наведених линија малигнух ћелија миша користиће се *Dulbecco's modified Eagle's medium* (DMEM) у који је додат *Fetal Bovine Serum*, *L-glutamine*, *penicillin/streptomycin* и неесенцијалне аминокиселине. Малигне ћелије ће се узгајати у инкубатору на 37 °C са 5% CO₂.

Цитотоксички ефекат новосинтетисаног лиганда *in vitro*

МТТ тест за испитивање цитотоксичног деловања

Вијабилност малигнух ћелија третираних новосинтетисаним лигандом ће се испитати МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолијум бромид) тестом. У метаболички активним ћелијама, МТТ се редукује до љубичастих кристала формазана. Малигне ћелије ће се излагати новосинтетисаном лиганду 24, 48 и 72 сата у различитим концентрацијама. По истеку 24, 48 и 72 часа, након третирања малигнух ћелија супстанцом, додаће се МТТ раствор. Плоче ће се инкубирати 4 часа. Оптичку густину (OD) одредићемо на таласној дужини од 595 nm, на Microplate multimode detector Zenyth 3100.

Вијабилност ћелија ћемо рачунати помоћу формуле:

$$\% \text{ вијабилних ћелија} = (E-B)/(K-B) \times 100$$

Е-ћелије третиране испитиваном супстанцом (апсорбанца); Б- контрола (апсорбанца); К- нетретиране ћелије (апсорбанца).

Кванитативно испитивање апоптоске смрти

Анализа проточном цитометријом третираних ћелија обојених Annexin-ом V и пропидијум јодидом (PI): Annexin V-FITC је флуоресцентна проба која се везује за фосфатидил серин, изложен на ћелијској мембрани. Пропидијум јодид (PI) се везује за ДНК присутну у ћелији само уколико је интегритет ћелијске мембране нарушен. Анализом ће се дефинисати: Annexin V (-) и PI (-) као живе ћелије, Annexin V (+) и PI (-) као ћелије у раним фазама апоптозе, а Annexin V (+); PI (+) као ћелије у касним фазама апоптозе.

Експерименталне животиње

Планирано истраживање спровешће се на мишевима сојева BALB/C и C57BL/6, женског и мушког пола, старости од 8 до 12 недеља које ће бити одгајане у виваријуму Центра за молекулску медицину и испитивање матичних ћелија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Чување животиња ће бити према прописаним узгојним условима (храна и вода за пиће *ad libitum*, 12 часовни дневни ритам светла) све до завршетка експеримента. Целокупан рад са животињама у овој студији ће се обављати уз одобрење Етичке Комисије Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Варијабиле које се мере у студији

Независне варијабле: нивои ензима јетре (AST и ALT), нивои креатинина

Зависне варијабле: величина примарног карцинома дојке, маса примарног карцинома дојке, број метастатских колонија (4T1 и B16-F10)

Збуњујуће варијабле: /

Експериментални модел карцинома дојке

Карцином дојке индуковаће се апликацијом линије малигнућ ћелија 4T1, сингене за BALB/C мишеве. Малигне ћелије убризгаваће се субкутано, директно у млечну жлезду број 4 у дози од 5×10^4 ћелија у 50 μ l DMEM-а. Новосинтетисани лиганд ће се примењивати интраперитонеално у дози од 10 mg/kg, ресуспендованован у 500 μ l физиолошког раствора, 5 дана третмана супстанцом. Након паузе од два дана биће поновљен циклус од пет доза. Као контролна супстанца користиће се цисплатина. Раст палпабилног примарног тумора пратиће се свакодневно уз истовремено морфометријско одређивање његове величине. Запремина карцинома израчунаваће се према формули:

$$V(\text{mm})^3 = \frac{L (\text{највећи пречник}) \times W^2 (\text{најмањи пречник})}{2}$$

Тридесетишестог дана након убризгавања малигнућ ћелија, жртвоваће се мишеви (или раније ако су присутни знаци патње, смањена покретљивост или измењено понашање), а

исечци плућа и јетре биће обојени хематоксилином и еозином. Под светлосним микроскопом семиквантитативно одређиваће се просечан број метастаза по мишу.

Модел експерименталних метастаза меланома

За индукцију експерименталних метастаза интравенски убризгаћемо малигне ћелије (B16-F10) у латералну репну вену C57BL/6 мишева, у дози од 5×10^4 ћелија у 200 μ l DMEM-а. Новосинтетисани лиганд ће се примењивати интраперитонеално у дози од 10 mg/kg, ресуспендован у 500 μ l физиолошког раствора, у режиму 5 дана третмана супстанцом. Након паузе од два дана биће поновљен циклус од пет доза. Као контролна супстанца користиће се дакарбазин. Четрнаестог дана после убризгавања малигних ћелија, жртвоваће се мишеви (или раније ако су присутни знаци патње, смањена покретљивост или измењено понашање), а исечци плућа и јетре биће обојени хематоксилином и еозином. Под светлосним микроскопом семиквантитативно одређиваће се просечан број метастаза по мишу.

Испитивање потенцијалних токсичних ефеката новосинтетисаног лиганда

У серуму ће се утврдити нивои ензима јетре (AST и ALT) стандардном ELISA техником, који могу указати на евентуалну хепатотоксичност, као и креатинина који може указати на нефротоксичност. Уз то, урадиће се и хистолошка анализа јетре и бубрега.

Фенотипизација изолованих мононуклеарних ћелија помоћу проточне цитометрије

Мишеви ће се жртвовати пре и након апликације туморских ћелија. Након жртвовања мишева изоловаће се слезина, тумор-дренирајући лимфни чвор и плућа. Проточном цитометријом, коришћењем моноклонских антимишјих антитела, одређиваће се процентуална заступљеност различитих субпопулација мононуклеарних ћелија (субпопулације Т лимфоцита, НК ћелија, макрофага и дендритских ћелија) у изолованим органима. Истовремено анализираће се и функционални фенотип ових ћелија.

Снага студије и величина узорка

Величина узорка је израчуната на основу података о вредностима броја метастаза на површини плућа, публикованих у студији Wang Y et al. Студијски узорак је израчунат узимајући алфа као 0,05 и снагу студије од 0,8 за Student's t тест (два независна узорка), поредећи групе међу собом (у оба смера), према статистичком програму G*Power3.1. На основу претпоставке која захтева највећи узорак, односно очекиване најмање разлике у испитиваним параметрима између експерименталних и контролних група, утврђен је број експерименталних животиња према групама и он износи 19 за сваку од група, али

користићемо по 20 мишева у свакој групи. Овакав студијски узорак претпоставља утврђивање статистички значајне разлике (Student's t тест за два независна узорка или Mann-Whitney тестом) између две групе, са снагом студије $\geq 80\%$. За статистичку обраду добијених резултата ће се користити комерцијални програмски пакет SPSS верзија 20.

Статистичка обрада података

Подаци ће бити анализирани коришћењем статистичког програма SPSS верзија 20. Пре статистичке обраде података, прво ће се испитати правилност расподеле добијених вредности (величина узорка одређује који ћемо тест користити за ту проверу). Уколико вредности буду имале правилну расподелу користиће се параметарски Student's t тест, док ће се неправилна расподела поредити коришћењем непараметарског Mann-Whitney теста. Резултати експеримента ће се изражавати као вредност \pm стандардна грешка (SE). Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износи $p < 0,05$, док је статистички веома значајна разлика када је $p < 0,01$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Ово истраживање нам може дати нове податке о утицају лиганда типа edda (етилендиамин-*N,N'*-диацетат) на раст и метастазирање мишјег карцинома дојке и меланома *in vivo*. Добијени резултати могли би да укажу на могућност коришћења овог новосинтетисаног лиганда у експерименталној терапији карцинома.

2.9. Оквирни садржај дисертације

У овој докторској дисертацији *in vitro* и *in vivo* методама биће испитан цитотоксични ефекат новосинтетисаног лиганда на ћелијским линијама мишјег меланома и карцинома дојке. *In vitro* методама испитаће се цитотоксичност лиганда у лабораторијским условима (МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолијум бромид) тест и проточна цитометрија), а *in vivo* испитивање ће бити спроведено на анималним моделима карцинома дојке и меланома. Утицај новосинтетисаног лиганда на раст и прогресију мишјег карцинома дојке/меланома биће испитан мерењем величине примарног карцинома (мишји карцином дојке) и верфикацијом броја метастатских колонија. Проточном цитометријом испитаће се да ли, и у којој мери, новосинтетисани лиганд утиче на модулацију антитуморског имунског одговора. Може се очекивати да новосинтетисани лиганд покаже бољу цитотоксичну активност на ћелијским линијама мишјег карцинома дојке и меланома, у поређењу са стандардним фармаколошким агенсом, и даље буде испитиван као потенцијални терапеутик.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже доц. др Гордана Радосављевић, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија. Предложени наставник 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

Радови у вези са темом докторске дисертације:

1. **Radosavljevic G**, Jovanovic I, Majstorovic I, Mitrovic M, Lisnic VJ, Arsenijevic N, Jonjic S, Lukic ML. Deletion of galectin-3 in the host attenuates metastasis of murine melanoma by modulating tumor adhesion and NK cell activity. *Clin Exp Metastasis*. 2011; 28(5):451-62.
2. Jovanovic I, **Radosavljevic G**, Mitrovic M, Lisnic Juranic V, McKenzie ANJ, Arsenijevic N, Jonjic S. and Lukic ML. ST2 Deletion Enhances Innate and Acquired Immunity to Murine Mammary Carcinoma. *Eur J Immunol* 2011; 41(7):1902-1912.
3. Jovanovic I, Pejnovic N, **Radosavljevic G**, Pantic J, Milovanovic M, Arsenijevic N, Lukic M. Interleukin-33/ST2 Axis Promotes Breast Cancer Growth and Metastases by Facilitating Intratumoural Accumulation of Immunosuppressive and Innate Lymphoid Cells, *Int J Cancer* (2014), 134(7):1669-16682.
4. Jovanovic I, Pejnovic N, **Radosavljevic G**, Arsenijevic N, Lukic ML. IL-33/ST2 Axis in Innate and Acquired Immunity to Tumors. *OncoImmunology* 2012; 1(2):229-231
5. Pantic JM, **Radosavljevic GD**, Jovanovic IP, Arsenijevic NN, Conlon JM, Lukic ML. In vivo administration of the frog skin peptide frenatin 2.1S induces immunostimulatory phenotypes of mouse mononuclear cells. *Peptides*. 2015; 71:269-75.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Молекулска медицина: Клиничка и експериментална фармакологија

5. Научна област чланова комисије

1. доц. др **Иван Јовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник
2. доц. др **Гордана Радић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија, члан
3. проф. др **Тибор Сабо**, редовни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Општа и неорганска хемија, члан
4. проф. др **Весела Радоњић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан
5. доц. др **Марина Костић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове mr ph Милене Јуришевић, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да испита цитотоксичност лиганда *O,O'*-диетил-(*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-2-амино-(3-циклохексил)пропаноат дихидрохлорида *in vitro*, као и његов утицај на раст и метастазирање карцинома дојке и меланома миша *in vivo*.
3. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата mr ph Милене Јуришевић са измењеним називом „ **Утицај новосинтетисаног лиганда (*O,O'*-диетил-(*S,S*)-етилендиамин-*N,N'*-ди-2-амино-(3-циклохексил)пропаноат дихидрохлорида) на раст и метастазирање мишјег карцинома дојке и меланома “ и одобри њену израду.**

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. **Доц. др Иван Јовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Онкологија, председник
-

2. **Доц. др Гордана Радић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармацеутска хемија, члан
-

3. **Проф. др Тибор Сабо**, редовни професор Хемијског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Општа и неорганичка хемија, члан
-

4. **Проф. др Весела Радоњић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан
-

5. **Доц. др Марина Костић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
-

У Крагујевцу, 29.07.2016.