

ОБРАЗАЦ 6

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

19.09.2025	
Оригина	Бројност
05	8109

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

И

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ

УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 26.8.2025. године (број одлуке: IV-03-477/31) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Постпартално испитивање утицаја COVID-19 на постелично ткиво пацијенткиња инфицираних током трудноће“, кандидата Марије Бићанин Илић, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за коју је именован ментор Александра Димитријевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област гинекологија и акушерство.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
„Постпартално испитивање утицаја COVID-19 на постелично ткиво пацијенткиња инфицираних током трудноће“
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графика, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација „Постпартално испитивање утицаја COVID-19 на постелично ткиво пацијенткиња инфицираних током трудноће“ кандидата Марије Бићанин Илић представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем повезаности плацентних патолошких лезија, системских биомаркера оксидативног стреса мајке и новорођенчета и неонаталног исхода након трудноћа компликованих COVID-19. Докторска дисертација садржи 96 страница, 7 слика, 1 шему, 19 табела, 29 графика и 220 библиографска податка.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Докторска дисертација се бавила испитивањем системских биомаркера оксидативног стреса мајке непосредно пред порођај и новорођенчета одмах након рођења као и њихове повезаности са патолошким променама плацентног ткива дијагностикованим према Амстердамском консензусу радне групе за патологију постељице, уз испитивање могућности трансплацентне трансмисије са освртом на неонатални исход у групи од 28 пацијенткиња инфицираних SARS-

COV-2 вирусом током трудноће и 22 пацијенткиње у контролној групи.

1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

Хипотезе овог истраживања биле су :

1. Постоји статистички значајна разлика у учесталости патохистолошких промена постеличног ткива код пацијенткиња код којих је потврђена SARS-COV-2 инфекција током трудноће у односу на контролну групу
2. Могућа је вертикална трансмисија SARS-COV-2 са мајке на плод
3. Постоји статистички значајан повишен ниво биомаркера оксидативног стреса у крви мајке и пупчаника код пацијенткиња инфицираних SARS-COV-2 током трудноће у односу на контролну групу
4. Постоји статистички значајна разлика у неонаталном исходу новорођенчади мајки оболелих од COVID-19 у односу на контролну групу.

Претпостављене хипотезе потврђене су добијеним резултатима испитивања који показују да се код пацијенткиња инфицираних SARS-COV-2 вирусом током трудноће чешће детектоване хистопатолошке промене унутар постеличног ткива типа феталне васкуларне малперфузије (FVM) у односу на контролну групу. Имунохистохемијска анализа показала је изражену иминореактивност на ACE2 антиген и Spike протеин антиген унутар трофобласта као и присуство IgM класе SARS-COV-2 антитела у крви новорођенчета непосредно након рођења чиме је потврђено је да је могућа вертикална трансмисија са мајке на плод.

Анализом системских биомаркера оксидативног стреса код мајке непосредно пред порођај и новорођенчета одмах након порођаја утврђено је да постоји значајна разлика у односу на контролну групу, посебно TBARSa који је био значајно повишен у групи инфицираних трудница и њихове новорођенчади.

У погледу неонаталног исхода доказано је да новорођенчад мајки инфицираних SARS-COV-2 вирусом током трудноће бележе значајно дужи боравак на одељењу неонаталне интензивне неге у односу на контролну групу.

1.5.Анализа примењених метода истраживања:

Методолошки приступ у овом истраживању је одговарајући и у потпуности усаглашен са циљевима и истраживачким хипотезама. Истраживање је спроведено као опсервационо проспективно клиничко испитивање. Испитивање је спроведено на Акушерском одељењу Гинеколошко-акушерске клинике, Служби за патолошку анатомију као и Вирусолошкој лабораторији Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу и у Центру за Физиологију Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Студија је одобрена од стране Етичког одбора Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу (број одлуке 01/21-18 од 28.01.2021.). Истраживање је финансирано средствима Јуниор пројекта Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу (ЈП 13/21). Истраживање је трајало 24 месеца и сва испитивања спроведена су током хоспитализације и амбулантних прегледа испитаница. Све пацијенткиње које су учествовале у испитивању упознате су са поступком истраживања и чињеницом да ће се њихови лични подаци и резултати анализе биолошких материјала користити искључиво у научно-истраживачке сврхе. Пацијенткиње су дале сагласност за учешће у студији потписивањем информисаног пристанка. Протокол истраживања се придржавао свих важећих принципа Хелсиншке декларације Светске медицинске асоцијације као и Добре клиничке праксе Међународне конференције за хармонизацију.

1.6.Анализа испуњености циља истраживања:

Главни циљеви овог истраживања били су: Утврђивање утицаја SARS-COV-2 инфекције током трудноће на настанак патолошких промена унутар постеличног ткива и системског

оксидативног стреса код инфицираних мајки и њихове новорођенчади уз испитивање могућности директне трансмисије SARS-COV-2 вируса са мајке на плод трансплацентарно са освртом на неонатални исход. На основу главног циља дефинисани су специфични задаци овог истраживања:

1. Испитати значајност разлике хистопатолошких промена постеличног ткива између различитих група пацијенткиња код којих је у трудноћи потврђена инфекција SARS-COV-2 формираних у односу на триместар у коме се десила инфекција и у односу на тежину клиничке слике.
2. Испитати испољеност патохистолошких промена постеличног ткива у односу на ниво оксидативног стреса код пацијенткиња инфицираних SARS-COV-2 током трудноће.
3. Испитати степен корелације експресије Spike протеина у ћелијама трофобласта са нивоом оксидативног стреса код пацијенткиња инфицираних SARS-COV-2 током трудноће.
4. Испитати степен корелације експресије Spike протеина у ћелијама трофобласта са перинаталним исходом новорођенчета.
5. Утврдити значајност разлике нивоа биомаркера оксидационог стреса код различитих група пацијенткиња код којих је у трудноћи потврђена инфекција SARS-COV-2 формираних у односу на триместар у коме се десила инфекција и у односу на тежину клиничке слике
6. Утврдити значајност разлике капацитета антиоксидационе заштите код различитих група пацијенткиња код којих је у трудноћи потврђена инфекција SARS-COV-2 формираних у односу на триместар у коме се десила инфекција и у односу на тежину клиничке слике
7. Испитати степен корелације вредности маркера оксидационог стреса и система антиоксидационе одбране са патохистолошким променама постеличног ткива код пацијенткиња код којих је у трудноћи потврђена инфекција SARS-COV-2
8. Испитати степен корелације хистопатолошких промена постеличног ткива и присуство IgM At у крви новорођенчета у првом дану живота

Главни циљ овог испитивања и специфични појединачни задаци су испуњени.

1.7.Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Резултати овог истраживања у сагласности су са доступним литературним подацима о истраживањима која су имала сличне циљеве и методолошки приступ.

1.Типови и учесталост патохистолошких промена унутар постеличног ткива код пацијенткиња које су имале потврђену SARS-COV-2 инфекцију током трудноће разликују се значајно у односу на контролну групу. FVM су значајно статистички учесталији тип плацентне лезије унутар групе пацијенткиња инфицираних SARS-COV-2 током трудноће. У односу на специфичне ентитете патолошких плацентних лезија постоји статистички значајно учесталија испољеност васкуларних ектазија, облитерације крвних судова и аваскуларних ресица код пацијенткиња инфицираних SARS-COV-2 током трудноће.

2. На основу разлике у концентрацији SARS-COV-2 IgM антитела у крви новорођенчади у првом дану, као и израженог експримирања имунореактивности на ACE2 и Spike протеин у постеличном ткиву у групи трудница инфицираних SARS-COV-2, закључујемо да је директна трасмисија са мајке на плод могућа. За дефинитивну потврду директне трансмисије неопходно је обавити додатна истраживања у циљу доказивања активне репликације вируса у ћелијама трофобласта.

3. Вредности нивоа биомаркера оксидативног стреса као и антиоксидативне заштите

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

значајно се разликују код трудница и новорођенчади SARS-COV-2 позитивне и контролне групе. Индекс липидне пероксидације мерен као TBARS, нитрити (NO_2^-), супероксидни анјон радикал (O_2^-), водоник пероксид (H_2O_2), супероксид дизмутаза (SOD) као и редуковани глутатион (GSH) значајно су се разликовали између узорака мајке и новорођенчади SARS-COV-2 позитивне и контролне групе. T-BARS има значај као потенцијални биомаркер оксидативног стреса насталог као последица SARS-COV-2 инфекције у трудноћи и оштећења плацентног ткива. TBARS би могао имати значај у идентификовању високоризичних SARS-COV-2 трудноћа које захтевају посебну пажњу приликом праћења, порођаја и неонаталне неге. Вредности осталих биомаркера оксидативног стреса и антиоксидативне заштите које су се значајно разликовале међу групама вероватно су под утицајем начина завршавања трудноће и способности постељице да балансира новонастали оксидативни стрес под утицајем вируса активирањем компензаторних антиоксидативних механизма.

4. NO_2^- мајке је значајно повишен подгрупи трудница са тежом клиничком сликом те може имати вредност у идентификовању трудница са високим ризиком за настанак компликација SARS-COV-2 током трудноће.

5. TBARS новорођенчета значајно био повишен код трудница са налазом аваскуларних ресица унутар постељичног ткива, као и облитерацијом крвних судова постељице, док ниво TBARSa мајке позитивно корелира са налазима васкуларне екстазије крвних судова постељице као и инфаркта постељице.

6. Ниво каталазе мајке у позитивној је корелацији са постојањем ретроплацентног хематома, а ниво NO_2^- плода је у позитивној корелацији са постојањем FVM промена.

7. Новорођенчад мајки са потврђеном SARS-COV-2 инфекцијом током трудноће имала су забележен дужи боравак на одељењу неонаталне интензивне неге, док су новорођенчад трудница из подгрупе са тежом клиничком сликом забележила дужи временски период хоспитализације поред боравка на интензивној неонаталној нези. Закључили смо да је неопходан мултидисциплинарни приступ у праћењу ових високоризичних трудноћа те је неопходно је да болнице које се баве збрињавањем SARS-COV-2 позитивних трудница унутар своје организације поседују и јединицу интензивне неге новорођенчади са адекватним капацитетима за збрињавање ове новорођенчади.

8. Изузев дужине хоспитализације и боравка на неонаталној интензивној нези остали параметри неонаталног исхода (Апгар скор, телесна маса новорођенчади, дужина хоспитализације, тежина постељице, обим пресека пупчаника) нису се значајно разликовали између испитиваних група.

8. Постоји позитивна корелација степена експресије ACE2 рецептора у ткиву постељице са повишеном концентрацијом O_2^- анјона у крви мајке што говори у прилог томе да су пацијенткиње са повишеном експресијом ACE2 рецептора подложније настанку оксидативног стреса и потенцијалних компликација COVIDa-19.

9. Постоји значајна разлика у експресији CD68+ макрофага унутар постељичног ткива код пацијенткиња инфицираних SARS-COV-2 током трудноће у односу на контролну групу. Поред CD68+ Хофбауерових ћелија детектовано је и присуство имунореактивности у интервилозном простору што указује на интервилусни хистиоцитис-редак патолошки ентитет а високим ризиком за настанак лошег исхода трудноће и неонаталних компликација.

10. Труднице са потврђеном SARS-COV-2 инфекцијом током трудноће немају повишен обстетрички ризик за оперативно или инструментално завршавање порођаја.

11. Пацијенткиње са тежом клиничком сликом COVID-19 имају повишен ризик од оперативног завршавања порођаја.

12. Недеља у којој је мајка заражена COVID-19 у позитивној је корелацији са масом постељице и односом масе постељице и телесне масе новорођенчета. Што се раније деси инфекција током трудноће то виши ризик од настанка метаболичких неонаталних

1

компликација.

13. Међу подгрупама SARS-COV-2 групе трудница формираним у односу на триместар у коме се догодила инфекција и у односу на клиничку слику није било значајних статистичких разлика у учесталости испољавања патохистолошких лезија постељице.

14. Патохистолошки налаз постељичног ткива морао би бити доступан како гинекологу тако и педијатру ради идентификације новорођенчади са повишеним ризиком од настанка непосредних и одложених развојних компликација.

15. Позитивна корелација између нивоа TBARS у серуму мајке са степеном имунореактивности на Spike протеин унутар постељичног истиче значај TBARS-а као потенцијалног биомаркера оксидативног стреса у идентификацији пацијенткиња са могућом директном трансмисијом на плод и високим ризиком за настанак компликација у трудноћи и неонаталном периоду.

Објављени су научни радови кандидата из докторске дисертације:

1. Bicanin Ilic, M.; Nikolic Turnic, T.; Ilic, I.; Nikolov, A.; Mujkovic, S.; Rakic, D.; Jovic, N.; Arsenijevic, N.; Mitrovic, S.; Spasojevic, M.; et al. SARS-CoV-2 Infection and Its Association with Maternal and Fetal Redox Status and Outcomes: A Prospective Clinical Study. *J. Clin. Med.* **2025**, *14*, 1555. <https://doi.org/10.3390/jcm14051555> M21
2. Bicanin Ilic, M.; Nikolic Turnic, T.; Nikolov, A.; Mujkovic, S.; Likic Ladjevic, I.; Ilic, I.; Spasojevic, M.; Jovic, N.; Joksimovic Jovic, J.; Rakic, D.; et al. Immunohistochemical Analysis of Placental Tissue of Women Infected with SARS-CoV-2 During Pregnancy—A Prospective Clinical Study. *Int. J. Mol. Sci.* **2025**, *26*, 7659. <https://doi.org/10.3390/ijms26157659> M21

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Прегледом доступне литературе, детаљном и систематичном претрагом биомедицинских база података као што су „Medline“ и „KoBSON“ уз примену одговарајућих кључних речи: „оксидативни стрес у трудноћи“, „SARS-COV-2 трудноће“, „патолошке плацентне лезије“ није пронађена студија која би по свом методолошком приступу и дизајну била упоредива са овом докторском дисертацијом. Имајући у виду наведено Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Марије В. Бићанин Илић под називом „Постпартално испитивање утицаја COVID-19 на постељично ткиво пацијенткиња инфицираних током трудноће“ представља резултат оригиналног научног рада. Извештај о провери плагијаризма показао је незнатан степен преклапања од 7% које се односи на примену сличне методологије, навођења имена институција, општих стручних имена, фраза и библиографских података коришћених у литератури. Увидом у извештај о провери докторске дисертације на плагијаризам утврђено је да не постоји било каква врста плагијаризма.

1.9. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

На основу анализе доступне литературе и постојећих публикованих радова може се закључити да ова докторска дисертација даје нов и значајан допринос у области хумане репродукције. У целини гледано резултати овог истраживања пружају убедљиве доказе о утицају SARS-COV-2 инфекције у трудноћи на плод како директним путем-трансплацентално тако и индиректно, стварањем неповољних услова за развој плода побуђивањем оксидативног стреса и настанком плацентних васкуларних и инфламаторних лезија. Додатна истраживања су потребна ради утврђивања утицаја појединих подваријанти SARS-COV-2 као и вакциналног статуса труднице на настанак плацентних лезија, оксидативни стрес као и неповољан неонатални исход. Додатно је неопходно испитати постојање одложених развојних компликација код деце из трудноћа

плацентних васкуларних и инфламаторних лезија. Додатна истраживања су потребна ради утврђивања утицаја појединих подваријанти SARS-COV-2 као и вакциналног статуса труднице на настанак плацентних лезија, оксидативни стрес као и неповољан неонатални исход. Додатно је неопходно испитати постојање одложених развојних компликације код деце из трудноћа компликованих SARS-COV-2 инфекцијом.

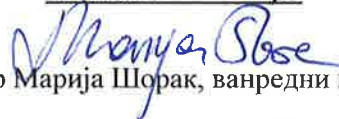
1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

На основу анализе достављене документације Комисија је утврдила да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације „Постпартално испитивање утицаја COVID-19 на постелично ткиво пацијенткиња инфицираних током трудноће“ кандидата Марије Бићанин Илић у складу са правилником студијског програма Докторских академских студија, општим актом Факултета Медицинских наука и општим актом Универзитета у Крагујевцу.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Постпартално испитивање утицаја COVID-19 на постелично ткиво пацијенткиња инфицираних током трудноће“, кандидата **Марије Бићанин Илић**, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:



Проф. др Марија Шорак, ванредни професор
Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Ужа научна област Гинекологија и акушерство

Председник комисије

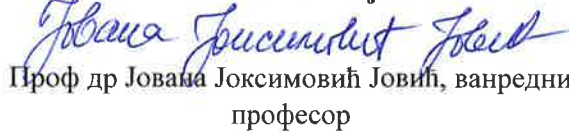


Проф. др Ана Митровић Јовановић, редовни
професор

Медицинског факултета Универзитета у
Београду

Ужа научна област Гинекологија и акушерство

Члан комисије



Проф. др Јована Јоксимовић Јовић, ванредни
професор

Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Ужа научна област Физиологија

Члан комисије