

ОБРАЗАЦ 6

ПРИЈЕМА		01. 07. 2025	
Орг. јед.		Број	Вредност
05	4957		

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

II

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 19.3.2025. године (број одлуке: IV-03-148/13) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Развој предикционог модела прееклампсије током првог триместра трудноће-Улога биомаркера оксидационог стреса у предикцији прееклампсије”, кандидата **Вање И. Димитров**, студента докторских академских студија Факултета медицинских студија, за коју је именован ментор **Саша Раичевић**, редовни професор за ужу научну област Гинекологија и акушерство.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
Развој предикционог модела прееклампсије током првог триместра трудноће-Улога биомаркера оксидационог стреса у предикцији прееклампсије
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација је написана на 97 страница, садржи 12 табелу, 5 слика, 38 графикона и 158 библиографских јединица. Текст је подељен у 7 поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. У Уводу је дефинисан појам прееклампсије, као и фактори ризика, епидемиолошки подаци, али је посебно обрађена тема патофизиологије прееклампсије и улоге оксидационог стреса и ендотелне дисфункције током трудноће. У другом делу Увода обрађени су актуелни скрининг тестови и методе за прееклампсију и превентивно-терапијске мере. Главни циљ ове студије био је истраживања је валидација и развијање инструмента помоћу којег би било могуће предвидети у раној трудноћи озбиљне компликације и поремећаје у трудноћи као што је прееклампсија. Поред тога, циљ овог истраживања је и пронаћи алгоритама или прогностички модел употребом матерналних, феталних, антропометријских и специфичних биохемијских параметара а који би могао бити поуздан скрининг модел за труднице у процени ризика за развој плацентарне дисфункције и/или прееклампсије. На основу ових циљева су дефинисане и хипотезе студије. У поглављу Материјал и методе детаљно је описана методологија ове клиничке проспективне

опсервационе студије. Истраживање је спроведено према релевантним директивама из области клиничких истраживања: Добра клиничка пракса, Хелсиншка декларација (ревизија 2013) и сагласност Етичког комитета Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу, Србија (број 01/23-128 од 10.02.2023). Добровољни писмени и информисани пристанак добијен је од сваке учеснице пре укључивања у студију. Истраживањем је обухваћена популација жена трудница ($n=71$) у првом триместру трудноће које се по први пут јављају свом изабраном гинекологу на преглед у Клиничком Центру Крагујевац. Ова студија је осмишљена као проспективна опсервациона клиничка студија која је обухватила 71 трудницу (40 негојазних и 31 гојазну жену) између 11. и 13. недеље гестације. Оне су се јављале својим гинекологима на Одељењу за гинекологију и акушерство Универзитетског клиничког центра Крагујевац у Србији у периоду од 01. марта до 30. јуна 2023. Подаци су добијени током редовног прегледа од стране изабраног гинеколога (анамнестички и клинички подаци), узимањем крви за рутинске и специфичне анализе (редокс статус) као и попуњавањем упитника за процену субоптимални здравствени статус-25 (*SHSQ-25*). Резултати истраживања су детаљно приказани у свим аспектима. Утврђен је значај праћења различитих антропометријских параметара (*CRL* и Нухална транслуценца), као и параметара плаценте (β -HCG и PAPP-A) мерених у првом триместру трудноће у предвиђању настанка прееклампсије код трудница. Сем тога, од значаја је и издвајање других фактора који су до сада показали утицај на прееклампсију као што су историја прееклампсије, породична историја, претходне трудноће, повишена телесна тежина и гојазност код трудница. Посматрањем повезаности ових параметара међусобно, као и издвајање трудница које носе повећани ризик од прееклампсије може имати утицај на рано откривање ове болести, ублажавање клиничких манифестација као и спречавање даљих компликација. У поглављу Дискусија детаљно су анализирани добијени резултати и компарирани са подацима других аутора из литературе. Литература је одабрана темељно, а референце су наведене на адекватан начин. У делу Закључак потврђене су хипотезе студије и формулисани адекватни закључци.

1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера):

Предмет истраживања ове докторске тезе је пронаћи алгоритам или прогностички модел употребом матерналних, феталних, антропометријских и специфичних биохемијских параметара а који би могао бити поуздан скрининг модел за труднице у процени ризика за развој плацентарне дисфункције и/или прееклампсије. Тренутни NICE водичи и путеви наглашавају важност пружања информација женама о знацима и симптомима прееклампсије и подстицања да потраже стручну помоћ. Међутим, постоје ограничени докази о томе како се ове информације примењују у пракси. Такође, идентификовани су многи фактори који утичу на понашање појединца у тражењу помоћи. То укључује утицаје као што су познавање поремећаја, психолошки фактори као што је анксиозност, ставови и друштвени фактори, укључујући конкурентне приоритете, недостатак подршке породице и пријатеља. Жене и њихове породице не само да треба да буду свесне знакова и симптома прееклампсије, већ им је потребна и информација о најефикаснијим начинима за тражење хитне медицинске процене и неге. Поред тога, испитивање редокс статуса код трудница би могао бити ос суштинског значаја. Прееклампсија доводи до повећаног ризика од превременог порођаја и повећаног морбититета и mortalитета како мајке тако и фетуса у развоју. Често прееклампсија може да доведе до акутне повреде бубрега, а жене које имају прееклампсију или неки други хипертензивни поремећај у трудноћи имају повећан доживотни ризик од хроничне болести бубрега. Такође, утврђено је да жене са прееклампсијом имају повећан ризик и за развој кардиоваскуларних болести. Овај доказ се појавио на основу познате везе између ендотела и васкуларне дисфункције која се среће и код прееклампсије и код атеросклерозе. Сада постоје и истраживања која сугеришу да фетуси који су производи преекламптичне трудноће сами по себи имају повећан ризик од кардиоваскуларних

болести.
1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:
Анализом докторске дисертације утврђено је да је већина полазних хипотеза овог истраживања испуњена. Доказано је да одређивање концентрација системских параметара оксидативног стреса у раној трудноћи може бити предиктор гојазности и њених компликација током трудноће, као што су хипертензија, дијабетес, прееклампсија и ХЕЛЛП синдром. Овај приступ би требало да буде алгоритам за биохемијски скрининг ендотелне дисфункције који предвиђа значајан редокс дисбаланс који захтева даље праћење и/или лечење током трудноће односно у перинаталном периоду. Затим, интеграција валидиране српске верзије SHSQ-25 упитника, као алата за скрининг у раној пренаталној нези и праћењу трудница, омогућиће рано откривање нежељених компликација у трудноћи са истовременим спровођењем програма скрининга, едукације, процене ризика и циљане превенције. На основу овог истраживања спроведеног на основу упитника за субоптимални здравствени статус, највећу просечну вредност је показао домен дигестивног тракта, што је важно са аспекта чињенице да је микробиота црева повезана са регулацијом метаболизма домаћина и да игра важну улогу у повишењу крвног притиска током трудноће, што је обележје прееклампсије
1.5.Анализа примењених метода истраживања:
У докторској дисертацији су у поглављу Материјал и методе детаљно и јасно описане све примењене методе истраживања, које су усаглашене са постављеним циљевима и хипотезама. Након што су испунили све критеријуме за укључивање, од свих учесника су добијени анамнестички и клинички подаци: ултразвучна потврда гестацијске старости, затим параметар гестације и дужине теме - тртица фетуса (ЦПЈ), нухална транслуценција (дебљина нухалне транслуценције фетуса (НТ)).), нивои бета хорионског гонадотропина у серуму (слободни β-хумани хорионски гонадотропин (beta-HSG)) и маркера PAP-A, као део скрининга за феталне абнормалности, као и узорак крви за одређивање оксидативног стреса: супероксидни анјон радикал (O_2^-), водоник пероксид (H_2O_2), индекс липидне пероксидације (TBARS) и азот моноксид (NO) и параметри антиоксидативне заштите (каталаза - CAT, редуковани глутатион - GSH, супероксид дисмутаза - SOD). Спроведена је валидација српске верзије упитника за процену субоптималног здравственог статуса као и анализа одговора студијске популације. У погледу статистичке обраде употребљен је статистички програм SPSS верзија 26.0 за MacOS. Подаци су анализирани применом дескриптивне и аналитичке статистичке анализе, а представљени табеларно и графички у програму Excell верзија 2023 за MacOS. После провере нормалности расподеле, подаци су у случају континуираних варијабли анализирани Студентовим Т тестом или Мен Витнијевим тестом, а у случају категоријских варијабли употребљен је Хи квадрат тест и корелациона анализа. За валидирање упитника употребљена је двофакторска анализа и анализа прорачуна интерне конзистенције и валидности (ПЦ, ICC, Cronbach alfa). Статистичким прагом се сматрала вредност p од 0.05.
1.6.Анализа испуњености циља истраживања:
Детаљном анализом докторске дисертације може се закључити да су испуњени сви циљеви истраживања. У складу са општим циљем, спроведена је валидација и развијање инструмента помоћу којег би било могуће предвидети у раној трудноћи озбиљне компликације и поремећаје у трудноћи као што је прееклампсија. Поред тога, пронађен је алгоритам помоћу матерналних, феталних, антропометријских и специфичних биохемијских параметара који би могао бити поуздан скрининг модел за труднице са и без ризика за развој прееклампсије. Други циљеви су такође испуњени тј. циљеви истраживања спроведеног на основу упитника за субоптимални здравствени статус, заснованог на 25 питања (SHSQ-25) и пет домена, највећу просечну вредност је показао домен дигестивног тракта, што је важно са аспекта чињенице да је микробиота црева повезана са регулацијом метаболизма домаћина и да игра важну улогу у

повишењу крвног притиска током трудноће, што је обележје прееклампсије.
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): Најзначајнији добијени резултати у овој студији су следећи: -Овим истраживањем може се уочити значај праћења различитих антропометријских параметара (CRL и Нухална транслуценца), као и параметара плаценте (β-HCG и PAPP-A) мерених у првом триместру трудноће у предвиђању настанка прееклампсије код трудница. -Статистички значајна позитивна корелација између супероксид анјонског радикала, водоник пероксида и индекса пероксидације липида са телесном тежином, индекса телесне масе и протеина плазме-А повезаног са трудноћом. -Нитрити су показали инверзну корелацију са телесном тежином и индексом телесне масе, и линеарну са слободним β-хуманим хорионским гонадотропином и протеином плазме-А повезаним са трудноћом -Одређивање концентрација системских параметара оксидативног стреса у раној трудноћи може бити предиктор гојазности и њених компликација током трудноће, као што су хипертензија, дијабетес, прееклампсија и ХЕЛЛП синдром. Овај приступ би требало да буде алгоритам за биохемијски скрининг ендотелне дисфункције који предвиђа значајан редокс дисбаланс који захтева даље праћење и/или лечење током трудноће односно у перинаталном периоду. -Кронбах алфа и интерна конзистентност за инструмент су биле веома добре (Кронбах алфа=0,94). Такође, ПС за сваку је био висок и изнад 0,75, што указује да су све ставке испуњавале критеријуме и стандарде за интерну доследност и да је SHSQ-25 адекватан алат -Резултатима ове студије је показано да је 61,7% особа са високим вредностима скорованог субоптималног здравственог статуса развило прееклампсију у поређењу са 17,6% оптимално здравих трудних жена. -Домен дигестивног тракта потенцијални предиктор прееклампсије код наше испитиване студијске популације, Вероватни разлози за везу између суоптималног здравственог статуса и почетка прееклампсије, иако тренутно нису у потпуности јасни, а прееклампсија представља мултисистемски и мултиоргански синдром. Резултати из ове докторске дисертације су досада публиковани у једном оригиналном научном раду: 1. Dimitrov V, Mikerova M, Reshetnikov V, Mikhailovsky V, Raicevic S, Bolevich S, Jakovljevic V, Nikolic Turnic T. Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and Free β-Human Chorionic Gonadotrophin in Relation with Oxidative Stress in Obese Pregnant Women: A Clinical Cross-Sectional Study. Pathophysiology. 2024 Sep 19;31(3):502-513. doi: 10.3390/pathophysiology31030037. M22
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): Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи:<i>preeclampsia, pregnancy, risk factors, screening method</i>, нису пронађене студије сличног

¹Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Вање Димитров под називом „Развој предикционог модела прееклампсије током првог триместра трудноће-Улога биомаркера оксидационог стреса у предикцији прееклампсије“ представља резултат оригиналног научног рада.

Извештај о плагијаризму показао је незнатан степен преклапања и то искључиво на местима која су била неопходна, односно, као последица навођења имена институција, афилијација чланова комисије, методологије која је слична методологији коришћеној у сличним истраживањима, општих стручних имена, фраза и података, као и библиографских података о коришћеној литератури. У свим осталим деловима научно-истраживачког рада није присутна никаква врста плагијаризма, што је и потврдио софтвер за проверу докторске дисертације на плагијаризам. Према свему наведеном, спроведено истраживање представља оригиналан докторски пројекат и резултат је рада докторанда Вање И. Димитров.

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

Прееклампсија доводи до повећаног ризика од превременог порођаја и повећаног морбидитета и морталитета како мајке тако и фетуса у развоју. Овај мултисистемски поремећај погађа 3-8% трудноћа у Сједињеним Америчким Државама и 16,7% трудноћа широм света. Озбиљност ове болести огледа се кроз велики број смртних случајева мајки који износи чак и до 60 000 и више од 500 000 превремених порођаја широм света сваке године. Често прееклампсија може да доведе до акутне повреде бубрега, а жене које имају прееклампсију или неки други хипертензивни поремећај у трудноћи имају повећан доживотни ризик од хроничне болести бубрега. Такође, утврђено је да жене са прееклампсијом имају повећан ризик и за развој кардиоваскуларних болести. Овај доказ се појавио на основу познате везе између ендотела и васкуларне дисфункције која се среће и код прееклампсије и код атеросклерозе. На микроскопском нивоу, у прееклампсији, постоји фокална некроза синцитиотрофобласта са губитком и изобличењем микровила, проширењем цистерне ендоплазматског ретикулума и отицањем митохондрија. Хиперплазија основних ћелија цитотрофобласта може бити присутна, али неке ћелије подлежу дегенерацији или апоптози (38). Није изненађујуће што су ове лезије повезане са избацивањем трофобластних остатака. Прееклампсија је такође повезана са променама у метилацији ДНК плаценте и експресији гена. Оксидативни стрес и сличне промене у експресији гена могу бити изазване, на пример, тешкоћама порођаја када је плацента подвргнута повремениој перфузији. Дакле, много различитих фактора доприноси развоју прееклампсије због чега је од изузетног значаја препознати труднице са повећаним ризиком будући да оне захтевају интензивнији надзор, а у неким случајевима и предузимање превентивних мера. Иако је тренутно немогуће предвидети појаву прееклампсије, могуће је идентификовати жене са високим или средњим ризиком од развоја ове болести. Са друге стране, лоше опште здравствене тегобе код трудница могу довести до неочекиваног почетка прееклампсије па тако процена субоптималног здравственог статуса као укупног физичког стања између здравља и болести треба бити важан аспект у превенцији прееклампсије.

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

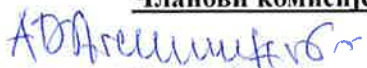
Завршена докторска дисертација кандидата Вање И. Димитров под називом „Развој предикционог модела прееклампсије током првог триместра трудноће-Улога биомаркера оксидационог стреса у предикцији прееклампсије“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације. Комисија констатује да су испуњени сви услови за одбрану ове докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актима

Факултета медицинских наука и општим актима Универзитета у Крагујевцу.

2. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Развој предикционог модела прееклампсије током првог триместра трудноће-Улога биомаркера оксидационог стреса у предикцији прееклампсије”, кандидата **Вање И. Димитров**, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:


Александра Димитријевић, редовни професор
Факултет медицинских наука, Универзитет у
Крагујевцу

Гинекологија и акушерство

Председник комисије


Горан Бабић, ванредни професор
Факултет медицинских наука, Универзитет у
Крагујевцу

Гинекологија и акушерство

Члан комисије

Милан Тренкић, доцент
Медицински факултет Универзитет у Нишу
Гинекологија и акушерство

Члан комисије



Владимир Живковић, редовни професор
Факултет медицинских наука, Универзитет у
Крагујевцу

Физиологија

Члан комисије

Миодраг Срећковић, доцент
Факултет медицинских наука, Универзитет у
Крагујевцу

Интерна медицина

Члан комисије