

ОБРАЗАЦ 6

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМАЉЕНО		22.07.2026	
Оп. јсд.		Пројекат	Вредност
5	8797		

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 27.5.2026. године (број одлуке: IV-03-272/17) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Иницијална вредност про-инфламаторних и анти-инфламаторних интерлеукина као маркера у процени тежине акутне плућне тромбоемболије”, кандидата Бојане Узелац, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за коју је именован ментор Сања Станковић, доцент за ужу научну област Биохемија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације:
Иницијална вредност про-инфламаторних и анти-инфламаторних интерлеукина као маркера у процени тежине акутне плућне тромбоемболије
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Кандидат је докторску дисертацију написала на 145 страна, и кључна поглавља су: Увод, Циљеви и хипотезе студије, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. У оквиру уводних разматрања кандидат је објаснила опште аспекте акутне плућне тромбоемболије, епидемиологију акутне плућне тромбоемболије, факторе ризика, клинички значај и патофизиологију акутне плућне тромбоемболије, хемодинамске поремећаје, поремећаји респирације, нова схватања у патофизиологији акутне плућне тромбоемболије, постављање дијагнозе акутне плућне тромбоемболије, прогностичку евалуацију акутне плућне тромбоемболије, биомаркере у процени ризика и стратификацију ризика пацијената, значај инфламације и оксидационог стреса у акутној плућној тромбоемболији. Резултати су приказани на 35 табела, 31 графикон и 1 слици. У оквиру дискусије кандидат је објаснио добијене резултате у светлу већ познатих чињеница и доступних података. На основу резултата истраживања и познатих чињеница кандидат је извео закључке истраживања. Кандидат је цитирао укупно 201 референцу.

1.3.Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Предмет истраживања односи се на испитивање вредности проинфламаторних и антиинфламаторних маркера код болесника са акутном плућном тромбоемболијом. Истраживање се бавило и испитивањем вредности биомаркера оксидационог стреса и елемената антиоксидационе заштите.
1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:
Главна хипотеза је да пацијенти са тешким формама плућне тромбоемболије имају веће вредности параметара оксидативног стреса, про-инфламаторних цитокина, индекса изведених из хемограма и веће вредности Daniel-овог ЕКГ скорa. Као изведене хипотезе истраживања наведене су: 1. Иницијалне вредности про-инфламаторних цитокина IL-1, 6 и 8 су значајно повишене код пацијената са акутном плућном тромбоемболијом. 2. Вредности анти-инфламаторног цитокина IL-10 су веће код испитника са лакшом формом акутне плућне тромбоемболије, него код тежих облика акутне плућне тромбоемболије. 3. Пацијенти са тежим формама акутне плућне тромбоемболије имају значајно веће вредности параметара оксидативног стреса. 4. Пацијенти са тежим формама акутне плућне тромбоемболије имају значајно веће иницијалне вредности про-инфламаторних цитокина. 5. Иницијалне вредности про-инфламаторних цитокина корелирају са вредностима D-димера. 8. Вредности Daniel-овог ЕКГ скорa су значајно веће код пацијената са акутном акутне плућне тромбоемболије, него у контролној групи. 9. Пацијенти са тежим формама акутне плућне тромбоемболије имају веће вредности Daniel-овог ЕКГ скорa. Хипотезе истраживања су испињене и анализиране.
1.5.Анализа примењених метода истраживања:
Методолошки приступ истраживању је одговарајући и усаглашен са постављеним циљевима и хипотезама. У циљу истраживања спроведена је клиничка, проспективна опсервациона студија. Истраживање је спроведено у Универзитетском клиничком центру Србије (УКЦС) у периоду од марта 2023. год. до марта 2024. год. и обухватило је укупно 138 испитаника: 69 пацијената са акутном плућном тромбоемболијом, прегледаних у Пријемно-тријажној амбуланти (ПТА) ургентне медицине Ургентног центра (УЦ) УКЦС и 69 здравих испитаника (контролна група). Пацијентима који су у периоду од марта 2023. године до марта 2024. године прегледани у ПТА УЦ УКЦС са знацима и симптомима ПТЕ (нагло настала диспнеја и/или тахипнеја, синкопа, бол у грудима, кашаљ и/или хемоптизије, хипотензија, тахикардија, шок) узимана је детаљна анамнеза и обављен физикални преглед. Анамнезом су узети: демографски подаци (пол, старост); подаци о претходним обољењима и факторима ризика за ПТЕ. Физикалним прегледом су забележени витални параметри: вредности артеријског крвног притиска (ТА), срчана фреквенца, број респирација, сатурације артеријске крви кисеоником (SaTO₂) на амбијенталном ваздуху. За процену клиничке вероватноће за постојање ПТЕ коришћен је Велсов (Wells) скор, чиме је одређена ниска, средња или висока клиничка вероватноћа. Пацијенти са високим вредностима Велсовог скорa или животно угрожени (хемодинамски и/или респираторно нестабилни, измењеног стања свести) су, из виталних индикација, одмах упућивани на СТРА. Клинички стабилним пацијентима су одређиване вредности Д-димер из венске крви, и у случају повишених вредности, и њима је рађена СТРА. Радиолошка дијагностичка процедура подразумева плућну ангиографију мултидетекторском компјутеризованом томографијом (MDCT-РА или скраћено СТРА) на 64-слајсном скенеру (Toshiba), према протоколу за

пулмоангиографију- интравенска апликација 100 ml нејонског контрастног средства (Ultravist, Omnipaque) у болусу 3,5ml/s и коришћење мултипланарних реконструкција. Дијагноза акутне плућне емболије је постављена на основу присуства интраартеријских дефеката у пуњењу контрастним средством који потпуно или делимично оклудирају плућну артерију или њене гране. Од стране радиолога, детаљно је описана локализација и захвећеност плућног артеријског стабла са ПТЕ, што је стандардна пракса у нашој установи. Вредности индекса опструкције, Qanadli score, на СТПА су накнадно одређиване од стране искусног радиолога-ангиолога. Свим испитаницима (ПТЕ и контролна група) током истраживања:

1. Урађен је стандардни 12-канални електрокардиограм (ЕКГ) на уређају Innomed HeartScreen 80G-L1. ЕКГ налази: тахикардија; S зубац у I стандардном одводу, Q зубац и негативан Т талас у III стандардном одводу: S1Q3T3 (McGinn-White знак); комплетни или инкомплетни блок десне гране Хисовог снопа (RBBB/iRBBB); инверзије Т-таласа у одводима V1-V4; бодовани су према Daniel-овом ЕКГ скору. Такође, са ЕКГ записа је бележена компјутерски израчуната вредност QRS/Т угла у фронталној равни (fQRSTa).

2. Узети су узорци крви за одређивање стандардних биохемијских анализа: комплетна крвна слика (ККС), глукоза, Ц-реактивни протеин, Д-димер, тропонин Т, BNP, интерлеукин 6 и анализа артеријске крви (анализа гасова, рН, лактата бикар-боната), и анализирани у Центру за медицинску биохемију УКЦС. Из анализа ККС су израчунати индекси: SII, NLR, dNLR, PLR, NPR, LMR.

3. Узети узорци крви за одређивање маркера оксидационог стреса (азот-моноксид- NO, супероксид анијон радикал-O2-, водоник пероксид-H2O2, индекс липидне пероксидације-TBARS), ензими антиоксидационе заштите (супероксид дизмутаза-SOD, каталаза-CAT и редуктовани глутатион-GSH) и цитокини (IL-1, IL-6, IL-8 и IL-10).

Параметри оксидационог стреса и параметри антиоксидационе заштите, одређивани су у Лабораторији за кардиоваскуларну физиологију Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Сви параметри од интереса за наше истраживање мерени су спектрофото-метријски на апарату марке Shimadzu UV-1800, Јапан. Из узорака плазме одређивани су следећи параметри оксидационог стреса: индекс липидне пероксидације (TBARS), водоник-пероксид (H2O2), нитрити (NO2-) и супероксид анијон радикал (O2-). Концентрација TBARS је изражавана у μM а концентрација осталих параметара у nM због разлике у укупној количини TBARS, која је за један ранг величина већа од свих осталих параметара.

1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Главни циљ истраживања је испитивање значаја иницијалних вредности про-инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина као потенцијално нових биомаркера у акутној ПТА за препознавање и евалуацију пацијената високог ризика.

Специфични циљеви студије:

1. Испитати иницијалне вредности про-инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина IL-1, IL-6, IL-8 и IL-10 код пацијената са ПТЕ.
2. Испитати корелацију иницијалних вредности про-инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина са тежином ПТЕ.
3. Испитати корелацију иницијалних вредности про-инфламаторних и анти-инфламаторних цитокина са вредностима Д-димера.
4. Испитати вредности параметара оксидативног стреса у ПТЕ.
5. Утврдити корелацију параметара оксидативног стреса са тежином ПТЕ.
6. Верификовати ЕКГ промене у ПТЕ и бодовати их преко Daniel-овог ЕКГ скорa.
7. Испитати повезаност вредности Daniel-овог ЕКГ скорa са тежином ПТЕ.

Сви циљеви истраживања 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):

Закључци истраживања су формулисани на следећи начин:

1. Испитаници са ПТЕ имали су статистички значајно веће иницијалне вредности инфламаторних биомаркера, укључујући WBC, неутрофиле и CRP. Испитаници са $sPESI \geq 1$ имали су статистички значајно веће вредности неутрофила и CRP-a.
2. Иницијалне вредности индекса изведених из хемограма: SII, NLR, dNLR и NPR биле су статистички значајно веће, а вредности LMR значајно мање код испитаника са ПТЕ. У односу на њихову дијагностичку тачност за ПТЕ, издвојиле су се три групе индекса: са одличном (NPR, NLR, dNLR), добром (SII, LMR) и лошом дискриминативности за ПТЕ (PLR). Испитаници са $sPESI \geq 1$ имали су значајно више вредности dNLR и NPR, као и значајно ниже вредности LMR.
3. Иницијалне вредности про-инфламаторних цитокина IL1, IL6, IL8 и анти-инфламаторног цитокина IL-10 биле су статистички значајно веће код испитаника са ПТЕ. У односу на њихову дијагностичку тачност за ПТЕ, издвојиле су се две групе цитокина: IL-1 је имао лошу, док су IL-6, IL-8 и IL-10 имали одличну и међусобно упоредиву дискриминативност за ПТЕ. Више вредности IL-6 биле су повезане са вишим степеном тежине ПТЕ према ESC класификацији и са вишим $sPESI$ скором.
4. Испитаници са ПТЕ имали су статистички значајно веће вредности параметара оксидативног стреса азот-моноксида и водоник-пероксида, као и ензима антиоксидативне заштите каталазе и редукваног глутатиона. Ниже вредности супероксид дизмутазе и ниже вредности азот-моноксида корелирале су са вишим $sPESI$ скором.
5. Испитаници са ПТЕ су имали значајно чешће ЕКГ налазе оптерећења и исхемије десне коморе: S1Q3T3 образац, iRBBB, TWI у одводима V1–V4, STE у одводу aVR и STD у одводима V4–V6. Такође, испитаници са ПТЕ имали су статистички значајно веће вредности Daniel-овог ЕКГ скорa. Веће вредности Daniel-овог ЕКГ скорa корелирале су са вишим степеном тежине ПТЕ по ESC класификацији и са вишим $sPESI$ скором. Испитаници са ПТЕ имали су значајно веће вредности fQRSTa. Постоји значајна разлика у вредности fQRSTa у зависности од степена тежине ПТЕ по ESC класификацији: испитаници са највећим степеном тежине ПТЕ имали су и највеће вредности fQRSTa.
6. Испитаници са $sPESI \geq 1$ имали су статистички значајно више вредности Qanadli индекса. Испитаници са ПТЕ средње-високог и високог ризика имају значајно више вредности Qanadli индекса у односу на оне са нискоризичном ПТЕ.
7. У моделу мултиваријабилне логистичке регресије статистички значајни предиктори вишег $sPESI$ скорa су били Daniel-ов скор и dNLR-a.
8. У моделу мултиваријабилне ординалне логистичке регресије статистички значајни предиктори вишег степена тежине ПТЕ по ESC класификацији били су више вредности Qanadli индекса и dNLR-a.

Радови проистекли из резултата докторске дисертације:

1. Uzelac B, Jakovljević V, Živković V, Janković J, Lazarević K, Marković D, Laban-Lazović M, Jovanović A, Đikić M, Gujaničić D, Milićević-Nešić I, Stanković S. Prognostic Value of Initial Inflammatory Biomarkers, ECG Findings, and Computed Tomography in the Assessment of Acute Pulmonary Embolism Severity. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(10):1830. doi: 10.3390/medicina61101830. M21
2. Uzelac B, Stanković S. Artificial Intelligence-Driven Integration of ECG and Molecular Biomarkers

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

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: Pulmonary thromboembolism, pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins, oxidative stress parameters, Qanadli index, Daniel ECG score и dNLR нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Бојане Узелац под називом „**Иницијална вредност про-инфламаторних и анти-инфламаторних интерлеукина као маркера у процени тежине акутне плућне тромбоемболије**“ представља резултат оригиналног научног рада. На основу ове анализе публикованих студија може се рећи да је ова урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у области експерименталне физиологије, експерименталне физиологије и фармације.

Анализом извештаја о провери ове докторске дисертације на плагијаризам се може рећи да није присутна било каква врста плагијаризма, односно предметна докторска дисертација је оригинално дело.

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

Иако представља један од водећих узрока кардиоваскуларног морталитета, успешност збрињавања плућне тромбоемболије далеко заостаје иза осталих, нпр. акутног инфаркта миокарда и акутног можданог удара. Разлог је, донекле, у патофизиолошкој мултикаузалности саме болести и недостатку специфичног молекуларног биомаркера. Такође, сама стратификација ризика је комплексна и захтева истовремено анализирање више клиничких, лабораторијских и имидинг параметара. Али, главни разлог због чега ПТЕ сматрамо великим дијагностичким, терапијским и прогностичким изазовом јесте хетерогеност симптома и варијабилност клиничке слике којом се представља.

Ово истраживање је показало да су испитаници са ПТЕ имали су значајно више вредности WBC, неутрофила, CRP, IL-1, IL-6, IL-8 и IL-10. Високу дискриминативну вредност за идентификацију ПТЕ показали су IL-6, IL-8 и IL-10, док су више вредности IL-6 биле повезане са тежином болести и вишим sPESI скором. Вредности SII, NLR, dNLR и NPR биле су значајно више, а LMR ниже код пацијената са ПТЕ. Параметри оксидативног стреса (NO, H₂O₂) и антиоксидативни ензими (CAT, GSH) били су повишени, док су ниже вредности SOD и NO корелирале са вишим sPESI скором. ПТЕ пацијенти су имали више вредности fQRStа, као и Daniel-овог ЕКГ скорa, који је корелирао са тежином ПТЕ и sPESI скором. Qanadli индекс био виши код ПТЕ средње-високог и високог ризика. Независни предиктори тежине ПТЕ били су dNLR, Daniel-ов ЕКГ скор и Qanadli индекс.

Један од важних закључака до којих је дошла ова студија је потврда о постојању раног инфламаторног одговора у акутној плућној тромбоемболији. У овом истраживању, пацијенти са ПТЕ имали су статистички значајно веће иницијалне нивое инфламаторних биомаркера, укључујући WBC, неутрофиле и CRP. Ради процене дијагностичког потенцијала индекса изведених из хемограма у дискриминативности ПТЕ, анализирале су њихове ROC криве. Према добијеним резултатима, сви индекси могу се поделити у три групе: са одличном дијагностичком тачношћу, са добром и са лошом (PLR). Додатна важност резултата овог истраживања који се тичу dNLR, лежи у чињеници да он до сада готово да није ни испитиван код ПТЕ пацијената.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским

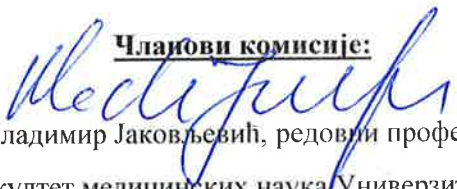
програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Комисија сматра да су испуњени сви услови за одбрану докторске дисертације под називом „Иницијална вредност про-инфламаторних и анти-инфламаторних интерлеукина као маркера у процени тежине акутне плућне тромбоемболије“ кандидата Бојане Узелац у складу са Правилником о докторским студијама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу.

2. ЗАКЉУЧАК

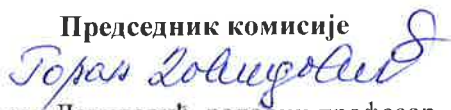
На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Иницијална вредност про-инфламаторних и анти-инфламаторних интерлеукина као маркера у процени тежине акутне плућне тромбоемболије“, кандидата **Бојане Узелац**, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:


Владимир Јаковљевић, редовни професор
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

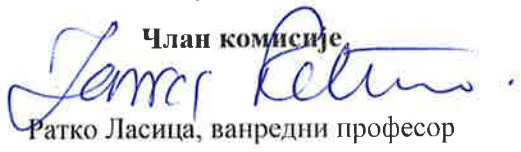
Медицинске науке/Физиологија

Председник комисије


Горан Давидовић, редовни професор
Факултет медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

Медицинске науке/Интерна медицина

Члан комисије


Ратко Ласица, ванредни професор
Медицински факултет Универзитета у Београду
Медицинске науке/Интерна медицина

Члан комисије