

ОБРАЗАЦ 6

ПРИМАЉЕНО: 16. 03. 2026			
Орг. јед.		Прилог	Вредност
05	2635		

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 12.2.2026. године (број одлуке: IV-03-70/15) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Повезаност биохемијских и инфламацијских параметара са исходом пептид-рецептор радионуклидне терапије код пацијената оболелих од неуроендокриних тумора”, кандидата Катарине Вулета Недић, студента докторских академских студија Факултета медицинских наука, за коју је именован ментор Владимир Вукомановић, ванредни професор за ужу научну област Нуклеарна медицина.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1. Наслов докторске дисертације: Повезаност биохемијских и инфламацијских параметара са исходом пептид-рецептор радионуклидне терапије код пацијената оболелих од неуроендокриних тумора
1.2. Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са знаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикана, једначина и референци) (до 500 карактера): Докторска дисертација садржи 104 странице; 8 поглавља (Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци, Литература и Прилог), 17 графикана, 14 табела и 2 слике. Увод пружа свеобухватан преглед неуроендокриних тумора, са нагласком на радионуклидну терапију и биомаркере који се користе за процену терапијског одговора. Циљеви и хипотезе су јасно дефинисани, резултати систематично анализирани, а закључци утемељени на резултатима. Литература садржи 349 референци.
1.3. Опис предмета истраживања (до 500 карактера): Предмет овог истраживања је испитивање системских биохемијских и инфламацијских параметара код пацијената са неуроендокриним туморима лечених пептид-рецептор радионуклидном терапијом, са фокусом на њихову повезаност са терапијским одговором и прогресијом болести, као и на идентификацију потенцијалних биомаркера прогресије током лечења.

1.4.Анализа испуњености полазних хипотеза:

Анализом докторске дисертације може се закључити да су полазне хипотезе адекватно тестиране:

1. "Системске вредности леукоцита, лимфоцита, индекса системског инфламаторног одговора (SIRI), водоник пероксида (H₂O₂) и каталазе (CAT) су снижене, док су вредности аланинаминотрансферазе (ALT) и аспартатаминотрансферазе (AST) повишене пред сваки одспроведених циклуса PRRT." Резултати истраживања потврђују да су системске вредности леукоцита, лимфоцита, индекса системског инфламаторног одговора (SIRI), водоник пероксида (H₂O₂) и каталазе (CAT) снижене, док су вредности аланинаминотрансферазе (ALT) и аспартатаминотрансферазе (AST) повишене пред сваки од спроведених циклуса PRRT. Истраживање показује да су претерапијске и интратерапијске вредности укупног броја леукоцита, апсолутног броја лимфоцита и индекса системског инфламаторног одговора (SIRI) биле значајно ниже у групи пацијената који су у току примене пептид-рецептор радионуклидне терапије (PRRT) испољили прогресију болести у поређењу са пацијентима са повољним терапијским одговором, док статистички значајних разлика у концентрацијама прооксидативних и антиоксидативних маркера (водоник пероксида и каталазе) није било у обе посматране групе. Статистички значајно више вредности AST су регистроване у групи пацијената са прогресијом болести, није утврђена статистички значајна концентрација ALT.
2. "Системске вредности IL-33 и IL-4 су повишене, док су системске вредности TNF- α снижене пред сваки од спроведених циклуса PRRT." Значајно више концентрације IL-33 и IL-4 су измерене у серуму код пацијената са прогресијом болести у поређењу са пацијентима који су повољно одреаговали на PRRT, док статистички значајне разлике у системским вредностима TNF- α нису регистроване у обе посматране групе.
3. "Системске вредности леукоцита, неутрофила, моноцита и индекса системског инфламаторног одговора (SIRI) негативно корелирају са прогресијом болести." Резултати студије показују да претерапијске вредности леукоцита, неутрофила, моноцита и SIRI индекса негативно корелирају са прогресијом болести.
4. "Системске концентрације IL-33 и IL-4 позитивно корелирају са прогресијом болести". IL-33 показује значајну позитивну корелацију са прогресијом болести, док за IL-4 таква директна повезаност није утврђена. Снажна позитивна корелација између IL-33 и IL-4 може указати да IL-4 индиректно учествује у прогресији болести.

1.5.Анализа примењених метода истраживања:

Методолошки приступ примењен у докторској дисертацији је адекватан и у потпуности усклађен са постављеним циљевима и хипотезама истраживања. Студија је дизајнирана као проспективна, клиничка, опсервациона и неинтервентна и спроведена на популацији одраслих пацијената са дијагностикованим неуроендокриним туморима, лечених пептид-рецептор радионуклидном терапијом. Јасно дефинисани критеријуми за укључење и искључење допринели су хомогености испитиване групе и смањењу утицаја потенцијалних збуњујућих фактора. Крв пацијената је узоркована у више временских тачака, пре и током примене пептид-рецептор радионуклидне терапије, што је омогућило праћење динамичких промена испитиваних параметара у односу на терапијски одговор. Анализирани су хематолошки и биохемијски параметри, хематолошко-биохемијски индекси системске инфламације, параметри оксидативног стреса и антиоксидативне заштите, као и цитокински профил из серума. Лабораторијске анализе су спроведене применом стандардизованих и валидираних спектрофотометријских метода и комерцијалних ELISA тестова, уз мерење узорака у дубликату. Терапијски одговор је процењиван на основу радиолошких налаза у складу са RECIST 1.1 критеријумима. Статистичка обрада података спроведена је у програмском пакету SPSS са адекватно одабраним статистичким методама које су усклађене са типом података и дизајном студије.

1.6.Анализа испуњености циља истраживања:

Детаљном анализом докторске дисертације може се закључити да су постављени циљеви истраживања у потпуности остварени. Спроведена је свеобухватна анализа динамичких промена

биохемијских и инфламацијских параметара пре и током пептид-рецептор радионуклидне терапије, при чему су идентификоване значајне разлике у односу на терапијски исход. Истраживање је показало јасну повезаност појединих хематолошких, биохемијских, и инфламаторних параметара са терапијским одговором, укључујући индексе системске инфламације, тумор маркере, витамин Д и цитокински профил. Посебно је истакнут значај IL-33 као потенцијалног предиктивног биомаркера прогресије током терапије, што је потврђено применом ROC анализе и логистичке регресије.

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

Најважнији резултати докторске дисертације се огледају у следећим сазнањима:

1. Претерапијске и интратерапијске вредности хематолошких параметара (укупни леукоцити, апсолутни број лимфоцита, неутрофила, моноцита и тромбоцити) су значајно ниже у групи пацијената са неуроендокриним туморима који су током примене PRRT-а развили прогресију болести у односу на пацијенте са повољним терапијским одговором;
2. Током PRRT терапије, код свих пацијената са неуроендокриним туморима, независно од терапијског исхода, постоји статистички значајно смањење лимфоцита и еритроцита;
3. Претерапијске и интратерапијске вредности индекса системског инфламаторног одговора- SIRI и индекса системског имуно-инфламаторног одговора- SII су биле значајно ниже у групи пацијената са неуроендокриним туморима који су у току примене PRRT-а испољили прогресију болести у поређењу са пацијентима са повољним терапијским одговором;
4. Претерапијске вредности леукоцита, неутрофила, моноцита и SIRI индекса негативно корелирају са прогресијом болести;
5. Код пацијената са прогресијом болести током PRRT-а утврђене су статистички значајно више вредности ензима AST и ALP у поређењу са пацијентима који су остварили повољан терапијски одговор;
6. Пацијенти са прогресијом болести током PRRT имали су и статистички значајно више концентрације CgA и 5-НИАА у односу на пацијенте са повољним одговором на терапију;
7. Динамика промена тумор маркера кроз PRRT циклусе показала је статистички значајно смањење концентрације CgA и 5-НИАА након првог циклуса PRRT-а у групи пацијената са повољним терапијским одговором, док је у групи пацијената са прогресијом болести регистровано повећање NSE након првог циклуса PRRT-а;
8. Претерапијске и интратерапијске концентрације витамина Д су биле значајно ниже у групи пацијената са прогресијом болести у односу на групу са повољним одговором на PRRT;
9. У групи пацијената са повољним терапијским одговором регистровано је статистички значајно повећање интратерапијских концентрација витамина Д у односу на претерапијске вредности, док у групи са прогресијом болести није било значајних промена;
10. Није било статистички значајне разлике у концентрацијама прооксидативних и антиоксидативних маркера између пацијената са повољним одговором на PRRT и пацијената са прогресијом;
11. Код пацијената са повољним терапијским одговором на PRRT детектована је позитивна корелација H₂O₂ и CAT, као и негативна корелација SOD и метастатске болести јетре;
12. У групи пацијената са прогресијом болести постоји јака позитивна корелација O₂•⁻ и H₂O₂, јака позитивна корелација између H₂O₂ и De Ritis коефицијента, као и јака негативна корелација феритина и TBARS;
13. Код пацијената са повољним одговором на PRRT регистровано је снижење H₂O₂ и CAT након првог циклуса PRRT у односу на претерапијске вредности, док код пацијената са прогресијом болести нису детектоване значајне разлике у концентрацијама прооксидативних и антиоксидативних маркера током PRRT;
14. Значајно веће концентрације IL-33 и IL-4 су измерене у серуму код пацијената са прогресијом болести у поређењу са пацијентима који су повољно одреаговали на PRRT, док је

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

ниво sST2 и односа TNF- α /IL-33 и TNF- α /IL-4 био значајно виши код пацијената са повољним терапијским одговором;

15. IL-33 позитивно корелира са прогресијом болести и концентрацијом CgA, уз негативну корелацију са процентуалним уделом неутрофила;

16. IL-33 има независни предиктивни значај. Гранична вредност IL-33 од 146,5 pg/mL се може сматрати потенцијалним предиктивним маркером терапијског одговора на PRRT код пацијената са неуроендокриним туморима;

18. Током PRRT-а утврђено је статистички значајно смањење вредности IL-10 у групи пацијената са повољним терапијским одговором.

Резултати ове докторске дисертације су објављени у једном оригиналном научном раду:

Vuleta Nedic K, Gajovic N, Jovanovic I, Jurisevic M, Jovanovic M, Jakovljević S, Popovic B, Djordjevic J, Ignjatovic V, Vukomanovic V. IL-33 as a Marker of Poor Early Response in Neuroendocrine Tumor Patients Undergoing Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Int J Mol Sci.* 2025 Sep 2;26(17):8526. doi: 10.3390/ijms26178526. (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):

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, уз примену одговарајућих кључних речи: *neuroendocrine tumors, peptide-receptor radionuclide therapy, biomarkers, cytokines* нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Увидом у извештај о провери плагијаризма утврђено је да постоји минималан проценат подударња, те да докторска дисертација представља резултат рада кандидата. Нису уочена значајна подударња текста која нису последица цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Катарине Вулета Недић под називом „Повезаност биохемијских и инфламацијских параметара са исходом пептид-рецептор радионуклидне терапије код пацијената оболелих од неуроендокриних тумора“ представља резултат оригиналног научног рада.

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

Иако је пептид-рецептор радионуклидна терапија етаблирани терапијски модалитет у лечењу неуроендокриних тумора, предикција терапијског одговора и даље представља значајан клинички изазов, а постојећи клинички и лабораторијски параметри имају ограничену предиктивну вредност. Истраживање пружа свеобухватну анализу биохемијских и инфламацијских параметара током PRRT-а и по први пут јасно указује на значај цитокина, нарочито IL-33, као потенцијалног независног предиктивног биомаркера прогресије болести. Добијени резултати доприносе бољем разумевању улоге инфламације и имунског одговора у терапијском исходу PRRT-а, као и разјашњењу патофизиолошких механизма повезаних са неповољним терапијским одговором. Поред тога, истраживање показује да, упркос теоријски очекиваној улози оксидативног стреса у механизму дејства радионуклидне терапије, параметри редокс статуса се нису издвојили као поуздани параметри за разликовање терапијског исхода код пацијената са неуроендокриним туморима, што представља важан допринос постојећој литератури. Свеукупно, резултати ове докторске дисертације доприносе унапређењу научних сазнања у области PRRT-а и имају потенцијалну клиничку примену у стратификацији ризика, персонализованом планирању терапије и оптимизацији праћења пацијената са неуроендокриним туморима.

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 за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Катарине Вулета Недић, под називом „Повезаност биохемијских и инфламацијских параметара са исходом пептид-рецептор радионуклидне терапије код пацијената оболелих од неуроендокриних тумора“, констатује да су испуњени сви услови одбрану докторске дисертације, у складу са студијским програмом Докторских академских студија, 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 „**Повезаност биохемијских и инфламацијских параметара са исходом пептид-рецептор радионуклидне терапије код пацијената оболелих од неуроендокриних тумора**“, кандидата Катарине Вулета Недић, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:

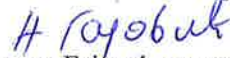


Весна Игњатовић, доцент

Факултет медицинских наука у Крагујевцу

Ужа научна област Нуклеарна медицина

Председник комисије

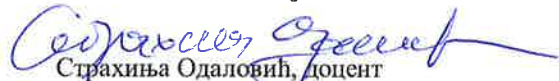


Невена Гајовић, доцент

Факултет медицинских наука у Крагујевцу

Ужа научна област Микробиологија и
имунологија

Члан комисије



Страхиња Одаловић, доцент

Медицински факултет Универзитета у Београду

Ужа научна област Нуклеарна медицина

Члан комисије