

Република Северна Македонија
Универзитет „Св.Кирил и Методиј“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
Бр.02- 309/1
Дата 21.01.2025 год.
Скопје

До

Член на Наставно-научниот совет

ТУКА

П О К А Н А

Врз основа на член 114 од Законот за високото образование и член 95 од Статутот на Медицинскиот факултет во Скопје во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје **СВИКУВАМ**, XIV редовна седница на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет при УКИМ во Скопје, на ден **24.01.2025 година (петок)** со почеток во **12:00 часот** во Амфитеатарот во деканатот на Факултетот со следниов

Д Н Е В Е Н Р Е Д

1. Усвојување на записникот од XIII седница на Наставно-научниот совет одржана на ден 25.12.2024 година.

2. Донесување на одлуки за избор на нови членови во Научниот одбор и Наставниот одбор по предлог на катедрата за офталмологија.

3. Извештаи по рецензии.

а) Извештаи од комисија за рецензија на ракописи за:

1. Ракописот со наслов: „Хигиена и здравствена екологија“ од авторите: проф. д-р Михаил Кочубовски, проф.д-р Гордана Ристовска, проф.д-р Мирјана Димовска и проф.д-р Игор Спироски. Билтен на УКИМ бр. 1322 од 15.01.2025 година, стр.102-108.

б) Извештаи од комисија за оцена на предлог-докторски проект за изработка на докторски труд по медицина од докторанди на Школата за докторски студии при УКИМ (позитивните извештаи на рецензентските комисији за оцена на предлог-докторски проект за изработка на докторски труд за следните кандидати се едногласно прифатени од Советот на студиска програма од третиот циклус докторски студии) за:

1. Д-р Мелда Емин на тема: „Поврзаност помеѓу серумскиот амилоид и оксидираните липопротеини со ниска густина и антитела кон оксидираните липопротеини со ниска густина кај пациенти со акутен мозочен исхемичен удар“.

2. Д-р Бехар Раци на тема: „Анализа на липокалин со неутрофилна желатиноза како дијагностички и пргностички биомаркер кај цервикалниот карцином :улога и значење пре и по терапијата“.

в) Извештаи од комисија за оцена на докторски дисертации по медицина од докторанди на Школата за докторски студии при УКИМ за:

1. Д-р Марјан Бошев на тема: „Асоцираност на генски полиморфизми на матрикс металопротеиназа - 1, на матрикс металопротеиназа - 9 и на азотен оксид

синтетаза - 3 со коронарната артериска болест кај помлада популација“, Билтен на УКИМ бр. 1320 од 15.12.2024 година, стр. 132-150.

2. Д-р Ивана Дохчева Карајованов на тема: „Евалуација на мукокутаните промени и корелација со социодемографските, лабораториските, фармаколошките и етиолошките фактори кај пациентите со терминална бубрежна болест на дијализа“, Билтен на УКИМ бр. 1321 од 1.1.2025 година, стр. 128-141.

3. Д-р Биљана Спиркоска Ванѓеловска на тема: „Испитување на вредностите на респираторната функција кај различни спортски дисциплини“, Билтен на УКИМ бр. 1321 од 1.1.2025 година, стр. 142-147.

4. Д-р Михаела Несторова Бражанска на тема: „Определување на метаболитичката количина во мирување и телесниот состав кај спортската популација“, Билтен на УКИМ бр. 1321 од 1.1.2025 година, стр. 148-153.

5. Д-р Емилија Шиколе на тема: „Споредба на влијанието на CoQ10 наспроти CoQ10 инкорпориран во липозоми како нефропротектор кај Cisplatin(CDDP) индуцирана нефротоксичност“, Билтен на УКИМ бр. 1321 од 1.1.2025 година, стр. 154-165.

4. Извештаи од одбори, наставно-научни колегииуми, совети и комисии

- Кадровски одбор
- Наставен одбор
- Совет на студиска програма за трет циклус студии по медицина
- Одбор за специјализации и субспецијализации
- Одбор за меѓународна соработка
- Одбор за издавачка дејност

5. Избори по билтени

Избор во наставно-научни, научни и соработнички звања на Медицинскиот факултет, а според Билтен на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Билтен на УКИМ бр. 1320 од 15.12.2024 година и Билтен на УКИМ бр. 1321 од 1.1.2025 година.

I. Избор по билтен бр. 1320

а) Избор на виш научен соработник по предметите од наставно научните области: интерна медицина, геријагрија, здравствена нега или клиничко-болничка и општа здравствена нега и ендокринологија и заболувања на метаболизмот врз основа на рецензијата, а по пријава на в.н.сод-р Топо Плашески (*предложен за избор*), стр.100-114.

б) Избор на асистенти по предметот гинекологија и акушерство врз основа на рецензијата, а по пријава на ас.д-р Наташа Илиева и ас.д-р Ева Созовска Белчовска (*предложени за избор*), стр.115-120.

в) Избор на асистенти по предметот психијагрија и медицинска психологија врз основа на рецензијата, а по пријава на д-р Симона Кочоска Крстевска и д-р Ереблине Хоца Јусуфи (*предложени за избор*), стр.121-126.

г) Избор на асистент по предметот гинекологија и акушерство врз основа на рецензијата, а по пријава на д-р Елена Верушевска (*предложена за избор*), стр.127-131.

II. Избор по билтен бр. 1321

а) Избор на два наставника во сите наставно-научни звања по предметите од наставно научните области: ментална хигиена, психосоматика, детска психијатрија, психопатологија, психотерапија, психоанализа, психофармакотерапија, медицинска психологија и медицинска социологија врз основа на рецензијата, а по пријава на вонр.

проф. д-р Виктор Исјановски за редовен професор и доц.д-р Елизабет Мицева Величкоска за вонреден професор (*предложени за избор*), стр.53-81.

б) Избор на редовен професор по предметите од наставно-научните области: хирургија, здравствена нега или клиничко-болничка и општа здравствена нега и урологија врз основа на рецензијата, а по пријава на вонр.проф.д-р Скендер Саиди (*предложен за избор*), стр.82-98.

в) Избор на научен соработник по предметите од од наставно-научната област радиологија врз основа на рецензијата, а по пријава на д-р Ана Михајловска Рендевска (*предложена за избор*), стр.99-117.

г) Избор на асистент по предметот интерна медицина врз основа на рецензијата, а по пријава на ас. д-р Тара Мојсовска (*предложена за избор*), стр.118-123.

д) Избор на асистент по предметот психијатрија и медицинска психологија врз основа на рецензијата, а по пријава на ас. д-р Бојана Ѓорговска (*предложена за избор*), стр.124-127.

Рецензија со приговор

а) Разгледување на приговорот на в.н.сор.д-р Ирена Митевска по однос на рефератот од рецензентската комисија за избор на 1 наставник во сите наставно-научни звања по предметите од наставно-научните области: интерна медицина, геријатрија, здравствена нега и кардиологија (*приговорот и одговорот на приговорот од рецензентската комисија ви се доставени во прилог*), Билтен на УКИМ бр. 1321 од 1.1.2025 година, стр.166-169.

б) Разгледување на приговорот на н.сор.д-р Валентина Андова по однос на рефератот од рецензентската комисија за избор на 1 наставник во сите наставно-научни звања по предметите од наставно-научните области: интерна медицина, геријатрија, здравствена нега и кардиологија (*приговорот и одговорот на приговорот од рецензентската комисија ви се доставени во прилог*), Билтен на УКИМ бр. 1321 од 1.1.2025 година, стр.170-176.

- Избор на вонреден професор по предметите од наставно научните области: интерна медицина, геријатрија, здравствена нега и кардиологија врз основа на рецензијата, а по пријава на в.н.сор.д-р Антонио Георгиев (*предложен за избор*), а в. н.сор.д-р Ирена Митевска и н.сор.д-р Валентина Андова *не се предложени за избор*, Билтен на УКИМ бр. 1320 од 15.12.2024 година, стр. 24-99.

Напомена: Материјалите за седницата се достапни на www.med1.ukim.edu.mk се доставени на Вашата е-маил адреса (*доколку имате промена на Вашата е-маил адреса Ве молиме јавете се на тел: 3103 700*).

Декан,
Проф.д-р Светозар Антовиќ



З А П И С Н И К

Од одржана **XIII** редовна седница на ден **25.12.2024** година година, на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет-Скопје, со почеток во 12 часот во просториите на Амфитеатарот во деканатот.

Присутни членови на седницата: Светозар Антовиќ, Марија Вавлукис, Јулија Живадиновиќ Богдановска, Рубенс Јовановиќ, Симон Трпески, Ирена Костовска, Ники Матвеева, Билјана Бојациева Стојаноска, Билјана Трпковска, Јасна Богданска, Лена Какашева Маженковска, Сунчица Петровска, Јасмина Плунцевиќ Глигоровска, Гордана Јанкоска, Маја Јурхар Павлова, Славица Костадинова Куновска, Магдалена Богдановска Тодоровска, Невена Маневска, Димче Зафиров, Јасмина Тројачанец Павловска, Мери Киријас, Весна Велиќ Стефановска, Верица Попоска, Александар Станков, Златко Јаковски, Венјамин Мајсторов, Тања Маказлиева, Надица Митреска, Петар Јаневски, Елизабета Србиновска Костовска, Христо Пејков, Ѓулшен Селим, Билјана Герасимовска Китановска, Павлина Цекова Видимлиски, Злате Стојаноски, Александра Пивкова Вељановска, Дејан Докиќ, Деска Димитриевска, Дејан Спасовски, Лидија Петковска, Жанина Переска, Ненад Јоксимовиќ, Мери Трајковска, Владимир Андреевски, Бети Тодоровска, Снежана Марковиќ, Саша Јовановска Мишевска, Соња Бојациева, Светлана Кочева, Силвана Наунова Тимовска, Илија Кировски, Крсто Гроздановски, Ирена Кондова Топузовска, Марија Цветановска, Гордана Китева Тренчевска, Наталија Долненец Банева, Анита Арсовска, Емилија Цветковска, Игор Петров, Димитар Боневски, Антони Новотни, Ненси Манушева, Славица Арсова Хаџи Анѓелковска, Стојан Бајрактаров, Виолета Клисаровска, Игор Стојковски, Христина Брешковска, Реџеп Сељмани, Огнен Костовски, Александар Чапароски, Владимир Рендевски, Андреја Гавриловски, Смиља Туџарова Ѓоргова, Боро Џонов, Горан Кондов, Оливер Станков, Сашо Дохчев, Лазар Тодоровиќ, Шабан Мемети, Зоран Божиновски, Даниела Георгиева, Емилија Ѓошевска Даштевска, Јане Нетковски, Горан Димитров, Катерина Николоска, Елена Џикова, Ирена Алексиоска Папестиев, Атанас Сивевски, Гордана Ристовска, Игор Спироски, Билјана Митревска, Цветанка Ѓеракароска Савевска, Татјана Макаровска Бојациева, Јордан Минов, Катарина Ставриќ и Томислав Станковски, *студенти:* Тоше Николов, Александра Божинова, Ана Купева, Надица Танчева, Нина Костоска, Ана Филипче, Тома Бајрактаров и Ана Поповиќ.

Најавени отсуства на седницата: Даница Лабудовиќ, Лидија Тодоровска, Аспазија Софијанова, Васил Папестиев, Миле Тантуровски и Александар Петличковски.

Отсутни членови на седницата: Весна Котевска, Круме Јаковски, Ана Угринска, Билјана Пргова Велјанова, Лидија Попоска, Ана Филипче, Сузана Николовска, Никола Јанкуловски, Ѓорѓи Трајковски, Александра Димовска Гавриловска, Христијан Костов, Илир Хасани, Милан Самарџиски, Никола Николовски, Викторија Јовановска, Кристина Скепароска, Анета Сима, Јасминка Нанчева, *студенти:* Јан Атанасовски, Мелиса Дани, Весна Спасова, Драгана Занова, Рита Ајдарага, Дарко Тимовски, Пиринка Анастасова и Николина Трајаноска.

Материјалите за седницата на членовите на ННС им беа доставени на 20.12.2024 година.

Членовите на ННС со мнозинство гласови го прифатија предложениот дневен ред.

Членовите на ННС се изјаснуваа по следниов

ДНЕВЕН РЕД

1. Усвојување на записникот од XII седница на Наставно-научниот совет одржана на ден 10.12.2024 година.

2. Извештаи по рецензии.

а) Извештаи од комисији за оцена на предлог-докторски проект за изработка на докторски труд по медицина од докторанди на Школата за докторски студии при УКИМ (позитивните извештаи на рецензентските комисији за оцена на предлог-докторски проект за изработка на докторски труд за следните кандидати се едногласно прифатени од Советот на студиска програма од третиот циклус докторски студии) за:

1. Д-р Ана Челикиќ на тема: „Преткоморна кардиомиопатија како предиктор за ефикасноста на пулмонална венска изолација во третманот на преткоморна фибрилација“.

2. Д-р Елена Груева Настевска на тема: Ехокардиографска евалуација на глобалната миокардна работа во процена на левокоморната функција пред и по хируршка реваскуларизација на миокардот“.

3. Д-р Марјан Шокаровски на тема: „Хируршки третман на акутни и хронични патолошки состојби на лакот на аортата во еден акт“.

б) Извештаи од комисији за оцена на докторски дисертации по медицина од докторанди на Школата за докторски студии при УКИМ за:

1. Д-р Никола Брзанов на тема: „Имплементација на фокусирана проценка со ултрасонографија кај траума (ЕФАСТ) во Универзитетскиот ургентен хируршки центар – ТОАРИЛУЦ“, Билтен на УКИМ бр. 1318 од 15.11.2024 година, стр. 125-134.

3. Извештаи од одбори, наставно-научни колегиуми, совети и комисији

- Кадровски одбор
- Наставен одбор
- Научен одбор
- Совет на студиска програма за трет циклус студии по медицина
- Одбор за специјализации и субспецијализации
- Наставно-научен колегиум за јавно здравство
- Совет на студиска програма за трет циклус на студии по јавно здравство
- Одбор за издавачка дејност

4. Избори по билтени

Избор во наставно-научни, научни и соработнички звања на Медицинскиот факултет, а според Билтен на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Билтен на УКИМ бр. 1319 од 01.12.2024 година.

Ад-1 Усвојување на записникот од XII седница на Наставно-научниот совет одржана на ден 10.12.2024 година.

ННС со мнозинство гласови го усвои записникот од XII седница на Наставно-научниот совет одржана на ден 10.12.2024 година.

Ад-2. Извештаи по рецензии.

а) ННС едногласно ги усвои извештаите од комисиите за оцена на предлог-докторски проект за изработка на докторски труд по медицина од докторанди на Школата за докторски студии при УКИМ за:

1. Д-р Ана Челикиќ на тема: „Преткоморна кардиомиопатија како предиктор за ефикасноста на пулмонална венска изолација во третманот на преткоморна фибрилација“.

2. Д-р Елена Груева Настевска на тема: Ехокардиографска евалуација на глобалната миокардна работа во процена на левокоморната функција пред и по хируршка реваскуларизација на миокардот“.

3. Д-р Марјан Шокаровски на тема: „Хируршки третман на акутни и хронични патолошки состојби на лакот на аортата во еден акт“.

б) ННС едногласно ги усвои извештаите од комисиите за оцена на докторски дисертации по медицина од докторанди на Школата за докторски студии при УКИМ за:

1. Д-р Никола Брзанов на тема: „Имплементација на фокусирана проценка со ултрасонографија кај траума (ЕФАСТ) во Универзитетскиот ургентен хируршки центар – ТОАРИЛУЦ“, Билтен на УКИМ бр. 1318 од 15.11.2024 година, стр. 125-134.

Ад-3. Извештаи од одбори, наставно-научни колегиум, совети и комисии
Кадровски одбор

Кадровскиот одбор на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет од Скопје одржа состанок на **20.12.2024 година во 12 часот**. Поради оправдано отсуство на деканот на факултетот, состанокот го водеше продекан проф.д-р Рубенс Јовановиќ. На состанокот присуствуваа мнозинство од членовите на Одборот. По однос на предложените точки од дневниот ред и спроведеното гласање, Кадровскиот одбор на Наставно-научниот совет го предлага следното:

1. Предлагање на рецензентски комисии по распишаните конкурси од факултетот за избор на лица во наставно-научни, научни и соработнички звања.

ННС ги усвои следните рецензентски комисии:

❖ За Конкурс објавен од Медицински факултет во Скопје на **10.12.2024 година** во дневните весници „Нова Македонија“ и „Коха“ за избор на:

- **1 наставник** во сите наставно-научни звања по предметите од наставно-научната област

• дерматовенерологија (3.02.00.10)

ННС формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Сузана Николовска
2. Проф.д-р Весна Гривчева Пановска
3. Проф.д-р Александар Анчевски
4. Проф.д-р Љубица Павлова
5. Проф.д-р Бети Зафирова Ивановска

- **1 наставник** во сите наставно-научни звања по предметите од наставно-научните области:

- интерна медицина (3.02.00.01)
- геријатрија (3.02.00.15)
- клиничко-болничка и општа здравствена нега (3.03.02.01)
- ревматологија (3.02.00.08)

ННС формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Нада Марина
2. Проф.д-р Мане Грличков

3. Проф.д-р Георги Божиновски
4. Проф.д-р Магдалена Генадиева Димитрова
5. Проф.д-р Билјана Герасимовска Китановска

- **1 наставник** во сите наставно-научни звања по предметите од наставно-научните области:

- интерна медицина (3.02.00.01)
- геријатрија (3.02.00.15)
- клиничко-болничка и општа здравствена нега (3.03.02.01)
- хематологија (3.02.00.04)

ННС формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Соња Генадиева Ставриќ
2. Проф.д-р Ирина Пановска Ставридис
3. Проф.д-р Злате Стојаноски
4. Проф.д-р Маријан Бошевски
5. Проф.д-р Јагода Стојковиќ

- **1 наставник** во сите наставно-научни звања по предметите од наставно-научните области:

- хирургија (3.02.00.27)
- клиничко-болничка и општа здравствена нега (3.03.02.01)
- торакална хирургија (3.02.00.35)

ННС формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Горан Кондов
2. Проф.д-р Валтер Клепетко
3. Проф.д-р Ѓорѓи Јота

- **1 наставник** во сите наставно-научни звања по предметите од наставно-научните области:

- хирургија (3.02.00.27)
- клиничко-болничка и општа здравствена нега (3.03.02.01)
- дигестивна хирургија (3.02.00.34)

ННС формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Никола Јанкуловски
2. Проф.д-р Зоран Караџов
3. Проф.д-р Ѓорѓи Јота

- **2 наставника** во сите наставно-научни звања по предметите од наставно-научната област

- анатомија (3.01.00.01)

ННС формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Ники Матвеева
2. Проф.д-р Јулија Живадиновиќ Богдановска
3. Проф.д-р Биљана Зафирова

- **4 наставника** во сите наставно-научни звања по предметите од наставно-научната област

- гинекологија и акушерство (3.02.00.24)

ННС формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Гордана Адамова
2. Проф.д-р Јорго Бабушку
3. Проф.д-р Славејко Сапунов

- **1 наставник** во сите наставно-научни звања по предметите од наставно-научната област

- ортопедски болести (3.02.00.28)

ННС формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Зоран Божиновски
2. Проф.д-р Милан Самарџиски
3. Проф.д-р Даниела Георгиева

- **1 наставник** во сите наставно-научни звања по предметите од наставно-научните области:

- физиологија (3.01.00.03)
- спортска и училишна медицина (3.03.01.06)

ННС формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Сунчица Петровска
2. Проф.д-р Бети Дејанова
3. Проф.д-р Лидија Годоровска
4. Проф.д-р Људмила Ефремовска
5. Проф.д-р Јасмина Плунцевик Глигороска

- **2 наставника** во сите наставно-научни звања по предметите од наставно-научните области:

- судска медицина (3.01.00.12)
- медицинска етика и деонтологија (3.01.00.13)

ННС формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Здравко Чакар
2. Проф.д-р Биљана Јанеска
3. Проф.д-р Златко Јаковски
4. Проф.д-р Људмила Ефремовска
5. Проф.д-р Славица Костадинова Куновска

- **1 наставник** во сите наставно-научни звања по предметите од наставно-научната област

- анестезиологија и реанимација (3.02.00.23)
- клиничко-болничка и општа здравствена нега (3.03.02.01)

ННС формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Андријан Карталов
2. Проф.д-р Билјана Кузмановска
3. Проф.д-р Јасминка Нанчева

- **1 лице** во сите научни звања по предметите од научните области:

- биохемија (медицинска хемија) (3.01.00.11)
- клиничка биохемија (3.02.00.19)

ННС формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Соња Топузовска
2. Проф.д-р Светлана Цековска
3. Проф.д-р Катерина Тошеска Трајковска

- **1 лице** во сите научни звања по предметите од научните области:

- фармакологија (3.01.00.06)
- клиничка фармакологија и токсикологија (3.02.00.20)

ННС формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Никола Лабачевски
2. Проф.д-р Маја Сланинка Мицеска
3. Проф.д-р Димче Зафиров

- 1 асистент по предметот медицина на трудот

ННС формира комисија во состав:

1. Проф.д-р Јордан Минов
2. Проф.д-р Драган Мијакоски
3. Проф.д-р Сашо Столески

2. Донесување на Одлука за распишување на конкурс за нови места за избор во наставно-научни, научни и соработнички звања, по барање од катедрите.

Наставно-научниот совет донесе Одлука за распишување на Конкурс за:

Катедра	Барања
Патолошка физиологија	1 наставник
Онкологија со радиотерапија	1 асистент
Анестезиологија со реанимација	2 асистенти
Инфективни болести	2 научни раб. 1 асистент
Радиологија	2 асистенти
Интерна медицина	5 асистенти
Пулмологија	2 наставника
Хепатогастроентерологија	1 научен раб.

Катедрата за оториноларингологија достави барање кое Кадровскиот одбор го прифати, на наредниот конкурс да не се распишува местото за избор на еден асистент.

3. Донесување на Одлуки за давање согласност за вршење на високообразовна дејност на факултети при УКИМ во Скопје, по дадена согласност од катедрите.

Фармацевтскиот факултет при УКИМ во Скопје достави барања за ангажирање на лица избрани во звања од нашиот факултет да обавуваат високообразовна дејност на нивниот факултет.

По изјаснувањето на катедрата за овие барања и дадената согласност од катедрата се утврди следнава листа и тоа:

**АНГАЖИРАЊЕ НА НАСТАВНИЦИ ВО УЧЕБНАТА 2024/2025 ГОДИНА
НА ДРУГИ ФАКУЛТЕТИ ВО РАМКИТЕ НА УКИМ**

ред. бр	предмет	Ангажман на факултетите во рамките на УКИМ	Наставник
1	Биофизика со 5 ЕКТС, студиска програма за повторна реакредитација магистер по	Фармацевтски факултет-Скопје	проф.д-р Томислав Станковски доц.д-р Душко

	фармација (интегрирани студии од прв и втор циклус студии).		Лукарски ас.м-р Ирена Саздова Данева
2	<i>Анатомија и физиологија со 8 ЕКТС</i> , студиската програма за повторна реакредитација магистер по фармација (интегрирани студии од прв и втор циклус)	Фармацевтски факултет-Скопје	проф.д-р Ники Матвеева проф.д-р Јулија Живадиновиќ Богдановска проф.д-р Билјана Зафирова проф.д-р Елизабета Чадиковска проф.д-р Аце Додевски проф.д-р Билјана Бојациева Стојаноска проф.д-р Билјана Трпковска ас.д-р Анамарија Паункоска
3	<i>Анатомија и физиологија со 8 ЕКТС</i> , студиска програма за повторна реакредитација магистер по фармација (интегрирани студии од прв и втор циклус студии).	Фармацевтски факултет-Скопје	проф.д-р Бети Дејанова проф.д-р Јасмина Плунцевиќ Глигоровска проф.д-р Сунчица Петровска проф.д-р Сања Манчевска проф.д-р Лидија Тодоровска доц.д-р Иванка Караџозова
4	<i>Микробиологија со 5 ЕКТС</i> , студиската програма за повторна реакредитација магистер по фармација (интегрирани студии од прв и втор циклус студии)	Фармацевтски факултет-Скопје	проф.д-р Жаклина Цековска проф.д-р Гордана Јанкоска проф.д-р Маја Јурхар Павлова в.н.сор. д-р Лилјана Лабачевска Ѓатовска н.сор.д-р Марко Костовски ас.д-р Радомир Јовчевски ас.д-р Даница Ковачева Трпковска
5	<i>Патофизиологија со патологија со 6 ЕКТС</i> , по студиската програма за повторна реакредитација магистер по фармација (интегрирани студии од прв и втор циклус)	Фармацевтски факултет-Скопје	проф.д-р Венјамин Мајсторов проф.д-р Даниела Поп Ѓорчева проф.д-р Ана Угринска проф.д-р Синиша

			Стојаноски доц.д-р Тања Маказлиева доц.д-р Невена Маневска
6	Патофизиологија со патологија со 6 ЕКТС , по студиската програма за повторна реакредитација магистер по фармација (интегрирани студии од прв и втор циклус)	Фармацевтски факултет-Скопје	проф.д-р Гордана Петрушевска проф.д-р Магдалена Богдановска Тодоровска
7	Клиничка фармација и фармакотерапија (8 ЕКТС) по студиската програма за повторна реакредитација магистер по фармација (интегрирани студии од прв и втор циклус) Основи на фармакологија (6 ЕКТС) , по студиската програма за повторна реакредитација магистер по фармација (интегрирани студии од прв и втор циклус) Основи на клиничката фармација (4 ЕКТС) по студиската програма за повторна реакредитација магистер по фармација (интегрирани студии од прв и втор циклус)	Фармацевтски факултет-Скопје	проф.д-р Никола Лабачевски проф.д-р Маја Сланинка Мицеска проф.д-р Трајан Балканов проф.д-р Димче Зафиров проф.д-р Јасмина Тројачанец проф.д-р Круме Јаќоски н.сов.д-р Игор Кикерков н.сов.д-р Емилија Атанасовска в.н.сов.д-р Калина Ѓорѓиевска насл.вонр.проф. Кристина Павловска и н.сов.д-р Марија Петрушевска
8	Биостатистика, 3 ЕКТС , по студиската програма за повторна реакредитација фармаковигиланца од втор циклус студии	Фармацевтски факултет-Скопје	проф.д-р Весна Велиќ Стефановска проф.д-р Бети Зафирова Ивановска
9	Практична примена на фармаковигиланца со 2 ЕКТС по студиската програма за повторна реакредитација фармаковигиланца од втор циклус студии	Фармацевтски факултет-Скопје	проф.д-р Никола Лабачевски
10	Методи на клинички испитувања за проценка на лекови и фармаковигиланца во клинички испитувања со 5 ЕКТС	Фармацевтски факултет-Скопје	проф.д-р Димче Зафиров

	<i>и Фармаковагиланца на хербални, традиционални хербални лекови и други слични медицински производи</i> по студиската програма за повторна реакредитација фармаковагиланца од втор циклус студии		проф.д-р Јасмина Тројачанец
11	<i>Постмаркетиншко следење на лекови со 3 ЕКТС</i> , по студиската програма за повторна реакредитација фармаковагиланца од втор циклус студии	Фармацевтски факултет-Скопје	проф.д-р Маја Сланинка Мицеска н.сов.д-р Игор Кикерков насл.вонр.проф. Кристина Павловска
12	<i>Медицински пристап во дијагноза и менаџирање на несакани ефекти на лекови и несакани ефекти на лекови по анатомски системи со 5 ЕКТС</i> и <i>Фармаковигиланца во специфични популации со 2 ЕКТС</i> по студиската програма за повторна реакредитација фармаковагиланца од втор циклус студии	Фармацевтски факултет-Скопје	проф.д-р Круме Јаковски н.сов.д-р Емилија Атанасовска в.н.сор.д-р Калина Ѓорѓиевска
13	<i>Основи на фармаковагиланца и спонтано пријавување на несакани дејства со 5 ЕКТС</i> , <i>Практична примена на фармаковагиланца со 2 ЕКТС</i> , <i>Ефективна комуникација во фармаковагиланца со 2 ЕКТС</i> и <i>Менаџирање на податоци во систем на фармаковагиланца со 2 ЕКТС</i> , по студиската програма за повторна реакредитација фармаковагиланца од втор циклус студии	Фармацевтски факултет-Скопје	н.сов.д-р Марија Петрушевска
14	<i>Клиничка фармација и фармакотерапија (за поглавја поврзани со гинекологија со 8 ЕКТС</i> , по студиската програма за повторна реакредитација магистер по фармација (интегрирани студии од прв и втор циклус)	Фармацевтски факултет-Скопје	Проф.д-р Ана Данева Маркова

ННС донесе Одлука за вршење на високообразовна дејност на факултетите во рамките на УКИМ.

4. Донесување на Одлука за распишување на интерен конкурс за избор на демонстратори по барања од катедрите и формирање на комисији за избор на демонстратори.

До Кадровскиот одбор пристигнати се следните барања од катедрите за распишување на интерен конкурс за избор на демонстратори за летниот семестар во академската 2024/2025:

1. Катедрата за хигиена поднесе барање кое Кадровскиот одбор го разгледа и му предлага на Наставно-научниот совет да донесе Одлука за распишување на интерен конкурс за избор на 1 демонстратор за академската 2024/2025 година за предметите кои се предаваат на студентите по општа медицина и за студентите од тригодишните стручни студии.

ННС ја усвои следната комисија за избор на 1 демонстратор на Катедрата за хигиена:

1. Проф.д-р Гордана Ристовска
2. Проф.д-р Игор Спироски
3. Проф.д-р Мирјана Димовска

2. Катедрата за хистологија со ембриологија поднесе барање кое Кадровскиот одбор го разгледа и му предлага на Наставно-научниот совет да донесе Одлука за распишување на интерен конкурс за избор на 1 демонстратор за академската 2024/2025 година за предметите кои се предаваат на студентите по општа медицина и за студентите од тригодишните стручни студии.

ННС ја усвои следната комисија за избор на 1 демонстратор на Катедрата за хистологија со ембриологија:

1. Проф.д-р Лена Какашева Маженковска
2. Доц.д-р Ирена Костадинова Петрова
3. Проф.д-р Биљана Зафирова

ННС со мнозинство на гласови го усвои извештајот од Кадровскиот одбор.

Наставен одбор

Наставниот одбор на Наставно - научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, одржал седница по електронски пат на ден 18.12. 2024 година (среда), со следниов дневен ред:

1. Усвојување на предлогот за членови на рецензентските комисији за одбрана на дипломски работи за академските студии за дипломирани логопеди.
2. Усвојување на Предлог број на студенти за упис во учебната 2025/26 година на сите студиски програми на прв, втор и интегриран циклус студии.
3. Разно

1. **Усвојување на предлогот за членови на рецензентските комисији за одбрана на дипломски работи за академските студии за дипломирани логопеди.**

Предлогот за членови на рецензентските комисији за одбрана на дипломски работи за академските студии за дипломирани логопеди едногласно беше усвоен од членовите на Наставниот одбор.

2. **Усвојување на предлог број на студенти за упис во учебната 2025/26 година на сите студиски програми на прв, втор и интегриран циклус студии**

Членовите на Наставниот одбор едногласно го прифатија Предлогот за бројот на студенти за упис во учебната 2025/26 година на сите студиски програми на прв, втор и интегриран циклус студии.

ННС со мнозинство на гласови го усвои извештајот од Наставниот одбор.

Научен одбор

Научниот одбор на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет од Скопје одржал тематска седница со користење на средства за електронска комуникација (преку e-mail) на ден **15.11.2024 година (петок), во 12 часот** со една точка на дневниот ред:

1. Усвојување на предлог за избор на Научноистражувачки проект од Медицинскиот факултет по **Конкурсот за доделување на средства за финансирање на научноистражувачки проекти за 2024/25 година (бр. 09/987/1) од 29.08.2024 година, финансирани од УКИМ.**

Комисијата за Конкурсот за доделување средства за финансирање на научноистражувачки проекти за 2024/25 година во состав:

Проф. д-р Даниела Георгиева
Проф. д-р Злате Стојановски
Проф. д-р Аце Додевски

ги разгледа четирите предлог проекти кои пристигнаа во предвидениот рок:

1. **Уринарна подоцитна информациона рибонуклеинска киселина (mRNA): неинвазивен биомаркер за проценка на активноста на гломеруларните заболувања,**
Главен истражувач Вонр. Проф. Д-р Павлина Џекова Видимлиски;
2. **Молекуларно тестирање, современ третман и преживување на болните со метастатски немикроцелуларен белодробен карцином лекувани на универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија во Скопје,**
Главен истражувач Проф. Д-р Симонида Црвенкова;
3. **Липоиндукција во третман на хронични рани,**
Главен истражувач Науч. Сор. Д-р Маргарита Пенева.
4. **Изготвување на национален протокол за судско-медицинска експертиза при ненадејна срцева смрт со воведување на генетско испитување кај случаи на ненадејна срцева смрт,**
Главен истражувач Проф. д-р Златко Јаковски;

и донесе одлука на Научниот одбор да му го предложи проектот насловен:

Уринарна подоцитна информациона рибонуклеинска киселина (mRNA): неинвазивен биомаркер за проценка на активноста на гломеруларните заболувања, од Главен истражувач Вонр. Проф. Д-р Павлина Џекова Видимлиски, како предлог проект на Медицински факултет за финансирање од страна на УКИМ.

Предлогот на Комисијата за избор беше усвоен со мнозинство гласови од страна на членовите на научниот одбор.

ННС со мнозинство на гласови го усвои извештајот од Научниот одбор.

Совет на студиска програма за трет циклус студии по медицина

Советот на студиската програма за трет циклус академски студии-докторски студии по медицина на Медицинскиот факултет во Скопје, одржал седница со користење на средства за електронска комуникација (преку e-mail) на ден **20.12.2024 година (петок), во 10 часот**, при што членовите се изјаснуваа по следните точки на дневниот ред:

1. Донесување на предлог-одлука согласно утврдените процедури за подготовка на Конкурсот за запишување студенти на трет циклус студии - докторски студии на Универзитетот „Св.Кирил и Методиј“ во Скопје во академската 2025/2026 година:

1. Советот на студиската програма на третиот циклус студии по медицина утврди вкупно 106 потенцијални ментори со вкупно 209 слободни места (за Студиските програмати клиничка/базична медицина, базична/молекуларна медицина, клиничка/молекуларна и медицинска физика), кои ги исполнуваат условите за менторство на трет циклус студии согласно законските одредби.
2. Бројот на студенти, според слободните места на потенцијалните ментори е утврден на вкупно 209.
3. Покрај општите услови и критериуми за запишување студенти на докторски студии по медицина, потребно е кандидатите да имаат и:
 - Просечен успех од најмалку 8,00 (осум) на прв циклус студии и најмалку 8,00 (осум) на втор циклус студии одделно (доколку кандидатот има завршено);
 - лица кои завршиле според студиските програми до 2005/2006 година и се стекнале со диплома: *доктор на медицина*, а се во тек на втора половина од здравствена специјализација или специјалисти; (пред воведување на ЕКТС студии);
 - лица кои завршиле според студиска програма од 2005/2006 (360 кредити) и се стекнале со диплома: *доктор по медицина*, а се во тек на втора половина од здравствена специјализација или специјалисти;
 - лицата кои се запишуваат на докторски студии од базична медицина на област за која нема здравствена специјализација, треба да имаат најмалку два in extenso труда како прв автор, публикувани во списанија со меѓународен уредувачки одбор;

Школарината за студирање на третиот циклус студии-докторски студии изнесува 5000 евра во денарска противвредност за 6 семестри и 8000 евра во денарска противвредност за 6 семестри за странски студенти.

Предлогот беше усвоен со мнозинство гласови од страна на членовите на ССП - трет циклус - докторски студии.

2. ННС формира комисији за оцена/одбрана на докторска дисертација од:

- д-р Афродита Стомнарска Јованоски на тема: "Карактеристика на пренатално дијагностицирани тешки конгенитални малформации и прекин на бременост", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Ана Данева Маркова, претседател
2. Проф. д-р Розалинда Исјановска, ментор
3. Проф. д-р Јорго Бабушку, член
4. Проф. д-р Глигор Тофоски, член
5. Проф. д-р Сашо Стојчевски, член

Предлогот беше усвоен со мнозинство гласови од страна на членовите на ССП - трет циклус – докторски студии.

- д-р Анита Кокарева на тема: "Евалуација на фактори кои доведуваат до десатурација и постоперативни белодробни компликации кај пациенти при торакални интервенции и вентилација на едно белодробно крило", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Мирјана Шошолчева, претседател
2. Проф. д-р Силвана Јованова, ментор
3. Проф. д-р Андријан Карталов, член
4. Проф. д-р Билјана Кузмановска, член
5. Проф. д-р Марија Јовановски Срцева, член

Предлогот беше усвоен со мнозинство гласови од страна на членовите на ССП -трет циклус – докторски студии.

- д-р Драгана Бислимовска на тема: "Кардиометаболен ризик и насочена превентивна физичка активност кај дефинирани групи работници", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Сашо Столески, претседател
2. Проф. д-р Јордан Минов, ментор
3. Проф. д-р Силвана Јованова, член
4. Проф. д-р Драган Мијакоски, член
5. Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска, член

Предлогот беше усвоен со мнозинство гласови од страна на членовите на ССП -трет циклус – докторски студии.

- д-р Александар Никодиновски на тема: "Индивидуализација на дозирањето на амикацин преку терапевтско мониторирање на концентрациите ја зголемува ефикасноста и безбедноста на лекот", се формира комисија во состав:

1. Проф. д-р Димче Зафиров, претседател
2. Проф. д-р Никола Лабачевски, ментор
3. Проф. д-р Маја Сланинка Мицевска, член
4. Проф. д-р Трајан Балканов, член
5. Проф. д-р Светлана Кочева, член

Предлогот беше усвоен со мнозинство гласови од страна на членовите на ССП -трет циклус – докторски студии.

На седницата беа споделени и следните информации:

3. Информација за извештаи од комисији за оценка/одбрана на докторски труд од:

- д-р Никола Брзанов (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1318 од 15.11.2024) на тема: „Имплементација на фокусирана проценка со ултрасонографија кај траума (еФАСТ) во Универзитетскиот ургентен хируршки центар – ТОАРИЛУЦ“, комисијата за одбрана е формирана со одл. бр. 0905-5555/64 од 28.10.2024.

4. Информација за извештаи од комисији за оцена на предлог-докторски проект за изработка на докторски труд од:

- д-р Елена Груева Настевска на тема: "Ехокардиографска евалуација на глобалната миокардна работа во процена на левокоморната функција пред и по хируршка реваскуларизација на миокардот",

- д-р Марјан Шокаровски на тема: "Хируршки третман на акутни и хронични патолошки состојби на лакот на аортата во еден акт",

- д-р Ана Челикиќ на тема: "Преткоморна кардиомиопатија како предиктор за ефикасноста на пулмонална венска изолација во третманот на преткоморна фибрилација".

ННС едногласно го усвои извештајот од Советот на студиската програма за трет циклус студии по медицина

Одбор за специјализации и супспецијализации

Одборот за специјализации и супспецијализации на Медицинскиот факултет во Скопје одржал седница на ден **18.12.2024** година преку сретствата за електронска комуникација (reply to all) и по редложените точки на дневниот ред заведе став:

1. Предлагње на комисии за полагање на предиспитен завршен колоквиум и специјалистички испит по специјалноста:

ННС ги усвои следните комисии за полагање на предиспитен завршен колоквиум и специјалистички испит по специјалноста:

a) Педијатрија

Комисија 1:

- 1.Проф. д-р Аспазија Софијанова
- 2.Проф. д-р Татјана Јаковска
- 3.В.н.сор. д-р Орхидеја Стомнароска Дамчевски

Комисија 2:

- 1.Проф. д-р Соња Бојациева
- 2.Проф. д-р Силвана Наунова Тимовска
- 3.Доц. д-р Валентина Цвејоска Чолаковска

Комисија 3:

- 1.Проф. д-р Констандина Кузевска Манева
- 2.Проф. д-р Николина Здравеска
- 3.Доц. д-р Александра Јовановска

Комисија 4:

- 1.Проф. д-р Светлана Кочева
- 2.Проф. д-р Катерина Бошковска
- 3.Доц. д-р Данило Нонкуловски

Комисија 5:

- 1.Проф. д-р Марина Крстевска Константинова
- 2.Проф. д-р Силвана Наунова Тимовска
- 3.Проф. д-р Илија Кировски

Комисија 6:

- 1.Проф. д-р Аспазија Софијанова
- 2.Проф. д-р Александра Јанчевска
- 3.Проф. д-р Николина Здравеска

Комисија 7:

- 1.Проф. д-р Марина Крстевска Константинова
- 2.Проф. д-р Соња Бојациева
- 3.Проф. д-р Христина Манџуковска

Комисија 8:

- 1.Проф. д-р Марина Крстевска Константинова
- 2.Проф. д-р Илија Кировски
- 3.Проф. д-р Александра Јанчевска

Комисија 9:

- 1.Проф. д-р Констандина Кузевска Манева
- 2.Проф. д-р Светлана Кочева
- 3.Проф. д-р Христина Манџуковска

Комисија 10:

- 1.Проф. д-р Констандина Кузевска Манева
- 2.Проф. д-р Аспазија Софијанова
- 3.Проф. д-р Татјана Јаковска

Комисија 11:

- 1.Проф. д-р Светлана Кочева
- 2.Проф. д-р Соња Бојациева
- 3.Проф. д-р Катерина Бошковска

Замени за:

Проф. д-р Констандина Кузевска Манева - Проф. д-р Марина Крстевска Константинова

Проф. д-р Марина Крстевска Константинова - Проф. д-р Констандина Кузевска Манева

Проф. д-р Светлана Кочева - Проф. д-р Аспазија Софијанова

Проф. д-р Аспазија Софијанова - Проф. д-р Светлана Кочева

Проф. д-р Соња Бојациева - Проф. д-р Татјана Јаковска

Проф. д-р Татјана Јаковска - Проф. д-р Соња Бојациева

Проф. д-р Илија Кировски - Проф. д-р Катерина Бошковска

Проф. д-р Катерина Бошковска - Проф. д-р Илија Кировски

Проф. д-р Силвана Наунова Тимовска - Проф. д-р Александра Јанчевска

Проф. д-р Александра Јанчевска - Проф. д-р Силвана Наунова Тимовска

Проф. д-р Николина Здравеска - Проф. д-р Христина Манџуковска

Проф. д-р Христина Манџуковска - Проф. д-р Николина Здравеска

Доц. д-р Валентина Цвејоска Чолаковска - Доц. д-р Данило Нонкуловски

Доц. д-р Данило Нонкуловски - Доц. д-р Валентина Цвејоска Чолаковска

Проф. д-р Александра Јовановска - В.н.сор. д-р Орхидеја Стомнароска Дамчевски

В.н.сор. д-р Орхидеја Стомнароска Дамчевска - Проф. д-р Александра Јовановска

б) Радиологија

Комисија 1:

1. Проф. д-р. Надица Митреска
2. Проф. д-р. Елизабета Стојовска Јовановска
3. Доц. д-р. Соња Николова

Заменик - Проф. д-р. Виолета Василевска Никодиновска

Комисија 2:

1. Проф. д-р. Надица Митреска
2. Проф. д-р. Маја Јакимовска Димитровска
3. Доц. д-р. Смиљана Бундовска Коцев

Заменик - Проф. д-р. Елизабета Стојовска Јовановска

Комисија 3:

1. Проф. д-р. Билјана Велјановска Пргова
2. Доц. д-р. Петар Јаневски
3. Доц. д-р. Димитар Вељановски

Заменик - Проф. д-р. Маја Јакимовска Димитровска

Комисија 4:

1. Проф. д-р. Маја Јакимовска Димитровска
2. Проф. д-р. Виолета Василевска Никодиновска
3. Проф. д-р. Надица Митреска

Заменик - Проф. д-р. Билјана Велјановска Пргова

Комисија 5:

1. Проф. д-р. Елизабета Стојовска Јовановска
2. Проф. д-р. Маја Јакимовска Димитровска
3. Доц. д-р. Петар Јаневски

Заменик - Проф. д-р. Надица Митреска

Комисија 6:

1. Проф. д-р. Елизабета Стојовска Јовановска
2. Проф. д-р. Билјана Велјановска Пргова
3. Доц. д-р. Смиљана Бундовска Коцев

Заменик - Проф. д-р. Виолета Василевска Никодиновска

Комисија 7:

1. Проф. д-р. Елизабета Стојовска Јовановска
2. Проф. д-р. Виолета Василевска Никодиновска
3. Доц. д-р. Горан Спиоров

Заменик - Проф. д-р. Надица Митреска

Комисија 8:

1. Проф. д-р. Виолета Василевска Никодиновска
2. Проф. д-р. Билјана Велјановска Пргова
3. Доц. д-р. Соња Николова

Заменик - Проф. д-р. Елизабета Стојовска Јовановска

Комисија 9:

1. Проф. д-р. Надица Митреска
2. Проф. д-р. Елизабета Стојовска Јовановска
3. Доц. д-р. Димитар Вељановски

Заменик - Проф. д-р. Маја Јакимовска Димитровска

Комисија 10:

1. Проф. д-р. Маја Јакимовска Димитровска
2. Проф. д-р. Надица Митреска
3. Доц. д-р. Горан Спиrow

Заменик - Проф. д-р. Билјана Велјановска Пргова

Комисија 11:

1. Проф. д-р. Виолета Василевска Никодиновска
2. Доц. д-р. Петар Јаневски
3. Доц. д-р. Горан Спиrow

Заменик - Проф. д-р. Надица Митреска

Комисија 12:

1. Проф. д-р. Виолета Василевска Никодиновска
2. Проф. д-р. Билјана Велјановска Пргова
3. Доц. д-р. Смиљана Бундовска Коцев

Заменик - Проф. д-р. Елизабета Стојовска Јовановска

в) Дерматовенерологија

Комисија 1:

1. Проф. д-р Весна Гривчева – Пановска
2. Проф. д-р Катерина Дамевска
3. Доц. д-р Силвија Дума

Комисија 2:

- 1 Проф. д-р Сузана Николовска
- 2 Проф. д-р Весна Гривчева – Пановска
- 3 Доц. д-р Силвија Дума

Комисија 3:

- 1 Проф. д-р Катерина Дамевска

- 2 Проф.д-р Сузана Николовска
- 3 Доц.д-р Христина Брешковска

Комисија 4:

- 1 Доц.д-р Силвија Дума
- 2 Проф.д-р Сузана Николовска
- 3 Доц.д-р Христина Брешковска

Комисија 5:

- 1.Доц.д-р Христина Брешковска
- 2.Проф.д-р Весна Гривчева – Пановска
- 3.Проф.д-р Катерина Дамевска

2. Предлог за дополнување на Одлуката за формирање комисии за полагање на супспецијалистички испит по супспецијалноста Педијатриска анестезиологија бр. 1003-4227/181 од 03.10.2022 година

ННС ги усвои следните комисии за дополнување на Одлуката за формирање комисии за полагање на супспецијалистички испит по супспецијалноста Педијатриска анестезиологија бр. 1003-4227/181 од 03.10.2022 година

Комисија 4:

- 1.Проф. д-р Билјана Ширгоска
- 2.Проф. д-р Билјана Кузмановска
- 3.Проф. д-р Јасминка Нанчева

Комисија 5:

- 1.Проф. д-р Андријан Карталов
- 2.Проф. д-р Билјана Ширгоска
- 3.Проф. д-р Јасминка Нанчева

3. Усвојување на предлог-комисии за полагање на супспецијалистички испит по супспецијалноста:

ННС ги усвои следните комисии за полагање супспецијалистички испит по супспецијалноста:

а) Уролошка радиодијагностика

Комисија 1:

1. Проф. д-р Климе Ѓорески
2. Проф. д-р Скендер Саиди
3. Доц. д-р Лада Трајческа

б) Абдоминална радиологија

Комисија 1:

1. Проф. д-р Климе Ѓорески
2. Проф. д-р Никола Јанкуловски
3. Проф. д-р Калина Гривчева Старделова

в) Неврорадиологија

Комисија 1:

1. Проф. д-р Надица Митреска
2. Проф. д-р Анита Арсовска
3. Доц. д-р Димитар Вељановски

г) Интервентна радиологија

Комисија 1:

1. Проф. Д-р Светозар Антовиќ
2. Доц. д-р Васил Папастиев
3. Доц. д-р Димитар Вељановски

д) Торакална радиодијагностика

Комисија 1:

1. Проф. д-р Маја Јакимовска Димитровска
2. Доц. д-р Соња Николова
3. Доц. д-р Васил Папастиев

ѓ) Гинеколошка и мама радиодијагностика

Комисија 1:

1. Проф. д-р Маја Јакимовска-Димитровска
2. Проф. д-р Горан Димитров
3. Доц. д-р Соња Николова

Одборот за специјализации и супспецијализации на Медицинскиот факултет во Скопје одржал втора седница на ден 20.12.2024 година преку сретствата за електронска комуникација (reply to all) и по предложената точка на дневниот ред заведе став:

1. Усвојување на нова предлог програма за специјализација по специјалноста Ортопедија и трауматологија:

ННС ја усвои новата предлог програма за специјализација по специјалноста ортопедија и трауматологија.

Ортопедија и трауматологија		месеци
Општ дел		
	Основни хируршки принципи	1
	Хируршки рани, инфекции И компликации	0.5
	Операциона сала, инструментариум и електрични апарати	0.5
	Ургентни хируршки состојби	1
	Интензивна терапија и реанимација	0.5
	Анестезиологија во операциона сала	0.5
	Трауматологија	8
	Ортопедија	12
	Работа во симулациски центар / најмалку 1 час месечно/11 часа годишно во тек на	

	првите 2 години	
	Учество на најмалку 5 обдукции годишно	0
		24

		месеци
Специјален дел	Торакална Хирургија	1
	Дигестивна хирургија	2
	Васкуларна хирургија	1
	Неврохирургија	1
	Ортопедија	28
	Трауматологија	15
	Учество на најмалку 5 обдукции годишно	
		48

ННС едногласно го усвои извештајот од Одборот за специјализации и супспецијализации.

Наставно-научен колегиум по јавно здравство

Наставно – научниот колегиум по јавно здравство на Медицинскиот факултет во Скопје одржал состанок на **17.12.2024 година во 13 часот**. На состанокот присуствуваа мнозинството од членовите на Колегиумот.

По однос на предложените точки од дневниот ред со дополнувањето и извршеното гласање, Наставно – научниот колегиум за последипломски студии по јавно здравство, на Наставно-научниот совет го предлага следното:

1. Прифаќање на тема за изработка на магистерски труд по Јавно здравство и определување на ментор по пријава од:

а) Елена Димовска, на тема: „Навики за консумирање на алкохол помеѓу студентите на Медицински факултет во Скопје“
За ментор се предлага: Проф. д-р Фимка Тозија

б) Изеир Илази, на тема: „Проценка на спроведувањето на законот за заштита од пушење во здравствени установи во Република Северна Македонија“
За ментор се предлага: Проф. д-р Елена Косевска

2. ННС формира комисија за оценка на магистерски труд по пријава од:

а) Јане Стојановски на тема: „Влијанието на Дијабетес Мелитус тип 2 врз јаглехидратниот и липидниот статус кај пациентите со регулиран дијабетес“

Предлог комисија:

1. Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска
2. Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска
3. Проф. д-р Ирина Павловска

б) Тара Мојсовска на тема: „Хронична миелоидна леукемија третирана со инхибитор на тирозин киназа- јавноздравствени аспекти “

Предлог комисија:

1. Проф.д-р Весна Велиќ Стефановска
2. Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска
3. Проф. д-р Елена Косевска

в) Ѓулсевер Асани Куки на тема: „Влијание на ноќната работа врз здравјето и работната способност кај здравствените работници “

Предлог комисија:

1. Проф.д-р Сашо Столески
2. Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска
3. Проф. д-р Драган Мијаќоски

г) Мери Лазарова на тема: „Квалитет на живот поврзан со оралното здравје (OHRQoL) кај пациенти со парцијална и тотална беззабост “

Предлог комисија:

1. Проф.д-р Моме Спасовски
2. Проф. д-р Фимка Тозија
3. Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска

3. Признавање на положени испити од кандидатот Даница Даскаловска Кхан по поднесено барање

Прв семестар: (30 кредити): Вовед во новото јавното здравје (3 кредити), Јавно здравствена работа и организација на јавно здравствени системи (4 кредити), Компјутери и интернет во јавното здравје (3 кредити), Принципи на епидемиологија и методи на истражување (6 кредити), Биостатистика (6 кредити), Епидемиолошкиот метод во процена на ефикасноста на превенирањето на хроничните незаразни болести (изборен) (4 кредити), Вовед во втора генерација епидемиолошко следење преку ХИВ/СИДА (изборен) (4 кредити). Втор семестар: (23 кредити): Економика во здравство (4 кредити), Социјални и бихевиорални науки во здравството (4 кредити), Контрола на заразни болести (4 кредити), Контрола на незаразни болести (3 кредити), Болести на зависност предизвик за јавното здравје (изборен) (4 кредити), Апликативна вредност на епидемиолошките и статистички методи во решавање на јавно-здравствените аспекти на проблемите поврзани со здравјето (изборен) (4 кредити). Трет семестар: (12 кредити): Исхрана во јавното здравје (4 кредити), Фамилијарни и специјални здравствени потреби (4 кредити) и Здравствена екологија (4 кредити)

4. Прифаќање на предлог одлука за учество на Конкурс за втор циклус студии за академската 2025/2026 година

Студиска програма	Семестри	Вкупен број на студенти	Висина на средствата за студирање
Јавно здравство	4	20	2.000 евра во денарска противвредност

5. Разно - Промоција на последипломските студии по јавно здравство

Колегиумот на предлог на претседателот донесе едногласна одлука, да се преземат повеќе активности во наредниот период за промоција на програмата за последипломските студии по јавно здравство која е акредитирана од ASPHER и

меѓународно призната, и тоа: акредитација на програмата на англиски јазик, подготовка на ростер и алманах на студенти и магистри по јавно здравство, одржување на меѓународна конференција по јавно здравство во 2025г. и партнерство со други членки на ASPHER.

ННС со мнозинство на гласови го усвои извештајот од Наставно-научен колегиум по јавно здравство.

Совет на студиска програма за трет циклус на студии по јавно здравство

Советот на студиската програма за трет циклус академски студии-докторски студии по јавно здравство на Медицинскиот факултет во Скопје, одржал седница на ден **20.12.2024** година и по предложената точка на дневниот ред заведе став:

Донесување на предлог-одлука согласно утврдените процедури за подготовка на Конкурсот за запишување студенти на трет циклус студии - докторски студии на Универзитетот „Св.Кирил и Методиј“ во Скопје во академската 2025/2026 година:

1. Советот на студиската програма на третиот циклус студии по јавно здравство утврди вкупно 6 потенцијални ментори со вкупно 8 слободни места за Студиската програма јавно здравство, кои ги исполнуваат условите за менторство на трет циклус студии согласно законските одредби.

2. Бројот на студенти според слободните места на потенцијалните ментори е утврден на вкупно 8.

3. Покрај општите услови и критериуми за запишување студенти на докторски студии по јавно здравство, потребно е кандидатите да имаат и:

- Завршени втор циклус академски студии со стекнати најмалку 300 ЕКТС кредити од првиот и вториот циклус студии збирно;
- Завршени постдипломски студии на студиските програми пред воведување на европскиот кредит трансфер систем на кои им се спизнаваат 60 кредити за организирана академска обука и предавање и друг вид комуникациски активности;
- Стекната стручна подготовка според студиски програми за регулирани професии со стекнати најмалку 300 ЕКТС кредити или со завршени интегрирани студии со 360 кредити;
- Остварен просечен успех од претходно завршеното образование (прв и втор циклус студии посебно, односно на интегрираните студии), од намалку 8;

Школарината за студирање на третиот циклус студии-докторски студии изнесува 5000 евра во денарска противвредност за 6 семестри и 8000 евра во денарска противвредност за 6 семестри за странски студенти.

ННС едногласно го усвои извештајот од Советот на студиската програма за трет циклус студии по јавно здравство

Одбор за издавачка дејност

Членовите на Одборот за издавачка дејност на Медицинскиот факултет одржал состанок на ден **20.12.2024** година, преку средствата за електронска комуникација

(e-mail) и произнесувајќи се по точките од дневниот ред, го донесе следниов извештај кој го доставува до членовите на ННС:

1. Донесување на Одлука за печатење на рецензирани учебници/учебни помагала:

ННС донесе одлука за печатење на следните учебници/учебни помагала:

1. Учебно помагало со наслов: „Практикум Клиничка радиологија 2“ за студенти по општа медицина и стоматологија од авторите: Проф.д-р Виолета Василевска Никодиновска, (уредник) проф.д-р Билјана Пргова Велјановска, доц.д-р Горан Спиоров, доц.д-р Смиљана Бундовска Коцев и ас.д-р Андреа Нанчева, од Катедрата за радиологија во тираж од 300 примероци

ННС едногласно го усвои извештајот од Одборот за издавачка дејност.

Ад-4. Избори по билтени

Пред да се пристапи кон вршење избори по билтени деканот побара од стручните служби да се утврди бројот на присутни членови на ННС од редот на наставниците и да се утврди кворумот за работа.

Стручните служби го известија деканот дека во моментот се присутни 96 наставници членови на ННС.

Деканот констатира дека има мнозинство потребно за полноважно одлучување.

I. Избор по билтен бр. 1319

а) Избор на редовен професор по предметите од наставно-научните области: хирургија, здравствена нега и трауматологија врз основа на рецензијата, а по пријава на вонр. проф. д-р Христијан Костов (*предложен за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на вонр.проф.д-р Христијан Костов за редовен професор.

б) Избор на научен соработник по предметите од научната област офталмологија врз основа на рецензијата, а по пријава на насл. доц. д-р Ирина Богданова (*предложена за избор*), а насл. вонр. проф. д-р Весна Челева, насл. доц. д-р Христијан Дума, и насл. доц. д-р Игор Исјановски *не се предложени за избор*.

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на насл.доц.д-р Ирина Богданова за научен соработник.

в) Избор на научен соработник по предметите од научните области: интерна медицина, геријатрија, здравствена нега и хематологија врз основа на рецензијата, а по пријава на ас.д-р Лазар Чадиевски (*предложен за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на ас.д-р Лазар Чадиевски за научен соработник.

г) Избор на асистенти по предметот интерна медицина врз основа на рецензијата, а по пријава на ас. д-р Билјана Тодорова и ас.д-р Ивица Бојовски (*предложени за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши повторен избор на ас.д-р Билјана Тодорова за асистент.

ННС со мнозинство на гласови изврши повторен избор на ас.д-р Ивица Бојовски за асистент.

д) Избор на асистент по предметот биохемија и клиничка биохемија врз основа на рецензијата, а по пријава на ас.д-р Мелда Емин (*предложена за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши повторен избор на ас.д-р Мелда Емин за асистент.

ѓ) Избор на асистенти по предметот анестезиологија со реанимација врз основа на рецензијата, а по пријава на д-р Александар Димитровски, д-р Љубица Миќуновиќ Дербанова и д-р Васко Демјански (*предложени за избор*), а д-р Надица Мехмедовиќ, д-р Филип Наумовски, д-р Виолета Огњанова *не се предложени за избор*.

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на д-р Александар Димитровски за асистент.

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на д-р Љубица Миќуновиќ Дербанова за асистент.

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на д-р Васко Демјански за асистент.

е) Избор на асистент по предметот гинекологија и акушерство врз основа на рецензијата, а по пријава на ас.д-р Рина Пуррини Сали (*предложена за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши повторен избор на ас.д-р Рина Пуррини Сали за асистент.

Седницата на ННС заврши во 12,40 часот

Записничар
Дипл.прав. Радмила Митаноска, с.р.

Декан
Проф.д-р Светозар Антовиќ, с.р.

РЕЦЕНЗИИ

**ЗА ОЦЕНА НА ПРЕДЛОГ-ДОКТОРСКИ ПРОЕКТ ЗА ИЗРАБОТКА
НА ДОКТОРСКИ ТРУД ПО МЕДИЦИНА ОД ДОКТОРАНТИ НА
ШКОЛАТА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ ПРИ УКИМ**

До
Наставно-научниот
Совет и до Советот на
Студиската програма
по медицина

Наставно-научниот совет на својата XII редовна седница одржана на ден 10.12.2024 година донесе Одлука за формирање на Комисија за оцена на пријавената тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд со наслов **”Поврзаност помеѓу серумскиот амилоид и оксидираните липопротеини со ниска густина и антитела кон оксидираните липопротеини со ниска густина кај пациенти со акутен мозочен исхемичен удар”** од кандидатката д-р Мелда Емин.

Врз основа на член 73 од Статутот на Медицински факултет во Скопје во состав на Универзитетот „Св Кирил и Методиј” во Скопје (Универзитетски гласник бр. 458/2019) и број 458-Анекс/2021), член 275 од Статутот на Универзитетот „Св Кирил и Методиј” во Скопје (бр.425 од 28,06.2019) и член 52 став 1 и став 2 од од Правилникот за условите, критериумите и правилата на запишување и студирање на трет циклус академски студии-докторски студии на Универзитетот „Св Кирил и Методиј” (Универзитетски гласник бр. 530/2020) на предлог од Советот на трет циклус-докторски студии по медицина, Комисијата во состав:

1. Проф. д-р. Катерина Тошеска-Трајковска, ментор;
2. Проф.д-р. Соња Топузовска, член;
3. Проф. д-р. Драгана Петровска- Цветковска, член

го поднесува следниов:

ИЗВЕШТАЈ

за оцена на пријавена тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд со наслов **”Поврзаност помеѓу серумскиот амилоид и оксидираните липопротеини со ниска густина и антитела кон оксидираните липопротеини со ниска густина кај пациенти со акутен мозочен исхемичен удар”** од кандидатката д-р Мелда Емин, под менторство на проф. д-р Катерина Тошеска-Трајковска од Медицински факултет, Универзитет "Св. Кирил и Методиј"-Скопје.

Кандидатката има согласност од стручниот колегиум на Институтот за медицинска и експериментална биохемија и од Катедрата по биохемија и клиничка биохемија при Медицински факултет во Скопје (од 10.10.2024 год.), да спроведе научно истражување за изработка на докторски труд со наслов **”Поврзаност помеѓу серумскиот амилоид и оксидираните липопротеини со ниска густина и антитела кон оксидираните липопротеини со ниска густина кај пациенти со акутен мозочен исхемичен удар”**.

Етичката комисија за истражување на луѓе при УКИМ-Медицински факултет во Скопје, на својата VI седница одржана на 26.11.2024 година го разгледа поднесокот на пријавената тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд со наслов **”Поврзаност помеѓу серумскиот амилоид и оксидираните липопротеини со ниска густина и антитела кон оксидираните липопротеини со ниска густина кај пациенти со акутен мозочен исхемичен удар”** од кандидатката д-р Мелда Емин и го одобри изведувањето на студијата. (Бр. 03-6101/2 од 26.11.2024 год.)

Текстот на поднесокот за докторски проект за изработка на докторски труд ги содржи сите предвидени елементи според упатството за изработка на поднесок за докторска студија даден од комисијата за докторски студии при Медицинскиот факултет-Скопје: наслов, име и презиме на кандидатот, апстракт, вовед, мотив за изработка на студијата, цел на докторската студија, материјал и методи, предвидени методи на статистичка анализа, очекувани резултати и литература.

Насловот е концизен и јасно ја дефинира целта на студијата.

Апстрактот е напишан јасно со сите делови: краток вовед, цели, материјал и методи, очекувани резултати и клучни зборови.

Во делот *Вовед*, кандидатката се задржува на церебро-васкуларните заболувања, нивната поделба според патофизиологијата во исхемична церебро-васкуларна болест и хеморагична церебро-васкуларна болест, процентуалната застапеност на исхемични инсулти, хеморагични инсулти и транзиторна исхемична атака.

Детално се опишани липопротеините со ниска густина (LDL), оксидираните липопротеини со ниска густина (oxLDL) и антителата кон оксидираните липопротеини со ниска густина (Ab-oxLDL) како главен ризик фактор за атеросклероза. Во посебно поглавје е опишан серумскиот амилоид А (САА) и неговата поврзаност со липидите, холестеролот и атеросклерозата.

Во делот *Мотив за изработка на истражувањето* кандидатката како главен мотив го потенцира фактот дека во современиот свет се забележува постојана тенденција на зголемување на бројот на заболувањата на циркулаторниот систем кај човекот и тие заземаат значајно место во морбидитетот и морталитетот на популацијата, што претставува сериозен медицинско-епидемиолошки и социолошки проблем. Во Република Северна Македонија статистички расте бројот на пациенти со акутен мозочен исхемичен удар. Акутниот мозочен исхемичен удар е асоциран со висока смртност кај пациентите, како и со траен инвалидитет и неспособност за извршување на секојдневни активности. Одредени маркери имаат прогностички потенцијал за оваа состојба, кои може да предвидат вакво случување.

Оттука произлегува и мотивот на истражувањето.

Доколку може да се предвиди кај кои пациенти постои зголемен ризик, следењето на болеста, третманот и долгорочната стратегија би биле подруги. Подолг период на ефикасен третман би го намалил инвалидитетот кај пациентите, а од друга страна третманот во целина би бил со пониска цена на чинење.

Во делот *Цел на докторската студија*, кандидатката ги дефинира целите на студијата:

- Да се определи концентрацијата на серумскиот амилоид А (САА) кај пациенти со акутен мозочен исхемичен удар и кај здрави испитаници и да се утврди дали има разлика во вредностите меѓу групите;
- Да се определи концентрацијата на oxLDL кај пациенти со акутен мозочен исхемичен удар и кај здрави испитаници и да се утврди дали има разлика во вредностите меѓу групите;
- Да се определи концентрацијата на Ab-oxLDL кај пациенти со акутен мозочен исхемичен удар и кај здрави испитаници и да се утврди дали има разлика во вредностите меѓу групите;
- Да се направи корелација помеѓу концентрацијата на протеинот САА, oxLDL и Ab-oxLDL со концентрацијата на CRP, липидните параметри, аполипопротеин А1, аполипипоротеин В и глукоза, кај пациенти со акутен мозочен исхемичен удар и кај здрави испитаници.

Во делот *Материјал и методи*, прецизно се дефинирани местото на истражување, бројот на испитаниците и временската рамка на истражувањето. Детално се објаснети методите и тестовите за одредување на САА, oxLDL и антителата кон oxLDL.

Во истражувањето е предвидено да се вклучат 150 испитаници од двата пола, на возраст од 40-70 години. Контролната група ќе се состои од 50 здрави испитаници без симптоми и 100 испитаници со симптоми на акутен мозочен исхемичен удар.

Примероците крв од здравите испитаници ќе бидат земени од Институтот за фармакологија и токсикологија при Медицински Факултет, Скопје. Примерокот од испитаниците со акутен мозочен исхемичен удар ќе биде земен на Универзитетска Клиника за Неврологија, Скопје.

Ќе се користи примерок од венска крв која ќе се зема со венепункција од v. cubitalis, со затворен систем за вадење крв.

Откога ќе се земе крвта, крвта во вакуум-епрувета ќе се центрифугира на 3500 вртежи/мин. во тек на 10 минути. Одвоениот серум до анализирањето ќе се чува на 20°C. Сите биохемиски параметри ќе се одредат во серум.

Анализите ќе се изработуваат на Институтот за медицинска и експериментална биохемија при Медицински Факултет, Скопје.

Серумски Амилоид А, ќе се одредува со примена на CLIA – хемилуминицентна метода, на анализаторот Maglumi 800 Snibe Diagnostics. Maglumi 800 е автоматизиран имунолошки анализатор за *in vitro* дијагностика.

Оксидираните липопротеини со ниска густина, како и антителата насочени кон овие молекули, ќе се одредуваат со примена на ЕЛИСА метода на ChemWell^R Awareness Technology биохемискиот анализатор.

На автоматизираниот биохемиски анализатор, Cobas с 311, со фотометриска метода ќе се одредат: вкупен холестерол, триацилглицероли, LDL -холестерол, HDL-холестерол, аполипопротеин А1, аполипопротеин В, CRP и глукоза во крв.

За целите на студијата, потребно е испитаниците да не примаат лекови за намалување на концентрацијата на холестерол и триацилглицероли во последната година. На сите 150 испитаници, покрај предходно наведените параметри ќе им се пресметува и индекс на телесна маса – BMI, и ќе се земе податок за фармаколошка терапија во последната година, како и податок за следните коморбидитети: дијабетес

мелитус, артериска хипертензија, бубрежна слабост, хронична болест на црниот дроб, како и одредени демографски податоци за возраст и место на живеење.

Студијата е дизајнирана како лонгитудинална, проспективна и опсервациска студија. Период на реализација на студијата: 2024-2026 година.

Во делот *Статистичка анализа*, кандидатката ги дефинира статистичките методи кои ќе се употребуваат за статистичка обработка на добиените резултати од истражувањето.

Податоците од испитаниците ќе бидат обработени и сумаризирани во однос на нивната демографија, податоци за здравјето и коморбидитетите, употребата на други лекови, според измерените биохемиски параметри во крвта, нивоата на серумскиот амилоид А, oxLDL и Ab-oxLDL.

По завршување на периодот на следење, пациентите ќе бидат класифицирани и според тоа дали доживеале нов настан (мозочен удар, срцев удар, случај на леталитет, како и времето на постигнување на тие случувања).

Целта на истата поделба е да направи компаративна анализа помеѓу овие групи на испитаници, со цел да се провери хипотезата на студијата во однос на нивоата на избраните параметри. Притоа, се очекува прво да се направат споредби помеѓу овие две групи за основните варијабли (направени со соодветни статистички тестови, во зависност од дистрибуцијата која ја покажуваат), за потоа да се направи директна споредба и во однос на целните испитувани параметри (серумски амилоид А, oxLDL, Ab-oxLDL).

Во делот *Очекувани резултати*, кандидатката наведува дека за прв пат во Република Северна Македонија ќе биде спроведено вакво истражување. Кај здравите испитаници се очекува да нема покачени вредности на параметрите: серумски амилоид А (САА), оксидирани липопротеини со ниска густина (oxLDL) и антитела кон оксидирани липопротеини со ниска густина (Ab-oxLDL).

Кај испитаниците со акутен мозочен исхемичен удар очекувано е да има покачени вредности на параметрите: серумски амилоид А (САА), оксидирани липопротеини со ниска густина (oxLDL) и пониски вредности на антителата кон оксидирани липопротеини со ниска густина (Ab-oxLDL).

Во делот *Литература*, истата е наведена по Ванкуверски стил, со правилно цитирање како во текстот така и во списокот на референци кои се со доволна застапеност на понова литература од последните 5 години.

Очекуван научен придонес

Научниот придонес од одредување на серумски амилоид А кај пациенти со акутен исхемичен мозочен удар може да вклучи неколку важни аспекти:

1. **Прогностички фактори:** Серумскиот амилоид А (САА) е воспалителен маркер кој може да биде корисен за процена на тежината на воспалението во организмот. Во контекст на акутен исхемичен мозочен удар, неговото ниво може да корелира со сериозноста на ударот и прогнозата на пациентот. Повисоките

нивоа на САА може да бидат поврзани со поголеми оштетувања на мозокот и полош клинички исход.

2. **Воспалителна реакција:** Ишемичниот мозочен удар предизвикува акутна воспалителна реакција во организмот. САА е еден од протеините на акутниот фазен одговор кои се зголемуваат за време на воспаление, па нивото на овој маркер може да се користи за процена на степенот на воспалението по ударот. Зголемувањето на САА може да помогне во разбирањето на патогенезата на акутниот ишемичен мозочен удар и неговата поврзаност со воспалителни процеси.
3. **Дијагностички потенцијал:** Одредувањето на нивото на САА може да биде корисно како дополнителна дијагностичка алатка за утврдување на состојбата на пациентот со акутен ишемичен мозочен удар, како и за разликување на ударот од други состојби кои можат да предизвикаат слични симптоми, како што се инфекциите или други воспалителни заболувања.
4. **Клиничка примена:** Истражувањата кои ги испитуваат маркерите на воспаление, вклучувајќи го САА, може да доведат до подобри терапевтски стратегии. Анализата на нивото на САА во контекст на акутен ишемичен мозочен удар може да биде важен фактор во одредувањето на персонализиран пристап во третманот и следењето на пациентите.

Одредувањето на серумски амилоид А може да има важна улога во разјаснување на воспалителните процеси по акутен ишемичен мозочен удар и во подобрување на дијагностиката и прогнозата на пациентите.

На овој начин ќе се допринесе во намалување на невролошката онеспособеност кај пациентите, трјниот инвалидитет и леталниот исход како резултат на мозочниот удар.

Истражувањето на оксидиран LDL и антителата против оксидиран LDL има значителен научен придонес во разбирањето на механизмите на атеросклероза и на инволвираноста на имунолошкиот систем во кардиоваскуларните и цереброваскуларните заболувања. Некои клучни области на овој придонес вклучуваат:

- Разбирање на улогата на оксидиран LDL во создавање на воспаление и формирање на атеросклеротични плаки.
- Развој на потенцијални терапевтски стратегии за спречување на оксидирање на LDL, со цел намалување на ризикот од атеросклероза.
- Понатамошно истражување на ролјата на антителата против оксидиран LDL во патогенезата на цереброваскуларните заболувања, со цел утврдување дали овие антитела можат да се користат како дијагностички или прогностички маркери.

Истражувањето на оксидиран LDL и антителата против него нуди важни научни информации кои може да водат до подобрени стратегии за превенција и третман на цереброваскуларни заболувања.

ЗАКЛУЧОК

Оценувајќи го значењето на предложеното истражување, целта на студијата, предвидените методи на работа, актуелноста на научниот проблем и очекуваниот научен придонес, како и практична применливост на добиените резултати, Комисијата едногласно предлага на наставно-научниот совет, научниот совет и на советот на студиската програма на Медицинскиот факултет во Скопје да ја прифати предложената тема **”Поврзаност помеѓу серумскиот амилоид и оксидираните липопротеини со ниска густина и антитела кон оксидираните липопротеини со ниска густина кај пациенти со акутен мозочен исхемичен удар”** на кандидатот д-р Мелда Емин и да ја одобри изработката на докторската дисертација со наведениот наслов.

Скопје,
13.01.2025

Членови на комисија:

1. Проф. д-р. Катерина Тошеска-Трајковска, ментор;

2. Проф.д-р. Соња Топузовска, член;

3. Проф. д-р. Драгана Петровска-Цветковска, член

До
Наставно-научен совет
НА МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
УНИВЕРЗИТЕТ „СВЕТИ КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на својата XII работна седница одржана на ден 10.12.2024 година, а на предлог од Советот на трет циклус-докторски студии донесе Одлука за формирање на Комисија за оцена на пријавена тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд од Д-р Бехар Раци со наслов:

“Анализа на липокалин со неутрофилна желатиназа како дијагностички и прогностички биомаркер кај цервикален карцином: улога и значење пред и по терапијата.”

“Analysis of lipocalin with neutrophil gelatinase as a diagnostic and prognostic biomarker in cervical carcinoma: before- and post- therapeutic role and significance“,

во состав:

1. Проф. д-р Снежана Стојковска, ментор
2. Проф. д-р Виолета Клисаровска, член
3. Проф. д-р Горан Димитров, член

Комисијата за оцена на пријавена тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд го разгледа доставениот материјал и по меѓусебни консултации го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

1. Предмет на истражувањел

Канцерот на грлото на матката е една од водечките причини за смрт од канцер кај жените. Во текот на изминатите 30 години, зголемениот процент на млади жени погодени од канцер на грлото на матката се движи од 10% до 40% . Во земјите во развој,

бројот на нови случаи на канцер на грлото на матката бил 452.000 и било рангирано на второто место меѓу малигните заболувања кај жени. Во 2018 година во светски размери бројката на лицата кои се дијагностицирани со оваа болест е околу 570.000 илјади случаи додека од нив 311.000 илјади се починати, канцерот на грлото на матката е рангиран како четврта најчеста појава- дијагностициран канцер и четврта водечка причина за смрт од канцер кај жените. Сепак, приближно 85% од смртните случаи во светот од канцер на грлото на матката се случуваат во неразвиените или земјите во развој, а стапката на смртност е 18 пати повисока во земјите со низок и среден приход во споредба со побогатите земји.

Канцер на грлото на матката е индуциран од постојани инфекции со онкогени хумани папиломавируси (ХПВ). Иако ХПВ инфекцијата е незаменлив фактор, таа не е доволна за да предизвика рак. Поголемиот дел од акутните ХПВ инфекции индуцираат лезии со низок степен на прекурсори кои се отстрануваат спонтано по неколку месеци во повеќе од 90% од случаите, а <10% на крајот напредуваат во лезии од висок степен или инвазивен карцином. Повеќето случаи на рак на грлото на матката се јавуваат како резултат на инфекција со ХПВ16 и 18. Високоризичните типови, особено ХПВ16, е најмногу распространета кај човечката популација. Инфекцијата обично се пренесува со сексуален контакт, предизвикувајќи сквамозни интраепителни лезии. Повеќето лезии исчезнуваат по 6 до 12 месеци поради имунолошки случувања. Сепак, мал процент од овие лезии остануваат и можат да предизвикаат канцер.

Студиите потврдија дека постојаната инфекција на високоризичниот ХПВ е тесно поврзана со појавата на канцер на грлото на матката. Постојат 14 типа на високоризичен ХПВ, имено ХПВ16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 и 73. На глобално ниво, ХПВ16 има највисока стапка на инфекција, ХПВ18 е втор најчест тип, додека ХПВ 33 е вообичаено се појавува во Азија, додека типот ХПВ52 и ХПВ58 имаат релативно ниска стапка на инфекција.

Над 90% од цервикалните карциноми се сквамозни карциноми, приближно 7-10% се аденокарциноми и 1-2% се типови на мезонефрнични клетки. Сквамозен карцином на грлото на матката обично потекнува од сквамозниот колонообразен спој (област на трансформација) на ендцервикалниот канал и дел од грлото на матката.

Лезијата е често поврзана со тешка цервикална дисплазија и (in situ карцином), кој обично напредува во инвазивен карцином во рок од 10-20 години кај повеќето пациенти, малигниот процес се протега надвор од базалната мембрана на епителот и ја напаѓа цервикалната строма (3,13). Канцерот на грлото на матката првенствено произлегува од постојаната инфекција со високоризични видови на хуман папиломавирус (ХПВ), особено ХПВ типовите 16 и 18. Вирусот ги инфицира епителните клетки на грлото на матката, што доведува до клеточна дисрегулација. Оваа перзистентна инфекција предизвикува низа генетски и епигенетски промени, вклучувајќи ја и интеграцијата на вирусната ДНК во геномот на домаќинот. Вирусните онкопротеини, Е6 и Е7, го нарушуваат клеточниот циклус на домаќинот со врзување и деградирање на туморските супресорни протеини како што се p53 и Rb. Ова нарушување доведува до неконтролирана клеточна пролиферација и акумулација на дополнителни мутации. Со текот на времето, овие генетски промени го поттикнуваат прогресијата од преканцерозни лезии, како што е цервикалната интраепителна неоплазија (ЦИН), до инвазивен карцином на грлото на матката.

Затоа е од огромна важност раната дијагноза и препознавање на промените на нивото на цервиксот, и барањето на сите можни маркери кои би имале значај во раното препознавање или понатамошниот тек на болеста.

Канцерот на грлото на матката се дијагностифицира со помош на комбинација на биохемиски анализи, хематолошки параметри, радиолошки прегледи, вклучува физички и вагинален преглед - со физички преглед на грлото на матката и вагиналните ткива, Папаниколау (ПАП) тестирање со скрининг тест за откривање на абнормални клетки во грлото на матката Хуман папиломавирус (ХПВ) - Тестирање за идентификација на типови на ХПВ, вклучувајќи повеќе од 32 генотипови, за да се процени ризикот од инфекции. Биохемиска анализа-Тумор маркери со вклучено мерење на маркери како што е карциноембрионски антиген (ЦЕА), Ца 125 и Алфа-фетопротеин (АФП), како и човечки хорионски гонадотропин (Бета-ХЦГ), кој може да биде неспецифичен. Во дијагностичките

процедури се вклучува и гинеколошка ултрасонографија со снимање на грлото на матката и околните структури.

Радиолошки прегледи и дијагностичка процедура - Компјутеризирана томографија (КТ) скенирање до детален пресек за да се процени степенот на канцер, со магнетна резонанца (МРИ) - Детална снимка за визуелизација на меките ткива и одредување на ширењето на канцер, рентген на граден кош- Снимање за проверка на потенцијални метастази во белите дробови, примероци од цервикална и ендоцервикална биопсија-ткиво од грлото на матката за проверка на канцерогени клетки, киретажна биопсија-отстранување и испитување на клетките во ендоцервикалниот канал. Исто така денесе се вклучуваат и нови тестирања , како одредување на НГАЛ кој покажал значење кај други видови малигноми.

НГАЛ-от се повеќе се препознава во литературата како маркер поврзан со различни малигни заболувања. Неговата улога во дијагнозата и прогнозата на канцерот на грлото на матката е особено важна.

Сите наведени техники се дел од протокол за секој од 130 пациентки во студијата.

1. Состојбата во научното подрачје во кое се работи дисертацијата

Многу студии(судијата на Марангон, работата на Лим, Мора и други) покажале дека покачените нивоа на НГАЛ-от корелираат со оптоварувањето и агресивноста на туморот кај неколку видови на канцер. Членовите на семејството липокалин, во минатото биле класифицирани исклучиво како преносни протеини, сега се опишани како извршуваат различни функции. Некои од овие функции вклучуваат пренесување на ретинол, криптична боја, мирис, пренесување на феромони и ензимска синтеза на простагландини, згора на тоа, липокалините се исто така вклучени во регулирањето на имунолошкиот одговор и посредувањето на клеточната хомеостаза .НГАЛ-от врши антибактериска функција со врзување на сидерофорите и нивните железни комплекси, со што ја спречува испораката на железо до бактериите .Од друга страна, овој железен регулаторен протеин може да се поврзе со матрикс металопротеиназа-9 (ММП-9) за да го формира комплексот ММП-9/НГАЛ,

заштитиувајќи го ММП-9 од протеолитичка деградација вообичаено поврзана со клиничката прогресија на видови човечки карциноми. Од друга страна, НГАЛ-от го инхибира факторот што го поттикнува канцер, факторот индуциран од хипоксија (HIF-1) алфа и фосфорилацијата на фокална адхезиона киназа (ФАК), ја попречува синтезата на васкуларниот ендотелен фактор на раст (ВЕГФ), па во овој момент, НГАЛ-от служи како заштитен фактор. Голем број клинички податоци потврдија дека тој исто така делува како протеин во акутна фаза со нагорна регулација не само при различни воспалителни состојби, имунолошки одговор, апоптоза и клеточна диференцијација, туку и во појавата, развојот, инвазијата и метастазите на разни човечки тумори, вклучувајќи карциноми на тироидната жлезда, дојка, дебелото црево, и јајниците.

Утврдено е дека регулацијата на НГАЛ-от го зголемува инвазивноста на дојката, мочниот меур, желудникот, гинеколошката, тироидната жлезда, белите дробови, хранопроводникот, канцерот на дебелото црево и хроничната миелогена леукемија, од друга страна ја намалува инвазивноста на ткивата кај канцерот на панкреасот (Гован и Мора студии)

Исто така, објавено е дека нагорната регулација на НГАЛ-от го зголемува клеточната пролиферација на клетките на канцерот на грлото на матката и белите дробови, додека нејзината надолна регулација го намалува клеточната пролиферација.

Липокалините (ЛЦН) се протеини кои вршат различни функции во регулирањето на клеточниот метаболизам, имунолошкиот одговор, синтезата на простагландини и други. ЛЦН2 е гликопротеин ослободен од различни клетки на организмот, вклучително и епителни клетки, макрофаги, неутрофили и туморски клетки, а овој протеин може да се најде во плазмата, серумот и урината во различни клинички ситуации, вклучувајќи метастази на канцер на дојка или канцер на дебелото црево. Поголеми концентрации на ЛЦН2 може да се детектираат кај пациенти со метастази на дојка, што покажува дека може да се гледа како маркер за канцерот и како се однесува на клеточната пролиферација. ЛЦН2, како протеин во акутна фаза, исто така може да биде вклучен во различни физиолошки процеси, како што се преносот на железото, синтезата на простагландин и секрецијата на воспалителни маркери, кои се идентификувани во студијата кај глувците и можат да ги подобрат функциите на преживување на клетките. ЛЦН2 може индиректно да биде поврзан со канцерот на матката, посредуван од секреција на ИЛ-8. Лин и сор. заклучиле дека

прекумерната експресија на ЛЦН2 во матката може да биде поврзана со формирањето на канцерот на матката бидејќи го зголемува производството на воспалителни маркери. Потребни се повеќе студии за дополнително да се разјаснат можните улоги на ЛЦН2 во туморигенезата на болеста.

Во оваа студија ќе бидат опфатени 130 испитаници кои ќе бидат поделени во две групи: Група 1: 100 пациенти со канцер на грлото на матката (КК), на возраст од 25 до 75 години и Втората 2: 30 волонтери, на возраст од 20 до 60 години, кои се членови на персоналот на клиниката, и кои се избрани како волонтери во оваа студија за понатамошни контроли.

Биохемиските параметри ќе вклучуваат: НГАЛ, комплетна крвна слика (ЦБЦ), уреа, креатинин, аспартат аминотрансфераза (АЦТ), аланин аминотрансфераза (АЛТ), вкупен билирубин, директен билирубин, лактат дехидрогеназа (ЛДХ), јонизиран калциум (Ca^{++}), ХПВ, карциноембрионски антиген (ЦЕА), антигени за рак 125 (ЦА 125) и нивоа на витамин Д.

Комплетната крвна слика ќе биде користена за хематолошки параметри Примероците од периферната крв ќе бидат собрани со помош на КЕДТА плазма цевки (3 ml) според стандардните процедури. Целата крв веднаш ќе биде анализирана за хематолошки параметри со помош на автоматски хематолошки анализатор Sysmex КХ-21N. Примероците од плазмата ќе се складираат на $-70^{\circ}C$ за подоцнежна биохемиска анализа.

Серумските нивоа на НГАЛ-от ќе се мераат со помош на Human НГАЛ ЕЛИСА Кит (КИТ 036СЕ) од БиоПорто Дијагностицс. Референтниот опсег на комплетот е од 40,8 до 104,0 ng/ml.

Биохемиските параметри - со користење на Mindray БС-200 за стандардни спектрофотометриски тестови. Витаминот Д3 – 25 ОХ измерен со помош на Architect i1000 SR и со методот ЕСЛИА. Нивоата на НГАЛ-от ќе се одредат со помош на ЕЛИСА на анализаторот Siemens BN Pro Spec со комплети за дијагностика- Bioporto.

Хематолошка анализа: СБС ќе се добие со помош на Sysmex КХ-21N анализаторот

Сето погоре кажано упатува на важноста на цервикалниот карцином и важноста на сите можни параметри кои би придонеле до негова побрза дијагноза и евентуална улога како прогностички фактор за одредување на текот на болеста, како што очекуваме дека ќе потврдиме во нашата студија со тестирањето на сите наведени параметри и вредностите на НГАЛ, пред и по радиотерапија.

3. Цели на трудот

НГАЛ –от може да биде вреден биомаркер за дијагностицирање на канцер на грлото на матката и за предвидување на исходите од третманот, а со тоа да ја подобрува клиничката точност и лекување на пациентите.

Со интегрирање на NGAL-от заедно со ХПВ тестирањето, може да ја подобри клиничката точност, обезбедувајќи посеопфатна проценка на присуството и прогресијата на болеста. Овој комбиниран пристап може да го подобри раното откривање, да ги предвиди терапевтските одговори и да ги поддржи персонализираните стратегии за водење на пациентите, што на крајот ќе доведе до подобри клинички резултати за пациентите со канцер на грлото на матката.

Целта на оваа студија е да се оцени:

- потенцијалната употреба на НГАЛ-от-от како биомаркер на канцер на грлото на матката,
- дијагностичка специфичност и чувствителност на овој биомаркер,
- можна употреба на НГАЛ-от за предвидување на прогресијата на болеста.
- прогностичката искористеност на вредноста на НГАЛ-от во предвидувањето на болеста и ХПВ вакцинацијата при превенцијата за ЦЦ.

4. Очекуван научен придонес

Очекуваме резултатите да покажат:

- Дека НГАЛ има вистински потенциал во сите фази за откривањето, текот и прогнозата на карциномот на грлото на матката,
- исто така и обезбедување на висока дијагностичка специфичност и чувствителност,
- Нивоата на НГАЛ-от да корелираат со прогресијата на болеста, нудејќи вредни сознанија за предвидување на исходите од третманот и помагање во персонализирани стратегии за лекување

Дополнително, се очекува студијата да ја потврди прогностичката корист на НГАЛ-от и неговата комплементарна улога во евалуацијата на ефективноста на вакцинација против ХПВ за превенција од канцер на грлото на матката.

ЗАКЛУЧОК

Комисијата врз основа на приложениот материјал оценува дека пријавената тема со предлог докторски проект за изработка на докторски труд под наслон :”Анализа на липокалин со неутрофилна желатиноза како дијагностички и прогностички биомаркер кај цервикалниот карцином :улога и значење пре и по терапијата” од д-р. Бехар Раци е актуелна и има исклучителна апликативна вредност.

Постојат предуслови за изработка на докторски труд , а кандидатот поседува капацитети за негова реализација.

Комисијата смета дека темата ги задоволува принципите на научната работа.

Комисијата во полн состав едногласно одобрува пријавената тема со предлог докторски проект за изработка на докторски труд да продолжи да се реализира.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

- 1.Проф.д-р Снежана Стојковска с.р.
2. Проф. д-р Виолета Клисаровска с.р.
3. Проф.д-р Горан Димитров с.р.

РЕЦЕНЗИИ
ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКИ ДИСЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНА ОД ДОКТОРАНТИ НА ШКОЛАТА ЗА
ДОКТОРСКИ СТУДИИ ПРИ УКИМ

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „АСОЦИРАНОСТ НА ГЕНСКИ ПОЛИМОРФИЗМИ НА МАТРИКС МЕТАЛОПРОТЕИНАЗА – 1, НА МАТРИКС МЕТАЛОПРОТЕИНАЗА – 9 И НА АЗОТЕН ОКСИД СИНТЕТАЗА – 3 СО КОРОНАРНАТА АРТЕРИСКА БОЛЕСТ КАЈ ПОМЛАДА ПОПУЛАЦИЈА“ ОД АС. Д-Р МАРЈАН БОШЕВ, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата XII редовна седница одржана на 10.12.2024 г., по предлог на Советот на студиската програма на трет циклус студии – докторски студии по медицина, а врз основа на член 112 од Законот за високото образование (Службен весник на Република Македонија бр. 82/2018), член 275 од Статутот на Медицинскиот факултет во Скопје во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (бр. 425 од 28.6.2019 г.) и член 63 од Правилникот за условите, критериумите и правилата за запишување и студирање на трет циклус академски студии – докторски студии на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник бр. 530/2020), донесе Одлука за формирање Комисија за одбрана на докторскиот труд на кандидатот ас. д-р Марјан Бошев со наслов: „Асоцираност на генски полиморфизми на матрикс металопротеиназа – 1, на матрикс металопротеиназа – 9 и на азотен оксид синтетаза – 3 со коронарната артериска болест кај помлада популација“, во состав: академик проф. д-р Сашко Кедев (претседател), н. сов. д-р Светлана Станковиќ (ментор), проф. д-р Христо Пејков (член), проф. д-р Јорго Костов (член) и проф. д-р Сашо Панов (член).

Комисијата во наведениот состав, со внимание ја прегледа и ја оцени докторската дисертација и на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет му го поднесува следниот

ИЗВЕШТАЈ

АНАЛИЗА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатот ас. д-р Марјан Бошев, со наслов „Асоцираност на генски полиморфизми на матрикс металопротеиназа – 1, на матрикс металопротеиназа – 9 и на азотен оксид синтетаза – 3 со коронарната артериска болест кај помлада популација“, содржи 104 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со 1,5 проред и големина на букви 12, со вклучени 79 литературна единица, 24 табели и 26 графикони.

Трудот е структуриран во 8 глави: Вовед, Мотив, Цели, Материјал и методи, Статистичка обработка, Резултати, Дискусија и Заклучок. Списокот на користена литература се наоѓа на крајот од дисертацијата во главата „Референци“. Најнапред е изложена табела на користени кратенки и акроними. На почетокот на текстот е приложен апстракт на македонски и на англиски јазик. Составните делови на текстот се издвоени во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето.

Првата глава – **ВОВЕДОТ** на докторскиот труд – е организиран во 4 составни целини во кои се изложени литературниот преглед и теоретските аспекти на докторската студија.

Кандидатот на самиот почеток наведува дека коронарната артериска болест (КАБ) претставува една од главните причини за морбидитет и морталитет на светско ниво и покрај сигнификантниот прогрес во поставувањето на дијагнозата и тераписките модалитети. Инциденцата на КАБ кај помлада популација во литературата е релативно ниска и изнесува 2 – 10 %. Според најновите сознанија, КАБ претставува комплексно заболување кое со должи на меѓусебна интеракција на бројни, таканаречени традиционални ризик фактори и коморбидни состојби од една страна (како што се дислипидемијата, пушењето цигари, дебелината, дијабетесот, артериската хипертензија) и генетските фактори од друга страна. Некои автори ја дефинираат КАБ како едно комплексно генетско заболување кое не ги следи принципите на Менделово наследување, туку наследувањето се должи на мултипни генетски варијанти

(полигенетско заболување) кои делуваат синхронизирано со факторите на околината и животниот стил во промоција на ова заболување.

Ас. д-р Бошев понатаму кусо се осврнува на патогенетските механизми на настанување на КАБ, наведувајќи дека основниот патогенетски механизам на настанување на КАБ се должи на атеросклерозата, но дека исто така постојат и неатеросклеротични причини, односно механизми. Главната улога во појавата на атеросклерозата ја поврзува со нарушената функција на васкуларниот ендотел односно ендотелната дисфункција. А ендотелната функција е генетски одредена и детерминирањето на некои видови генски полиморфизми може сигнификантно да влијае врз неа. Од неатеросклеротичните причини, односно механизми за КАБ, кандидатот наведува повеќе, меѓу кои инфламацијата, траумата, метаболитичките, пролиферативните процеси, функционалните нарушувања на коронарното стебло (коронарниот вазоспазам), коронарната емболија, спонтаната коронарна дисекција, понатаму конгениталните аномалии на коронарните артерии, хиперкоагулабилните состојби и тромбофилијата итн. Секако дека не треба да се забораваат и состојбите поврзани со зависност од алкохол, опојни дроги и психотропни супстанции (кокаин, метамфетамин, марихуана), како и улогата на психосоцијалниот стрес во развојот на кардиоваскуларните заболувања.

Во понатамошниот текст од воведот, ас. д-р Марјан Бошев концизно, прецизно и јасно ја опишува дијагнозата на КАБ, истакнувајќи дека ако се работи за акутен коронарен синдром, дијагнозата обично не е тешка, додека, пак, кај хроничниот коронарен синдром може да постојат одредени диференцијално-дијагностички тешкотии со оглед на релативно ретката ваква манифестација на КАБ кај помлада популација.

Во следната составна целина насловена како „Ангиографски карактеристики на акутниот коронарен синдром“, кандидатот кратко се осврнува на ангиографските карактеристики на акутниот коронарен синдром кај помлада популација, наведувајќи дека таму има помалку екстензивна КАБ и дека многу често е присутна едносадовна болест. Притоа, тој наведува дека најголемиот дел од случаите на акутен миокарден инфаркт (АМИ) кај помлада популација се должат на руптура на плака (60 – 65 %), додека во значајно помал процент се застапени интактна фиброзна капа или ерозија на плака, а преостанатите 10 – 11 % имаат етиологија која не е базирана на плака и тоа вклучува спонтаната коронарна артериска дисекција (SCAD), коронарна емболија или микроваскуларна дисфункција. Механизмот на настанување на АМИ може да се расветли со користење на понапредни визуелизациони методи како што се интраваскуларниот ултразвук (IVUS) и оптичката кохерентна томографија (OCT).

Во последната составна целина од воведот, кандидатот ги обработува генетските основи на коронарната артериска болест. Овде ас. д-р Марјан Бошев констатира дека расветлувањето на генетските детерминанти на КАБ останува проблематично и тешко делумно заради инволвираноста на мултипли гени, но и заради фактот што секој поединечен ген има само минорен ефект врз фенотипот. Понатаму тој пристапува кон дефинирање на некои основни генетски поими како ген, генски алел, локус, алелна фреквенца, генотип, генска мутација и генски полиморфизам, односно единечен нуклеотиден полиморфизам. Тој смета дека од огромно значење за расветлување на сложената генетска архитектура на КАБ е фактот што различни генски локуси детерминираат различни процеси и механизми, и тоа за липидниот метаболизам, процесите на коагулација и тромбоза, инфламација, клеточна адхезија, трансендотелна миграција, клеточна пролиферација и васкуларно/ткивно ремоделирање како и васкуларен тонус и сигнализација со азотен оксид. Она што е особено индикативно е што голем број утврдени генски полиморфизми кај помлада популација со КАБ се наоѓаат во непосредна близина или се лоцирани во самите гени кои не се поврзани со липидниот метаболизам и коагулационите механизми, туку со инфламаторниот одговор и процесите на ткивно одржување и ремоделирање.

Во понатамошниот текст, кандидатот ги прецизира трите генски полиморфизми кои, всушност, се предмет на самото истражување кај помлада македонска популација во докторската дисертација, и тоа: генскиот полиморфизам -1607 1G/2G (rs1799750) на матрикс-металопротеиназа-1 (ММП-1), генскиот полиморфизам C-1562T (rs3918242) на матрикс-металопротеиназа-9 (ММП-9) (и двата инволвирани во процесите на ткивно одржување и ремоделирање) и генскиот полиморфизам на ендотелната азот оксид синтетаза (eNOS T-786C, E298D, rs2070744) којшто ја детерминира продукцијата на NO и ендотелната функција. Потоа следи краток осврт кон улогата на ММП и нивните ткивни инхибитори (TIMP) во процесите на

ткивно одржување, ремоделирање и деградација на екстрацелуларниот матрикс. Понатаму, ас. д-р Марјан Бошев дава поопсежна елаборација на секој од претходно наведените генски полиморфизми – предмет на истражувањето.

Така, генскиот полиморфизам MMP-1 -1607 1G/2G претставува единечна нуклеотидна варијанта (SNP) лоцирана на позицијата 1607 во промоторниот регион на генот за MMP-1 лоциран на хромозомот 11q22-q23. Полиморфизмот се состои од инсерција на еден нуклеотид гванин (G) во наведената позиција со што се создаваат два соседни гванина и секвенцата се продолжува за еден нуклеотид. Во дивниот тип алел постои само еден гванин (1G), додека, пак, кај варијантниот алел се наоѓаат два гванина (2G) на позицијата 1607 во регионот на неговиот промотор. Крајниот протеински продукт на овој ген е цинк-зависна протеиназа (колагеназа – 1), која има важна улога во процесите на разложување и ремоделирање на екстрацелуларниот матрикс. Се смета дека оваа инсерција доведува до зголемена транскрипциска активност на генот што резултира со поинтензивно ензимско разложување на колагенот и други компоненти на екстрацелуларниот матрикс. Вака зголемената ензимска активност има улога кај широк опсег на клинички заболувања, меѓу кои и КАБ и АМИ.

Вториот генски полиморфизам од интерес е C-1562T на MMP-9. MMP-9 може да е особено важен во процесот на деградација на матриксот и супсеквентна руптура на атеросклеротичната плака бидејќи има висока специфичност за супстратот и висока експресија во вулнерабилните региони на атеросклеротичната плака. Ас. д-р Марјан Бошев наведува дека токму заради тоа генетската анализа на овој генски полиморфизам е исклучително битна за истражување асоцираност со КАБ. Станува збор за генетски полиморфизам кој се состои од мутација на цитозин (C) во тимин (T) на позиција 1562 од промоторниот ген за MMP-9 лоциран на хромозомот 16q13 што може да го афектира нивото на експресија на MMP-9. Кандидатот наведува дека постојат бројни студии на случаи и контроли како и систематски прегледи кои се однесуваат на овој полиморфизам и КАБ, но заклучоците се инконзистентни.

Последниот генски полиморфизам кој е предмет на истражување во оваа докторска дисертација е eNOS T-786C, еден од обата најчесто истражувани полиморфизма, асоциран со функцијата на ендотелната NO синтетаза (eNOS), а со тоа индиректно и со продукцијата на NO. Станува збор за SNP во промоторниот регион од генот за eNOS (NOS3) локализиран на 7q35-q36 хромозомот којшто се состои од замена на тимидинот со цитозин во нуклеотидот -786 (T-786C) за којшто е докажано дека ја редуцира активноста на промоторот за 50 %. Кандидатот наведува дека атеросклерозата резултира од нарушена ендотелна функција што се припишува главно на нарушена продукција на NO, важен релаксирачки фактор со потекло од ендотелот. NO се синтетизира преку реакција која вклучува конверзија на L-аргинин во L-цитрулин катализирана со eNOS која претставува една од трите изоформи на ензимот. Инаку, NO претставува вазоактивна супстанца и главен медијатор на ендотел-зависната вазодилатација. Тој по пат на дифузија навлегува од ендотелот кон мазните мускулни клетки и ја зголемува концентрацијата на цикличниот гванозин монофосфат (cGMP) преку стимулација на солубилната гванилат циклаза што доведува до васкуларна релаксација. Освен тоа, NO доведува и до инхибиција на тромбоцитната агрегација, супресија на леукоцитна адхезија кон васкуларниот ендотел и редукција на пролиферацијата и миграцијата на васкуларните мазни мускулни клетки. Оттука, кандидатот смета дека нарушената продукција на NO би довела до компромитирање на сите овие позитивни ефекти и појава на ендотелна дисфункција. Според изложеното во оваа дисертација, досегашните студии покажале дека овој полиморфизам (eNOS T-786C) бил асоциран со зголемен ризик за коронарен артериски вазоспазам кај одредени популации (на пр. Јапонци), зголемен ризик за појава на КАБ и АМИ, а претставувал и ризик-фактор за развој на хипертензија.

Во следната посебна глава наведен е и **мотивот** за изработката на докторската дисертација. Кандидатот во ова поглавје констатира дека во текот на долгогодишната клиничка пракса во областа на кардиологијата дошол до сознание дека кај млада популација со потврдена КАБ најчесто отсутуваат т.н. традиционални или класични ризик-фактори за развој на КАБ кои вообичаено се присутни кај повозрасната популација. Оттука потекнала и претпоставката дека би можело да се работи за одредени генетски фактори кои сигнификантно го зголемуваат ризикот за развој на КАБ. Мотивот за ова истражување произлегол од желбата да се истражат и расветлат одредени генетски основи во развојот на коронарната артериска болест кај млада популација, особено во услови на отсуство на веќе познатите ризик-фактори за неа. Дополнително, мотивот

бил засилен и со фактот што ова генетско истражување би било прво од ваков вид што ќе се спроведе на млада популација до 45 години во Македонија.

Целите на трудот се третата глава на докторската дисертацијата. Ас. д-р Марјан Бошев истакнува дека основната цел на докторската студија е да се определи постоењето на генетска асоцијација на три генски полиморфизми со коронарната артериска болест кај помлада популација пациенти. Подетално, специфичните цели на студијата се:

1. да се утврдат генотипските и алелните фреквенции на генските полиморфизми на ММР, конкретно ММР-1 -1607 1G/2G и ММР-9 C-1562T, како и на ендотелната азот-оксид синтетаза eNOS T-786C кај испитаници со ангиографски докажана сигнификантна КАБ до 45 годишна возраст (испитувана група) наспроти испитаници на иста возраст со уреден ангиографски наод или ангиографски наод без сигнификантни коронарни лезии (контролна група),

2. да се споредат генотипските и алелните фреквенции на наведените генски полиморфизми помеѓу испитуваната и контролната група испитаници,

3. да се утврди дали постои сигнификантна асоцијација на некој од наведените генски полиморфизми со КАБ, и

4. да се утврди дали постои корелација помеѓу комбинациите на кои било од испитуваните генски полиморфизми која сигнификантно ја зголемува веројатноста за појава на КАБ кај млади лица.

Во четвртата глава, **Материјал и методи**, опишани се типот и дизајнот на студијата, испитуваната популација, критериумите за вклучување и исклучување, клиничките испитувања, постапката на земање примероци крв, молекуларно-генетските анализи, како и дефиниции на најчестите термини поврзани со КАБ и ризик-факторите за КАБ.

Ас. д-р Марјан Бошев наведува дека оваа моноцентрична, опсервациска и генетско-асоцијативна студија на случаи и контроли се изведуваше во ЈЗУУ Клиника за кардиологија во соработка со Лабораторијата за молекуларна биологија и геномика при Институтот за биологија на Природно-математичкиот факултет во Скопје во период од 2 години.

Во студијата се анализирани демографските, клиничките, лабораториските и генетските податоци на испитувана хиперселективна група од 40 учесници (пациенти) со ангиографски детектирана сигнификантна КАБ (позитивен ангиографски наод) на возраст од 18 до 45 години и на контролна група од 40 учесници (пациенти) на иста возраст со ангиографски уреден наод или наод без сигнификантни лезии на коронарните артерии (негативен ангиографски наод).

Регрутирањето и селекцијата на учесници во студијата се изврши проспективно со примена на критериуми за вклучување (инклузиони критериуми) и исклучување од студијата, односно невклучување во студијата (ексклузиони критериуми). Критериумите за вклучување во студијата опфатија: потпишана информирана согласност за учество во студијата, лица од машки и женски пол на возраст од 18 до 45 годишна возраст и направена коронарна ангиографија врз основа на претходно поставена медицинска индикација. Од друга страна, критериумите за исклучување (ексклузиони критериуми) од студијата опфатија: лица со ДМ тип 1 или ДМ тип 2, лица со артериска хипертензија, лица со дислипидемија, лица со валвуларни болести, лица со кардиомиопати, лица со вродени срцеви мани, лица со активна малигна болест, лица со акутни или хронични инфламаторни или инфективни болести/состојби, бремени жени, како и лица кај кои постои релативна или апсолутна контраиндикација за коронарна ангиографија и/или перкутана коронарна интервенција. Кандидатот посебно потенцира дека во студијата можат да бидат вклучени учесници кои се пушачи и/или имаат покачен индекс на телесна маса ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$).

Што се однесува до клиничките испитувања, ас. д-р Марјан Бошев наведува дека за секој учесник во клиничката студија беа земени детални податоци за возраста, тежината, висината, индексот на телесна маса (BMI), крвниот притисок и пулсот, како и комплетна анамнеза и сегашен статус според принципите на клиничката пропедевтика. Кај сите учесници, исто така, била направена коронарна ангиографија (врз основа на претходно поставена клиничка индикација) со или без перкутана коронарна интервенција и стентирање (ПКИ/стентирање). Оваа процедура се изведувала на апаратите за ангиографија во ЈЗУУ Клиника за кардиологија – Скопје.

Во понатамошното излагање опишана е постапката на земање примероци крв од пациентите (учесниците во студијата) потребна за рутински лабораториски испитувања и за молекуларно-генетски испитувања. Овде кандидатот потенцира дека за да се добие примерокот крв за планираните молекуларно-генетски испитувања не се вршела засебна венепункција, туку примерокот крв бил земен во истиот акт на земањето крв за рутински лабораториски испитувања. Од рутинските лабораториски испитувања биле одредени: крвна слика, гликемија, липиден статус, CRP, HbA1c, креатинин и тропонин (hs-Tn I). Земањето на примероците крв кај сите учесници (вклучително и на оние со акутен коронарен синдром) било извршено без одложување, непосредно по хоспитализацијата, а пред планираната коронарна ангиографија. Рутинските лабораториски анализи на крв биле изработени во ЈЗУ Универзитетски институт за клиничка биохемија – Скопје.

Молекуларно-генетските испитувања на учесниците се направени во Лабораторијата за молекуларна биологија и геномика при Институтот за биологија на Природно-математичкиот факултет, УКИМ во Скопје. За реализација на молекуларно-генетските испитувања, кај секој учесник во студијата по претходна согласност била земена вкупно 3 ml венска крв со антикоагулант (динатриумова сол на етилен диамин тетраацетат – Na-EDTA) по пат на венепункција како дополнение на рутинската постапка на земање венска крв за лабораториски анализи. Геномската ДНК е изолирана од секој примерок крв со методот на исолување со натриум хлорид, екстракција со хлороформ и последователна преципитација со етанол (Gemmell и Akiyama, 1996). Кај сите учесници во студијата се определени генотиповите на следните генски полиморфизми: MMP-1 -1607 1G/2G (rs1799750) во генот MMP-1, потоа MMP-9 -1562 C>T, познат и како C1562T (rs3918242) во промоторниот регион на генот MMP-9, како и полиморфизмот eNOS -786 T>C, познат и како E298D (rs2070744) во промоторниот регион на генот за ендотелната азот-оксид синтетаза eNOS.

Генотиповите на полиморфизмите MMP-1 -1607 1G/2G (rs1799750) и eNOS -786 T>C (rs2070744) се определени со полимеразно-верижна амплификација во реално време (RT-PCR) користејќи TaqMan-флуоресцентни сонди со нуклеотидна секвенца која е специфична за амплифициран регион од соодветниот ген, на 5'-крајот обележани со флуоресцентниот обележувач FAM или VIC, додека на 3'-крајот со избледувачот NFQ. Амплификабилноста на примероците е проверена со PCR амплификација на регион од генот за β -глобин. Олигонуклеотидните прајмери и на TaqMan-сондите се нарачани од фирмата Thermo-Fisher Scientific. Амплификацијата и отчитувањето на флуоресценцијата во реално време е извршено со инструментот StepOne RT-PCR System (Applied Biosystems), а отчитаните криви и добиените податоци се обработени со истоимениот софтвер StepOne кој е интегрален дел од системот. Определувањето на генотиповите на овие два генски полиморфизма е вршено со методот на алелна дискриминација, односно со генотипизација при завршна точка (end point) на амплификацијата.

Генотиповите на полиморфизмот MMP-9 -1562 C>T (rs3918242) се определени со рестрикциска дигестија на амплификатите од генот MMP-9. Накусо, по PCR-амплификацијата, извршена е дигестија со рестрикциската ендонуклеаза SphI (New England Biolabs) во сув термален блок на 37°C во текот на 24 часа. Дигестиските фрагменти се раздвоени со хоризонтална електрофореза во 2 % агароза. Должината на недигестираниот ампликон беше 662 базни парови (bp). Кај примероците со хомозиготниот генотип CC ампликонот остануваше недигестиран и при електрофорезата постоеше само една флуоресцентна лента со должина од 662 bp. Кај хомозиготниот генотип TT, ензимската дигестија резултираше со појава на две ленти со должина од 469 и 193 bp, додека кај хетеризиготниот генотип CT имаше три ленти со должина од 662, 469 и 193 bp.

Студијата е опсервацииска и не ги изложила учесниците на каков било ризик или нуспојави. Притоа, не биле променети постоечките постапки и техники за дијагностика, лекување, како и клиничко и лабораториско следење на пациентите во каква било форма, па оттука не постојат какви било етички дилеми. Примерокот венска крв (како за анализа на крвна слика) бил единствен биолошки материјал кој бил колектиран од учесниците.

Учесниците биле регрутирани на ЈЗУУ Клиника за кардиологија во Скопје, по претходно обезбедена и потпишана согласност од секој пациент, како и со одобрение од Етичката комисија при Медицинскиот факултет во Скопје.

На крајот од оваа глава, кандидатот се осврнува кон дефинирање на најчестите термини поврзани со КАБ и ризик-факторите за КАБ, како што се коронарната ангиографија, сигнификантната КАБ, односно позитивниот ангиографски наод, негативниот ангиографски наод, тивката исхемија, типичната стабилна ангина пекторис, акутниот коронарен синдром без СТ-сегмент елевација, нестабилната ангина пекторис, миокардниот инфаркт без СТ-сегмент елевација, понатаму дефинирање на категоријата лица со ДМ тип 1, односно тип 2, категоријата лица со артериска хипертензија, како и категоријата лица со дислипидемија.

Во петтата глава, **Статистичка обработка**, ас. д-р Марјан Бошев ги елаборира применетите базични и напредни статистички методи за обработка на податоците од истражувањето.

Статистичките анализи се вршени со споредба на фреквенциите на генотиповите и алелите на секој од генските полиморфизми кај испитуваната и кај контролната група пациенти. Применувани се и дескриптивни статистички методи за приказ на податоците од испитуваните пациенти и контроли. Нормалната дистрибуција на нумеричките вредности е определена со Shapiro-Wilk-тестот. Параметрските вредности со нормална дистрибуција се анализирани со двонасочниот Студент-ов t -тест, додека при отстапувања од нормалната дистрибуција на вредностите на соодветниот параметар е користен непараметрскиот Mann-Whitney U-тест. Континуираните лабораториски вредности се споредени меѓу испитуваната и контролната група со анализа на варијансата (ANOVA). Со оглед на тоа што е утврдено дека нема статистички значајни разлики во однос на полот и воста меѓу двете групи, не е вршено прилагодување во однос на овие параметри кај ANOVA-тестот.

Генетската асоцијација на фреквенциите на генотиповите и алелите на испитуваните генски параметри со сигнификантната коронарна артериска болест кај пациенти помлади од 45 години е евалуирана со користење на генотипскиот, доминантниот, рецесивниот, хетерозиготниот и супердоминантниот модел, додека споредбата на алелните фреквенции е спроведена со алелниот и адитивниот модел. За таа цел се користени непараметрскиот Pearson-ов Chi-квадрат тест и Fisher-овиот егзактен тест, како и Cochran-Armitage тренд-тестот. За статистички значајна вредност е земена вредноста на $p < 0,05$.

Од поврзаноста на сигнификантната КАБ со испитуваните генски полиморфизми пресметан е и веројатносниот индекс - односот на шанси (odds ratio, OR) во интервалот на доверливост CI (confidence interval) од 95%. Дизајнот на оваа студија (случаи и контроли) не дозволува пресметување на односот на ризик (risk ratio или RR).

Понатаму, генотипските фреквенции на испитуваните генски полиморфизми се испитувани поединечно, за поврзност со коронарната артериска болест со користење на мултиваријантната логистичка регресиона анализа. Подобноста на податоците за спроведување на логистичка регресија е првично проценета со Hosmer-Lemeshow-тестот. Со логистичката анализа се конструирани и модели за предикција на секој од полиморфизмите на појавата на коронарната артериска болест. Успешноста на користениот модел според логистичката регресија во предикцијата на КАБ е проценуван според ROC-кривата (од англ. receiver operating characteristic, ROC Curve). Квантитативната мерка на успешноста на моделот за предикција на бинарните класи според генотипските или алелните фреквенции, односно нивните комбинации, е вредноста на површината под ROC-кривата (AUC, од англ. area under curve).

Вредноста на AUC меѓу 0,7 до 0,9 значи дека моделот е добар, а во биомедицинските науки, генерално се прифатливи вредностите на AUC повисоки од 0,750.

Добиените податоци од генотипизација на предвидените генски параметри кај ДНК примероците од секој пациент се користени и за популациско-генетски анализи. За проценка на Харди-Вајнберговата рамнотежа, определени се испитуваните, наспроти очекуваните фреквенции на алелите и генотиповите.

Статистичките пресметки се вршени со користење на софтверите XLSTAT 2016 и Statistica v. 13.5, додека за популациско-генетските анализи е користен софтверскиот додаток GenAlEx 6.51b2.

Резултатите од студијата се опишани во шестата глава. На почетокот, ас. д-р Бошев наведува дека е направена анализа на податоците и примероците од вкупно 80 пациенти поделени во две групи: 1. испитувана група (група на испитаници, група со позитивен

ангиографски наод), која е составена од 40 лица со ангиографски докажана сигнификантна КАБ кај испитаници до 45-годишна возраст; и 2. контролна група (група со негативен ангиографски наод) исто така составена од 40 лица на возраст до 45 години, но со уреден ангиографски наод или со ангиографски наод без сигнификантни коронарни лезии. Селекцијата на испитаниците во двете групи е извршена согласно со претходно дефинираните критериуми за вклучување (инклузиони критериуми) и исклучување (ексклузиони критериуми) во студијата.

Од вкупните социо-демографски и клинички податоци, анализирани се полот, возраста, местото на живеење, историјата на пушење, телесната висина, телесната тежина, индексот на телесна маса (ВМИ), понатаму релевантните анамнестички податоци (фамилијарна анамнеза за КАБ, претходен ЦВИ, претходен МИ, претходна перкутана коронарна интервенција со или без стентирање), артерискиот крвен притисок и пулсот, ехокардиографски детерминиранат левовентрикуларна истисна фракција (LVEF), клиничката индикација за коронарографија (АПС и АКС, односно НСТЕМИ, СТЕМИ), како и ангиографските податоци (садовност на КАБ, инфарктна ("culprit") артерија и општиот ангиографскиот наод. Покрај дескриптивната статистичка обработка на овие податоци, исто така е направена и анализа на разликата во вредностите на секој параметар помеѓу испитуваната и контролната група, освен кај оние параметри кои не се применливи кај контролните пациенти без сигнификантна КАБ.

Од геномската DNA изолирана од примероците на венска крв од сите пациенти се определени генотиповите на полиморфизмите: полиморфизмот -1607 1G/2G (rs1799750) во генот MMP-1, полиморфизмот -1562 C>T (rs 3918242) во промоторниот регион на генот MMP-9, како и полиморфизмот -786 T>C (rs2070744) во промоторниот регион на генот за ендотелната азот-оксид синтетаза eNOS. Со споредба на генотипските и алелните фреквенции на наведените генски полиморфизми помеѓу испитуваната и контролната група лица е испитувано постоењето на генетска асоцираност со КАБ.

Во поглед на половата дистрибуција, испитуваната група е составена од вкупно 40 испитаници од кои 30 (75,00 %) беа машки, а 10 (25,00 %) женски лица. Од прикажаните резултати е евидентно дека постои 3 пати повисока застапеност на машкиот пол. Кај контролната група испитаници има скоро идентична дистрибуција по пол како и кај испитуваната група и тоа 31 машки (77,50 %) и 9 женски (22,50 %) индивидуи што, пак, укажува на добро урамнотежена дистрибуција на обата пола која е важна за понатамошните споредби. Истото е потврдено со статистичката анализа спроведена со Хи-квадрат тестот, кој покажа отсуство на статистички сигнификантни разлики во дистрибуцијата по пол помеѓу двете групи пациенти ($p > 0,05$).

Понатаму, просечната возраст на испитуваната група лица со сигнификантна КАБ во оваа студија изнесуваше 38,30 години (стандардна девијација $\pm 5,57$), додека просекот на контролната група изнесуваше 39,78 години ($\pm 4,02$). Минималната и максималната возраст на пациентите изнесува 22 и 45 кај испитуваната група, односно 33 и 45 кај контролната група, соодветно. Од прикажаните хистограми може да се забележи дека постојат разлики во возрастната дистрибуција меѓу обете групи. Според двонасочниот Mann-Whitney-тест, овие разлики се статистички несигнификантни ($p > 0,05$). Тоа е важно за натамошните споредби меѓу овие две групи.

Во испитуваната група доминираат лица кои живеат во урбана средина (82,50 %) наспроти на село (17,50 %). Овие проценти се разликуваат кај контролната група, но и понатаму доминираат лица кои живеат во град (70,00%), наспроти село (30,00%). Овие разлики не се статистички сигнификантни според анализата со Хи-квадрат тестот ($p > 0,05$). Според податоците добиени од пациентите, консумацијата на тутун со пушење цигари е категоризирана во 4 подгрупи (непушачи, консументи на најмногу до 5 цигари/ден, на 6 до 20 цигари/ден и на повеќе од 20 цигари/ден). Од приложените податоци може да се забележи дека непушачите доминираат кај контролната група пациенти (27,50 %), наспроти лицата од испитуваната група (10,00 %). Пациентите кои се интензивни консументи на тутун со повеќе од 20 испушени цигари на ден се многу почесто застапени кај испитуваната група (50,00 %), отколку кај контролната група (30,00%). Споредбата на фреквенциите на наведените 4 подгрупи на категории во однос на пушењето цигари помеѓу двете групи пациенти покажа дека овие разлики се статистички сигнификантни според пресметките со Fisher-овиот егзактен тест ($p < 0,05$). Како што може да се види од прикажаните податоци, просечните, минималните и максималните вредности на телесната висина се мошне слични кај испитуваната и контролната група на пациенти. Анализата

со параметрискиот Студентов t-тест покажа дека разликите помеѓу двете групи се несигнификантни ($p > 0,05$).

Споредбата на телесната тежина помеѓу испитуваната и контролната група пациенти покажа несигнификантно повисоки просечни вредности ($87,30 \pm 11,30$ kg) кај контролната група, наспроти $85,60 \pm 15,42$ kg кај испитуваната група. Минималните и максималните вредности се поекстремни кај испитуваната група (53 и 135 kg) отколку кај контролната група пациенти (67 и 115 kg), соодветно. Со статистичка анализа, користејќи го Студентовиот t-тест, се утврди дека разликите помеѓу двете групи не се сигнификантни ($p > 0,05$). Од прикажаните податоци е јасно дека просечните, минималните и максималните вредности на индексот на телесната маса (BMI) се речиси идентични во популациите на испитуваната и контролната група пациенти. Анализата со Студентовиот t-тест покажа дека нема статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на вредностите на индексот на телесна маса (BMI) помеѓу двете групи пациенти ($p > 0,05$).

Во понатамошното излагање од својата дисертација, кандидатот ги елаборира анамнестичките податоци за пациентите, при што фамилијарната анамнеза за КАБ е застапена кај 37,50 % од пациентите од испитуваната група, наспроти 20,00 % од контролната група. Сепак, оваа разлика е статистички несигнификантна според Fisher-овиот егзактен тест ($p > 0,05$). Останатите релевантни анамнестички податоци се застапени само кај пациентите од испитуваната група, па оттаму, не се пресметливи споредбите со контролната група. Од овие анамнестички податоци, само 2 пациенти (5,00 %) од испитуваната група пријавиле претходен цереброваскуларен инцидент. Ниту еден пациент немал историја на претходен миокарден инфаркт, ниту претходна перкутана коронарна интервенција со или без стентирање.

Просечните, минималните и максималните вредности на пулсот, систолниот и дијастолниот артериски крвен притисок се многу слични при споредба кај испитуваната и контролната група пациенти. Mann-Whitney-тестот покажа дека кај скоро сите параметри нема статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на вредностите на наведените параметри помеѓу двете групи пациенти ($p > 0,05$). Исклучок претставува просечната вредност на левовентрикуларната истисна фракција (LVEF) определена со ехокардиографија која е пониска кај испитуваната група (56,50%) отколку кај контролната група (62,48%), а оваа разлика е статистички сигнификантна при пресметките со истиот тест ($p < 0,05$). Намалените вредности на LVEF се очекувана последица кај пациентите со сигнификантна КАБ.

Во понатамошниот текст е прикажана анализата на податоците за клиничката индикација за коронарна ангиографија (АПС и АКС, односно НСТЕМИ, СТЕМИ), како и ангиографските податоци (садовност на КАБ, инфарктна артерија и генералниот коронарен ангиографски наод) кај пациентите од двете групи. Согласно со критериумите за вклучување и исклучување на пациенти во студијата, коронарографските параметри се исклучиви кај испитуваната и кај контролната група. Оттаму, не се можни статистички споредби за овие податоци, туку е презентирана нивна дескриптивна обработка. Клиничките индикации за коронарна ангиографија се различни кај двете групи. Кај контролната група, индикацијата била исклучително стабилна ангина пекторис кај сите пациенти ($n=40$), наспроти тоа, индикациите кај пациентите од испитуваната група биле: нестабилна ангина пекторис (кај 5,00 %), НСТЕМИ (17,50 %), а најзастапен бил СТЕМИ (77,50 %).

Коронарографскиот наод бил уреден кај 37,50 % или без сигнификантни лезии кај 62,50 % од пациентите од контролната група. Од тие причини, нема прикажани податоци за бројот и називот на афектираните коронарни садови кај овие пациенти. Повторно поради поставените критериуми за регрутирање во студијата, кај пациентите од испитуваната група нема уредни коронарографски наоди, ниту наоди без сигнификантни лезии. Сите пациенти од оваа група ($n=40$) имаат сигнификантна КАБ. Во однос на бројот на афектирани крвни садови, коронарографски е верифицирана едносадовна КАБ кај 75,00 %, повеќесадовна КАБ кај 15,00 % и двосадовна КАБ кај 10,00 % од пациентите на испитуваната група. Во однос на инфарктната артерија, левата предна десцендентна артерија (LAD) е застапена кај 45,00%, десната коронарна артерија (RCA) кај 35,00 %, потоа Сх/ОМ/Ri (односно циркумфлексна артерија-Сх, оптузната маргинална гранка-ОМ и интермедиерната гранка-Ramus-Ri) кај 12,50%, дијагоналната гранка (Diag) кај 5,00% и левото главно стебло (LM) кај 2,50% од пациентите на испитуваната група.

Анализите на податоците за хематокритот (Hct), хемоглобинот (Hgb), тромбоцитите (Plt) и брзината на проценетата гломеруларната филтрација (GFR), вкупниот холестерол (tot chol), не-

HDL-холестеролот (non-HDL-c), LDL-холестеролот (LDL-c), триглицеридите (TG), C-реактивниот протеин (CRP) и гликозилираниот хемоглобин A1 (HbA1c) помеѓу двете групи на пациенти не покажуваат статистички сигнификантни разлики во дистрибуцијата на вредностите според мултиваријантната анализа на варијансата ($p > 0,05$). Спротивно, вредностите на HDL-холестеролот (HDL-c) се статистички сигнификантно повисоки кај контролната група наспроти испитуваната група пациенти ($p < 0,05$). Вредностите на високо сензитивниот тропонин (hs-Troponin I) се екстремно повисоки кај испитуваната група и разликата во однос на контролната група е статистички сигнификантна ($p < 0,05$). Сепак, тоа е очекувана последица на обемното исхемично оштетување на кардиомиоцитите кај испитуваната група и е определено со критериумите за вклучување и исклучување во студијата.

Понатаму, кандидатот ги излага дескриптивните резултати од генотипизацијата на испитуваните генски полиморфизми MMP-1 -1607 1G/2G (rs1799750) во генот MMP-1; MMP-9 C>T, -1562 (rs 3918242) во промоторниот регион на генот MMP-9; и eNOS -786 T>C (rs2070744) во промоторниот регион на генот eNOS која е успешно извршена врз ДНК-примероците од сите 80 пациенти.

Со генотипизацијата е одреден по еден од трите генотипови на полиморфизмот rs1799750 во генот MMP-1 во секој примерок, и тоа: хомозиготен генотип (1G/1G), хетерозиготен (1G/2G) и хомозиготен варијантен генотип (2G/2G). Алелните фреквенции се определени за алелот 1G, како и за варијантниот алел 2G. Од прикажаните податоци може јасно да се заклучи дека хомозиготниот генотип 1G/1G е почесто застапен кај контролната (25,00 %) отколку кај испитуваната група (7,50 %). Хетерозиготниот генотип 1G/2G има нешто повисока фреквенција кај контролните (42,50 %) отколку кај испитуваните пациенти (37,50 %). Хомозиготните индивидуи за варијантниот генотип 2G/2G, пак, се застапени многу почесто кај испитуваната (55,00%) отколку кај контролната група (32,50 %) пациенти.

Генотипизацијата на полиморфизмот rs3918242 во генот MMP-9 овозможи да се утврди еден од трите можни генотипови во примероците, и тоа: хомозиготен генотип (CC), хетерозиготен (CT) и хомозиготен варијантен генотип (TT). Алелните фреквенции се определени за алелот C, како и за варијантниот алел T. Фреквенцијата на генотипот CC според прикажаните резултати е многу повисока кај контролната група (75,00 %) отколку кај испитуваната група со сигнификантна КАБ (47,50 %), додека спротивно, хетерозиготниот генотип CT е идентифициран речиси двојно повеќе кај испитуваната група (42,50 %) отколку кај контролната група (22,50 %). Фреквенцијата на генотипот TT е значително повисока кај испитуваните (10,00 %), во однос на контролните пациенти (2,50 %).

Генотипизацијата на полиморфизмот rs2070744 во генот eNOS овозможи да се утврди еден од трите можни генотипови во примероците: хомозиготен генотип (TT), хетерозиготен (TC) и хомозиготен варијантен генотип (CC). Алелните фреквенции се определени за алелот T, како и за варијантниот алел C. Од прикажаните податоци е сосема видливо дека фреквенцијата на хомозиготниот генотип TT е многу повисока кај контролната група (67,50 %) отколку кај испитуваната група пациенти (40,00 %). Фреквенцијата на хетерозиготниот генотип TC е речиси двојно повисока кај испитуваната група (47,50 %), во споредба со контролната група (27,50 %). Фреквенцијата на хомозиготниот варијантен генотип CC е значително повисока кај испитуваната (12,50%) во однос на контролната група пациенти (5,00 %).

Генетската избалансираност на пациентите од испитуваната и од контролната група се проверени со популациско-генетски анализи. За да се детерминира дали популациите (групите) пациенти се во Харди-Вајнбергова рамнотежа, беа пресметани опсервираните наспроти очекуваните фреквенции на трите испитувани полиморфизми, и тоа: MMP-1 -1607 1G/2G (rs1799750) во генот MMP-1, MMP-9 C>T, -1562 (rs 3918242) во промоторниот регион на генот MMP-9 и eNOS -786 T>C (rs2070744) во генот за ендотелната азот-оксид синтетаза eNOS. Пресметаните вредности на p поголеми од 0,05 според Хи квадрат-тестот укажуваат на тоа дека испитуваната популација, односно група на пациенти, е во согласност со Харди-Вајнберговиот принцип на рамнотежа за испитуваниот полиморфизам. Кандидатот наведува дека популациско-генетските пресметки во однос на трите испитувани генски полиморфизми не покажале отстапување од Харди-Вајнберговата рамнотежа и според тоа нема статистички сигнификантни разлики помеѓу опсервираните и теоретски очекуваните фреквенции ($p > 0,05$) ниту кај контролната, ниту кај испитуваната група.

Следат статистички анализи со користење на повеќе генетско-асоцијативни модели, а со цел да се процени постоењето на генетска асоцијација на трите испитувани полиморфизми MMP-1 -1607 1G/2G (rs1799750) во генот MMP-1, MMP-9 C>T, -1562 (rs 3918242) во промоторниот регион на генот MMP-9 и eNOS -786 T>C (rs2070744) во генот за ендотелната азот-оксид синтетаза eNOS со КАБ. За секој од испитуваните генски полиморфизми, поединечно, вршени се монолокусни анализи, при што се споредувани генотипските фреквенции со користење на генотипскиот, доминантниот, рецесивниот, хетерозиготниот и супердоминантниот модел, додека споредбата на алелните фреквенции е спроведена со алелниот и адитивниот модел. Со цел да се потврдат резултатите добиени со генотипскиот модел, извршена е и униваријантна логистичка регресиона анализа за предикција на коронарната артериска болест. Добиените ROC-криви (од англ. receiver operating characteristic, ROC Curve) претставуваат графички приказ на успешноста на користениот модел според логистичката регресија. Квантитативната мерка на успешноста на моделот за предикција на бинарните класи според генотипските фреквенции е вредноста на површината под ROC-кривата (AUC, од англ. area under curve). Евалуирани се и ефектите на трите полиморфизми во однос на предикција на коронарната артериска болест со мултиваријантната логистичка регресиона анализа.

Генетската асоцираност на полиморфизмот rs1799750 во генот MMP-1 со коронарната артериска болест е евалуирана преку статистичка анализа со користење на низа генетско-асоцијативни модели: генотипски, доминантен, рецесивен, хетерозиготен, супердоминантен, алелен и адитивен. Споредбата на фреквенциите во комбинации на генотипови според 5 различни генетски модели, како и на алелните фреквенции според два модела, покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики ($p < 0,05$) со користење на сите, освен со хетерозиготниот и супердоминантниот модел. Овие резултати недвосмислено укажуваат на постоењето на статистички сигнификантна генетска асоцијација на полиморфизмот rs1799750 во генот MMP-1 со сигнификантна коронарна артериска болест кај млади лица, при што генотипот 2G/2G, односно алелот 2G значајно го зголемуваат ризикот од развој на болеста.

Генетската асоцираност на полиморфизмот rs3918242 во генот MMP-9 со коронарната артериска болест кај млади пациенти е исто така евалуирана преку користење на веќе спомнатите генетско-асоцијативни модели. Споредбата на соодветните фреквенции покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики ($p < 0,05$) со користење на сите, освен со рецесивниот и супердоминантниот модел. Добиените резултати недвосмислено укажуваат на постоењето на статистички сигнификантна генетска асоцијација на полиморфизмот rs3918242 во генот MMP-9 со сигнификантна коронарна артериска болест кај млади лица, при што генотипот TT и TC, односно алелот T значајно го зголемуваат ризикот од развој на болеста.

Генетската асоцираност на полиморфизмот rs2070744 во генот eNOS со коронарната артериска болест кај млади пациенти е, исто така, евалуирана преку користење на претходно спомнатите генетско-асоцијативни модели. И овде споредбата на соодветните фреквенции покажа дека постојат статистички сигнификантни разлики ($p < 0,05$) со користење на сите, освен со рецесивниот и супердоминантниот модел. Резултатите јасно укажуваат на постоењето на статистички значајна генетска асоцијација на полиморфизмот rs2070744 во генот eNOS со сигнификантна коронарна артериска болест кај млади лица, при што носителите на генотипот CC и TC, односно алелот C значајно го зголемуваат ризикот од развој на болеста.

Понатаму, за истражување на предиктивната улога на испитуваните три генетски полиморфизми во однос на појавата на сигнификантна КАБ кај пациентите до 45 години е користена мултиваријантна логистичка регресиона анализа на податоците од генотипизацијата кај испитуваната и контролната група. Од добиените податоци особено статистичко значење имаат вредностите на моделот за предикција на појавата на сигнификантна коронарна артериска болест кај носителите на варијантниот генотип 2G/2G на полиморфизмот rs1799750 во генот MMP-1. Веројатносниот индекс OR за овој генотип изнесува 9,575 во интервалот на доверливост при 95% од 1,839 до 49,861, при што постои статистичка значајност ($p < 0,05$). Оттаму, носителите на генотипот 2G/2G имаат околу 9,5 пати повисока веројатност да развијат сигнификантна коронарна артериска болест во помлада возраст при споредба со носителите на неваријантниот хомозиготен генотип 1G/1G. Иако пресметките со моделот за предикција конструиран со мултиваријантна логистичка регресиона анализа не покажа статистичка значајност во однос на останатите 2 испитувани варијанти (MMP-9 rs3918242 и eNOS rs2070744), вредностите на

веројатносниот индекс OR и вредностите на β -коэффициентите покажуваат видлив статистички тренд.

Предиктивноста на сите три испитувани генски полиморфизми во однос на појавата на коронарната артериска болест е прикажана со ROC-кривата. Вредноста на површината под кривата (AUC=0,761) укажува на добра предиктивност на мултиваријантниот модел за комбинирани ефекти на полиморфизмите во однос на појавата на сигнификантна КАБ.

Кандидатот на крајот на оваа глава ја изнесува констатацијата дека истовремената анализа на трите генетски полиморфизми точно го класифицирале присуството или отсуството на сигнификантна коронарна артериска болест во 66,25 % од случаите. Специфичноста, односно стапката на вистински негативни случаи во однос на постоење на сигнификантна КАБ, изнесува 75,00 %. Тоа подразбира дека панелот на испитување на трите полиморфизми е ефикасен кај 3/4 од пациентите во предикцијата на појавата на болеста кај млади лица. Сензитивноста, односно стапката на вистински позитивни случаи во однос на коронарната артериска болест е 57,50%. Според тоа, анализата на трите генетски полиморфизми е прецизна кај повеќе од половина од пациентите во идентификација на присуството или ризикот од значајна КАБ.

Седмата глава, **Дискусија**, опфаќа опсежна и критичка споредба на добиените резултати и сознанија со тие од досега објавените слични студии во достапната литература, како и толкувањата на можните причини за сличностите и разликите во резултатите. На почетокот на оваа глава, кандидатот дава краток теоретски вовед во дискусијата, нагласувајќи дека патогенетскиот механизам на настанување на КАБ е исклучително комплексен и, всушност, не е униформен, туку обично станува збор за повеќе различни механизми условени од меѓусебната интеракција на различни ризик-фактори. Генетските фактори инволвирани во патогенетските механизми на настанувањето на КАБ и акутниот коронарен синдром се многубројни. Некои од нив се поврзани со нарушувања на липидниот метаболизам, со ендотелната дисфункција, со васкуларната инфламација, со интраваскуларната коагулација/тромбоза, како и со процесите на ткивно одржување и ремоделирање.

Потоа, кандидатот за секој истражуван поединечен генски полиморфизам дава краток осврт на добиените резултати од истражувањето како потсетување за споредба со резултатите изложени од користената литература. Потоа следува осврт кон дискусија на секој истражуван генски полиморфизам поединечно.

Така, тој наведува дека во однос на генскиот полиморфизам -1607 1G/2G на MMP-1 (rs1799750), а врз основа на достапните податоци од литературата, асоцираноста помеѓу MMP-1 генските полиморфизми и ризикот за КАБ е сè уште предмет на дебати, односно постојат дискордантни резултати од истражувањата во оваа област. Прво е елаборирано едно истражување спроведено врз кај ирански Турци со цел да се утврди асоцираноста помеѓу генските полиморфизми -1607 1G/2G MMP-1 (rs1799750) и -1612 5A/6A MMP-3 (rs3025058) и ризикот за КАБ. Притоа е утврдено дека кај лицата постари од 50 години постои статистички сигнификантно повисока фреквенца на 2G алелите и 2G/2G генотипот на rs1799750 MMP-1 полиморфизмот во однос на здравите контроли ($p < 0,05$). Сепак, кај популацијата помлада од 50 години не била утврдена статистички сигнификантна разлика во фреквенцата на овој генски полиморфизам помеѓу лицата со КАБ и здравите контроли. Потоа, наведено е поголемо истражување на над 800 лица од кинеската Хан популација од страна на Qintao C. и соработниците кои испитувале специфични маркери (меѓу кои и rs1799750) кои придонесуваат кон генетска суспенцибилност кон КАБ. Золемениот ризик за КАБ бил сигнификантно асоциран со 2G алелите на rs1799750 ($p = 0,005$, OR=1,329, CI 1,090-1,620). Постои уште една слична студија врз кинеската Хан популација во која е испитувана асоцијацијата помеѓу MMP-1 генскиот полиморфизам и коегзистенцијата на ДМ тип 2 и КАБ. Статистички сигнификантна разлика помеѓу обете групи е детектирана во поглед на rs1799750 MMP-1 генотиповите. Исто така, постоела и статистички сигнификантна разлика во дистрибуцијата на алелните фреквенци (2G алелот) помеѓу испитуваната и контролната група. Статистички сигнификантни разлики во дистрибуцијата на алелните и генотипските фреквенци помеѓу двете групи е констатирана само за полиморфизмот rs1799750. Оваа студија заклучува дека rs1799750 MMP-1 генскиот полиморфизам може да биде асоциран со коегзистирачки ДМ тип 2 и КАБ. Во една студија на шпанска популација истражувана е асоцијацијата помеѓу MMP-1 генски полиморфизми и ран миокарден инфаркт. Притоа, биле испитувани алелните, генотипските и хаплотипските фреквенции на три MMP-1 генски

полиморфизми (-1607 1G/2G, -519 A/G и -340 T/C). Фреквенциите на трите генски полиморфизми, земено поединечно, не се разликувале статистички сигнификантно помеѓу испитуваната и контролната група. Заклучокот од оваа студија била дека одредени хаплотипови на ММП-1 генските полиморфизми (2G-1607-G-519-T-340 и 1G-1607-G-519-T-340) се асоцирани со зголемен ризик за ран миокарден инфаркт кај млади пушачи од шпанско потекло. Друга студија спроведена врз полска популација ја истражувала поврзаноста помеѓу генските полиморфизми за E-selectin, ICAM-1, OLR1, ММП-1 (1G/2G) и ММП-3 (-1612 5A/6A) и ризикот за миокарден инфаркт кај млади Полјаци на возраст до 45 години. Резултатите од анализата за униваријантната и мултиваријантната логистичка регресија за 2G ММП-1 алелот потврдиле дека носителите на овој алел имаат за скоро 3,7 пати, односно за скоро 5,7 пати, соодветно, повисока веројатност за миокарден инфаркт во однос на останатите ризик-фактори. Заклучокот од студијата е дека носителите на 2G алелот на ММП-1 имаат сигнификантно зголемен ризик за миокарден инфаркт кај полска популација. Со слични резултати и заклучок е и студијата на Kondapalli MS и соработниците за евалуација на асоцијацијата помеѓу серумските циркулирачки нивоа на ММП-1 и -1607 1G/2G (rs1799750) полиморфизмот со ризикот за појава на КАБ кај индиска популација. Резултатите од оваа студија покажале дека серумските циркулирачки нивоа на ММП-1 биле највисоки кај испитуваната група (групата со КАБ). Во поглед на дистрибуцијата на алелните и генотипските фреквенции на rs1799750 ММП-1 генскиот полиморфизам кај трите групи, се утврдило дека фреквенцијата на 2G/2G генотипот е повисока кај сите три групи во споредба со 1G/1G и 1G/2G генотиповите. Она што како заклучок може да произлезе од оваа студија е тоа дека -1607 1G/2G (rs1799750) ММП-1 генскиот полиморфизам го потенцира ризикот за КАБ кај индиска популација. За разлика од претходно споменатата студија на Sakowicz A. и неговите соработници кај полска популација, елаборирана е уште една студија од Полска спроведена од страна на Pawlik A. која ја испитувала асоцијацијата помеѓу ММП-1-1607dupG (rs1799750) генскиот полиморфизам и ММП-3-1171dupA (rs3025058) генскиот полиморфизам со АКС, односно со АПНС чии резултати се спротивставени во однос на претходно споменатата. Во поглед на ММП-1 генскиот полиморфизам не се регистрирани статистички сигнификантни разлики во дистрибуцијата на алелните и генотипските фреквенции помеѓу испитуваната и контролната група ($p > 0,05$). Понатаму, наведена е студијата на Daleriane VL и соработниците кои спровеле испитување врз Бразилци од бела раса, испитувајќи ја поврзаноста на неколку различни генски полиморфизми на ММП, меѓу кои и на -1607 1G/2G ММП-1 генскиот полиморфизам со КАБ. И оваа студија, исто така, покажала дека не постојат статистички сигнификантни разлики помеѓу двете групи во поглед на алелните и генотипските фреквенции на -1607 1G/2G ММП-1 генскиот полиморфизам со ризикот за КАБ ($p = 0,54$ и $p = 0,82$, соодветно) кај популација на бразилски белци. Кандидатот понатаму констатира дека резултатите од ова истражување се во иста линија со резултатите од претходно споменатите студии за постоење асоцираност на rs1799750 ММП-1 генскиот полиморфизам со КАБ, односно тие покажуваат јасно постоење на статистички значајна генетска асоцијација на овој полиморфизам со сигнификантна КАБ.

Во однос на вториот генски полиморфизам, C-1562T ММП-9 (rs3918242), по краткото потсетување на резултатите од сопственото истражување, кандидатот пристапува кон дискусија на достапната литература и уште на самиот почеток констатира дека и за полиморфизмот C-1562T ММП-9 (rs3918242) и неговата асоцираност со КАБ постојат бројни студии и систематски прегледи и мета-анализи, но, исто така, заклучоците од истражувањата се инконзистентни, а во некои случаи и спротивставени. Така, во студијата на Mahmoodi и сор. е испитувана асоцијацијата на C-1562T ММП-9 (rs3918242) генскиот полиморфизам, генската експресија и циркулирачките нивоа на ММП-9 со ризикот за КАБ со ангиографски потврдена КАБ кај иранска суппопулација. Генотипските и алелните фреквенции на C-1562T ММП-9 (rs3918242) генскиот полиморфизам биле слични помеѓу пациентите со КАБ и здравите лица ($p > 0,05$). Овој генски полиморфизам не го зголемил ризикот за КАБ кај доминантниот и рецесивниот генетски модел ($p = 0,537$ и $p = 0,249$, соодветно). Понатаму, изложени се резултатите од една проспективна, моноцентрична студија на случаи и контроли спроведена врз млади лица со СТЕМИ од Индија. Кај овие 2 групи биле евалуирани генетските полиморфизми на гените за ММП-3 (5A/6A-1612) и ММП-9 (C-1562T и R279Q). Резултатите од истражувањето покажале дека не постоела статистички сигнификантна разлика во застапеноста на различните генотипови (CC, CT и TT) на C-1562T ММП-9 генскиот полиморфизам кај испитуваната и контролната група ($p = 0,509$). Моделот на мултиваријантната

регресија исто така не ги детектирала генотиповите на C-1562T MMR-9 генскиот полиморфизам како независни предиктори за СТЕМИ. Следи студијата на Kucuk M.A. и соработници каде се испитувани независните и синергистичните ефекти на C-1562T MMR-9 и метилентетрахидрофолат редуктаза C677T (MTHFR) генските полиморфизми врз појавата на КАБ кај Турци со потекло од југоисточниот регион на Анатолија. Авторите на крај заклучиле дека не постои асоцираност помеѓу C-1562T MMR-9 и C677T MTHFR генските полиморфизми од една страна и КАБ од друга страна ниту независно ниту синергистички, како и дека C-алелот и CC генотипот се преобладаваат кај обата полиморфизми во турска популација од регионот на југоисточна Анатолија. Кандидатот наведува дека слични заклучоци произлегле и од една мета-анализа на Zhang и сор. од 2014 година каде била истражувана асоцираноста помеѓу C-1562T полиморфизмот и ризикот за КАБ. Резултатите од мета-анализата сугерираат дека овој полиморфизам не придонел за ризикот од КАБ во вкупните резултати. Наспроти тоа, резултатите од друга мета-анализа објавена во 2016 година која исто така го испитувала C-1562T (rs3918242) MMR-9 генскиот полиморфизам и КАБ кај кинеската Хан популација се спротивни. Заклучокот од оваа мета-анализа потврдила дека C-1562T (rs3918242) MMR-9 генскиот полиморфизам може да биде асоциран со зголемена суспенцибилност кон КАБ кај кинеската Хан популација. Понатаму, Rodriguez-Peres и соработниците ја истражувале асоцираноста на 3 генски полиморфизми меѓу кои и C-1562T (rs3918242) MMR-9 со ризикот за развој на миокарден инфаркт кај мексиканска популација. Заклучокот од студијата бил дека генскиот полиморфизам C-1562T (rs3918242) MMR-9 игра главна улога во ризикот за развој на миокарден инфаркт кај мексиканска популација. Ас. д-р Бошев понатаму анализира еден систематски преглед и мета-анализа на вкупно 51 студија вклучени во квантитативна синтеза на асоцираноста на четири MMR-9 генски полиморфизми (меѓу кои и MMR-9 (C-1562T)), со суспенцибилноста за КАБ објавена во 2020 година. Оваа мета-анализа наспроти претходно споменатата мета-анализа на Zhang и сор. открила силно позитивна асоцијација помеѓу C-1562T (rs3918242) MMR-9 генскиот полиморфизам и ризикот за КАБ и го детерминирала овој SNP како ризик фактор за КАБ. Авторите на овој систематски преглед и мета-анализа заклучиле дека од вкупно 4 испитувани генски полиморфизми на MMR-9, само C-1562T MMR-9 (rs3918242) генскиот полиморфизам статистички сигнификантно ја зголемил суспенцибилноста за КАБ и тоа кај азиска популација. C-1562T MMR-9 (rs3918242) генскиот полиморфизам бил истражуван исто така и во една студија на 498 Ирци, инаку припадници на белата раса, со дијабет и кардиоваскуларни ризик фактори, но без симптоматска срцева слабост од програмата за следење STOP-HF. Примарната цел на студијата била да се утврди асоцираност помеѓу rs3918242 генскиот полиморфизам и хипертензија и/или миокарден инфаркт. Истражувачите на крајот заклучиле дека пациентите со дијабет од програмата за следење STOP-HF кои се носители на минорниот T-алел од rs3918242 имаат поголема преваленца на миокарден инфаркт. Потоа следи една скорешна студија спроведена од страна на Iqbal и соработници каде било испитувано дали постои некаков однос помеѓу 2 генски полиморфизми (rs17576 и rs3918242) и развојот на миокарден инфаркт кај одредени фамилии од Пакистан. Статистичката анализа на на генотипските фреквенции идентификувала СТ и ТТ генотипови на rs3918242 генскиот полиморфизам кај заболените лица. Во поглед на дистрибуцијата на алелните фреквенции било пронајдено дека T-алелот покажува сигнификантна асоцираност ($p < 0,05$) на rs3918242 генскиот полиморфизам со миокарден инфаркт бидејќи неговата фреквенца била значително повисока кај заболените во споредба со здравите лица. На крајот е анализирана уште една помала мета-анализа која вклучила 10 студии и која ја анализирала асоцираноста помеѓу rs3918242 (MMR-9) генскиот полиморфизам и суспенцибилност кон миокарден инфаркт користејќи различни генетски модели. Авторите на оваа мета-анализа на крај заклучуваат дека rs3918242 (MMR-9) генскиот полиморфизам е потенцијално релевантен за суспенцибилност кон миокарден инфаркт. Врз основа на достапната литература, Ас. д-р Марјан Бошев заклучува дека генерално земено, сигнификантна асоцираност на овој генски полиморфизам (C-1562T MMR-9 (rs3918242)) со КАБ постои кај азиската популација, додека, пак, кај популациите од бела раса или Европејци доста почесто асоцираноста или не постои или не е статистички сигнификантна. Компаративно гледано, резултатите од ова истражување се совпаѓаат со резултатите од т.н. „позитивни“ студии и мета-анализи каде е утврдена асоцираност на C-1562T MMR-9 (rs3918242) генскиот полиморфизам со КАБ кај популации со одредена етничка припадност. Кандидатот констатира дека кај испитуваната млада

популација од Македонија носителите на генотиповите ТТ и СТ, како и носителите на Т-алелот имаат статистички повисока веројатност за појава на КАБ.

Последниот сегмент од дискусијата ас. д-р Марјан Бошев се однесува на третиот истражуван генски полиморфизам, Т-786С еNOS (rs2070744). И овде, по краткиот теоретски вовед и краткиот осврт кон сопствените резултати, кандидатот пристапил кон излагање и дискусија на достапната литература. Тој заклучува дека според достапната литература доказите за улогата на Т-786С еNOS (rs2070744) генскиот полиморфизам и суцептибилноста кон КАБ, особено во поглед на етничката припадност на испитуваните популации, се во одредена мера контрадикторни.

Една студија на случаи и контроли спроведена врз популација од Алжир ја испитувала врската помеѓу еNOS генските полиморфизми и ризикот за миокарден инфаркт вклучувајќи ги Т-786С еNOS и G894Т еNOS генските полиморфизми. Анализата на дистрибуциите на генотипските фреквенци открила дека генотипските дистрибуции на Т-786С еNOS не се разликувале сигнификантно помеѓу случаите и контролите. Ризикот за миокарден инфаркт асоциран со овој полиморфизам не постигнал статистичка сигнификантност ($p = 0,359$). Но, во поглед на хаплотипската дистрибуција, само хаплотипот Т-786С/894G бил значајно позастапен кај испитуваната група, при што веројатноста за појава на миокарден инфаркт била за 2,2 пати повисока кај носителите на овој хаплотип ($OR = 2,2$; $p = 0,038$). Во иста насока биле и резултатите од една друга студија на случаи и контроли направена врз популација од Египет. Резултатите од компарацијата на дистрибуциите на генотипските и алелните фреквенци за Т-786С еNOS генскиот полиморфизам покажале дека не постои статистички сигнификантна разлика помеѓу испитуваната и контролната група ($p = 0,23$ и $p = 0,21$, соодветно). Компаративни резултати се добиени и од студијата на Nassar и соработници кои испитувале неколку генетски фактори за развој на КАБ во Канада меѓу кои и Т-786С еNOS генскиот полиморфизам. И овде не била детектирана статистички сигнификантна разлика во преваленцата на генотиповите од еNOS генскиот полиморфизам помеѓу групите ($p = 0,72$). Слични заклучоци може да се добијат и од една поголема студија на случаи и контроли од Западна Австралија каде биле истражувани и споредувани генотипските и алелните фреквенци на три генски полиморфизми на еNOS (4ab, G894Т и Т-786С). Оваа студија не пронашла доказ дека испитуваните еNOS генски полиморфизми се асоцирани со прематурна КАБ или миокарден инфаркт кај австралиска популација од белата раса. Спротивно на сознанијата од претходно споменатите студии, кандидатот наведува заклучоци од серија други студии кои, пак, откриле асоцираност на овој еNOS генски полиморфизам со развојот на КАБ. Така, една група истражувачи предводени од Bhutani го истражувала Т-786С еNOS полиморфизмот и неговата асоцираност со КАБ, како и нивото на NO и инсулинска резистенција кај индиска популација. Она што е особено интересно во оваа студија е дека во поглед на дистрибуцијата на генотипските фреквенци, ниту кај испитаниците со КАБ, ниту кај здравите контроли не е детектиран СС генотипот. Сепак, постоела разлика во дистрибуцијата на генотиповите ТТ и ТС во обете групи, при што детектираната разлика била статистички значајна ($p = 0,0123$). Понатаму, Jaishankar и соработниците го истражувале влијанието на Т-786С и G894Т еNOS полиморфизмите врз развојот на КАБ кај млада популација од Индија. Т-786С еNOS генскиот полиморфизам сигнификантно ја зголемил веројатноста за појава на КАБ за 2,47 (носителите на ТС генотип) и 2,92 пати (носителите на СС генотип) во споредба со носителите на ТТ генотипот. Ризикот за појава на КАБ бил повисок кај носителите на С-алелите во споредба со носителите на Т-алелите. Истите генетски полиморфизми, Т-786С и G894Т на генот за еNOS биле испитувани и од страна на група истражувачи кај популација од Турција. Било утврдено дека носителите на ТС генотипот имаат 2,1 пати, носителите на СС генотипот 2,842 пати, а носителите на ТС+СС генотипот 2,265 пати поголема шанса за појава на КАБ. Оваа разлика помеѓу групата со КАБ и здравите контроли била статистички сигнификантна ($p = 0,026$, $p = 0,04$ и $p = 0,008$, соодветно за секој генотип). Било потврдено и дека носителите на С-алелот имаат за скоро 2 пати повисока шанса за развој на КАБ во споредба со носителите на Т-алелот при $p = 0,005$. Заклучоците од оваа студија се конзистентни со оние од претходната, а исто така и со резултатите од студијата на кандидатот, а тоа е дека носителите на генотипот СС и носителите на С-алелот на Т-786С еNOS генскиот полиморфизам имаат значајно повисока веројатност за појава на КАБ и таа веројатност е статистички значајна за испитуваната популација ($p < 0,05$). Анализираниа е уште една студија на случаи и контроли изведена врз популација од Турција

којашто го истражувала T-786C eNOS генскиот полиморфизам и неговата асоцираност со КАБ. Студијата покажала дека носителите на генотипови со барем еден C-алел (TC+CC) се попревалентни кај пациентите со КАБ во споредба со носителите на хомозиготниот TT генотип. Понатаму, исто така е детектирана статистички сигнификантна асоцираност помеѓу КАБ и C-алелот ($p < 0,05$). C-доминантните индивидуи (генотип CC+TC) имале 2,9 пати повисока веројатност да страдаат од КАБ. Оттука произлегол и заклучокот дека T-786C eNOS генскиот полиморфизам може да биде ризик-фактор за КАБ кај турска популација. Овој генски полиморфизам и неговата асоцираност со КАБ бил истражуван и врз популација од Саудиска Арабија од страна на Alkharfy и соработниците. Авторите констатираат дека носителите на TC и CC генотиповите од T-786C eNOS генскиот полиморфизам се статистички сигнификантно ($p < 0,001$) позастапени кај пациентите со КАБ наспроти здравите лица. Со ова, студијата ја потврдила независната асоцијација на обата генски полиморфизми (вклучително и на T-786C) на генот за eNOS со КАБ кај популација од Саудиска Арабија. Понатаму, даден е осврт кон студијата GENICA (Genetic and Environmental factors In Coronary Atherosclerosis) која исто така го испитувала T-786C генскиот полиморфизам на генот eNOS кај популација од Италија. Мултиваријантната логистичка регресиона анализа покажала дека T-786C генскиот полиморфизам има сигнификантна предиктивна вредност за КАБ независно од останатите ризик-фактори. Авторите на крај заклучуваат дека C-алелот на T-786C eNOS генскиот полиморфизам е асоциран со повисок ризик за повеќесадовна КАБ кај припадници на белата раса. Кандидатот смета дека посебно значење во поглед на потврда на асоцираноста на T-786C eNOS генскиот полиморфизам и ризикот за КАБ имаат и три систематски прегледи и мета-анализи. Првиот систематски преглед и мета-анализа е направен од страна на Liu Dan и соработниците чии резултати од статистичката анализа покажале сигнификантна позитивна асоцираност помеѓу T-786C eNOS полиморфизмот и ризикот за КАБ и тоа во повеќето генетски модели. Според резултатите од мета-анализата, C-алелот на T-786C eNOS генскиот полиморфизам би можел да го зголеми ризикот за за КАБ во споредба со T-алелот, што е во согласност со резултатите и заклучоците од претходно споменатите студии, но исто така и со истражувањето во оваа докторска дисертација врз македонска популација. Другиот систематски преглед, односно обновена мета-анализа е поголема и опфаќа учесници групирани во вкупно 5 различни групи според предоминантната припадност на нивните предци: европска, средноисточна, азиска, азиско-индиска и африканска. Мета-анализата за T-786C eNOS генскиот полиморфизам ја истражувала асоцираноста помеѓу T-786C полиморфизмот и КАБ, при што сите генетски модели покажале сигнификантна асоцираност со КАБ. Ако се занемари африканската група (која била застапена само со 1 студија), Азијците покажале највисок степен на асоцираност и тоа во сите три генетски модели, следени од Европејците. Причината зошто постои различен степен на асоцираност помеѓу споменатите групи според потеклото и КАБ, според авторите, останува нејасна. Третиот систематски преглед и мета-анализа опфаќа 132 студии на случаи и контроли во кои била истражувана асоцираноста на повеќе генетски полиморфизми на eNOS со ризикот за КАБ. Здружената анализа за утврдување асоцираност помеѓу rs2070744 (T-786C) генскиот полиморфизам и ризикот за КАБ идентификувала сигнификантна асоцираност во сите генетски модели. Субгрупната анализа според етничка припадност открила дека полиморфизмите rs1799983 и rs2070744 имаат сигнификантна корелација со ризикот за КАБ кај припадниците на белата раса и Азијците. Исто така, со стратификација на податоците базирана на типот на болест, авторите откриле дека rs2070744 (како и уште 2 други полиморфизми) биле сигнификантно асоцирани со ризикот за миокарден инфаркт или АКС во одредени генетски модели. Кандидатот овде ќе заклучи дека врз основа на изложената литература, и покрај тоа што постојат делумно инконзистентни резултати, сепак, доминантниот број студии и мета-анализи говорат дека T-786C eNOS (rs2070744) генскиот полиморфизам покажува статистички сигнификантна асоцираност со појавата на КАБ. Субгрупните анализи според етничка припадност односно според потеклото на популацијата по континенти, покажале дека африканските популации немаат статистички значајна асоцираност на овој полиморфизам со појавата на КАБ. Најсилен степен на асоцираност на T-786C (rs2070744) eNOS генскиот полиморфизам со ризикот за КАБ покажале Азијците, додека, пак, следни се Европејците. Овие резултати се конкордантни и со резултатите од истражувањето во докторската дисертација спроведено врз помлада македонска популација каде што со повеќе генетски модели се покажа

дека носителите на СС генотипот, односно носителите на Т-алелот имаат повисока веројатност за развој на КАБ и таа веројатност е статистички значајна ($p < 0,05$).

Во осмата глава, кандидатот врз основа на направената анализа на добиените резултати од спроведената опсервациска, генетско-асоцијативна студија на случаи и контроли за асоцираност на генските полиморфизми на матрикс металопротеиназа – 1, на матрикс металопротеиназа – 9 и на азотен оксид синтетаза – 3 со коронарната артериска болест кај помлада популација ги наведува следниве **заклучоци**:

Во однос на полиморфизмот rs1799750 во генот MMP-1, носителите на хомозиготниот генотип 2G/2G според генотипскиот модел имаат 5,641 пати поголема веројатност (OR - odds ratio) за појава на коронарна артериска болест од тие со референтниот генотип 1G/1G, при што оваа поврзаност е статистички значајна ($p=0,045$).

Дополнително, анализите и со доминантниот, рецесивниот, алелниот и адитивниот модел јасно укажуваат на постоење генетска асоцијација на полиморфизмот rs1799750 во генот MMP-1 со сигнификантна коронарна артериска болест кај лица на возраст до 45 години.

Евалуацијата на резултатите за полиморфизмот rs3918242 во генот MMP-9 покажаа дека хомозиготниот варијантен генотип ТТ е поврзан со 6,316 пати повисока веројатност за појава на значајна коронарна артериска болест кај помлади од 45 години, отколку носителите на неваријантниот генотип СС ($p=0,034$). Зголемени и статистички значајни вредности на веројатносниот индекс се добиени и при користење на доминантниот, хетерозиготниот, алелниот и адитивниот генетски асоцијативен модел. Оттаму, постои генетска асоцијација на полиморфизмот rs3918242 во генот MMP-9 со коронарната артериска болест кај пациенти на возраст до 45 години.

Резултатите од анализите на полиморфизмот rs2070744 во генот eNOS покажаа дека носителите на хомозиготниот варијантен генотип СС имаат 4,219 пати повисоки шанси за развој на сигнификантна КАБ отколку тие со генотипот ТТ кој е користен како референтен, а овие разлики се статистички сигнификантни ($p=0,042$). Значајно повисоки веројатносни индекси се добиени и при користењето на доминантниот, хетерозиготниот, алелниот и адитивниот генетски модел. Според добиените резултати, утврдена е генетска асоцијација на полиморфизмот rs2070744 во генот eNOS со појавата на ангиографски докажана сигнификантна КАБ кај пациенти до 45 годишна возраст.

Со мултиваријантната логистичка регресија се потврди дека хомозиготните варијантни и хетерозиготните генотипови на трите полиморфизми ја зголемуваат вредноста на β -коефициентите за веројатноста од појава на сигнификантна коронарна артериска болест во однос на референтниот хомозиготен неваријантен генотип за секој полиморфизам. Вредноста на површината под ROC-кривата ($AUC=0,761$) укажува на добра предиктивност на мултиваријантниот модел на комбинирани ефекти на трите полиморфизми во однос на појавата на сигнификантна коронарна артериска болест. Моделот успешно го класифицирал присуството или отсуството на сигнификантна коронарната артериска болест кај 66,25 % од случаите. Специфичноста, односно стапката на вистински негативни случаи во однос на постоење на сигнификантна КАБ изнесува 75 %, додека сензитивноста, односна стапката на вистински позитивни случаи во однос на коронарната артериска болест е 57,50 %.

Утврдената генетска асоцијација на полиморфизмите MMP-1 1G/2G (rs1799750), MMP-9 C>T (rs 3918242) и eNOS T>C (rs2070744) со појавата на коронарографски верифицирана сигнификантна коронарна артериска болест кај помлада популација пациенти укажува на потребата од натамошни истражувања околу употребливоста на овие потенцијални генски маркери во персонализираниот пристап при клиничката евалуација, предикцијата на ризикот и планирањето на терапијата.

На крајот од дисертацијата, во деветтата глава се наоѓаат **Референци**, која е оптимално селектирана, прегледна и цитирана според прифатените стандарди. Изборот на референците е соодветен и доминираат современи публикации кои имаат значителен придонес во истражувањето на проблематиката, која е цел и на овој научен труд.

Предмет на истражување

Предмет на истражување во докторската дисертација на кандидатот ас. д-р Марјан Бошев е да се утврди асоцираност на генските полиморфизми на матрикс металопротеиназа – 1, на матрикс металопротеиназа – 9 и на азотен оксид синтетаза – 3 со коронарната артериска болест кај помлада популација во Македонија преку вкрстување на клиничко-лабораториските податоци со молекуларно-генетските анализи на пациенти од испитувана и контролна група и понатамошна напредна статистичка обработка на податоците.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работена дисертацијата

Докторскиот труд обработува актуелна, молекуларно-генетска и кардиолошка проблематика, вредна и оправдана за истражување, од научен аспект, но исто така и од апликативен аспект, особено и заради фактот што станува збор за прво истражување од ваков вид во Македонија. Поединечната и комбинираната анализа на генските полиморфизми може да има значаен придонес во персонализираниот пристап при клиничката евалуација на пациентите, предикцијата на ризикот за развој на КАБ кај млади индивидуи, како и во планирањето на терапијата.

Краток опис на применетите методи

Во оваа опсервациона и генетско-асоцијативна студија се вклучени 40 пациенти со ангиографски потврдена сигнификантна КАБ, како и 40 контролни испитаници селектирани според критериуми за вклучување и за исклучување. Како контролна група за определување на генотипските и алелните фреквенции на трите испитувани генски полиморфизми (-1607 1G/2G на MMP-1 (rs1799750), C-1562T на MMP-9 (rs3918242) и eNOS T-786C (rs2070744)) се земени пациенти со клинички поставена индикација за коронарографија кај кои ангиографскиот наод исклучил постоење на сигнификантна КАБ. Од секој пациент се колектирани селектирани демографски податоци, лабораториски наоди, како и релевантни клинички податоци. Геномската ДНК е изолирана од секој примерок венска крв со методот на исолување со натриум хлорид, екстракција со хлороформ и последователна преципитација со етанол. Детекцијата на генотиповите на полиморфизмите MMP-1 -1607 1G/2G (rs1799750) и eNOS T-786C (rs2070744) се определени со полимеразно-верижна амплификација во реално време (RT-PCR), користејќи TaqMan-флуоресцентни сонди со нуклеотидна секвенца која е специфична за амплифициран регион од соодветниот ген. Генотиповите на полиморфизмот MMP-9 -1562 C>T (rs3918242), пак, се определени со рестрикциска дигестија на амплификатите од генот MMP-9.

Поврзаноста на демографските, клиничките и лабораториските податоци со генотипската и алелната фреквенција е пресметана со примена на непараметрискиот Pearson-ов Chi-квадрат тест и Fisher-овиот егзактен тест, како и Cochran-Armitage тренд-тестот, користејќи повеќе генетско-асоцијативни модели. За статистички значајна вредност е земена вредноста на $p < 0,05$. Од поврзаноста на сигнификантната КАБ со испитуваните генски полиморфизми, пресметан е и веројатносниот индекс – односот на шанси (odds ratio, OR) во интервалот на доверливост CI (confidence interval) од 95 %.

Понатаму, генотипските фреквенции на испитуваните генски полиморфизми се испитувани поединечно за поврзаност со коронарната артериска болест со користење на мултиваријантната логистичка регресиона анализа. Подобноста на податоците за спроведување на логистичка регресија е првично проценета со Hosmer-Lemeshow-тестот.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Добиените резултати од истражувањето на ас. д-р Марјан Бошев се во согласност со поголемиот дел од објавените клинички асоцијативно-генетски студии со сличен дизајн. Во однос на генскиот полиморфизам -1607 1G/2G на MMP-1 (rs1799750), генотипот 2G/2G, односно генскиот алел 2G статистички значајно ја зголемуваат веројатноста за развој на сигнификантна КАБ кај помлада македонска популација. Во поглед на генскиот полиморфизам -C-1562T MMP-9

(rs3819242), носителите на генотиповите TT и CT (кои содржат барем еден T-алел), како и носителите на T-алелот имаат значајно повисока веројатност за развој на сигнификантна КАБ кај помлада македонска популација. И на крај, во однос на генскиот полиморфизам T-786C eNOS (rs2070744), носителите на генотиповите CC и TC, односно алелот C имаат значајно повисока веројатност за развој на сигнификантна КАБ на помлада возраст. Овие резултати се совпаѓаат и со добиените резултати од мултиваријантната логистичка регресиона анализа за трите генски полиморфизми.

Докторската дисертација на кандидатот ас. д-р Марјан Бошев, со наслов „Асоцираност на генски полиморфизми на матрикс металопротеиназа – 1, на матрикс металопротеиназа – 9 и на азотен оксид синтетаза – 3 со коронарната артериска болест кај помлада популација“, претставува интердисциплинарно истражување во областа на клиничката кардиологија и молекуларната генетика на коронарната артериска болест. Изработката на темата на оваа докторска дисертација има значаен научен придонес во натамошното расветлување на молекуларните механизми инволвирани во патогенезата на КАБ, како и во предикцијата на ризикот за развој на КАБ кај помлада популација.

ИСПОЛНЕТОСТ НА ЗАКОНСКИТЕ УСЛОВИ ЗА ОДБРАНА НА ТРУДОТ

Кандидатот, пред одбраната на докторскиот труд, ги објавил (како прв автор, во меѓународни научни списанија или еден труд во списание со импакт-фактор) следниве рецензирани истражувачки трудови:

- [1]. **Boshev M.**, Stankovic S, Panov S, Josifovska S, Pakovski K, Kedev S, Pejkov H. Association of the rs1799750 Matrix Metalloproteinase-1 Gene Polymorphism and Coronary Artery Disease in Young Macedonian Population. *JMS 2024*; Vol 7(2):10-18. UDC:616.132.2:[601.2:575.22].
- [2]. **Boshev M.**, Stankovic S, Panov S, Josifovska S, Georgiev A, Poposka L, Pejkov H. Association of the Polymorphism rs3918242 of the Matrix Metalloproteinase-9 Gene with Coronary Artery Disease in a Younger Population. *CONTRIBUTIONS, Sec. of Med. Sci., XLIV 2, 2023, MASA, ISSN 1857-9345*

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Главни научни придонеси на докторската студија се: добиените резултати сугерираат дека генските полиморфизми -1607 1G/2G MMP-1 (rs1799750), C-1562T MMP-9 (rs3918242) и T-786C eNOS (rs2070744) кај помлада македонска популација до 45-годишна возраст се статистички значајно поврзани со веројатноста за појава на сигнификантна коронарна артериска болест.

За првиот генски полиморфизам – носителите на генотипот 2G/2G, односно генскиот алел 2G, за вториот генски полиморфизам – носителите на генотиповите TT и CT и носителите на T-алелот, а за третиот генски полиморфизам – носителите на генотиповите CC и TC, односно алелот C имаат значајно повисока веројатност, односно во поширока смисла на зборот значајно го зголемуваат ризикот за развој на сигнификантна КАБ кај помлада македонска популација.

Овие три параметри имаат сериозен потенцијал да бидат користени како генски, односно молекуларни маркери во клинички цели при рана детекција на КАБ кај млади лица, како и за персонализиран пристап кон пациентите со коронарна артериска болест.

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет да ја прифати позитивната оценка и да закаже одбрана на докторската дисертација на кандидатот **ас. д-р Марјан Бошев**, со наслов: **Асоцираност на генски полиморфизми на матрикс металопротеиназа – 1, на матрикс металопротеиназа – 9 и на азотен оксид синтетаза – 3 со коронарната артериска болест кај помлада популација.**

Рецензентска комисија

Академик проф. д-р Сашко Кедев, претседател, с.р.

Н. сов. д-р Светлана Станковиќ, ментор, с.р.

Проф. д-р Христо Пејков, член, с.р.

Проф. д-р Јорго Костов, член, с.р.

Проф. д-р Сашо Панов, член, с.р.

РЕЦЕНЗИЈА
ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „ЕВАЛУАЦИЈА НА
МУКОКУТАНИТЕ ПРОМЕНИ И КОРЕЛАЦИЈА СО СОЦИО-ДЕМОГРАФСКИТЕ,
ЛАБОРАТОРИСКИТЕ, ФАРМАКОЛОШКИТЕ И ЕТИОЛОШКИТЕ ФАКТОРИ
КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО ТЕРМИНАЛНА БУБРЕЖНА БОЛЕСТ НА ДИЈАЛИЗА“
ОД Д-Р ИВАНА ДОХЧЕВА КАРАЈОВАНОВ, ПРИЈАВЕНА НА
МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на седницата одржана на 10.12.2024 година, формираше Комисија за оцена на докторската дисертација со наслов: „Евалуација на мукокутаните промени и корелација со социо-демографските, лабораториските, фармаколошките и етиолошките фактори кај пациентите со терминална бубрежна болест на дијализа“ од кандидатката д-р Ивана Дохчева Карајованов, во состав: проф. д-р Весна Гривчева Пановска (претседател), проф. д-р Сузана Николовска (ментор), проф. д-р Катерина Дамевска (член), проф. д-р Гоце Спасовски (член) и проф. д-р Весна Велиќ Стефановска (член).

Комисијата во наведениот состав, со внимание ја прегледа и ја оцени докторската дисертација на д-р Ивана Дохчева Карајованов и на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет му го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

АНАЛИЗА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатката д-р Ивана Дохчева Карајованов, со наслов: „Евалуација на мукокутаните промени и корелација со социо-демографските, лабораториските, фармаколошките и етиолошките фактори кај пациентите со терминална бубрежна болест на дијализа“, содржи 188 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со 1.15 проред и големина на букви 12, со 160 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии, книги, национални прописи, меѓународни акти и интернет-ресурси.

Трудот е структуриран во 8 (осум) глави, кои логично се надоврзуваат: вовед, мотив, цели, материјал и методи, статистичка обработка, резултати, дискусија, и заклучни согледувања. Деловите се систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето.

Првата глава од докторската дисертација е насловена **Вовед**. Во воведот на трудот, изложени се предметот и целите на истражувањето, хипотезата, истражувачките прашања, теоретската рамка и методите на истражувањето. Кандидатката укажува дека со ова истражување се опфаќа систематско испитување на мукокутаните промени кај пациенти со терминална бубрежна болест (ХББ ст. 5) на хронична хемодијализа (ХД). Воведот дава јасна слика за важноста на темата, како и за потребата од мултидисциплинарен пристап во изучување на оваа проблематика. Трудот се фокусира на разбирање на комплексната поврзаност меѓу дерматолошките манифестации и социо-демографските, лабораториските, фармаколошките и етиолошките фактори. Теоретската рамка на истражувањето се базира на современите концепти за патофизиологијата на ХББ и нејзините дерматолошки компликации, со акцент на мултифакторијалните механизми како што се уремичните токсини, минералниот и метаболниот дисбаланс, фармаколошките фактори и системските ефекти на дијализата. Истражувањето ги анализира комплексните интеракции меѓу

овие фактори за да обезбеди појасно разбирање на мукокутаните манифестации кај пациентите со ХББ.

Втората глава ги анализира **мотивите** за спроведување на истражувањето, истакнувајќи ги празнините во постоечкото знаење и потребата за систематско испитување на мукокутаните промени кај пациенти со ХББ ст. 5 на хронична ХД. Во Северна Македонија, не постојат регистрирани податоци или систематски истражувања за мукокутаните промени кај пациенти на дијализа. Оваа празнина во националната база на податоци го потенцира значењето на овој труд.

Третата глава ги анализира **целите** на истражувањето, кои се дизајнирани да обезбедат систематско разбирање на мукокутаните промени кај пациенти со ХББ ст. 5 на ХД. Целите се поделени на општа цел и специфични цели, секоја со јасно дефиниран фокус и објаснување на нивната релевантност.

Општата/генералната цел на истражувањето е да се утврди преваленцијата и карактеристиките на мукокутаните промени кај пациенти со ХББ ст. 5 на хронична ХД и да се испита нивната поврзаност со релевантните социо-демографски, лабораториски, фармаколошки и етиолошки фактори.

Првата специфична цел е насочена кон идентификување и документирање на мукокутаните промени кај пациентите со ХББ ст. 5 на ХД. Во оваа цел е вклучено утврдување на преваленцијата на специфичните и неспецифичните дерматолошки состојби, како што се пруритусот, ксерозата, пигментните промени, промените на ноктите и други.

Втората специфична цел на студијата се фокусира на истражување на влијанието на различните социо-демографски фактори (возраст, пол, етничка припадност, социо-економски статус) врз зачестеноста и карактеристиките на мукокутаните промени кај пациентите со ХББ ст. 5 на хронична ХД. Возраста влијае на видот и тежината на промените, етничката припадност на појавата на одредени состојби, а фототипот на кожата според Fitzpatrick на подложноста кон хиперпигментации, фотосензитивност и ксероза. Социо-економскиот статус влијае врз пристапот до грижа и навиките за неа на кожата. Овие наоди служат како основа за индивидуализиран пристап во третманот.

Третата специфична цел на истражувањето се фокусира на анализа на соодносот меѓу неспецифичните и специфичните мукокутани промени кај испитуваните пациенти со ХББ ст. 5 на ХД и лабораториските параметри и фармаколошката терапија. Со оваа цел, истражувањето обезбедува подетално разбирање на механизмите кои ги поврзуваат лабораториските и фармаколошките фактори со дерматолошките манифестации, овозможувајќи насочена интервенција во клиничката пракса.

Четвртата специфична цел на истражувањето се фокусира на анализа на врските меѓу одреден тип на мукокутани промени и причината за бубрежната инсуфициенција, возраста на првата дијализа, и времетраењето на ХД-програмот во години кај испитуваните пациенти. Преку утврдување на овие врски, целта помага да се идентификуваат високоризичните групи пациенти за да се развијат поефикасни индивидуализирани стратегии за превенција и рано управување.

Петтата специфична цел на истражувањето се фокусира на одредувањето на поврзаноста помеѓу присуството на одредени мукокутани промени кај пациентите со ХББ ст. 5 на ХД и фототипот на кожата (по Fitzpatrick), фотосензитивноста, употребата на фотопротекција, фреквенцијата на дерматолошките прегледи во последните 5 години, како и причината за дерматолошки преглед. Анализата овозможува идентификација на ризичните фактори и празнините во грижата, со препораки за редовна дерматолошка проценка и превенција.

Шестата специфична цел на истражувањето се фокусира на споредба на резултатите со претходни студии, особено оние од регионот и меѓународни истражувања. Оваа споредба

идентификува сличности, разлики и специфични фактори за популацијата во Северна Македонија, како што се социо-економските и здравствените услови, климата и пристапот до медицинска грижа.

Четвртата глава од докторската дисертација е насловена „**Материјал и методи**“. Ги анализира дизајнот, локацијата, големината на примерокот, критериумите за влез и исклучување, како и методите за собирање и обработка на податоци кои се користени во истражувањето. Оваа глава е структурирана соодветно, со јасно дефинирани потточни кои ги опфаќаат сите потребни аспекти за транспарентност и репродуктивност на студијата.

Студијата е дефинирана како опсервациона, дескриптивна студија на пресек (cross-sectional study), што е соодветен избор за проценка на преваленцијата и анализата на факторите поврзани со мукокутаните промени кај пациенти со ХББ ст. 5 на хемодијализа. Времетраењето на собирање податоци (март 2022 – јуни 2022) е доволно за обезбедување на репрезентативен примерок.

Истражувањето е спроведено во три значајни здравствени установи во Скопје: ЈЗУ УК за нефрологија, ПЗУ Специјална болница по нефрологија со дијализа ДИАМЕД и ЈЗУ УК за дерматологија. Оваа комбинација овозможува пристап до релевантна популација пациенти и компетентни специјалисти, што ја зголемува доверливоста на наодите.

Примерокот од 167 пациенти е соодветен и научно оправдан врз основа на пресметки со претпоставена преваленција од 80% и апсолутна грешка од 5%. Овој број обезбедува статистичка моќ за утврдување на корелации и трендови. Учесниците се избрани според добро дефинирани критериуми за влез и исклучување, што обезбедува хомогеност на групата и минимизирање на збунувачки фактори.

Методи за собирање податоци

Медицинска историја: Деталниот пристап кон собирање на демографски и медицински податоци (анамнестички податоци, лабораториски анализи) е од суштинско значење за комплетирање на сликата за пациентите. Информациите за времетраењето на дијализата, фототипот според Fitzpatrick, причината за бубрежната инсуфициенција и историјата на карцином на кожа ги покриваат сите релевантни аспекти на истражувањето.

Клинички дерматолошки преглед: Прегледот, спроведен од специјализиран дерматовенеролог, е темелен и опфаќа неспецифични и специфични мукокутани промени, што е во согласност со стандардите на добра клиничка пракса. Ова додава клиничка ригорозност на студијата. За секој пациент пополнет е прашалник специјално дизајниран за потребите на студијата, кој ги опфаќа демографските карактеристики, податоците од медицинската историја поврзани со бубрежната болест и дијализата, фармаколошката анамнеза, како и биохемиските и хематолошките анализи (Анекс 1). Мукокутаните промени и податоците поврзани со нив се регистрирани во посебен прашалник (Анекс 2).

Визуелна аналогна скала (VAS): Употребата на VAS за проценка на интензитетот на пруритусот ја покажува посветеноста на истражувањето за прецизно квантифицирање на симптомите, со јасни критериуми за групирање (одговорите од VAS скалата се групирани како: лесен јадеж ≥ 0 , но < 3 , среден јадеж (≥ 3 , но < 7), тежок јадеж (≥ 7 , но < 9), и многу тежок (≥ 9)).

Ксерозиметар: Објективната проценка на ксерозата со ксерозиметар е значајна иновација која овозможува точна категоризација и избегнување на субјективни грешки (одговорите од ксерозиметарот се групирани како: 0 - нема ксероза, 1 - лесна ксероза, 2 - средна ксероза, 3 - тешка ксероза, 4 - многу тешка ксероза).

Дермоскопија и биопсија: Вклучувањето на дермоскопија за дијагностицирање на кутани промени и хистопатолошка верификација за специфични состојби (на пр. аквирирана перфорирачка дерматоза) ги подигнува стандардите на дијагностицирање во студијата.

Четвртата глава е јасно и систематично изложена, со одлична комбинација на квантитативни и квалитативни методи. Обезбедува детална методолошка рамка, што е основа за

научната кредибилност и репродуктивност на истражувањето. Оваа глава е значајно засилување на дисертацијата и во целост ги задоволува научните и методолошките стандарди.

Петтата глава од докторската дисертација е насловена „**Статистичка обработка**“. Во оваа глава детално е опишан пристапот за анализа на податоците собрани во текот на истражувањето, со употреба на современи статистички методи и софтверски алатки.

Корисност на методите за обработка на податоци: Податоците се обработени со SPSS software package, верзија 26.0, што е стандардна и широко прифатена алатка за статистичка анализа. Резултатите се прикажани табеларно и графички, што овозможува лесна интерпретација и визуелизација на наодите.

Методи за анализа на категорични варијабли: За анализирање на категоричните варијабли, користени се соодветни тестови како Pearson Chi-square тест, Fisher тест и Fisher Freeman Halton exact тест, кои се применливи за утврдување на асоцијациите меѓу специфичните и неспецифичните мукокутани промени и демографските, етиолошките и фармаколошките параметри. Овие тестови се адекватни за анализа на податоците од овој тип, со што се гарантира релевантноста на резултатите.

Анализа на континуирани варијабли: Континуираните варијабли се анализирани преку мерки на централна тенденција (просек, медијана) и мерки на дисперзија (стандардна девијација, IQR). За податоци со неправилна дистрибуција, употребени се непараметарски тестови како Mann Whitney U тест за споредба на две независни групи и Kruskal Wallis H тест за повеќе независни групи. Овие тестови се соодветни за податоци со неправилна дистрибуција, што гарантира точност на интерпретацијата.

Анализа на корелации: Spearman-овиот коефициент на ранг-корелација е соодветно избран за утврдување на правецот и јачината на поврзаноста меѓу мукокутаните промени и различните демографски, лабораториски и фармаколошки параметри. Овој метод е особено корисен за податоци кои не ја следат нормалната дистрибуција, што е чест случај во медицинските истражувања.

Ниво на статистичка значајност: Двостраната анализа со ниво на сигнификантност од $p < 0,05$ е соодветна и во согласност со стандардите во научните истражувања. Ова ниво обезбедува доволна чувствителност за утврдување на значајните разлики и асоцијации.

Оваа глава е прецизно и систематично изложена, со употреба на современи и соодветни статистички методи. Описот на анализите е детален и јасен, што ја зголемува транспарентноста и репродуктивноста на истражувањето. Изборот на тестовите за различните типови на податоци е оправдан и во целост ги задоволува научните стандарди. Обезбедува солидна основа за статистичката поткрепа на наодите и е важен елемент на научната кредибилност на дисертацијата.

Шестата глава од докторската дисертација, насловена **Резултати**, претставува клучен дел од трудот кој ги изложува наодите од истражувањето преку табеларна, графичка и текстуална презентација. Резултатите се обработени систематично, детално и соодветно на поставените цели на истражувањето, овозможувајќи читателот да ги разбере главните наоди и нивното значење.

Делот **Генерални карактеристики** од шестата глава – Резултати, претставува јасна и детална анализа на основните демографски и социо-економски параметри на испитаниците со ХББ ст. 5 на хроничен ХД-програм. Изведените резултати се систематски презентирани, со прецизни бројки и статистички анализи, кои овозможуваат релевантно разбирање на карактеристиките на примерокот. Анализата според пол укажува дека 64,67 % од испитаниците се мажи, додека 35,33 % се жени, со однос мажи – жени 2,83:1. Утврдена е значајна разлика во застапеноста помеѓу половите во прилог на машкиот пол ($p=0,0001$). Средната возраст на испитаниците изнесува $62,21 \pm 12,94$ години, со распон од 26 до 90

години. Половина од испитаниците се на возраст ≥ 64 години, додека 25% се ≥ 71 година. Според полот, просечната возраст кај мажите е $60,69 \pm 14,03$ години, а кај жените $64,98 \pm 10,18$ години. Сепак, не е утврдена статистички значајна разлика во возраста меѓу половите ($Z=-0,053$; $p=0,9578$, Табела 2 и График 2). Примерокот вклучува испитаници од шест националности: Македонци (71,26 %), Албанци (13,77 %), Турци (2,99 %), Роми (5,39 %), Срби (2,99 %) и други (3,59 %). Забележани се значајни разлики во застапеноста на половите кај Македонците ($p=0,0005$) и Албанците ($p=0,0013$), со доминација на машкиот пол. Кај другите националности нема значајни разлики, освен кај Турците и категоријата „други“, каде се регистрирани само мажи (Табела 3 и График 3-4). Најголема пропорција од испитаниците (50,29 %) имаат „добар“ социо-економски статус, следено од „среден“ (26,95 %), „одличен“ (11,98 %) и „лош“ (10,78 %). Не е утврдена значајна асоцијација меѓу социо-економскиот статус и полот ($X^2=2,071$; $p=0,5578$, Табела 4 и График 5). Само 13,77 % од испитаниците пријавиле професионална или рекреативна изложеност на сонце, при што значајно поголем дел од нив се мажи ($p=0,0003$). Анализата на генералните карактеристики е детална, прецизна и презентирана на високо научно ниво. Употребата на статистички тестови како Difference test, Mann-Whitney U Test и Pearson Chi-square test, во комбинација со табеларни и графички прикази, ја зголемува транспарентноста и релевантноста на резултатите. Овој дел од дисертацијата обезбедува силна основа за интерпретација на понатамошните наоди.

Делот **Параметри од медицинска документација** во шестата глава од докторската дисертација е детален и јасно структурирана анализа на медицинските и фармаколошките аспекти на примерокот. Оваа анализа ги разгледува причините за ХББ, возраста на првата дијализа, времетраењето на ХД, присуството на антитела и фармаколошкиот статус на пациентите.

Анализата укажува дека најчеста причина за ХББ е хипертензија артеријалис (ХТА), идентификувана кај 42 (25,15 %) од пациентите, следена од херeditарна нефропатија (18,56 %) и гломерулонефритис (17,96 %). Просечната возраст на првата дијализа во целиот примерок изнесува $54,09 \pm 15,19$ години, со минимална и максимална возраст од 18 до 85 години. Кај половина од испитаниците, првата дијализа била на возраст ≥ 56 години. Просечното времетраење на дијализата кај пациентите изнесува $8,06 \pm 6,98$ години, со значајно подолго времетраење кај жените ($9,09 \pm 6,34$ години) во споредба со мажите ($7,50 \pm 7,26$ години) ($p=0,0284$, Табела 7 и График 8). Кај половина од пациентите времетраењето било ≥ 7 години. Анализата на фармаколошкиот статус покажува дека антикоагуланси и средства за корекција на анемија се најчесто користените медикаменти, застапени кај 99,40% од пациентите. Витамин Д (65,87 %) и бета-блокаторите (61,68 %), исто така, се високо застапени (Табела 9 и График 10). Просечниот број на медикаменти од основната терапија изнесува $6,06 \pm 1,66$, додека од дополнителната терапија $0,83 \pm 0,93$. Половина од пациентите користат најмалку 6 основни медикаменти и 1 дополнителен медикамент. Употребата на табели и графици за илустрација на наодите овозможува јасна визуелизација и интерпретација. Овој дел од резултатите обезбедува цврста основа за интерпретација и носење заклучоци, со што значително придонесува кон научната вредност на дисертацијата.

Делот **Клинички дерматолошки преглед** од шестата глава на докторската дисертација е длабоко анализиран и прецизно презентира наоди за мукокутаните промени, нивната зачестеност и поврзаност со различни фактори. Оваа анализа претставува важен придонес за разбирање на дерматолошките манифестации кај пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД-програм.

Неспецифични и специфични мукокутани промени

Анализата покажува дека 94,61 % од испитаниците имаат неспецифични мукокутани промени, додека специфични промени се евидентирани кај 71,86 %. Најчестите неспецифични промени вклучуваат: **ксероза**, присутна кај 88,62 % од пациентите; **промени на ноктите**, забележани кај 81,44 % од пациентите, со најчеста појава на онихомикоза (44,91 %) и отсуство на

лунула (51,50 %); **пигментни промени**, присутни кај 63,47 %, со доминација на **хиперпигментации** (56,89 %).

Меѓу специфичните промени, **пруритус асоциран со ХББ** е најчест и евидентиран кај 71,26 % од пациентите, додека ретки специфични состојби како аквирирана перфорантна дерматоза (1,20 %) и калцифилакса (0,60 %) се забележани со значително помала зачестеност (Табела 10).

Потенцијални фактори за мукокутани промени

Анализата на факторите кои можат да влијаат на мукокутаните промени е детална и ги опфаќа фототипот на кожата, фотосензитивноста, употребата на фотопротекција, дерматолошките прегледи и историјата за кожни карциноми. Најчест фототип по Fitzpatrick е Тип 3 (40,12 %), проследен со Тип 4 (25,73 %) и Тип 2 (25,15 %). Најмала застапеност е забележана кај Тип 5 (8,98 %). Фотосензитивноста е присутна кај 18,56 % од пациентите, со значајна асоцијација со женскиот пол ($p=0,0033$). Употребата на фотопротекција е поголема кај жените (редовна употреба кај 20,34 % од жените наспроти 11,11% од мажите), со значајна асоцијација ($p=0,0102$). Само 23,96 % од пациентите имаат направено дерматолошки преглед во последните 5 години. Позитивна историја за карцином на кожа е регистрирана само кај еден пациент (0,60 %) од женски пол, со дијагноза базоцелуларен карцином. Делот „Клинички дерматолошки преглед“ значително придонесува кон разбирањето на дерматолошките состојби кај пациенти на хронична ХД. Прецизноста во обработката на податоците и употребата на релевантни статистички тестови ја истакнуваат научната вредност на ова истражување.

Делот **Неспецифични мукокутани промени/симптоми** во шестата глава на докторската дисертација детално ги анализира мукокутаните состојби кај пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД-програм. Преку систематска обработка на ксерозата, пигментните промени, промените на ноктите, косата и слузницата, кандидатката обезбедува сеопфатен увид во доминантните дерматолошки состојби кај испитаниците.

Ксерозата е евидентирана кај 88,62 % од пациентите, со значајно поголема зачестеност кај жените (96,61 %) во споредба со мажите (84,26 %) ($p=0,0163$). Анализата на тежината на ксерозата покажува дека „средна“ ксероза е најчеста (38,92 %), следена од „лесна“ (32,34 %) и „тешка“ (14,97 %). Жените имаат повисока застапеност на потешките форми на ксероза, што е значајно асоцирано со полот ($p=0,0142$). Постои значајна позитивна слаба корелација со женскиот пол ($R=0,185$; $p=0,016$). Присуството на ксероза е поврзано со понизок социо-економски статус ($R=-0,147$; $p=0,049$). Значајна позитивна корелација укажува дека подолгото времетраење на дијализа го зголемува ризикот од ксероза ($R=0,201$; $p=0,009$). Утврдена е гранична несигнификантна позитивна корелација со возраста ($R=0,150$; $p=0,051$). Не е утврдена значајна асоцијација меѓу ксерозата и специфичните причини за бубрежна инсуфициенција ($p=0,9044$). Утврдени се значајна позитивна слаба корелација со MCV ($R=0,234$; $p=0,002$), значајна позитивна слаба корелација со MCH ($R=0,201$; $p=0,009$), значајна позитивна слаба корелација со калциум ($R=0,224$; $p=0,004$), како и значајна позитивна слаба корелација со триглицериди ($R=0,198$; $p=0,010$). Третманот со ангиотензин рецептор-блокатори (АРБ) е значајно позитивно корелиран со присуството на ксероза ($R=0,161$; $p=0,038$).

Делот **Промени на нокти** во шестата глава претставува систематска и темелна анализа на мукокутаните промени на ноктите кај пациентите со ХББ ст. 5 на хроничен ХД-програм. Кандидатката обработува не само општи статистички параметри, туку и специфични корелации со демографски, етиолошки, лабораториски и фармаколошки фактори.

Општа дистрибуција на промени на нокти: Промени на нокти се регистрирани кај 136 (81,44 %) од пациентите, со доминација на промените на рацете (71,25 %) и нозете (69,46 %), а

двојната локација е утврдена кај 55,09 % од пациентите. Најчестите промени се **отсуство на лунула** (51,50 %), **онихомикоза** (44,91 %), **надолжно набраздување** (29,34 %) и **субунгвална хиперкератоза** (28,74 %). Најретки промени се **точкесто крварење** (2,99 %) и **Бо-линии** (4,19 %).

Корелации со демографски параметри: Значајна позитивна слаба корелација на возраста е утврдена со промените половина-половина нокт ($R=0,270$; $p=0,0001$), надолжно набраздување ($R=0,256$; $p=0,001$) и онихомикоза ($R=0,186$; $p=0,016$), укажувајќи на повисока зачестеност кај постарите пациенти. Значајна негативна корелација на возраста со булбозни прсти/нокти ($R=-0,192$; $p=0,013$), што укажува на намалена зачестеност со зголемувањето на возраста. Значајни негативни корелации на полот се утврдени за Теријеви нокти ($R=-0,146$; $p=0,049$), отсуство на лунула ($R=-0,185$; $p=0,017$) и булбозни прсти/нокти ($R=-0,147$; $p=0,048$), што укажува на поголема зачестеност кај мажите. Значајна позитивна корелација на полот е утврдена за точкесто крварење на ноктите ($R=0,164$; $p=0,034$), со зголемена зачестеност кај жените. Значајни позитивни корелации на националноста се утврдени за отсуство на лунула ($R=0,160$; $p=0,038$) и Бо-линии ($R=0,177$; $p=0,022$), со поголема зачестеност кај немакедонската популација. Утврдена е значајна негативна корелација на социо-економскиот статус за отсуство на лунула ($R=-0,236$; $p=0,002$), што укажува на повисока зачестеност кај пациенти со понизок социо-економски статус. Генерално, промените на ноктите се поврзани со: позитивни корелации за MXD ($R=0,213$; $p=0,006$), MCV ($R=0,171$; $p=0,027$), MPV ($R=0,156$; $p=0,044$), и FERR ($R=0,170$; $p=0,028$); гранични несигнификантни позитивни корелации за Ser. Zelezo и ALT. Специфични промени на ноктите покажуваат корелации како: половина-половина нокт е поврзано со повисоки нивоа на Calcium ($R=0,235$; $p=0,002$); отсуство на лунула е поврзано со повисоки нивоа на MXD ($R=0,199$; $p=0,010$) и CRP ($R=0,280$; $p=0,0001$); надолжно набраздување е поврзано со MCV, MCH, и Trigliceridi, но негативно со TIBC и Neorg. Fosfati; онихолиза е позитивно поврзано со MCV и MPV, а негативно со Eritrociti, MCHC, и HGB. Значајни позитивни корелации се утврдени за третманот со **калциум-канал блокатори** ($R=0,187$; $p=0,015$) и **антихистаминици** ($R=0,159$; $p=0,040$). Овој дел од дисертацијата претставува темелна анализа на промените на ноктите кај пациенти со ХББ. Методолошката прецизност и статистичката обработка обезбедуваат солидна основа за интерпретација на наодите.

Делот **Пигментни промени** претставува детална анализа на кожните пигментни промени кај пациенти со хронична бубрежна болест (ХББ) на дијализа, обработувајќи ги нивната дистрибуција, видови и корелациите со демографски, лабораториски и фармаколошки параметри.

Општа дистрибуција на пигментни промени: Пигментни промени се присутни кај **63,47 %** од пациентите, со слична распределба кај машкиот (59,26 %) и женскиот пол (71,19 %), но без статистичка значајност ($p=0,1259$). Најчесто се забележани на **фотоекспонирани региони** кај **61,08 %**, додека на целото тело се јавуваат само кај **2,40 %**. Во однос на видовите пигментни промени: **хиперпигментација** е присутна кај **56,89 %** од пациентите, **хипопигментација** е помалку честа, кај **10,18 %**, **ехимоза** е забележана кај **34,73 %**.

Корелации со демографски параметри

Значајна позитивна корелација со возраста ($R=0,215$; $p=0,005$) покажува дека пигментните промени зачестуваат со зголемувањето на возраста. Пигментните промени се почести кај пациенти кои не се од македонска националност ($R=0,202$; $p=0,009$). Значајната позитивна корелација ($R=0,231$; $p=0,003$) сугерира дека изложеноста на сонце го зголемува ризикот од појава на пигментни промени. Негативната корелација ($R=-0,257$; $p=0,001$) укажува дека понискиот социо-економски статус е поврзан со почеста појава на пигментни промени. Потемните фототипови

покажуваат позитивна корелација со пигментните промени ($R=0,211$; $p=0,006$), додека редовната употреба на фотопротекција има заштитен ефект ($R=-0,210$; $p=0,007$).

Корелации со лабораториски параметри: **MPV** ($R=0,219$; $p=0,004$), **AST** ($R=0,210$; $p=0,006$) и **ALT** ($R=0,185$; $p=0,017$) покажуваат позитивни корелации, што сугерира дека пигментните промени се поврзани со функционални и инфламаторни промени во организмот. Негативна корелација со нивото на **креатинин** ($R=-0,220$; $p=0,004$) укажува дека пигментните промени зачестуваат со влошување на бубрежната функција. Корелацијата со **алкална фосфатаза** ($R=0,213$; $p=0,006$) сугерира дека промените во коскено-минералниот метаболизам се важни фактори.

Корелации со фармаколошки статус: Лекувањето со **бета-блокатори** покажува негативна корелација ($R=-0,158$; $p=0,042$), укажувајќи на можен заштитен ефект. Имуносупресивите имаат позитивна корелација ($R=0,163$; $p=0,035$), што укажува на можен ризик за развој на пигментни промени при нивна употреба.

Делот „Пигментни промени“ обезбедува јасна и обемна анализа на овие кожни манифестации. Важно е што кандидатката обработила корелации со широк спектар на параметри, вклучително и лабораториски и фармаколошки фактори.

Делот **Други неспецифични наоди на кожа** од шестата глава нуди сеопфатен преглед на останатите неспецифични мукокутани наоди кај пациенти со ХББ на хронична ХД, со акцент на нивната дистрибуција, видови и корелации со демографски параметри.

Инфекции на кожа: Инфекции на кожата се идентификувани кај 7,78 % од пациентите, со слична дистрибуција помеѓу мажите (7,41 %) и жените (8,47 %), без статистички значајна разлика ($p=0,8056$). **Вирусни инфекции** се исклучително ретки, утврдени кај само 1,20 % од пациентите. **Бактериски инфекции** се присутни кај 5,39 %, со најчести наоди како фурункул (3,59 %) и еризипел/флегмона (1,20 %). **Габични инфекции** се регистрирани кај 5,39 % од испитаниците, исто така без значајна поврзаност со полот ($p=0,8975$).

Промени на коса се забележани кај 24,55 % од пациентите, со значајно поголема зачестеност кај жените (49,15 %) отколку кај мажите (11,11 %), што претставува статистички значајна асоцијација ($p=0,00001$). **Промени на оралната слузница** се регистрирани кај 11,38 % од пациентите, со слична дистрибуција помеѓу мажите (9,26 %) и жените (15,25 %), но без значајна статистичка асоцијација ($p=0,2435$). **Еластоза на вратот** е утврдена кај 11,98 % од пациентите, со „малку“ присутна еластоза кај 10,18 % и „средна“ присутна кај 1,8 %. Случаи на „многу“ присутна еластоза не се забележани. **Кожните карциноми** се ретки, регистрирани кај 3,59 % од пациентите. Базоцелуларен карцином (БЦЦ) е утврден кај 2,40 %, со еднаква застапеност кај мажите и жените. Сквамозелуларен карцином (СЦЦ) е идентификуван кај 1,20 %, само кај машки пациенти.

Делот „Неспецифични мукокутани промени/симптоми“ претставува детална и методолошки ригорозна анализа на една од најчестите дерматолошки состојби кај пациентите на хронична дијализа. Употребата на статистички методи како Fisher test, Spearman-ова корелација и Fisher Freeman Halton test обезбедува сигурност во добиените резултати. Овој дел од дисертацијата е исклучително вреден и обезбедува нови сознанија за дерматолошките состојби кај пациентите со ХББ, со јасно потенцирање на важните асоцијации и корелации.

Делот **Специфични мукокутани промени/симптоми** од шестата глава нуди исцрпна анализа на специфичните мукокутани промени кај пациенти со ХББ на хроничен ХД-третман. Истражувањето ги опфаќа зачестеноста, распространетоста, интензитетот и поврзаноста на овие промени со демографски, етиолошки, лабораториски и фармаколошки параметри. Специфични

мукокутани промени беа регистрирани кај 71,86 % од пациентите, со слична дистрибуција помеѓу половите (68,52 % мажи и 77,97 % жени), без значајна статистичка разлика ($p=0,1944$).

Пруритус асоциран со ХББ: Пруритус е најчестиот специфичен симптом, присутен кај 71,26 % од пациентите. Иако почесто се јавува кај жените (77,97 %) отколку кај мажите (67,59 %), нема значајна асоцијација со полот ($p=0,1568$). Најчеста форма е локализираниот пруритус (52,69 %), додека генерализираниот е забележан кај 18,56 %. Локализацијата на пруритусот околу фистулата (26,35 %), на рацете и нозете (40,12 %), грбот (24,55 %) и главата (3,59 %) не покажува значајна асоцијација со полот. Интензитетот на пруритус според VAS-скалата покажува дека најголем дел од пациентите (48,50 %) го евалуираа како „среден“, додека „многу силен“ пруритус беше редок (4,19 %). Највисока пропорција на пруритус е утврдена кај пациенти со гломерулонефритис (83,33 %) и непозната причина (72,73 %), додека најниска е кај инфективна/опструктивна нефропатија (60 %). Интензитетот на пруритус најчесто е „среден“ кај сите етиолошки групи, додека „многу силен“ пруритус е најчест кај пациенти со непозната причина (27,27 %). Пруритусот покажува слаба негативна корелација со возраста на пациентите ($R=-0,264$; $p=0,001$) и возраста на прва дијализа ($R=-0,235$; $p=0,002$), што укажува дека помладите пациенти и оние на порана возраст на прва дијализа се посклони кон развој на пруритус. Значајна позитивна корелација беше утврдена меѓу пруритусот и: Albumini ($R=0,211$; $p=0,043$), Kreatinin ($R=0,234$; $p=0,043$), Mocna kiselina ($R=0,233$; $p=0,047$), Neorganski fosfati ($R=0,223$; $p=0,004$). Третманот со АРБ ($R=0,173$; $p=0,049$) и бета-блокатори ($R=0,186$; $p=0,017$) беше поврзан со зголемено присуство на пруритус. Утврдена е умерена позитивна корелација меѓу: присуството на ксероза и пруритус ($R=0,44$; $p<0,001$), степенот на ксероза и интензитетот на пруритус ($R=0,45$; $p<0,001$). Оваа глава значително придонесува кон научната вредност на дисертацијата, обезбедувајќи цврста основа за заклучоците и препораките во завршните согледувања.

Седмата глава од докторската дисертација, насловена **Дискусија**, дава прецизна анализа и интерпретација на податоците добиени во истражувањето, поставувајќи ги наодите во контекст со релевантната литература. Акцентот е ставен на идентификување на клучните фактори и нивната корелација со специфичните мукокутани промени кај пациентите со ХББ стадиум 5 на хроничен ХД-третман.

Методолошка основа и фокус на истражувањето: Исклучувањето на 33 пациенти поради нецелосна документација ја нагласува посветеноста за задржување на високи стандарди за веродостојност на податоците. Истражувањето е насочено кон мукокутаните промени кај пациенти на хроничен ХД-третман, со интегрирана анализа на социо-демографските, лабораториските, фармаколошките и етиолошките фактори.

Хипертензија (ХТА) е најчеста причина за бубрежна инсуфициенција во истражувањето (25,15 %), следена од херeditарна нефропатија (18,56 %) и гломерулонефритис (17,96 %). Овие наоди се компаративно поразлични од студиите на Anees и сор. [41], Najheydari и сор. [97], и Pradhan и сор. [146], каде што доминира дијабетес мелитус. Разликите во фреквенцијата на етиолошките фактори меѓу различни студии се поврзани со регионалните специфики и популациските карактеристики, нагласувајќи ја потребата за локално адаптирани стратегии за превенција и контрола. Наодите за хепатитис Б (5,39 %), хепатитис Ц (7,78 %) и ХИВ (0,60 %) се значително пониски во споредба со други студии, како Najheydari и сор., каде што овие вредности се повисоки. Истакната е важноста на континуирано рутинско тестирање, вакцинација и строг надзор на крвните продукти кај пациенти на ХД. Во истражувањето, сите пациенти добиваат ХД три пати неделно, што може да влијае на намалување на дерматолошките компликации, вклучително и анемијата. Ова е во согласност со резултатите од Anees и сор., каде што пациентите со почести сесии на дијализа имаат подобри дерматолошки исходи.

Делот **Ксероза** во седмата глава – Дискусија на докторската дисертација дава детален и систематски преглед на ксерозата како најпревалентна неспецифична мукокутана промена кај пациентите со ХББ стадиум 5 на хроничен ХД-третман. Презентираните податоци и нивната анализа се темелно дискутирани во контекст на релевантната литература, што ја зголемува вредноста на овој дел од дискусијата. Во истражувањето, ксерозата е идентификувана кај 88,62 % од пациентите, со сигнификантна асоцијација со женскиот пол. Оваа зачестеност е споредлива со студиите на Anees и сор. [41] и Böhme и сор. [66], но повисока од студиите на Jeswani и сор. [98] и Adégbidi H. и сор. [101]. Овие разлики укажуваат на влијанието на локалните фактори, како што се климатските услови, генетските варијации и социо-економскиот статус. Тежината на ксерозата е разгледана во пет категории, со „средна“ и „лесна“ ксероза како најзастапени, додека „тешка“ и „многу тешка“ се релативно ретки. Утврдената значајна негативна корелација меѓу социо-економскиот статус и присуството на ксероза ($R=-0,147$, $p=0,049$) ја нагласува улогата на економските фактори во достапноста на дерматолошка нега. Резултатите се поддржани од студијата на Robles-Mendez и сор. [40], но контрастираат со наодите на Blaha и сор. [92], каде што социо-економскиот статус не е значаен фактор, што укажува на варијабилност помеѓу регионите и здравствените системи. Дискусијата за влијанието на климатските услови врз ксерозата е особено релевантна. Забележаната поголема зачестеност на ксероза во суви и студени клими е конзистентна со литературата [151-154]. Понатаму, локалниот фактор како бигорот во водата во Скопје може да биде значаен, што додава уникатен аспект на ова истражување. Позитивната корелација меѓу времетраењето на дијализата и присуството на ксероза ($R=0,201$, $p=0,009$) е во согласност со студиите на Raiesifar и сор. [102] и Jeswani и сор. [98], кои истакнуваат дека продолжената дијализа води до поголема зачестеност на ксероза. Значајните корелации со параметрите како MCV ($R=0,234$), калциум ($R=0,224$), и триглицериди ($R=0,198$) го потврдуваат комплексниот метаболен контекст на ксерозата кај пациенти на ХД. Овие наоди ја нагласуваат потребата од мултифакторски пристап во управувањето со оваа состојба. Потенцијалната корелација меѓу ксерозата и третманите со АРБ, витамин Д и НСАИД, иако во некои случаи гранична, ја поддржува потребата од внимателно следење на фармаколошкиот профил кај пациентите. Овие резултати се согласуваат со студиите на Combs и сор. [117] и Damayanti и сор. [114]. Овој дел претставува значаен придонес кон разбирањето на ксерозата како честа дерматолошка компликација кај пациенти на ХД, интегрирајќи мултидисциплинарен пристап за анализа и управување со оваа состојба.

Делот **Пигментни промени** во седмата глава – Дискусија на докторската дисертација нуди систематски и длабински пристап кон анализа на пигментните промени кај пациенти со ХББ ст. 5 на ХД. Кандидатката се фокусира на различни типови пигментни промени, корелации со демографски, клинички и лабораториски параметри, како и на компаративна анализа со релевантни студии.

Пигментните промени се идентификувани кај 63,47 % од пациентите, со доминација на хиперпигментацијата (56,89 %) над хипопигментацијата (10,18 %). Овие резултати се слични со дел од студиите (Annes и сор. [41], Kebria и сор. [118]), но покажуваат повисока фреквенција во споредба со други (Masmoudi и сор. [43]). Утврдените корелации со фототипот ($R=0,211$, $p=0,006$) и професијата/хобито со изложеност на сонце ($R=0,231$, $p=0,003$) го нагласуваат влијанието на УВ зрачењето врз појавата на пигментни промени. Противтежата на овој ефект е фотопротекцијата, за која е идентификувана значајна негативна корелација со пигментните промени ($R=-0,210$, $p=0,007$). Значајната корелација со возраста ($R=0,215$, $p=0,005$) и возраста при првата дијализа ($R=0,171$, $p=0,027$) го истакнуваат времетраењето на изложеноста на факторите кои влијаат на пигментацијата. Позитивната корелација со MPV ($R=0,219$, $p=0,004$) укажува дека анемијата и депозицијата на хемосидерин може да придонесат за пигментацијата. Неочекуваната негативна корелација со креатининот ($R=-0,220$, $p=0,004$) наметнува потреба од понатамошни истражувања за разбирање на врската меѓу нивото на креатинин и пигментните промени. Зголемените вредности на алкална фосфатаза, AST, ALT ($R=0,213$, $p=0,006$; $R=0,210$, $p=0,006$; $R=0,185$, $p=0,017$) се

поврзани со пигментацијата, потенцијално преку нарушувања на метаболизмот на калциум и фосфат или заболувања на црниот дроб. Интересна е негативната корелација со третманот со бета-блокатори ($R=-0,158$, $p=0,042$) и позитивната корелација со имуносупресивите ($R=0,163$, $p=0,035$), што укажува на можен директен ефект на овие лекови врз пигментацијата. Ова е првичен придонес кој бара дополнителни истражувања. Присуството на ехимоза кај 34,73 % од пациентите ја потврдува нејзината висока фреквенција во контекст на тромбоцитни дисфункции, во согласност со други студии (Rashra и сор. [119], Kebria и сор. [118]). Овој дел од дискусијата обезбедува компаративен увид во пигментните промени кај пациенти на ХД, интегрирајќи ги локалните и глобалните фактори во контекст на нивната етиологија, патофизиологија и управување. Вклучувањето на нови корелации (на пр. MPV, фармаколошки фактори) претставува значаен научен придонес.

Делот **Промена на ноктите** во седмата глава – Дискусија на докторската дисертација обезбедува темелна анализа на различни типови на ноктени промени кај пациентите со ХББ ст.5 на ХД, како и нивната поврзаност со демографски, клинички, лабораториски и фармаколошки фактори. Кандидатката користи мултидисциплинарен пристап за да ги истражи овие корелации, што ја зголемува релевантноста на наодите. Промените на ноктите се идентификувани кај 81,44 % од пациентите, што ги прави високо застапена компликација кај оваа популација. Најчести промени се „отсуство на лукулата“ (51,50 %), „онихомикоза“ (44,91 %), и „надолжно набраздување“ (29,34 %). Резултатите покажуваат значително повисока зачестеност на одредени промени во споредба со други студии, како Jeswani и сор. [98] и Hajheydari и сор. [97]. Овие разлики се објаснуваат со варијации во методологијата, популациските карактеристики и дијагностичките критериуми. Забележана е позитивна корелација помеѓу возраста и појавата на „онихомикоза“ ($R=0,186$; $p=0,016$) и други промени на ноктите. Постарите пациенти имаат поголема веројатност за ноктени промени, што може да биде резултат на физиолошкото стареење и зголемениот број на коморбидитети. Негативната корелација со „отсуството на лукулата“ ($R=-0,236$; $p=0,002$) ја нагласува улогата на нутритивните дефицити и ограничениот пристап до здравствена заштита кај популациите со понизок социо-економски статус. Зголемените вредности на MXD, CRP и други воспалителни маркери значително се поврзани со промените на ноктите, што укажува на улогата на хроничното воспаление во патогенезата. Позитивната корелација со нивото на калциум ($R=0,235$; $p=0,002$) и негативната корелација со неорганските фосфати ($R=-0,200$; $p=0,014$) сугерираат дека електролитните дисбаланси играат важна улога во развојот на одредени промени, како што е „половина-половина нокт“. Негативната корелација со антитромботиците укажува на потенцијален заштитен ефект врз микроциркулацијата.

Споредби со релевантната литература

Овој дел е детален и обезбедува споредби со студии како Anees и сор. [41] и Kebria и сор. [118], нагласувајќи ги сличностите, како и контрастите во наодите за типот и фреквенцијата на промените на ноктите.

Новина на наодите: Корелациите меѓу лабораториските параметри, фармаколошките фактори и промените на ноктите се уникатни и се издвојуваат како нов придонес во постојната литература. Делот за промени на ноктите во дискусијата претставува пример за детална и систематска анализа на дерматолошките промени кај пациентите на ХД. Со интеграција на повеќе аспекти, вклучувајќи демографија, лабораториски параметри и фармакологија, кандидатката обезбедува значаен придонес кон разбирањето на овие состојби. Овие наоди претставуваат основа за понатамошни истражувања во областа на дерматологијата и нефрологијата.

Делот **Други неспецифични наоди на кожата** во седмата глава – Дискусија на докторската дисертација нуди темелна анализа на различни мукокутани абнормалности, вклучувајќи инфекции, промени на косата, оралната слузница и кожни карциноми кај пациенти со ХББ на ХД. Анализата обезбедува важни увиди преку споредби со релевантната литература и

идентификација на клучни фактори. Овој дел од дискусијата нуди значаен придонес кон разбирањето на неспецифичните кожни промени кај пациентите со ХББ на ХД. Презентираните податоци, заедно со споредбите со релевантната литература и анализата на патофизиологијата, претставуваат цврста основа за понатамошни истражувања и клинички импликации.

Делот **Специфични мукокутани промени/симптоми** во седмата глава – Дискусија на докторската дисертација претставува значаен сегмент од дискусијата, со фокус на пруритус асоциран со ХББ, аквирираната перфорирачка дерматоза, калцифилакса, псевдопорфирија и нефрогената системска фиброза. Анализата вклучува темелна проценка на зачестеноста, клиничките карактеристики и компаративните наоди од релевантната литература.

Присуството на пруритус асоциран со ХББ е забележано кај 71,26 % од пациентите, без значајна асоцијација со полот или времетраењето на дијализата. Ова е во согласност со повеќе студии, вклучувајќи ги Anees и сор. [41] и Shirzadian Kebria и сор. [118]. Значајни позитивни корелации се утврдени со нивоата на креатинин, урична киселина, албумини и неоргански фосфати. Овие резултати се усогласени со наодите на Jeswani и сор. [98] и Masmoudi и сор. [43], кои го нагласуваат значењето на хиперфосфатемијата и уремијата во патогенезата на пруритусот. Уникатно за ова истражување е значајната негативна корелација помеѓу пруритусот и возраста на пациентите, како и возраста на првата дијализа. Ова отвора нова перспектива за потенцијални механизми на адаптација кај постарите пациенти. **Morbus Kyrle** е забележан кај 1,20 % од пациентите, што е споредливо со резултатите на Shirzadian Kebria и сор. [118]. Според Blaha и сор. [92], оваа состојба е позначајна кај пациенти со дијабетес мелитус и е почеста во популации како Афроамериканците. **Калцифилакса** е дијагностицирана кај 0,60 % од пациентите, што е значително помалку од проценетата преваленција кај пациенти со ХББ (1 – 4 %) според Brandenburg и сор. [155]. Пациентот со калцифилакса починал шест месеци подоцна, што е во согласност со високата морталитетна стапка од 60 до 80 % која ја пријавуваат ревијалните трудови.

Дискусијата за специфичните мукокутани промени/симптоми нуди детален и издржан преглед на клучните состојби кај пациентите со ХББ на ХД. Анализата е поткрепена со релевантни податоци и споредби, што ја прави значаен прилог за разбирање на овие состојби и нивното управување. Идентификувањето на корелациите меѓу возраста на првата дијализа и пруритусот претставува важен придонес во разбирањето на патогенезата на оваа состојба.

Осмата глава од докторската дисертација, насловена **Заклучок**, е темелно структурирана и детална синтеза на најважните наоди, корелации и импликации добиени преку анализата на мукокутаните манифестации кај пациентите со хронична ХД.

1. **Фокусираност на значајни наоди:** Заклучокот го рефлектира големиот обем на анализираните податоци, со посебен акцент на најзастапените мукокутани промени, како што се ксерозата, пруритусот, промените на ноктите и пигментните промени. Примерот е поддржан со релевантни статистички анализи и корелации.
2. **Компаративна перспектива:** Презентираните наоди се внимателно споредени со претходните студии, што придонесува за поширок контекст на локалните и глобалните трендови во дерматолошките компликации кај пациентите со ХББ.
3. **Потенцијал за клиничка примена:** Заклучокот нуди практични препораки за управување со дерматолошките состојби кај пациентите со ХББ, вклучувајќи редовни дерматолошки прегледи, едукација за фотопротекција и мултидисциплинарен пристап.
4. **Анализа на ограничувања:** Јасно се наведени ограничувањата на студијата, како што се големината на примерокот и релативно краткиот временски период, со предлози за понатамошни мултицентрични истражувања. Ова покажува свест за потребата од поширок обем на истражување за потврдување на добиените резултати.

Препораки за унапредување

1. Фокус на мултидисциплинарната имплементација:

Иако се истакнува важноста на мултидисциплинарниот пристап, препорачливо е да се додаде конкретен предлог за колаборативен модел, кој вклучува нефролози, дерматолози, нутриционисти и психолози, со цел да се обезбеди холистичка грижа.

2. Детализирање на стратегиите за терапија:

Заклучокот може да биде дополнет со препораки за интеграција на дерматолошките наоди во тековниот план за управување со ХББ, особено со акцент на фармаколошките и нефармаколошките интервенции.

Заклучокот ги претставува наодите на истражувањето на јасен и структуриран начин, поврзувајќи ги со пошироката клиничка и истражувачка перспектива. Ја истакнува важноста на дерматолошките состојби кај пациентите на ХД, поставувајќи ги како важен аспект за подобрување на квалитетот на животот. Дополнително, со препораките за понатамошни истражувања и подобрување на мултидисциплинарниот пристап, текстот отвора нови можности за развој на овој истражувачки домен.

Предмет на истражување

Анализа на мукокутаните промени кај пациенти со терминална бубрежна болест кои се на хронична ХД. Фокусот е ставен на утврдување на зачестеноста и видовите на мукокутаните промени, како и на нивната поврзаност со различни социо-демографски, клинички, лабораториски, фармаколошки и етиолошки фактори.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работена дисертацијата

Дерматолошките манифестации кај пациентите со терминална бубрежна болест се чести, но занемарени, со оглед на тоа што приоритет во третманот имаат основните нефролошки проблеми. Во светската литература, зачестеноста на кожните промени кај пациентите на ХД варира, што укажува на потребата од локално релевантни истражувања. Состојбата во Република Северна Македонија досега не е доволно истражена во однос на мукокутаните манифестации кај пациентите на хронична ХД, што го прави ова истражување значајно за подобрување на дијагностиката, терапијата и целокупната грижа за пациентите.

Краток опис на применетите методи

Истражувањето беше спроведено како опсервациска, пресечна студија која опфати пациенти со терминална бубрежна болест на хронична хемодијализа во два дијализни центра во Скопје. Употребени се следните методи: клинички преглед и дерматолошка проценка за утврдување на мукокутаните промени; анкетни прашалници за собирање податоци за социо-демографските и клиничките карактеристики на пациентите; лабораториски анализи за мерење на биохемиски и хематолошки параметри; статистичка обработка на податоците со користење на соодветни тестови за утврдување на корелациите и асоцијациите.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Резултатите укажуваат на висока зачестеност на дерматолошки промени кај пациентите на дијализа, со ксероза (88,62 %), пруритус (71,26 %), пигментни промени (63,47 %) и промени на ноктите (81,44 %) како најчести наоди. Утврдено е дека социо-економскиот статус, траењето на дијализата, лабораториските параметри како креатинин, фосфати и албумини, како и употребата на одредени медикаменти се значајно поврзани со мукокутаните манифестации. Дополнително, студијата покажува значајна врска помеѓу интензитетот на пруритус и степенот на ксерозата ($R=0,45$; $p<0,001$). Овие резултати ја потенцираат потребата од редовен дерматолошки мониторинг,

мултидисциплинарен пристап и индивидуализирана терапија за управување со дерматолошките состојби кај пациентите со ХББ ст.5 на ХД.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација со наслов: „Евалуација на мукокутаните промени и корелација со социо-демографските, лабораториските, фармаколошките и етиолошките фактори кај пациентите со терминална бубрежна болест на дијализа“, од кандидатката д-р Ивана Дохчева Карајованов, претставува истражување во областа на клиничката медицина, со посебен акцент на дерматологијата и нефрологијата. Изработката на темата на оваа докторска дисертација има за цел да ги идентификува и да ги евалуира мукокутаните промени кај пациентите со терминална бубрежна болест кои се на хронична дијализа, како и да ги испита врските помеѓу овие промени и различни клинички, демографски и терапевтски фактори. Истражувањето нуди значаен придонес во подобрувањето на знаењата за дерматолошките манифестации кај оваа специфична популација, со потенцијал да ги унапреди дијагностиката и третманот, како и да го подобри квалитетот на животот на пациентите.

Докторската дисертација со наслов: „Евалуација на мукокутаните промени и корелација со социо-демографските, лабораториските, фармаколошките и етиолошките фактори кај пациентите со терминална бубрежна болест на дијализа“, од кандидатката д-р Ивана Дохчева Карајованов, според мислењето на Комисијата за оцена, ги исполнува основните услови и стандарди за подготовка на докторски труд.

ИСПОЛНЕТОСТ НА ЗАКОНСКИТЕ УСЛОВИ ЗА ОДБРАНА НА ТРУДОТ

Кандидатката, пред одбраната на докторскиот труд, ги објавила следниве рецензирани истражувачки трудови:

- [1]. Автор-и: Дохчева Карајованов Ивана, Николовска Сузана, Гоцев Ѓорѓи, Димова Маја, Митрова Телента Јулија, Дохчев Сашо, објавен: Acad Med J 2023;3(1):139-146.
- [2]. Автор-и: Ивана Дохчева Карајованов, Сузана Николовска, Катерина Дамевска, Ирена Рамбабова Бушлетиќ, Сашо Дохчев и Гоце Спасовски, објавен: BANTAO Journal 2022; 20(2): 45-52.
- [3]. Автор-и: Ивана Дохчева Карајованов, Сузана Николовска, Ирена Рамбабова Бушлетиќ, Јулија Митрова Телента, Маја Димова, Дејан Филиповиќ, Сашо Дохчев и Гоце Спасовски, објавен: BANTAO Journal 2021; 19(2): 75-79.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Главни научни придонеси на кандидатката се:

- систематска анализа на мукокутаните промени кај пациентите со терминална бубрежна болест на хронична дијализа;
- идентификација на значајните корелации помеѓу мукокутаните манифестации и социо-демографските, лабораториските, фармаколошките и етиолошките фактори;
- придонес во разбирањето на дерматолошките манифестации, како што се ксерозата, пруритусот, пигментните промени и промените на ноктите кај оваа популација, со предлози за нивно подобро управување и третман;
- предлог за мултидисциплинарен пристап кој ги интегрира дерматологијата, нефрологијата и останатите релевантни области во управувањето со дерматолошките состојби кај пациенти на хронична дијализа.

Подрачје на примена и ограничувања

Резултатите од ова истражување можат да најдат примена во клиничката пракса преку подобрување на дијагностичките и терапевтските стратегии за дерматолошките состојби кај пациентите со терминална бубрежна болест на дијализа. Добиените податоци може да бидат основа за развивање на упатства за дерматолошка грижа кај оваа популација, како и за подобрување на квалитетот на животот на пациентите. Истражувањето беше спроведено на релативно мал примерок и во ограничен временски период, што го отежнува извлекувањето на генерализирани заклучоци. Дополнително, географската локација и специфичните карактеристики на популацијата можат да влијаат на применливоста на резултатите во други клинички контексти.

Можни понатамошни истражувања:

- спроведување на мултицентрични студии со поголем примерок и подолг временски период за потврда на добиените наоди и за подобрување на екстраполацијата на резултатите;
- истражување на дополнителни фактори кои можат да влијаат на мукокутаните промени, како генетските предиспозиции и различните видови дијализа;
- анализа на ефектите од нови и постојни терапии врз дерматолошките состојби кај пациентите со терминална бубрежна болест;
- проценка на долгорочното влијание на мукокутаните промени врз морталитетот и морбидитетот на пациентите со терминална бубрежна болест.

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет да ја прифати позитивната оценка и да закаже одбрана на докторската дисертација со наслов: **Евалуација на мукокутаните промени и корелација со социо-демографските, лабораториските, фармаколошките и етиолошките фактори кај пациентите со терминална бубрежна болест на дијализа** од кандидатката д-р Ивана Дохчева Карајованов.

КОМИСИЈА

1. Проф. д-р Весна Гривчева Пановска, претседател, с.р.
2. Проф. д-р Сузана Николовска, ментор, с.р.
3. Проф. д-р Катерина Дамевска, член, с.р.
4. Проф. д-р Гоце Спасовски, член, с.р.
5. Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска, член, с.р.

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „ИСПИТУВАЊЕ НА ВРЕДНОСТИТЕ НА РЕСПИРАТОРНАТА ФУНКЦИЈА КАЈ РАЗЛИЧНИ СПОРТСКИ ДИСЦИПЛИНИ“ ОД АС. М-Р БИЉАНА СПИРКОСКА ВАНЃЕЛОВСКА, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата X редовна седница одржана на 25.9.2024 година, по предлог на Советот на III циклус – докторски студии, а врз основа на член 112 од Законот за високото образование и член 55 од Правилникот за внатрешните односи и работењето на Медицинскиот факултет, во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, донесе Одлука за формирање на Комисија за оцена на докторската дисертација од аст. д-р Биљана Спиркоска Ванѓеловска, вработена на Институтот за физиологија при Медицинскиот факултет во Скопје со наслов: **Испитување на вредностите на респираторната функција кај различни спортски дисциплини**, во следниов состав: проф. д-р Јасмина Плунцевик Глигороска, претседател, проф. д-р Бети Дејанова, ментор, проф. д-р Деска Димитриевска, член, проф. д-р Сунчица Петровска, член, и проф. д-р Бети Зафирова Ивановска, член.

Комисијата ја разгледа докторската дисертација под наслов: „Испитување на вредностите на респираторната функција кај различни спортски дисциплини“ и има чест на Наставно-научниот совет да му го поднесе следниов

ИЗВЕШТАЈ

Мислење за предложената докторска дисертација

Доставената докторска дисертација ги содржи сите потребни елементи на една научноистражувачка студија: апстракт на македонски и на англиски јазик, вовед, дизајн на студијата, мотив и цели на студијата, материјал и методи, статистичка анализа, резултати, дискусија и литература.

Воведот е поделен на неколку концепциски целини: Историски податоци, Адаптација на респираторниот систем, Анатомија и функција на респираторниот систем, Функционални испитувања на респираторниот систем, Нарушување на белодробната вентилација, Класификација на спортови, Адаптација на респираторниот систем кај различни видови спортови. Во делот на историски податоци, кандидатката дава детален осврт на историските аспекти за почетоците за тестирањето на респираторната функција сè до современите методи кои се усовршувале согласно со потребите, прецизноста и апликабилноста. Притоа, кандидатката укажува на златниот стандард за спирометријата како метода за испитување на респираторната функција, како и адаптација на методологијата во испитувањето на респираторната функција кај спортисти. Во делот за адаптација на респираторниот систем при физичка активност, кандидатката укажува на посебните карактеристики на спортистите, кои се земаат предвид при испитувањето на респираторната функција: зголемена белодробна вентилација зависно од видот на физичката активност, интензитет на физичката активност, вид на спортувањето итн. Во делот за анатомија и физиологија на респираторниот систем, детално се објаснети сите карактеристики на респираторниот систем, а притоа се опфатени функционалната поделба на респираторниот систем, белодробната циркулација, лимфната циркулација, како и неговата инервација. Во делот за функционални испитувања на респираторниот систем, кандидатката ги објаснува сите параметри кои се однесуваат на статички и динамични белодробни волумени и капацитети, како и изразувањето на спирометриските вредности во споредба со референтните вредности. Кандидатката укажува на можните нарушувања на респираторната функција кои треба да се имаат предвид при спортскомедицинските испитувања. Потоа, кандидатката ја дава поделбата на спортови, согласно со аеробни и анаеробни спортови, динамично и статично оптоварување, како и согласно со интензитетот и должината на спортувањето во делот Класификација на спортовите, на кој дел се надоврзува делот Адаптација на респираторниот систем кај различни видови спортови. Секој спорт се карактеризира според степенот на интензитетот (низок, среден, висок) на динамичното и статичното оптоварување кои се потребни во зависност од видот на спортот за време на натпреварувањето. Во зависност од тоа кое оптоварување е застапено, кандидатката укажува на тоа дека спортот може да се класифицира

како: ПС (високо статична, високо динамична компонента – бокс, кајакарење), ПВ (умерена статичка, умерена динамичка компонента – синхронизирано пливање, брзо трчање), ІА (ниска статична, ниска динамична компонента – куглање, јога). Се укажува на фактот дека вистинското оптоварување во еден спорт зависи од повеќе варијабли, како на пример: позицијата на играчот во играта (дефанзивец, офанзивец), интензитетот, дистанцата и стилот на играта. Кандидатката ја посочува класификацијата на спортови според Mitchell и сор., која се базира на механичката акција на мускулите и која се разликува од поделбата на аеробно и анаеробно оптоварување. Сепак, се наведува дека спортските активности можат да бидат: аеробни и анаеробни во зависност од начинот на добивање енергија за одвивање на физичката активност. Во делот Класификација на спортови, кандидатката ја објаснува аеробната група на спортови која опфаќа физичка активност од лесен и тежок степен, физичка активност со подолго времетраење во која учествуваат големи мускулни групи и за чие изведување се користи енергија од аеробните ресурси. Според тоа, оваа група бара поголема потрошувачка на кислород, поголема издржливост на кардиоваскуларниот систем и има позитивни ефекти врз здравјето на луѓето. Исто така, кандидатката ја опишува анаеробната физичка активност како кратка и интензивна физичка активност која бара ангажирање на анаеробни енергетски извори (анаеробна гликолиза) во недостатокот на доволна количина на кислород што би имало за цел да го зголеми анаеробниот метаболизам и мускулната сила. Кандидатката потенцира дека редовниот анаеробен тренинг ја зголемува толеранцијата на ацидобазниот дисбаланс кој се јавува за време на физичка активност со висок интензитет, како и способноста за опоравување по таа активност, како, на пример, спортовите спринт, кревање тегови и сл.

Во **Мотив за изработка на студија**, кандидатката укажува за потребата од испитувањето на респираторната функција во зависност од различните спортски дисциплини, што е од голема важност за систематските испитувања на спортистите, раководењето на спортистот, како и за постигнување на подобри спортски перформанси.

Во целите на студијата, кои се јасно и прецизно поставени, кандидатката ги истакнува следниве цели:

1. определување на респираторната функција кај спортисти од различни спортски дисциплини, како и споредба со седантери;
2. определување на меѓусебната поврзаност на респираторните параметри со $VO_2 \max$ во зависност од различни спортски дисциплини;
3. определување на меѓусебната поврзаност на параметрите од респираторната функција со параметрите на телесниот состав.

Во **материјалот и методите**, кандидатката укажува на дизајнот на студијата, според кој оваа докторска дисертација претставува научна проспективна пресечна студија, изведувана на Институтот за физиологија, со репрезентативен примерок од 360 машки испитаници на возраст од 9 до 30 години, подеднакво поделени според различни спортски дисциплини: спортови на издржливост ($n=90$), спортови на сила ($n=90$), мешани спортови ($n=90$), и според 3 возрастни групи: 9 – 15 години, 16 – 23 години и 24 – 30 години, како и контролна група од 90 седантери. Протоколот на студијата е јасно и децидно образложен, при што кандидатката ги опишува инклузионите (возраст од 9 до 30 години, машки пол, најмалку 2 години активно вежбање и тренирање од 3 до 8 часа неделно, непушачи, $FEV > 80 \%$.) и ексклузионите фактори (возраст под 9 години и над 30 години, $FEV < 80 \%$, навика за пушење цигари и користење алкохол и психотропни супстанции, дискомфорт во градите и перзистентна инфекција, историја за респираторно и кардиолошко заболување, деформитети на граден кош) за студијата и го објаснува анкетниот прашалник и информираната согласност на испитуваните групи кои се дадени во анексот на крајот од докторската дисертација. Во методологијата на студијата, сите методи се опширно објаснети за одредување на телесната маса, биоелектричната импеданца, спирометријата, субмаксималниот повеќестепенест тест според протоколот на Брус, како и анализата на добиените резултати од истоимените методи. Одредувањето на телесниот состав е опишано според одредени правила и мерки, како што се: испитаникот да биде гладен, претходно завршен со уринирање и со дефекација, без претходно никаква физичка активност, да биде смирен најмалку 5 минути, да не се користел топол туш или сауна за загревање на телото, да се изведува на собна температура, со одредена позиција на телото при мерење. Анализата на резултатите за телесниот состав, како што се вкупната телесна вода (екстрацелуларна и интрацелуларна), протеините, минералите и телесните масти, како и анализата на мускулно-масното ткиво (скелетната

мускулна маса, телесната масна компонента, индексот на телесната маса, процентот на масната компонента, соодносот колк – струк, сегменталната анализа на чистата телесна маса, е според строго дефинирани референтни вредности. Со методата на спирометрија, според кандидатката, на сите испитаници им биле измерени следниве спирометриски параметри: форсиран витален капацитет (FVC), форсиран експираторен волумен во првата секунда (FEV₁), Тифно-индексот, најголемиот експираторен проток (PIF), форсираниот експираторен проток при 75 % од виталниот капацитет (FEF₇₅), форсираниот експираторен проток при 50 % од виталниот капацитет (FEF₅₀), форсираниот експираторен проток при 25 % од виталниот капацитет (FEF₂₅) и форсираниот инспираторен волумен во првата секунда (FIV₁) со апаратот Spirobank II од Италија. Притоа, кандидатката укажува на референтните вредности за овие параметри и за мерните единици според СИ-системот. Методот за одредувањето на релативната максимална потрошувачка со субмаксимален повеќестепен тест според протоколот на Брус е темелно опишан со приказ на слика за правилна позиција на спортистот при изведувањето на стрес-тестот со ергометар на подвижна лента. Во статистичката анализа е вклучен статистичкиот програм СПСС 25, каде што Колмогоров-Смирновиот тест и тестот на Шапиро-Вилк биле користени за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците. За компарирање на квантитативните варијабли биле користени анализа на варијанса и Крускал-Валисовиот тест, а за корелацијата меѓу две варијабли е користен Пирсоновиот коефициент. Во контекст на етичките аспекти на студијата, оваа студија е реализирана врз основа на начелата на Хелсиншката декларација (Declaration of Helsinki, World Medical Association, Brasil, 2013), Повелбата на основните права на Европската Унија и Директивата 2001/20 од Европскиот парламент. Сите пациенти вклучени во студијата имаат потпишано информирана согласност за учество со објаснување и детални информации од страна на истражувачот. Сите податоци кои се земени за пациентите учесници во студијата се внесени во електронската база на Excel, направена и заштитена со лозинка од страна на самиот истражувач. За оваа студија, истражувачот има добиено одобрување од Етичката комисија за истражување на луѓе на Медицинскиот факултет при УКИМ во Скопје.

Резултатите се дадени на 60 страници, каде што е даден темелен и дециден приказ и анализа на сите статистички обработени податоци добиени при

испитувањата во студијата. Резултатите се прикажани на 46 табели и 29 слики, на кои детално се дадени параметрите на вклучените групи, како и средните вредности со стандардните девијации на добиените резултати со приказ на статистичката значајност. Во секоја возрасна група се прикажани резултатите од различните спортски дисциплини: спортови на издржливост, мешани спортови, спортови на сила и седентери како контролна група. Резултатите за респираторните параметри се дадени според различните возрасни групи кај различни спортски дисциплини. Потоа, прикажани се резултатите на поврзаноста на $VO_2 \max$ во зависност од различните спортски дисциплини и во зависност од возрасните групи на спортистите, и тоа одделно кај спортови со издржливост, спортови на сила и мешани спортови. Исто така, прикажани се корелациите помеѓу респираторните параметри и телесниот состав кај различните видови спортови и кај различните возрасни групи на спортистите. Во возрасната група од 9 до 15 година не била најдена статистичка сигнификантна разлика во процентуалната вредност на PIF меѓу спортовите на издржливост, мешаните спортови, спортовите на сила и контролната група. Просечната вредност на форсираниот експираторен волумен во првата секунда изразен во проценти во најмладата возрасна група не се разликувала сигнификантно меѓу анализираните групи. Исто така, во оваа група испитаници, статистички несигнификантна била разликата меѓу групите спортови и контролната група во однос на процентуалната вредност на Тифно-индексот. Во истата група испитаници, форсираниот инспираторен волумен во првата секунда изразен во проценти имал највисока просечна вредност прво кај спортистите кои учествуваат во спортовите на издржливост, потоа спортистите кои учествувале во мешани спортови и спортистите кои учествувале во спортовите на сила. Форсираниот експираторен проток при 25 % од виталниот капацитет изразен во проценти имал сигнификантно различна вредност кај спортистите кои учествуваат во различни спортски дисциплини и седентерите од најмладата возрасна група. Испитуваните корелации меѓу респираторните параметри и параметрите на телесниот состав во најмладата возрасна група спортови на издржливост се презентирани со сигнификантна позитивна корелација помеѓу PIF со телесната висина, телесната тежина, протеините и со скелетната мускулна маса, со сигнификантна позитивна корелација помеѓу FVC со телесната висина, телесната тежина, протеините, скелетната мускулна маса и со индексот на

телесната маса, како и со сигнификантна позитивна корелација помеѓу FEV1 со телесната висина, телесната тежина, протеините, скелетната мускулна маса и со индексот на телесната маса и со сигнификантна позитивна корелација помеѓу FIV1 со протеините и со скелетната мускулна маса. Во оваа група, сигнификантна позитивна корелација била најдена меѓу FEF50 со протеините и со скелетната мускулна маса, сигнификантна позитивна корелација била најдена меѓу FEF75 со телесната висина, со телесната тежина, со протеините и со скелетната мускулна маса, а сигнификантна негативна корелација на FEF 75 со PBF. Во возрастната група од 16 до 23 години, не се разликувалесигнификантно во однос на процентуалната вредност на форсираниот витален капацитет, ниту во однос на форсираниот експираторен волумен во првата секунда, за разлика од Тифно-индексот изразен во проценти кој имал сигнификантно различна вредност кај спортистите кои учествуваат во различни спортски дисциплини и седентерите. Во оваа група на испитаници, тестираната разлика во процентот на постигната релативна максимална кислородна потрошувачка меѓу спортистите кои учествуваат во спортовите на издржливост, мешаните спортови, силовите спортови и седентерите била статистички сигнификантна. Кај спортистите кои учествувале во мешани спортови биле измерени значајно повисоки просечни вредности на VO₂max, споредено со испитаниците кои учествуваат во спортовите на издржливост, како и споредено со испитаниците кои учествуваат во спортовите на сила. Во оваа група спортисти кои учествувале во спортови на издржливост, PIF сигнификантно позитивно корелирала со телесната тежина, протеините, со скелетната мускулна маса и со индексот на телесна маса, а FVC сигнификантно позитивно корелирал со телесната тежина, протеините, со скелетната мускулна маса и со индексот на телесна маса. Така, FEV1 сигнификантно позитивно корелирал со телесната висина, телесната тежина, протеините, скелетната мускулна маса и со индексот на телесната маса, додека FIV1 сигнификантно позитивно корелирал со индексот на телесна маса. VO₂max сигнификантно позитивно корелирал со телесната тежина, со протеините и со индексот на телесната маса. Во возрастната група од 24 до 30 години не била најдена статистичка сигнификантна разлика во процентуалната вредност на PIF меѓу спортовите на издржливост, мешаните спортови, спортовите на сила и контролната група. Просечната вредност на форсираниот експираторен волумен во првата секунда изразен во проценти во оваа група не се

разликувала сигнификантно меѓу анализираните групи. Статистички несигнификантна била разликата меѓу групите спортови и контролната група во однос на процентуалната вредност на Тифно-индексот, ниту во однос на форсираниот експираторен проток при 50 % од виталниот капацитет. Процентот на постигнатата релативна максимална кислородна потрошувачка имал сигнификантно различна вредност кај спортистите кои учествувале во различни спортски дисциплини и седентерите од најстарата возрасна група. Испитуваните корелации меѓу респираторните параметри и параметрите на телесниот состав во оваа група спортови на издржливост се прикажани преку сигнификантните позитивни корелации помеѓу PIF со телесната висина, телесната тежина, протеините и со скелетната мускулна маса; помеѓу FVC со телесната висина, телесната тежина, протеините и со скелетната мускулна маса; помеѓу FEV1 со телесната висина, телесната тежина, протеините и со скелетната мускулна маса. Како сигнификантни негативни корелации се прикажани корелациите помеѓу Тифно-индексот со body fat mass; помеѓу FIV1 со body fat mass, индексот на телесна маса и со PBF%; помеѓу FEF50 со индексот на телесна маса и со PBF%; и помеѓу FEF75 со индексот на телесна маса и со PBF%.

Во **дискусијата**, кандидатката дава темелна анализа и компарација на резултатите добиени во оваа студија со резултатите на голем број научни трудови од понов датум поврзани со оваа област. Притоа, соодветно ги коментира сопствените резултати од сите респираторни параметри поодделно кај различните спортски дисциплини и седентери според возраста, како и корелациите помеѓу респираторните параметри со $\dot{V}O_2 \max$ и со телесниот состав поодделно кај различните спортски дисциплини: спортови со издржливост, спортови на сила и мешани спортови. Притоа, кандидатката ги зема предвид и возрасните групи на спортистите, како и на седентерите како контролна група.

Во **заклучокот**, кандидатката јасно и прецизно ги наведува сопствените заклучоци од студијата, каде што укажува на значајноста од добиените резултати, објаснувајќи ги нивните причинско-последични вредности.

Во **литературата**, користените 69 публикации се точно и прецизно цитирани, и одговараат на содржините на докторската дисертација.

ЗАКЛУЧОК

По направената анализа на дизајнот на студијата, материјалот и методологијата и целите и резултатите од студијата, а врз база на актуелноста на темата на приложениот докторски труд на кандидатката ас. д-р Биљана Спиркоска Ванѓеловска, вработена на Институтот за физиологија на Медицинскиот факултет во Скопје, Комисијата дава мислење дека докторската дисертација со наслов: „Испитување на вредностите на респираторната функција кај различни спортски дисциплини“ во целост ги исполнува критериумите за квалитетна докторска дисертација. Комисијата позитивно ја оценува докторската дисертација и има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје да ја прифати и да ја проследи за понатамошна постапка.

КОМИСИЈА

Проф. д-р Јасмина Плунцевик Глигороска, претседател, с.р.

Проф. д-р Бети Дејанова, ментор, с.р.

Проф. д-р Деска Димитриевска, член, с.р.

Проф. д-р Сунчица Петровска, член, с.р.

Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска, член, с.р.

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „ОПРЕДЕЛУВАЊЕ НА МЕТАБОЛИТИЧКАТА КОЛИЧИНА ВО МИРУВАЊЕ И ТЕЛЕСНИОТ СОСТАВ КАЈ СПОРТСКАТА ПОПУЛАЦИЈА“ ОД АС. М-Р МИХАЕЛА НЕСТОРОВА БРАЖАНСКА, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата X редовна седница одржана на 25.9.2024 година, по предлог на Советот на III циклус – докторски студии, а врз основа на член 112 од Законот за високото образование и член 55 од Правилникот за внатрешните односи и работењето на Медицинскиот факултет, во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, донесе Одлука за формирање на Комисија за оцена на докторската дисертација од ас. д-р Михаела Несторова Бражанска, вработена на Институтот за физиологија на Медицинскиот факултет во Скопје со наслов **Определување на метаболичката количина во мирување и телесниот состав кај спортската популација**, во следниов состав: проф. д-р Сунчица Петровска, претседател, проф. д-р Бети Дејанова, ментор, проф. д-р Зоран Божиновски, член, проф. д-р Сања Манчевска, член, и проф. д-р Бети Зафирова Ивановска, член.

Комисијата ја разгледа докторската дисертација под наслов „Определување на метаболичката количина во мирување и телесниот состав кај спортската популација“ и има чест на Наставно-научниот совет да му го поднесе следниов

ИЗВЕШТАЈ

Мислење за предложената докторска дисертација

Доставената докторска дисертација ги содржи сите потребни елементи на една научноистражувачка студија: апстракт на македонски и на англиски јазик, вовед, дизајн на студијата, мотив и цели на студијата, материјал и методи, статистичка анализа, резултати, дискусија и литература.

Воведот е поделен на 7 концепциски целини: Историски податоци, Базална метаболна количина, Енергетски метаболизам и метаболна количина во мирување, Телесен состав, Максимална кислородна потрошувачка, и Класификација на спортови. Во делот Историски податоци, кандидатката дава детален осврт на историските аспекти на енергетскиот метаболизам во прилог на мерните инструменти, како и во прилог на точно определените услови за мерење. Притоа, укажува на одредени недоследности во минатото при одредувањето на вредноста на базалната метаболитичка количина, и укажува на тоа кои стандарди се воведени денес за да се добиваат поточни резултати. Според кандидатката, во воведот се нагласува дека за занимавање со физичка активност, се препорачуваат соодветни спортскомедицински прегледи за испитување на функционалноста и издржливоста на одредени органски системи и ткива (кардиоваскуларен, респираторен систем, крвни анализи, итн.). Исто така, се укажува на тоа дека телесниот состав и нивото на метаболитичката количина на спортистот се важни за индивидуалните појдовни карактеристики за спортување. Кандидатката појаснува за тоа дека енергетскиот метаболизам претставува збир на сите биохемиски процеси во организмот во кои макронутриентите се поврзуваат со кислородот, при што се ослободува енергија, потребна за функционирање на ткивата и органите. Вкупните енергетски потреби на организмот претставуваат збир од: метаболитичката количина во мирување (МКМ), метаболитичката количина при активност (МКА), како и енергетскиот ефект на храната (термички ефект на храна-ТЕХ). Во делот Базалната метаболна количина, енергетскиот метаболизам и метаболитичката количина во мирување, кандидатката укажува на стандардизираните услови за мерење на овие параметри, при што се исклучуваат ефектите од консумирањето на храна, како и екстремните физички оптоварувања. Притоа, детално се наведени сите неопходни услови за работа. Потоа, кандидатот дава осврт на сите параметри кои ја сочинуваат вкупната дневна енергетска потрошувачка на организмот, како што се базалната метаболитичка количина, т.е. метаболитичката количина во мирување, метаболитичката количина при

активност, како и енергетскиот ефект на храната, базирајќи се на соодветни податоци од литературата. Според тоа, кандидатката укажува на фактот дека оптималниот баланс помеѓу енергетскиот внес и енергетската потрошувачка е од круцијална важност за спортскиот перформанс. Потоа, кандидатката јасно ги опишува методите за одредување на метаболичката количина во мирување со директна и индиректна калориметрија, каде што се објаснети кои математички равенки треба да се користат во однос на физичките карактеристики. Во делот Телесен состав, се укажува на можните методи кои се користат за проценка на телесниот состав, и тоа на референтните методи и на лабораториските методи. Притоа се дава предност на теренското мерење на телесниот состав со биоелектричната импеданца во однос на антропометриските мерења кои можат да бидат субјективни и неточни. Во следниот дел, максималната кислородна потрошувачка е објаснета преку кислородното преземање, транспортот и искористувањето кај различни видови спортови, притоа земајќи ги предвид различните типови на мускулни влакна. Во делот Класификација на спортови, кандидатката ја дава поделбата на спортови на издржливост, како аеробни спортови, и силови спортови, како анаеробни спортови, иако најчесто спортовите вклучуваат комбинација на сила и издржливост. Мотивот за изработка на студијата е прикажан преку потребата за изработка на соодветни нутритивни протоколи според индивидуалната енергетска потрошувачка и анализата на телесниот состав, со цел за подобрување на спортскиот перформанс, но исто така и за одржување на нормалниот телесен состав кај седентери и рекреативци.

Целите на студијата се јасни и таксативно наброени:

- да се пресмета вредноста на метаболичката количина во мирување кај различни возрасни групи;
- да се спореди која од предвидените равенки за метаболичката количина во мирување одговара на вредностите добиени со индиректна калориметрија кај различни возрасни групи, телесен состав и начин на живот;
- да се анализира телесниот состав и корелацијата со метаболичката количина во мирување кај различни видови на спорт;

- да се пресмета максимална кислородна потрошувачка кај професионални спортисти и да се спореди кај различни видови на спорт;
- да се направи корелација на максималната кислородна потрошувачка со параметрите на телесниот состав.

Во **материјалот и методите**, кандидатката укажува на дизајнот на студијата како научна проспективна студија, изведена на Институтот за физиологија во траење од 6 години, со репрезентативен примерок од 360 машки испитаници, поделени во три возрасни групи, а според физичката активност, поделени на професионални и рекреативни спортисти. Како контролна група се вклучени 90 здрави машки испитаници – седентери. Притоа, кандидатката ги опишува инклузионите и ексклузионите фактори за студијата и го објаснува анкетниот прашалник и информираната согласност на испитуваните групи кои се дадени во анексот на крајот од докторската дисертација. Опишани се методите за мерење телесна висина, биоелектричната импеданса за анализа на телесниот состав, индиректната калориметрија, субмаксималниот повеќестепенест тест според Брус, како и анализата на добиените резултати од истоимените методи. Исто така, кандидатката дава објаснување за користење на математичките предвидени равенки за одредување на метаболитичката количина во мирување. Во овој дел од докторската дисертација, кандидатката наведува дека на сите испитаници им бил мерен телесниот состав со методата на биоелектрична импеданса со апаратот InBody 720 (Great Britain), метаболитичката количина во мирување (МКМ) со методата индиректна калориметрија на апаратот Fit Mate, Cardio Pulmonary Exercise Testing & Nutritional assessment, COSMED (Italy), а на спортистите им била мерена максималната кислородна потрошувачка ($VO_2 \max$) со субмаксималниот повеќестепенест тест според Bruce протокол на ергометриска лента за трчање Ergo _run medical_ α 24. За сите добиени параметри, детално се објаснети методите за испитување. Одредувањето на телесниот состав е опишано според одредени правила и мерки, како што се: испитаникот да биде гладен, претходно завршен со уринирање и со дефекација, без претходно никаква физичка активност, да биде смирен најмалку 5 минути, да не се користел топол туш или сауна за загревање на телото, да се изведува на собна температура, со одредена позиција на телото при мерење. Анализата на резултатите за телесниот состав, како што се вкупната телесна вода (екстрацелуларна и интрацелуларна), протеините,

минералите и телесните масти, како и анализата на мускулно-масното ткиво (скелетната мускулна маса, телесната масна компонента, индексот на телесната маса, процентот на масната компонента, соодносот колк – струк, сегменталната анализа на чистата телесна маса, е според строго дефинирани референтни вредности. Исто така, индиректната калориметрија за одредување на метаболичката количина во мирување е прецизно и јасно објаснета според протоколот за работа. Овие податоци се јасно презентирани на повеќе слики и табели за визуелна перцепција на изведувањето на методите за работа. Математичките предвидени равенки за одредување на МКМ се претставени во табела со соодветните равенки – формули за пресметување: Harris – Benedict, Mifflin-St Jeor, Katch-McArdle, Cunningham, Nenary, Schofield, Nelson и De Lorenzo, каде што легендата ги објаснува сите кратенки. Методот за одредувањето на релативната максимална потрошувачка со субмаксимален повеќестепен тест според протоколот на Брус е темелно опишан со приказ на слика за правилна позиција на спортистот при изведувањето на стрес-тестот со ергометар на подвижна лента. Во статистичката анализа е вклучен статистичкиот програм СПСС 25.

Во контекст на **етичките аспекти на студијата**, оваа студија е реализирана врз основа на начелата на Хелсиншката декларација (Declaration of Helsinki, World Medical Association, Brasil 2013), Повелбата на основните права на Европската Унија и Директивата 2001/20 од Европскиот парламент. Сите пациенти вклучени во студијата имаат потпишано информирана согласност за учество со објаснување и детални информации од страна на истражувачот. Сите податоци кои се земени за пациентите учесници во студија се внесени во електронската база на Excel, направена и заштитена со лозинка од страна на самиот истражувач. За оваа студија, истражувачот има добиено одобрување од Етичката комисија за истражување на луѓе на Медицинскиот факултет при УКИМ во Скопје.

Резултатите се дадени на 60 страници, каде што е даден темелен и дециден приказ и анализа на сите статистички обработени податоци добиени при испитувањата во студијата. Кандидатката ги прикажува своите резултати во повеќе делови, како што се: Компарација на МКМ кај различни возрастни групи, Корелација на вредностите на измерената МКМ со предвидените

рвенки, Корелација меѓу вредностите на измерената МКМ и предвидените рвенки кај различна физичка активност, Компарација на МКМ кај различни спортови, Резултати од споредбата на телесниот состав по групи спортови и седентери, Корелации помеѓу МКМ со $VO_2 \max$, Споредба на $VO_2 \max$ по групи спортови, Корелации меѓу МКМ и $VO_2 \max$ со телесен состав, Корелации меѓу МКМ и $VO_2 \max$ со телесен состав кај рекреативни спортисти, Корелации меѓу МКМ и $VO_2 \max$ со телесен состав кај спортови на издржливост и Корелации меѓу МКМ и $VO_2 \max$ со телесен состав кај спортови на сила.

Резултатите се прикажани на 30 табели и 33 слики, на кои детално се дадени параметрите на вклучените групи, како и средните вредности со стандардните девијации на добиените резултати со приказ на статистичката значајност во деловите за компарација на метаболитичката количина во мирување, во однос на возраста, за корелацијата на метаболитичката количина во мирување со индиректната калориметрија и користените рвенки, кај компарацијата на метаболитичката количина во мирување кај различни спортови и кај компарацијата на телесниот состав по групи спортови и седантери како и кај корелациите помеѓу метаболитичката количина во мирување со максималната кислородна потрошувачка и споредбата по спортови и телесен состав кај рекреативци и спортисти. Според резултатите од докторската дисертација, кандидатката укажува на тоа дека професионалните спортисти имале повисока МКМ во однос на рекреативните спортисти и седентерите и дека корелациите меѓу МКМ со индиректната калориметрија и користените рвенки биле најсилни во најмладата возрасна група, од 18 до 24 години. Исто така, вредноста на МКМ, која била пресметана со методата на индиректна калориметрија, најсилно позитивно сигнификантно корелирала со рвенките на Katch-Mc-Ardle и Cunningham во групата силови спортови, а Harris-Benedict-овата равенка сигнификантно најсилно позитивно корелирала кај спортовите на издржливост исто и кај седентерите, додека кај рекреативните спортисти равенката De Lorenzo. Професионалните спортисти имале сигнификантно повисока интрацелуларната вода споредено со седентерите и рекреативните спортисти. Спортовите на издржливост имале значајно повисоки вредности на протеини наспроти седентерите и наспроти рекреативните спортови. Кандидатката укажува на значајно повисоки вредности на протеини кај силовите спортови наспроти седентерите и

силовите спортови наспроти рекреативните спортови. Процентот на скелетна мускулна маса бил сигнификантно поголем кај силовите спортови и спортовите на издржливост во споредба со седентерите и рекреативните спортисти, додека процентот на масна компонента (%PBF) бил значајно помал кај силовите спортови спортовите на издржливост и рекреативните спортисти, споредено со седентерите. И на крајот, се истакнува дека спортовите на издржливост имале повисоки вредности на $VO_2 \max$, споредено со силовите спортови.

Во **дискусијата**, кандидатката дава темелна анализа и компарација на резултатите добиени во оваа студија со резултатите на голем број научни трудови од понов датум поврзани со оваа област. Притоа, соодветно ги коментира сопствените резултати од метаболичката количина во мирување по возрастни групи и метаболичката количина во мирување со користењето на равенки, компарацијата на телесниот состав кај различни типови спорт, корелациите помеѓу метаболичката количина во мирување и максималната кислородна потрошувачка, како и споредбата на максималната кислородна потрошувачка по групи спортови и споредбата на метаболичката количина во мирување со телесниот состав кај различни видови спортови. Во однос на сето ова, кандидатката ги објаснува своите резултати во споредба со резултатите од литературата, земајќи ги предвид добиените вредности за МКМ по возрастни групи и МКМ корелации со равенките, компарацијата на телесен состав кај различни типови спортови, корелациите помеѓу МКМ со $VO_2 \max$, потоа споредбата на $VO_2 \max$ по групи спортови, како и корелацијата помеѓу МКМ и телесен состав кај различните типови на спорт и корелацијата помеѓу $VO_2 \max$ и телесниот состав. Со резултатите од оваа студија за прв пат се добиле вредности за индивидуалната енергетска потрошувачка во мирување кај седентерната и спортската популација во Република Северна Македонија. Со резултатите од анализата на телесниот состав, според кандидатката, може да се увидат сите недостатоци и неправилности во телесниот состав кај испитуваните групи. Овие податоци би биле доволни и би служеле за изготвување на соодветни индивидуални нутритивни протоколи со кои ќе може да се корегира телесниот состав со цел да се подобри општото здравје на сите, како и спортскиот перформанс кај спортистите. Затоа, оваа студија имала за цел да ја одреди енергетската потрошувачка, телесниот состав и аеробниот

капацитет кај професионалните спортисти, рекреативните спортисти и седентерите за да ги увиди отстапките и да даде препораки за правилен и избалансиран нутритивен протокол кај сите испитувани групи. Согласно со тоа, оваа докторска дисертација придонесува за подобар пристап и раководење на спортистот во систематските прегледи, како и следење на неговата здравствена состојба и подобар спортски перформанс.

Во **заклучокот**, кандидатката јасно и прецизно ги наведува сопствените заклучоци од студијата, каде што укажува на најсоодветните равенки за користење за соодветни спортски дисциплини, како и заклучоците за телесната маса на испитуваните групи со дадените корелации. Така, кандидатката заклучува дека професионалните спортисти имале повисока МКМ, што укажува на поголема енергетска потрошувачка и подобар телесен состав во споредба со рекреативните спортисти и седентерите. Во однос на различните видови на спортови, се заклучува дека анаеробните спортисти имаат поголем енергетски метаболизам и потреба од поголем калориски внес, како и дека $VO_2 \max$ зависи од типот на мускулното влакно, а не од големината на мускулот односно од процентуална застапеност на мускулната маса.

Во **литературата**, користените 183 публикации се точно и прецизно цитирани, и одговараат на содржините на докторската дисертација. Притоа, користени се познати списанија од областа на спортската медицина, од областа на нутрицијата и метаболизмот и од апликативната физиологија и физиологијата на спортот, од кои поголемиот број имаат импакт-фактор.

ЗАКЛУЧОК

По направената анализа на дизајнот на студијата, материјалот и методологијата и целите и резултатите од студијата, а врз база на актуелноста на темата на приложениот докторски труд на кандидатката ас. д-р Михаела Несторова Бражанска, вработена на Институтот за физиологија на Медицинскиот факултет во Скопје, Комисијата дава мислење дека докторската дисертација со наслов: „Определување на метаболитичката количина во мирување и телесниот состав кај спортската популација” во целост ги исполнува

критериумите за квалитетна докторска дисертација. Комисијата позитивно ја оценува докторската дисертација и има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје да ја прифати и да ја проследи за понатамошна постапка.

КОМИСИЈА

Проф. д-р Сунчица Петровска, претседател, с.р.

Проф. д-р Бети Дејанова, ментор, с.р.

Проф. д-р Зоран Божиновски, член, с.р.

Проф. д-р Сања Манчевска, член, с.р.

Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска, член, с.р.

РЕЦЕНЗИЈА
ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА:
СПОРЕДБА НА ВЛИЈАНИЕТО НА CoQ10 НАСПРОТИ CoQ10 ИНКОРПОРИРАН
ВО ЛИПОЗОМИ КАКО НЕФРОПРОТЕКТОР КАЈ CISPLATIN (CDDP)
ИНДУЦИРАНА НЕФРОТОКСИЧНОСТ,
ОД Д-Р ЕМИЛИЈА ШИКОЛЕ,
ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на XXXVIII седница одржана на 21.11.2024 година, формираше Комисија за оцена на докторската дисертација со наслов: „Споредба на влијанието на CoQ10 наспроти CoQ10 инкорпориран во липозоми како нефропротектор кај Cisplatin (CDDP) индуцирана нефротоксичност“, од кандидатката д-р Емилија Шиколе, во состав: проф. д-р Никола Лабачевски (претседател), проф. д-р Димче Зафиров (ментор), проф. д-р Јасмина Тројачанец (член), проф. д-р Марија Главаш Додов (член) и проф. д-р Ицко Ѓоргоски (член).

Комисијата во наведениот состав со внимание ја прегледа и ја оцени докторската дисертација и на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет му го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

АНАЛИЗА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатката д-р Емилија Шиколе, со наслов: „Споредба на влијанието на CoQ10 наспроти CoQ10 инкорпориран во липозоми како нефропротектор кај Cisplatin (CDDP) индуцирана нефротоксичност“, содржи 115 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman во македонска поддршка, со проред 1,5 и големина на букви 12, со 182 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, книги, национални прописи, меѓународни акти и интернет-ресурси.

Трудот е структуриран во 8 поглавја. Деловите се систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето. Како таков, трудот ги содржи сите составни компоненти на еден научноистражувачки проект: вовед, мотив за изработка на студијата, цели на истражувањето, материјали и методи, статистичка обработка, резултати на истражувањето, дискусија на добиените резултати, со формирани заклучоци и листа на користена литература. Трудот обработува актуелна проблематика од базичната експериментална медицина, вредна и оправдана за истражување, како од научен, така и од клинички аспект. Докторската дисертација е напишана со прецизна научна мисла на кандидатката и концизен и јасен стил, кој овозможува соодветно следење на материјата што е обработена во истражувањето.

Во првиот сегмент од докторската дисертација е приложен **Апстракт/Извадок** на македонски и англиски јазик. Во воведниот дел од апстрактот, објаснета е широката употреба на антинеопластичниот лек Цисплатин, како и појавата на нефротоксичност како

често несакано дејство од овој лек. Во продолжение на апстрактот е објаснета употребата на двете формулации (мицеларна и липозомска формулација) на коензим Q10 (CoQ10) со цел да ја ублажат Цисплатин индуцираната нефротоксичност. Апстрактот ги дефинира и целите за изработка на дисертацијата, дизајнот на студијата, животинскиот модел кој се користи во студијата, како и кои параметри се испитувани со цел да се добијат потребните резултати за да се направи споредба на двете формулации на CoQ10 кај нефротоксичност предизвикана од Цисплатин. Ги содржи и статистичките значајни разлики на добиените резултати во однос на оксидативниот стрес, воспалителните цитокини како и патохистолошки промени кај бубрезите на експерименталните животни.

Во **воведот** на трудот, претставен во **првото поглавје**, кандидатката на концизен и прегледен начин, поткрепен со повеќе литературни извори, ја објаснува нефротоксичноста, а особено нефротоксичноста на лековите, како предмет на проучување во овој докторски труд и нејзиното клиничко значење.

Воведот содржи податоци кои се објавени во современата научна литература, а се однесуваат на предметот од интерес на предложената тема. Воведот е содржински јасно структуриран и лесно се следи и иницира интерес за одбраната тема.

Наведено е дека кај приближно 20 % од сите случаи на нефротоксичност, таа е индуцирана од лекови, но и потенцирано дека лековите кај постарите лица ја зголемуваат инциденцата на нефротоксичност дури до 66 %, како што се зголемува просечниот животен век.

На почетокот, кандидатката дава осврт на функционалните карактеристики на бубрезите како органи за детоксикација и екскреција на метаболити, како и објаснување на појавата на нефротоксичност која претставува бубрежна специфична карактеристика кај која доаѓа до значајно нарушување на екскрецијата во зависност од токсичните хемикалии или лекови.

Посебен осврт е даден на групите лекови кои лекови поседуваат потенцијал за нефротоксичност, но имајќи ја предвид тежината и значењето, особено клинички значајна потенцирана е нефротоксичноста индуцирана од хемотерапијата, односно антинеопластичните лекови, кои имаат значајно лимитирана употреба токму поради својот потенцијал за индукција на нефротоксичност.

Обработено е и клиничкото значење на нефротоксичноста, која може да се манифестира во неколку форми во зависност од специфичното зафатено место, како и од основните патофизиолошки механизми. Бидејќи тие често коегзистираат со други патофизиолошки состојби, чекорите што може да се преземат за нејзин третман се често лимитирани.

Токму поради тоа, нефротоксичноста индуцирана од лекови и денес останува главен и актуелен клинички предизвик. Претходното познавање на ризик-факторите поврзани со посебни популации на пациенти и специфични класи на лекови, во комбинација со рана дијагноза, терапевтско следење на лекот со прилагодување на дозата, како и примена на навремени превентивни третмани се од суштинско значење во нивното превенирање и ублажување.

Детално се обработени механизмите кои се вклучени во настанување на нефротоксичноста, меѓу кои посебно се потенцирани: гломеруларната хемодинамика, токсичност на тубуларните клетки, кристална нефропатија, воспаление, рабдомиолиза, тромботична микроангиопатија и оксидативен стрес.

Оксидативниот стрес и акутната тубуларна некроза, посебно се потенцирани како едни од клучните фактори за настанување на воспалени процеси во организмот, како и причини за токсичност индуцирана од лекови. Последица на нефротоксичните ефекти на лековите се митохондријална дисфункција, оштетувањето на фосфолипидите и зголемената интрацелуларна концентрација на калциум, што резултира со формирање на ROS и појава на оксидативен стрес.

Во понатамошниот дел од воведот, кандидатката детално ги објаснува фармакодинамијата и фармакокинетиката на Цисплатин-антинеопластичен лек (апсорпција, дистрибуција, метаболизам и елиминација), како и нефротоксичноста како најзначаен негов несакан ефект. Лимитирачки фактор за употреба на Цисплатин во клиничката пракса претставуваат тешките несакани ефекти, особено нефротоксичноста, која кај 20-35 % од пациентите лекувани со Цисплатин предизвикува акутна бубрежна инсуфициенција. Нефротоксичноста индуцирана од CDDP е дозно зависна и вклучува некроза и апоптоза на клетките во реналните тубули. Забележано е зголемена концентрација на TNF α , придружено со зголемување на IL-8, IL 1 β , IL-18 во бубрежниот паренхим на експериментални животни третирани со CDDP. Високата концентрација на овие цитокини дополнително го влошува воспалението предизвикано од TNF α и од употребата на CDDP.

Цитотоксичниот ефект, најверојатно, се остварува преку врзување за ДНК (дисторзија или искривување на оската). Овој механизам се смета дека е најважен во цитотоксичното дејство на Цисплатин, што резултира со инхибиција на синтезата на ДНК. Нефротоксичноста од Цисплатин е поврзана со структурно и функционално оштетување на митохондриите. Цисплатинот се акумулира во митохондриите на реналните клетки, индуцирајќи го создавањето на ROS, а во исто време ја намалува апсорпцијата на калциум во митохондриите, што резултира со ослободување на про-апоптотични фактори кои конечно доведуваат до смрт на тубуларната ренална клетка. Цисплатинот генерира позитивно наелектризирани метаболити што се акумулираат предоминантно во негативно наелектризираните митохондрии. Последователно, сензитивноста на клетките кон Цисплатин корелира со бројот на митохондрии, како и со потенцијалот на митохондријалната мембрана. Ова ја објаснува токсичноста од Цисплатин предоминантно врз клетките во проксималните ренални тубули во однос на останатите делови во организмот, особено поради причината што токму бубрезите се место каде што има поголем број на митохондрии т.н. митохондријална густина.

Оксидативниот стрес, односно продукција на ROS и акумулација на продукти на липидната пероксидација претставува причина за нефротоксичноста од Цисплатин. Оштетувањето на митохондриите го активира оксидативниот метаболизам преку продукција на ROS (супероксиден анјон O₂ водороден пероксид H₂O₂ и хидроксилни радикали -OH), а тие, пак, ја намалуваат одбранбената способност на антиоксидантите како што се: GSH, SOD (superoxide dismutase), CAT (catalase), GPx (glutathione peroxidase). Клеточниот ефект од ROS се засилува поради високите нивоа на азотен оксид, кој, пак, се создава од активацијата на азот-оксид синтетаза (iNOS).

Сето тоа води кон создавање на азотни метаболити кои реагираат со слободните кислородни анјони што придонесува за уште поголемо влошување на Цисплатин индуцираната нефротоксичност. Продукцијата на слободни кислородни и азотни радикали предизвикува ензимска инактивација, липидна пероксидација и иреверзибилно оштетување на DNA.

Понатаму, кандидатката ги објаснува можностите за превенцијата од нефротоксичност од Цисплатин, како и употребата на антиоксиданти во насока на нејзино ублажување. Дава посебен осврт на додатокот на исхрана CoQ10 кој претставува супстанца слична на витамин што игра многу витална улога во човечкото тело.

Иако неговата хемиска структура наликува на витаминот K, тој не се смета за витамин бидејќи е единствениот антиоксидант растворлив во масти што може да се синтетизира *de novo* од животинските клетки. CoQ10 поседува способност да го намали и создавањето, цитокини како што е TNF α , како и да ја ги намали значително нивоата на уреа и креатинин во серум. Успешно ги зголемува нивоата на SOD, GSH, CAT, GPx како индикатори за антиоксидативна активност.

Еден од клучните проблеми при употреба на CoQ10 претставуваат неговите фармакокинетски карактеристики во делот на апсорпцијата. Цревната апсорпција на CoQ10 е слаба и последователно на тоа има и мала биорасположивост, што резултира со слаб терапевтски одговор. Кандидатката наведува литературни податоци кои покажуваат дека кај стаорци само 3 % од перорално применетиот CoQ10 се апсорбира. Внесот на овој суплемент е дополнително отежнат поради неговата слаба растворливост во вода. Но од формулациски аспект на дизајн на одредена дозирана форма, предвид треба да се земат и факторите дека тој е нестабилен на светлина и на екстремно високи температури. Поради таа причина, кандидатката наведува литературни податоци за алтернативни решенија на системи носачи на лекови, како што се: микро и наночестички, цврсти дисперзии, инклузивни комплекси со циклодекстрин и сл.

Следно, кандидатката во својот научен труд ги опишува липозомите, како можни носачи на лекови, кои претставуваат затворени мембрани формирани од липидните компоненти, вклучувајќи фосфолипиди распоредени од двете страни на централно поставеното водено јадро. Липозомите се мали сферични везикули составени, главно, од липидни компоненти организирани во еден или повеќе липидни слоеви. Липозомите можат да бидат исклучително значајни за идентификација на основните интеракции на биоактивните супстанции со липидните, бидејќи како системи-носачи се едноставни за изработка, релативно стабилни и се биокомпатибилни и нетоксични.

Ваквите наносистеми со енкапсулиран CoQ10 се поефикасни во обезбедувањето на поголема биорасположивост и можат ефикасно да ги елиминираат оксидативните слободни радикали во телото. Исто така, согласно со нивната големина и сличност со клеточните мембрани се очекува и добар продорен ефект во клетките.

Второто поглавје го анализира **мотивот** за изработка на оваа студија, а тоа е значењето на нефротоксичноста индуцирана од антинеопластичните лекови со сигнификантен потенцијал за нефротоксичност, како што е Цисплатин, како и непостоењето на доволна заштита и превенција од неа.

Во **третото** поглавје од докторската дисертација, кандидатката ги дефинира **целите** на истражувањето. Тие се јасно дефинирани и конципирани и се состојат од:

- Проценка на ефикасноста на липозомскиот систем-носач на CoQ10, наспроти мицеларната формулација CoQ10, кај Цисплатин индуцирана нефротоксичност.

- Евалуација на нефропротективниот ефект на CoQ10, применет како монотерапија кај Цисплатин индуцирана нефротоксичност.
- Евалуација на улогата на оксидативниот стрес во развојот на нефротоксичноста експериментално индуцирана со Цисплатин.

Четвртото поглавје ги прикажува **материјалите и методите**, каде што систематски се претставени одделните тематски поединици на материјали и методологијата на истражувањето за нивно полесно следење. Детално е опишан дизајнот на студијата, експерименталните протоколи, односно групите на експериментални животни и третманот на кој биле подложени истите, начинот на собирање на материјалот и методите користени за испитување на предвидените лабораториски и хистопатолошки анализи, како и начинот на статистичка обработка на добиените податоци и користениот статистички софтвер.

За оваа базична, експериментална студија биле користени лабораториски стаорци (Wistar) поделени во 6 групи, секоја по 15 животни. За лабораториските испитувања е земена крв од стаорците од опашната вена (по 400 μ l) за издвојување на 200 μ l серум. По завршувањето на третманот на сите групи, на 12-от ден, под општа анестезија индуцирана со Thiopental sodium, бил отворен абдоменот и биле отстранети двата бубрега за хистопатолошки испитувања. Во исто време била земена и крв од аорта за одредување на вредностите на CAT, GR, SOD, TNF- α и IL-1 β .

Група бр.0 (Контролна група)

Оваа група на животни, била составена од 15 стаорци и претставувала контролна група, па поради тоа истите не биле третирани со никакви лекови, но им бил администриран физиолошки раствор со Tween 80 и витамин Ц (кои се дел од помошните супстанции при приготвување на формулации за CoQ10), во ист интервал и во исти количини и временски интервали како и кај групите животни кои ги примале испитуваните лекови.

Група бр.1 (Група Cisplatin)

Оваа група животни, била составена од 15 стаорци и претставувала цисплатинска група, односно овие животни примале еднократно Cisplatin во доза од 5 mg/kg/tt., на 4-от ден од испитувањето.

Група бр. 2 (micellar CoQ10 група)

Оваа група животни, во која исто така биле вклучени 15 стаорци, претставувала CoQ10 група, на која ѝ била администрирано мицеларна формулација на CoQ10 секој ден од испитувањето (вкупно 11 дена), во доза од 10 mg/kg/tt.

Група бр. 3 (Cisplatin/ micellar CoQ10 група)

Оваа група животни, која се состоела од 15 стаорци, претставувала Cisplatin/CoQ10 група, кои примала CoQ10 секој ден од испитувањето во доза од 10 mg/kg/tt., и на четвртиот ден од испитувањето им бил администриран Цисплатин, еднократно, во доза од 5 mg/kg/tt. (еден час по администрирањето на CoQ10).

Група бр. 4 (CoQ10LIP група)

Оваа група животни, во која биле вклучени 15 стаорци, претставуваше CoQ10LIP група, на која им бил администриран липозомален CoQ10 на деновите 1-ви, 3-ти, 5-ти, 7-ми, 9-ти, 11-ти, од испитувањето, кој е еквивалент на 10 mg/kg/tt CoQ10.

Група бр. 5 (Cisplatin/CoQ10LIP група)

Оваа група животни, во која биле вклучени 15 стаорци, претставувала Cisplatin/CoQ10LIP група, и истите примале липозомален CoQ10 на ден 1-ви, 3-ти, 5-ти, 7-ми, 9-ти, 11-ти од испитувањето, кој е еквивалент на 10 mg/kg/tt CoQ10, и на четвртиот ден од испитувањето им бил коадминистриран Цисплатин, еднократно, во доза од 5 mg/kg/tt. (еден час по администрирањето на CoQ10LIP).

Во **петото поглавје** се прикажани **резултатите** од истражувањето. Резултатите се прикажани систематично во секции, дескриптивно, во форма на табели, графикони и слики, кои се јасно и соодветно образложени.

Во **шестото поглавје, дискусија**, ги толкува своите наоди и ги споредува со наодите публикувани во литературата. Детално се разработени податоците во однос на нефротоксичноста на Цисплатин, а особено механизмите на настанување на оваа нефротоксичност и истите се компарирани со публикуваните податоци од оваа област. Анализирани се и компарирани добиените резултати во однос на бубрежните нарушувања манифестни со функционални бубрежни нарушувања, зголемување на концентрациите на уреа и креатинин во серум, хистопатолошки нарушувања на бубрезите. Посебно се анализирани и обработени и резултатите во однос на оксидативниот статус по третманот со Цисплатин, односно регистрираното намалување на антиоксидантни ензими во организмот и зголемувањето на концентрацијата на воспалителните цитокини. Врз основа на добиените резултати, оксидативниот стрес е посочен како еден од клучните фактори во развојот на нефротоксичноста при третман со Цисплатин. Овие лабораториски и патохистолошки наоди се во согласност со литературни податоци од студии изведени на анимален експериментален модел, каде што се предизвикани морфолошки оштетувања од Цисплатин кои се преобладаваат присутни во тубуларниот бубрежен компартман, без да бидат значајно зафатени гломерулите.

Понатаму, врз основа на овие резултати во однос на можните механизми на индукцијата на нефротоксичност на Цисплатин, кандидатката дава широк осврт на потенцијалните медикаментозни и немедикаментозни терапевски опции за ублажување на оваа нефротоксичност, со посебен акцент на можните корисни ефекти на примената на антиоксиданти.

Во следната секција на ова поглавје, посебно се коментираат, анализираат и компарираат добиените резултати во однос на нефропротективните ефекти на двете формулации на CoQ10, во однос на експериментално акутно индуцираната нефротоксичност со примена на Цисплатин. Двете формулации на CoQ10, иако некомплетно, во голема мера ја ублажуваат и минимизираат нефротоксичноста предизвикана од Цисплатин.

Компаративната статистичка анализа помеѓу мицеларната формулација во присуство на Цисплатин (група 3) како и липозомалната формулација во присуство на Цисплатин (група 5), покажала за нијанса подобри резултати во група 5, односно групата во која бил користена нанолипозомската формулација на CoQ10 во присуство на Цисплатин. Ваквите

резултати се во согласност со резултатите од други студии, спроведени во други индикации, каде што е применувана липозомска формулација на CoQ10 како антиоксидант.

Во однос на механизмот на нефропротективните ефекти на липозомалниот CoQ10, односно мицеларен CoQ10, добиените резултати од оваа студија покажуваат дека тој се разликува помеѓу нив. Механизмот на дејство и на двете формулации е токму преку зголемување на митохондријалната густина и зголемување на АТР.

Понатаму, кандидатката ги дискутира и анализира подобрите нефропротективни ефекти на липозомалната формулација на CoQ10 и сугерира дека тие најверојатно се должат на неговата стабилност и неговата голема биорасположливост и продолжено време на циркулација, па во таа насока и пролонгираното негово дејство.

За разлика од него, нефропротективните ефекти на мицеларната формулација на CoQ10 се за нијанса послаби во однос на липозомалната формулација, кое најверојатно е резултат на неговата нестабилност во така подготвената формулација, како и неговата мала биорасположливост, па оттука и помало снабдување на ткивата и органите со него.

На крајот од дискусијата, наведува дека добиените резултати од оваа студија покажуваат дека вклучувањето на CoQ10 во превентивните протоколи за минимизирање на нефротоксичноста од Цисплатин потенцијално може да има посебно значење поради тоа што го подобрува квалитетот на живот кај овие пациенти, преку намалување на несаканите ефекти од самиот Цисплатин, што, пак, би овозможило подобро поднесување на самата терапија со Цисплатин од страна на пациентите.

Во седмото поглавје, **Заклучок**, кандидатката јасно и концизно ги сублимира резултатите од својата докторска теза во заклучоци кои соодветствуваат на претходно дефинираните цели:

- Еднократната администрација на Цисплатин резултира со акутна нефротоксичност. Оваа нефротоксичност се манифестира со функционални бубрежни нарушувања и јасно изразени знаци за бубрежни оштетувања, кои ги потврдуваат и патохистолошките испитувања на бубрезите кои покажуваат промени во тубуларниот компартман, и тоа во проксималните тубули.
- Оксидативниот стрес може да има значајна улога во патогенезата на развојот на нефротоксичност индуцирана од Цисплатин.
- На поврзаноста помеѓу оксидативниот стрес индуциран од Цисплатин и развојот на нефротоксичноста, укажуваат сигнификантно намалените вредности за антиоксидантни ензими (CAT, GR, SOD) кај животните од протоколот кои примаа само Цисплатин како и сигнификантно зголемените вредности на воспалителни цитокини (TNF α и IL1 β) кај истата група животни.
- Превентивната администрација на двете формулации на CoQ10 (липозомален CoQ10 и мицеларен CoQ10), иако не целосно, е ефикасна во ублажувањето на нефротоксичноста индуцирана од Цисплатин.
- Липозомалната формулација на CoQ10, манифестира супериорност во однос на мицеларната формулација на CoQ10 во ублажување на нефротоксичноста од Цисплатин, а оваа супериорност, најверојатно, се должи на подобрите фармакокинетски карактеристики (подобра апсорбција, зголемена биорасположливост, продолженото циркулаторно време) на липозомскиот систем-носач на CoQ10, кои овозможуваат поголема стабилност на суплементот, а со тоа придонесува за поголемо снабдување на бубрезите со CoQ10.

- Во остварувањето на ефикасноста на CoQ10 во превенцијата и третманот на нефротоксичност индуцирана од Цисплатин, еден од клучните механизми претставува неговото антиоксидантно и анти-инфламаторно дејство.
- Вклучувањето на липозомалниот CoQ10 во протоколите за превенција на нефротоксичноста на Цисплатин може да има посебно клиничко значење поради тоа што го намалува оксидативниот стрес, кој, пак, претставува еден од почетните процеси во развивањето на нефротоксичноста, и со тоа ја прави полесно поднослива терапијата со Цисплатин за пациентите со малигни заболувања и претставува потенцијално решение за унапредување на квалитетот на живот кај овие пациенти.

Во осмото поглавје, **Литература**, се прикажува користената литература во истражувањето, со 182 референци, правилно нумерирани и цитирани, каде што се опфатени базични и современи клинички публикации, меѓу кои има голем број публикации од понови датуми, што имаат значителен придонес во истражувањето на проблематиката, која е цел на овој научен труд.

Предмет на истражувањето

Предмет на истражување на оваа базична експериментална студија од областа на фармакологијата била експериментално индуцирана нефротоксичност кај стаорци со Цисплатин и нејзината превенција со CoQ10.

Краток опис на применетите методи

Припремање на липозомалната формулација: користени се количества на соја лецитин, холестерол и CoQ10, растворени во смеса од метанол и хлороформ во однос 1:4 (v/v). Подготовката на липозомските формулации со CoQ10 (конц. 5 mg CoQ10/ ml на липозомска дисперзија) е направена со помош на модифициран метод на хидрација на сув липиден филм (118), процес и формулација претходно оптимизиран и валидиран во Центарот за фармацевтска нанотехнологија, Фармацевтски факултет, УКИМ, Скопје.

Одредување на CAT (catalase) во крвен серум: активноста на каталаза е одредувана од серум, добиен од крв на стаорците. Овој метод се базира на спектрофотометриско определување на водородниот пероксид како резултат на формирањето на стабилен комплекс со жолта боја помеѓу H₂O₂ и амониум молибдат (133). Се мери апсорбанцата на 405 nm.

Одредување на GR (glutathione reductase) во крвен серум: активноста на глутатион редуктаза е одредувана во примероци од крвен серум добиен од периферна крв. Како стандардна мерка за активност на глутатион редуктаза (GR) е користена стапката на оксидација на NADPH во присуство на GSSG како кофактор, на температура од 30 °C (134).

Одредување на SOD (superoxide dismutase) во крвен серум: одредување на SOD во серум е вршено преку инхибиција на автооксидацијата на пирогалолот под дејство на ензимот. Автооксидацијата на пирогалолот во алкална средина, pH=8.2 е 50 % и се мери со линеарното зголемување на апсорбанцата на 420 nm во тек на неколку минути. Принципот

на овој метод се базира на конкуренција помеѓу пирогалол автооксидацијата предизвикана од O_2^- и неговата дизмутација од SOD. Додавањето на SOD ја инхибира автооксидацијата на пирогалолот преку претворање на O_2^- во H_2O_2 и O_2 и со блокирање на зголемувањето на апсорбанцата на 420 nm.

Одредување на TNF- α и IL-1 β во крвен серум: концентрациите на TNF- α и IL-1 β се определувани со ELISA-метода.

Земање на материјал и хистопатолошко испитување на бубрезите на стаорците: ослободувањето на бубрезите од ретроперитонеумот е изведено по стандардна обдукциска техника со отстранување од околотото масно ткиво, при што левиот бубрег е дисециран во краниокаудален правец, по средина на хилусот, а десниот во дорзовентрален правец, исто така по средина на хилусот. Сите земени примероци се фиксирани во 10 % пуфериран формалин.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Добиените резултати од ова истражување ја потврдуваат нефротоксичноста од цисплатин при негово еднократно администрирање. Еднократното администрирање на Цисплатин во доза од 5 mg/kg i.p. резултирала со умерено изразени или потешки функционални нарушувања на бубрежната функција во групата каде што бил администриран како единствен лек (Група 1 - Cisplatin група).

Функционалното нарушување на бубрезите се манифестирало со сигнификантно зголемување на серумските концентрации на уреа и креатинин ($p < 0,001$).

Кај група 5 (liposomal CoQ10/Cisplatin група) вредностите за уреа во серум биле двојно намалени во однос на вредностите на уреа кај група 3 (micellar CoQ10/Cisplatin група). Исто така, во група 5 (liposomal CoQ10/Cisplatin група), вредностите за креатинин во серум биле за приближно 40 % намалени, споредено со група 3 (micellar CoQ10/Cisplatin група). Сепак, и двете формулации сигнификантно ја зголемуваат толерантноста на животните кон еднократно аплицирање на Цисплатин и покажуваат сигнификантно намалување на вредностите за уреа и креатинин, споредено со група 1 (група Cisplatin).

Од друга страна, пак, во група 1 (Cisplatin група), вредностите за уреа и креатинин покажуваат сигнификантно зголемување (уреа 89 % и креатинин 83 %), споредено со група 0 (контролна група).

Параметрите кои се користени во оваа студија за одредување на оксидативниот стрес (антиоксидантни ензими) вклучуваат одредување на вредностите на CAT, GR, SOD.

На ден 12-ти, кај група 5 (liposomal CoQ10/Cisplatin група), вредностите за CAT во бубрег биле за 7 % повисоки, споредено со вредностите на CAT кај група 3 (micellar CoQ10/Cisplatin група). Во двете групи се регистрирани сигнификантно зголемени вредности за CAT (група 3-micellar CoQ10/Cisplatin група 17 %, група 5-liposomal CoQ10/Cisplatin група 32 %), споредено со група 1 (група Cisplatin).

На ден 12-ти, кај група 5 (liposomal CoQ10/Cisplatin група), вредностите за GR во бубрег биле за 22 % повисоки, споредено со вредностите за GR во група 3 (micellar CoQ10/Cisplatin група). Кај двете групи, се регистрирани сигнификантно зголемени

вредности за GR (група 3-micellar CoQ10/Cisplatin група 53%, група 5- liposomal CoQ10/Cisplatin група 63 %), споредено со група 1 (група Cisplatin).

На ден 12-ти кај група 5 (liposomal CoQ10/Cisplatin група), вредностите за SOD во бубрег биле за 36 % повисоки, споредено со вредностите за SOD во група 3 (micellar CoQ10/Cisplatin група). Двете групи, покажале сигнификатно покачени вредности за SOD (група 3-micellar CoQ10/Cisplatin група 34 %, група 5- liposomal CoQ10/Cisplatin група 58 %), споредено со група 1 (група Cisplatin).

Кај стаорците од група 3 (micellar CoQ10/Cisplatin група) и кај група 5 (liposomal CoQ10/Cisplatin група), превентивниот третман со CoQ10 значајно го намалил оксидативниот стрес, споредено со група 1 (група Cisplatin), кај која на ден 12-ти, вредностите за CAT, GR и SOD во бубрег биле сигнификатно намалени CAT 28 %, GR 53 % и SOD 76 %, споредено со група 0 (контролна група).

Слични резултати за ренопротективните ефекти од CoQ10 покажале и тестовите за детекција и процена на бубрежните оштетувања преку следење на вредностите за воспалителните цитокини TNF α и IL1 β во серум.

На ден 12-ти, кај група 5 (liposomal CoQ10/Cisplatin група), вредностите за TNF α во серум биле за 3 % пониски, споредено со вредностите за TNF α во група 3 (micellar CoQ10/Cisplatin група). Во двете групи се регистрирани сигнификатно намалени вредности за TNF α (група 3-micellar CoQ10/Cisplatin група 9 %, група 5-liposomal CoQ10/Cisplatin група 12 %), споредено со група 1 (група Cisplatin).

На ден 12-ти, кај група 5 (liposomal CoQ10/Cisplatin група), вредностите за IL1 β во серум биле за 10 % пониски, споредено со вредностите за IL1 β во група 3 (micellar CoQ10/Cisplatin група). Во двете групи се регистрирани сигнификатно намалени вредности за IL1 β (група 3-micellar CoQ10/Cisplatin група 17 %, група 5-liposomal CoQ10/Cisplatin група 25 %), споредено со група 1 (група Cisplatin).

Резултатите од патохистолошките испитувања на ден 12-ти, за група 5 (liposomal CoQ10/Cisplatin група) во однос на бубрежните структурни оштетувања покажале за нијанса подобри резултати од група 3 (micellar CoQ10/Cisplatin група).

ОЦЕНА НА ДОКТОРСКИОТ ТРУД

Докторската дисертација на кандидатката д-р Емилија Шиколе, со наслов: „Споредба на влијанието на CoQ10 наспроти CoQ10 инкорпориран во липозоми како нефропротектор кај Cisplatin (CDDP) индуцирана нефротоксичност“, претставува експериментално истражување од областа на базичната медицина.

Изработката на темата на оваа докторска дисертација преку добиените резултати ја потврдува нефротоксичноста од Цисплатин, и воедно ја потврдува можноста за користење на CoQ10 како додаток на исхрана во ублажувањето на Цисплатин индуцираната нефротоксичност. Резултатите од оваа студија ја потврдуваат супериорноста на липозомалната формулација на CoQ10, споредено со мицеларната формулација на CoQ10 кај нефротоксичност предизвикана од Цисплатин.

Докторската дисертација на кандидатката д-р Емилија Шиколе, со наслов: „Споредба на влијанието на CoQ10 наспроти CoQ10 инкорпориран во липозоми како нефропротектор

кај Cisplatin(CDDP) индуцирана нефротоксичност“, според мислењето на Комисијата за оцена, ги исполнува основните услови и стандарди за изработка на докторски труд.

ИСПОЛНЕТОСТ НА ЗАКОНСКИТЕ УСЛОВИ ЗА ОДБРАНА НА ТРУДОТ

Кандидатката, пред одбраната на докторскиот труд, ги објавила (како прв автор, во меѓународни научни списанија или еден труд во списание со импакт-фактор) следниве рецензирани истражувачки трудови:

[1] Emilija Shikole, Icko Gjorgoski, Marija Glavas Dodov, Nedica Kocheva, Jasmina Trojachanec, Dimche Zafirov. The effect of Coenzyme Q10 in Cisplatin induced myelosuppression in rats. Macedonian pharmaceutical bulletin, 68(Supl 1), 385-386 2022.

[2] Emilija Shikole, Icko Gjorgoski, Marija Glavas Dodov, Dushko Shalabalija, Jasmina Trojachanec. The effect of Coenzyme Q10 micellar solution and nanoliposomes on superoxide dismutase (SOD) activity in Cisplatin-induced oxidative stress in rats. Medicus 2023, Vol.28(1):22-28

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата смета дека трудот ги опфаќа и во целост ги обработува поставените проблеми и ги содржи сите елементи на научен труд, со јасно дефинирани цели, прецизно изложени материјал и методи, детално прикажани и статистички обработени резултати. Дискусијата и заклучоците се објективни и реални и даваат прецизни одговори на поставените цели.

Главни научни придонеси на кандидатката се: истражувањето на кандидатот претставува оригинално, базично, истражување од областа на фармакологијата, во кое се обработува нефротоксичноста предизвикана од Цисплатин како клучно дозно-лимитирачко несакано дејство, кое претставува причина за намалување на дозата или фреквенцијата на дозирање, што, пак, честопати резултира со намален терапевтски одговор.

Во клиничката пракса рутински се користат разни терапевтски опции и стратегии за намалување на нефротоксичноста на Цисплатин, вклучувајќи хиперхидрација на организмот, примена на диуретици за забрзана елиминација на лекот од организмот, употреба на цитопротектини и др. Меѓутоа, и покрај претходно наброените терапевтски опции и стратегии, сепак, често во клиничка пракса не се постигнува задоволителна превенција од нефротоксичното дејство на Цисплатин.

Врз основа на досегашните сознанија за механизмот на нефротоксичното дејство на Цисплатинот, најновите размислувања за намалување на неговата нефротоксичност, вклучуваат употреба на додатоци на исхраната/суплементи (од гр. на антиоксиданти), кои би го намалиле оксидативниот стрес преку неутрализирање на реактивните кислородни радикали, што има, пак, клучна улога во настанувањето на нефротоксичноста.

Во литературата постојат само мал број студии кои го потврдуваат антиоксидантното дејство на CoQ10 врз Цисплатин индуцираната нефротоксичност, но досега не е направена споредба помеѓу липозомалната формулација и останатите формулации на CoQ10 токму кај овој тип на нефротоксичност.

Резултатите од ова истражување покажуваат дека вклучувањето на CoQ10, а особено липозомски енкапсулираниот CoQ10, во протоколите за превенција на нефротоксичноста на Цисплатин, може да претставува значајна мерка во намалувањето на оваа нефротоксичност кај пациенти подложени на цитотоксична терапија на база на платина, а со тоа и подобрување на ефикасноста на лекот и квалитетот на живот на овие пациенти.

Подрачје на примена и ограничувања. Резултатите од оваа експериментална, базична студија, покрај научноистражувачкото, имаат и апликативно, клиничко значење и можат да бидат корисни и да се применат во онкологијата, особено кај пациентите кои се на третман со лекови кои имаат нефротоксичен потенцијал, каков што е Цисплатин, со цел да се подобри подносливоста на терапијата кај онколошките пациенти.

Можни понатамошни истражувања. Спроведување на клинички студии каде што ќе бидат вклучени испитаници кои се на терапија со Цисплатин, кај кои ќе се следат нефропротективните ефекти на CoQ10.

Д-р Емилија Шиколе со своето претходно искуство во научноистражувачката работа, како и со спроведувањето на оваа студија, со објавените трудови во стручни публикации, ќе даде значаен придонес во научноистражувачката работа во оваа област.

Дополнително, преку понатамошниот стручен и академски ангажман на кандидатката, наодите и знаењата од оваа докторска дисертација можат да бидат пренесени до студентите и постдипломците кои се заинтересирани за оваа проблематика.

Докторската дисертација под наслов: „Споредба на влијанието на CoQ10 наспроти CoQ10 инкорпориран во липозоми како нефропротектор кај Cisplatin(CDDP) индуцирана нефротоксичност“, поднесена од д-р Емилија Шиколе, претставува оригинален и самостоен научен труд и во целост ги исполнува условите, критериумите и правилата за запишување и студирање на трет циклус студии – докторски студии на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје.

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет да ја прифати позитивната оценка и да закаже одбрана на докторската дисертација на кандидатката д-р Емилија Шиколе со наслов: „Споредба на влијанието на CoQ10 наспроти CoQ10 инкорпориран во липозоми како нефропротектор кај Cisplatin(CDDP) индуцирана нефротоксичност“.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Никола Лабачевски (претседател), с.р.

Проф. д-р Димче Зафиров (ментор), с.р.

Проф. д-р Јасмина Тројчанец (член), с.р.

Проф. д-р Марија Главаш Додов (член), с.р.

Проф. д-р Ицко Ѓоргоски (член), с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД КАДРОВСКИОТ ОДБОР

Кадровскиот одбор на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет од Скопје одржа состанок на **20.01.2025 година во 12 часот**. Поради оправдано отсуство на деканот на факултетот, состанокот го водеше продекан за меѓународна соработка проф.д-р Рубенс Јовановиќ. На состанокот присуствуваа мнозинство од членовите на Одборот.

По однос на предложените точки од дневниот ред и спроведеното гласање, Кадровскиот одбор на Наставно-научниот совет го предлага следното:

1. Предлагање на рецензентски комисии по распишаните конкурси од факултетот за избор на лица во наставно-научни и соработнички звања (асистенти).

Кадровскиот одбор му предлага на ННС да ги усвои следниве рецензентски комисии:

❖ За Конкурс објавен од Медицински факултет во Скопје на 14.01.2025 година во дневните весници „Нова Македонија“ и „Коха“ за избор на:

- **1 асистент** по предметот инфективни болести

Се предлага комисија во состав:

1. Проф.д-р Ирена Кондова Топузовска
2. Проф.д-р Марија Цветановска
3. Проф.д-р Крсто Гроздановски

- **1 асистент** по предметот интерна медицина

Се предлага комисија во состав:

1. Проф.д-р Искра Битоска
2. Проф.д-р Светлана Крстевска Балканов
3. Доц.д-р Ирина Ангеловска

❖ За Конкурс објавен од Медицински факултет во Скопје на 16.01.2025 година во дневните весници „Нова Македонија“ и „Коха“ за избор на:

- **1 наставник** во сите наставно-научни звања по предметите од наставно-научната област:

- Микробиологија со паразитологија (3.01.00.07)

Се предлага комисија во состав:

1. Проф.д-р Никола Пановски
2. Проф.д-р Гордана Јанкоска
3. Проф.д-р Милена Петровска

2. Донесување на Одлука за распишување на конкурс за нови места за избор во наставно-научни, научни и соработнички звања, по барање од катедрите.

Катедрите ги доставија следните барања кои Кадровскиот одбор ги разгледа и му предлага на Наставно-научниот совет да донесе Одлука за распишување на Конкурс за:

Катедра	Барања
Патологија	1 наставник

3. Разгледување на барања за одобрување на отсуства за наставници и соработници врз основа на дадена согласност од институциите каде што се вработени и катедрите.

- поднесено е барање од ас.д-р Драган Цибрев вработен во ЈЗУ Универзитетска клиника за неврологија-Скопје, за одобрување на неплатено отсуство започнувајќи од 21.01.2025 до 21.02.2025 година, поради лични причини.

За ова барање има согласност од раководителот на Катедрата за неврологија и Решение за неплатено отсуство од ЈЗУ Универзитетска клиника за неврологија-Скопје.

Кадровскиот одбор му предлага на ННС да даде согласност за ова неплатено отсуство.

Продекан,
Проф.д-р Рубенс Јовановиќ,с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД НАСТАВЕН ОДБОР

Наставниот одбор на Наставно - научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, одржа седница на ден 17.1. 2025 година, со следниов дневен ред:

1. Разгледување предлог-комисии за одбрана на дипломски работи за студентите од академските студии по логопедија..
 2. Разно
-
1. Разгледани беа предлог-комисиите за одбрана на дипломски работи за студентите од академските студии по логопедија. Исто така, се разгледаа и предлог-темите за изработка на дипломски работи на студентите од академските студии по логопедија. Членовите на наставниот одбор едногласно ги прифатија предложените комисии и теми.

I. Предлог-комисии за одбрана на дипломски работи за студентите од академските студии по логопедија

1. Марија Колевска (бр.индекс 80063/ДЛ)

Тема: Пореметување на когнитивни функции и нивно значење за вербалната комуникација

Ментор: Доц. д-р Весна Лазаровска

Предлог на членови за рецензентска комисија:

1. Доц. д-р Весна Лазаровска
2. Проф. д-р Јасмина Плунцевик Глигоровска
3. Доц. д-р Татјана Георгиевска Јанческа

2. Анастасија Пиљаковска (бр.индекс 80090/ДЛ)

Тема: Топографска анатомија на глава

Ментор: Проф. д-р Јулија Живадиновиќ Богдановска

Предлог на членови за рецензентска комисија:

1. Проф. д-р Јулија Живадиновиќ Богдановска
2. Проф. д-р Аце Додевски
3. Доц. д-р Горан Павловски

3. Дијана Атанасовска (бр.индекс 80080/ДЛ)

Тема: Анатомија на забите, функција, патолошки состојби и нарушувања

Ментор: Проф.д-р Билјана Бојациева

Предлог на членови за рецензентска комисија:

1. Проф. д-р Билјана Бојациева
2. Проф. д-р Биљана Зафирова
3. Проф. д-р Јане Нетковски

4. Даниела Донева (бр.индекс 80066/ДЛ)

Тема: Аудитивен тренинг кај лица со кохлеарен имплант

Ментор: Доц.д-р Весна Лазаровска

Предлог на членови за рецензентска комисија:

1. Доц. д-р Весна Лазаровска
2. Проф. д-р Јулија Живадиновиќ Богдановска
3. Доц. д-р Татјана Георгиевска Јанческа

5. Софија Размовска (бр.индекс 80073/ДЛ)

Тема: Примена на свесна синтеза на развој кај лица со пелтечење

Ментор: Доц. д-р Весна Лазаровска

Предлог на членови за рецензентска комисија:

1. Доц. д-р Весна Лазаровска
2. Проф. д-р Драгана Петровска Цветковска
3. Доц. д-р Татјана Георгиевска Јанческа

6. Алејна Фејзула (бр.индекс 800113/ДЛ)

Тема: Анатомија на органот за слух и рамнотежа

Ментор: Проф. д-р Јулија Живадиновиќ Богдановска

Предлог на членови за рецензентска комисија:

1. Проф. д-р Јулија Живадиновиќ Богдановска
2. Проф. д-р Биљана Зафирова
3. Проф. д-р Људмила Ефремова

7. Ивана Штрлеска (бр.индекс 800131/ДЛ)

Тема: Дизартрија и логопедски третман

Ментор: Доц. д-р Весна Лазаровска

Предлог на членови за рецензентска комисија:

1. Доц. д-р Весна Лазаровска
2. Проф. д-р Наталија Долненец Банева
3. Доц. д-р Татјана Георгиевска Јанческа

8. Ива Црвенова (бр.индекс 80078/ДЛ)

Тема: Фактори од животната средина кои влијаат на когнитивниот развој кај децата од предучилишна возраст

Ментор: Проф. д-р Гордана Ристовска

Предлог на членови за рецензентска комисија:

1. Проф. д-р Гордана Ристовска
2. Проф.д-р Фимка Тозија
3. Проф. д-р Ненси Манушева

9. Емира Ибраими Копролу (бр.индекс 800104/ДЛ)

Тема: Дебелината кај децата како јавноздравствен проблем

Ментор: Проф. д-р Игор Спироски

Предлог на членови за рецензентска комисија:

1. Проф. д-р Игор Спироски
2. Проф. д-р Соња Бојациева
3. Науч сов. д-р Тони Трипуноски

10. Ељјеса Ибраими Гаши (бр.индекс 800119/ДЛ)

Тема: Влијанието на училишната средина врз психичкиот и физичкиот развој на децата

Ментор: Проф. д-р Гордана Ристовска

Предлог на членови за рецензентска комисија:

1. Проф. д-р Гордана Ристовска
2. Проф. д-р Елена Косевска
3. Проф. д-р Игор Спироски

11. Јасна Недановска Петковски (бр.индекс 80069/ДЛ)

Тема: Моторни делови на кората на големиот мозок и нивните физиолошки функции

Ментор: Проф. д-р Лидија Тодоровска

Предлог на членови за рецензентска комисија:

1. Проф. д-р Лидија Тодоровска
2. Проф. д-р Елизабета Чадиковска
3. Проф. д-р Наталија Долненец Банева

II. Предлог-теми за изработка на дипломски работи на студентите од академските студии по логопедија

Ментор: Науч. сор. д-р Татјана Делева-Стошевска

1. Улогата на логопедот во третман на дисфагија кај пациенти со псеудобулбарна парализа
 2. Улогата на логопедот во третман на дисфагија кај пациенти со Syndroma Wallenberg
 3. Дизатрија кај трауматски повреди на мозок
 4. Дизатрија кај мултипла склероза
 5. Дизатрија кај цебелареларен инфаркт
2. **Разно.** Членовите на наставниот одбор едногласно го прифатија предлогот од деканот за одговорни наставници за предметите Основи на научноистражувачка работа (ОСНИР), за сите студиски програми и Медицинска диететика за ТСС за дипломирана медицинска сетра/техничар.
1. Основи на научноистражувачка работа (ОСНИР) – проф. д-р Марија Вавлукис
 2. Медицинска диететика – проф. д-р Владимир Андреевски

Продекан за настава

Проф. д-р Јулија Живадиновиќ Богдановска, с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД СОВЕТОТ НА СТУДИСКАТА ПРОГРАМА ОД ТРЕТИОТ ЦИКЛУС АКАДЕМСКИ СТУДИИ-ДОКТОРСКИ СТУДИИ

Советот на студиската програма за трет циклус академски студии-докторски студии по медицина на Медицинскиот факултет во Скопје, одржа седница на ден **13.01.2025** и **14.01.2025** година и по предложените точки на дневниот ред заведе став:

1. Формирање на комисији за пријава на тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд од:

-д-р **Маја Котева Мираковска** на тема: **"Плацентарните ангиогени кај пациентки со плод со интраутерин застој во растот, плод мал за гестациска старост и нивната корелација со перинаталниот исход"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Лилјана Спасевска, ментор
2. Проф. д-р Ана Данева Маркова, член
3. Проф. д-р Иво Каев, член

-д-р **Енгин Емини** на тема: **"Квантитативна анализа на телесниот состав со сегментна повеќе-фреквентна биоелектрична импеданса кај спортисти на возраст од 15 до 18 години"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Лидија Тодоровска, ментор
2. Проф. д-р Јасмина Плунцевик Глигоровска, член
3. Проф. д-р Билјана Бојациева Стојановска, член

-д-р **Наталија Цоклеска** на тема: **"Предиктивно значење на нивото на Инхибин-Б и патохистолошкиот наод кај хируршки третиран пациенти со неспуштен тестис"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Миле Петровски, ментор
2. Проф. д-р Лазар Тодоровиќ, член
3. Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска, член

-д-р **Џулиана Михајловска** на тема: **"Клинички исходи од коронарна реваскуларизација кај пациенти со метаболни фактори на ризик"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Славица Шубеска Стратрова, ментор
2. Проф. д-р Маријан Бошевски, член
3. Проф. д-р Саша Јовановска Мишева, член

-м-р **Катерина Крстева Јакимовска** на тема: **"Влијанието на активноста на ензимот параоксоназа 1, полиморфизмот на генот на ензимот параоксоназа 1 – Q192R и концентрацијата на ензимот миелопероксидаза кај лица со коронарна артериска болест во Република Северна Македонија"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Соња Топузовска, ментор
2. Проф. д-р Марија Вавлукис, член
3. Проф. д-р Александар Петличковски, член

-д-р **Неда Трајковска** на тема: **"Класификација на остеопоротските фрактури и значењето на ОФ скорот во третманот на остеопоротски тораколумбални фрактури"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Боро Цонов, ментор
2. Проф. д-р Зоран Божиновски, член
3. Проф. д-р Симон Трпески, член

-д-р **Славко Тасевски** на тема: **"Прогностичката улога на тоталниот метаболен туморски волумен кај пациенти со дифузно-крупноклеточен Б-лимфом"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Елизабета Стојовска - Јовановска, ментор
2. Доц. д-р Невена Маневска, член
3. Доц. д-р Тања Маказлиева, член

-д-р **Беса Шишко Азири** на тема: **"Карактеристики на тироидниот статус кај недоносените новороденчиња"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Мирјана Кочова, ментор
2. Проф. д-р Николина Здравеска, член
3. Н.сов. д-р Виолета Анастасовска, член

-д-р **Дурим Асани** на тема: **"Клиничко-радиолошка евалуација на пациенти со остеохондритис на колено по артроскопско микрофрактурирање и интраартикуларна апликација на плазма богата со фактори на раст"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Светозар Антовиќ, ментор
2. Проф. д-р Зоран Божиновски, член
3. Проф. д-р Роза Цолева Толеска, член

-д-р **Марио Јованоски** на тема: **"Прогностичка вредност на левокоморна миокардна деформација регистрирана со 2Д ехокардиографија кај пациенти со акутен миокарден инфаркт со СТ-сегмент елевација"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Марија Вавлукис, ментор
2. Проф. д-р Љубица Георгиевска Исмаил, член
3. Проф. д-р Јорго Костов, член

-д-р **Емирјета Бајрами** на тема: **"Проспективна студија за нивоата на фекален калпротектин кај доенчиња од 0-6 месеци;**

- Членовите на Советот донесоа заклучок дека е потребно дополнително доработување, согласно дадените препораки, и повторно презентирање на

така доработениот Предлог докторски проект на наредниот состанок на ССП, во присуство на менторот.

- Предлог рецензентската комисија не беше ставена на гласање

3. Информација за извештаи од комисии за оценка/одбрана на докторска дисертација од:

- д-р Марјан Бошев (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1320 од 15.12.2024) на тема: **„Асоцираност на генски полиморфизми на матрикс металопротеиназа – 1, на матрикс металопротеиназа – 9 и на азотен оксид синтетаза – 3 со коронарната артериска болест кај помлада популација“**,

- д-р Ивана Дохчева Карајованов (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1321 од 01.01.2025) на тема: **„Евалуација на мукокутаните промени и корелација со социо-демографските, лабораториските, фармаколошките и етиолошките фактори кај пациентите со терминална бубрежна болест на дијализа“**, комисијата за одбрана е формирана со одл. бр. 0905-6404/62 од 10.12.2024 година,

- д-р Биљана Спиркоска Ванѓеловска (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1321 од 01.01.2025) на тема: **„Испитување на вредностите на респираторната функција кај различни спортски дисциплини“**, комисијата за одбрана е формирана со одл. бр. 0905-4660/133 од 25.09.2024 година,

- д-р Михаела Несторова Бражанска (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1321 од 01.01.2025) на тема: **„Определување на метаболичката количина во мирување и телесниот состав кај спортската популација“**, комисијата за одбрана е формирана со одл. бр. 0905-4660/134 од 25.09.2024 година,

- д-р Емилија Шиколе (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1321 од 01.01.2025) на тема: **„Споредба на влијанието на CoQ10 наспроти CoQ10 инкорпориран во липозоми како нефропротектор кај Cisplatin(CDDP) индуцирана нефротоксичност“**, комисијата за одбрана е формирана со одл. бр. 0905-6404/61 од 10.12.2024 година,

3. Информација за извештај од комисии за оцена на предлог-докторски проект за изработка на докторски труд од:

- д-р Бехар Раци на тема: **"Анализа на липокалин со неутрофилна желатиноза како дијагностички и прогностички биомаркер кај цервикалниот карцином: улога и значење пред и по терапијата"**,

-д-р Мелда Емин на тема: **"Поврзаност помеѓу серумскиот амилоид и оксидираните липопротеини со ниска густина и антитела кон оксидираните липопротеини со ниска густина кај пациенти со акутен мозочен исхемичен удар"**,

4. Формирање на комисији за одбрана на докторска дисертација од:

- д-р Марјан Бошев (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1320 од 15.12.2024)
на тема: „Асоцираност на генски полиморфизми на матрикс металопротеиназа – 1, на матрикс металопротеиназа – 9 и на азотен оксид синтетаза – 3 со коронарната артериска болест кај помлада популација“, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Сашко Кедев, претседател
2. Н. сов. д-р Светлана Станковиќ, ментор
3. Проф. д-р Христо Пејков, член
4. Проф. д-р Јорго Костов, член
5. Проф. д-р Сашо Панов, член

Раководител на
Советот на Трет циклус студии-докторски
студии по медицина
Проф. д-р Марија Вавлукис с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД ОДБОРОТ ЗА СПЕЦИЈАЛИЗАЦИИ И СУПСПЕЦИЈАЛИЗАЦИИ

Одборот за специјализации и супспецијализации на Медицинскиот факултет во Скопје одржа седница на ден **20.01.2025** година преку сретствата за електронска комуникација (reply to all) и по редложените точки на дневниот ред заведе став:

1. Предлагње на комисији за полагање на предиспитен завршен колоквиум и специјалистички испит по специјалноста:

Одборот за специјализации и супспецијализации му предлага на ННС да ги усвои следните комисији за полагање на предиспитен завршен колоквиум и специјалистички испит по специјалноста:

a) Ортопедија

Комисија 1:

1. Проф. д-р Зоран Божиновски
2. Доц. д-р Александар Савески
3. Н. сор. д-р Вилијам Велковски

Заменици:

1. Проф. д-р Милан Самарциски
2. Доц. д-р Марта Фотева
3. Н. сор. д-р Алан Андоновски

Комисија 2:

1. Проф. д-р Милан Самарциски
2. Доц. д-р Марта Фотева
3. Насл. доц. д-р Антонио Гавриловски

Заменици:

1. Проф. д-р Даниела Георгиева
2. Доц. д-р Александар Савески
3. Насл. доц. д-р Нерон Поповски

Комисија 3:

1. Проф. д-р Даниела Георгиева
2. Н. сор. д-р Алан Андоновски
3. Насл. доц. д-р Нерон Поповски

Заменици:

1. Проф. д-р Роза Цолева Толевска
2. Н. сор. д-р Вилијам Велковски
3. Насл. доц. д-р Антонио Гавриловски

Комисија 4:

1. Проф. д-р Роза Цолева Толевска
2. Проф. д-р Даниела Георгиева
3. Н. сор. д-р Ненад Атанасов

Заменици:

1. Проф. д-р Зоран Божиновски
2. Проф. д-р Милан Самарџиски
3. Н. сор. д-р Алан Андоновски

Продекан за
специјализации и супспецијализации

Проф. д-р Симон Трпески, с.р.

Извештај

Од Седница на Одборот за меѓународна соработка на ННС, одржан на ден 20. 01.2025 година.

Присутни членови на одборот:

1. Проф. Д-р Рубенс Јовановиќ
2. Проф. д-р Саша Јовановска Мишевска
3. Проф. д-р Горан Димитров
4. Проф. д-р Никола Николовски
5. Проф. д-р Симонида Црвенкова
6. Проф. д-р Миле Босилковски
7. Проф. д-р Соња Бојаџиева

Спреченост да присуствуваат на Седницата најавија проф. д-р Стојан Бајрактаров, проф. д-р Јасмина Тројачанец, проф. д-р Габриела Новотни, проф. д-р Фимка Тозија, доц. д-р Тони Ристески и проф. д-р Билјана Кузмановска кои едногласно се согласни со точките од дневниот ред и писмено позитивно се изјаснија по сите точки.

Дневен ред

1. Известување за нов билатерален ЕРАЗМУС+ договор;

- На 9.01. 2025 година потпишан е нов билатерален ЕРАЗМУС+ договор помеѓу УКИМ и Ондокуз Мајус Универзитетот од Атакум-Самсун, Р. Турција. Договорот е потпишан по иницијатива на странскиот партнер.
- **Едногласно усвоено од страна на членовите на Одборот**

2. Извештај за потпишан меморандум за соработка со MEI (Medical Education International) и одржани предавања за студенти, како и предавања за специјализанти и специјалисти од страна на 7 експерти од САД, во склоп на соработката, во тек на првиот семестар од академската 2024/2025 година;

- **Едногласно усвоен од страна на членовите на Одборот**

3. Предлог за избор на визитинг наставник од Катедрата за патологија: Проф. Д-р Жанета Николовска-Чолеска, професор по патологија (CV во прилог), University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA;

- **Едногласно усвоен од страна на членовите на Одборот**

4. Разно.

- Немаше дополнителни дискусии

20.01.2025
Скопје

Продекан за меѓународна соработка
Вонр. Проф. Д-р Рубенс Јовановиќ, с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД ОДБОРОТ ЗА ИЗДАВАЧКА ДЕЈНОСТ

Членовите на Одборот за издавачка дејност на Медицинскиот факултет одржа состанок на ден **21.01.2025** година, преку средствата за електронска комуникација (e-mail) и произнесувајќи се по точките од дневниот ред, го донесе следниов извештај кој го доставува до членовите на ННС:

1. Формирање на рецензентска комисија за:

а) Учебник со наслов: „**Мускулно-скелетни тумори практичен пристап во дијагнозата и третманот**“ за студентите по медицина и специјализантите по ортопедија и трауматологија од авторите: Проф.д-р Милан Самарциски, проф.д-р Игор Стојковски, доц.д-р Марта Фотева, н.сор.д-р Ненад Атанасов, насл.доц.д-р Антонио Гавриловски, насл.доц.д-р Нерон Поповски, доц.д-р Александар Трајановски, н.сор.д-р Вилијам Велковски, д-р Владимир Ристовски, ас.д-р Станислав Рајковиќ, ас.д-р Никола Богосављевиќ, доц.д-р Никола Граматниковски и д-р Теодора Тодорова, од Катедрата за ортопедија. Одборот за издавачка дејност на ННС му ја предлага следната Рецензентска комисија во состав:

1. Проф.д-р Ѓорѓи Зафировски

2. Проф.д-р Славица Костадинова Куновска

Претседател на
Одборот за издавачка дејност
Проф. д-р Људмила Ефремовска, с.р.

ПРИГОВОРИ И ОДГОВОРИ НА ПРИГОВОРИТЕ

До Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје

ПРИГОВОР

од в. н. сор. д-р Ирена Митевска, вработена на Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје, во врска со одлуката на Рецензентската комисија за предлогот за избор на еден наставник во сите наставно-научни звања во наставно-научните области интерна медицина, геријатрија, здравствена нега и кардиологија објавена во Билтенот бр. 1320 од 15.12.2024 година.

Почитувани членови на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје,

Во Билтенот на УКИМ со број 1320, објавен на ден 15.12.2024 година, донесен е предлог заклучокот на Рецензентската комисија во состав: проф. д-р Силвана Јованова, проф. д-р Марија Вавлукис, проф. д-р Самуел Садикарио, проф. д-р Игор Николов и проф. д-р Љубинка Дамјановска Крстиќ, а по повод изборот на еден наставник во сите наставно-научни звања на Универзитетската клиника за кардиологија во Скопје. На споменатиот конкурс се јавуваат тројца кандидати, јас, виш научен соработник Ирена Митевска, Виш Науч сор Др Антонио Георгиев и Науч Сор Др Валентина Андова. Јас, Ирена Митевска, имам поднесено образец 2 со вкупно 1319 бода со уредно доставена документација и докази, базирани на многу пишувани трудови во списанија со фактор на влијание во земјата и во странство, студии, регистри, книга публикувана со САД, бројни национални и меѓународни активности како предавач во земјата и странство и голема стручно-апликативна дејност за време на мојот 23-годишен стаж на Универзитетската клиника за кардиологија. Дополнително сум и единствен Европски кардиолог помеѓу кандидатите. Од страна на рецензионата комисија сум ускратена за 369 бода, но и покрај тоа сум кандидат со најмногу поени во четирите ставки на образец 2 кои се во процена на квалитетот на секој кандидат. И покрај големите разлики меѓу кандидатите, Рецензентската комисија го избира кандидатот со најмал број на бодови. Постои огромна разлика во бројот на трудови со фактор на влијание, бројот на вкупната цитираност на трудовите и практично на секој пропишан критериум според Правилникот за посебните услови и постапката за избор во наставно-научни, научни, наставно-стручни и соработнички и демонстратори на УКИМ. Дополнително целата постапка за избор на овој конкурс помина низ невообичаен тек, со тројна промена на рецензентски комисији. Комисиите повеќекратно се менуваа што буди сомнеж за фаворизирање на одреден кандидат, што укажува на девалвација на правилата и вредностите при изборот во овој конкурс. Како прилично оштетен кандидат на овој конкурс, ги поставувам следните конкретни прашања и барам да ми се одговорот во тек на седницата на Научно-наставниот совет на Медицинскиот факултет:

1. Во која дејност конкретно Комисијата заклучи дека кандидатот Антонио Георгиев е подобро рангиран. Дали во делот на наставно-образовната, научноистражувачката или стручно-апликативната дејност?
2. Дали „дискреционото право“ е алатката со која Комисијата решила да игнорира 34 трудови со фактор на влијание и 9664 цитирања, Hi index 7 во меѓународниот индекс на цитирања и да предложи кандидат со значајно помала стручно научна активност, наставно образовна и стручно применувачка дејност?
3. Доколку бодувањето го игнорирате, а стручно научната активност е критериумот според Правилникот за посебните услови и постапката за избор во наставно-научни, научни, наставно-стручни и соработнички и демонстратори на УКИМ, кој критериум конкретно е применет при изборот во овој конкурс? Ако бодувањата на сите активности наведени во Образец 2 ги сметате

за ирелевантни, особено при голема разлика во бодовите доаѓање до парадоксален заклучок зошто воопшто од кандидатите се бара ова пополнување?

Одлуката да се предложи кандидат со многу помалку бодови по секој критериум од образец 2, сугерира на злоупотреба на дискреционите овластувања на рецензионата комисија и негативна селекција, која во склоп на целиот тек на овој конкурс поттикнува клиентелизам и дискриминација. Со игнорирање на освоените бодови комисијата ги става под знак прашање основните начела на еден универзитет и меѓународно прифатените критериуми за неговото рангирање, професионалноста и правичноста на членовите од комисијата.

Дополнително, сето предходно наведено укажува за видна девалвација на критериумите кои треба да бидат основа за избор на наставно научни звања. Со ова се испорачува лоша порака за потенцијалните кандидати кои следат.

Скопје, 16.12.2024

Подносител на Приговорот:

в. н. сор. д-р Ирена Митевска

До
Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје

Предмет: ОДГОВОР НА ПРИГОВОР НА РЕФЕРАТ ЗА ИЗБОР НА ЕДЕН НАСТАВНИК ВО СИТЕ НАСТАВНО-НАУЧНИ ЗВАЊА во наставно-научните области: интерна медицина, геријатрија, здравствена нега и кардиологија, доставен од в. н. сор д-р Ирена Митевска

Почитувани,

Врз основа на конкурсот на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Медицински факултет – Скопје, објавен во весниците „Нова Македонија“ и „Коха“ од 5.2.2024 година, за избор на еден наставник во сите наставно-научни звања во наставно-научните области: интерна медицина, геријатрија, здравствена нега и кардиологија, и врз основа на одлуките на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет: бр. 02-3403/23, донесена на 10.7.2024 година, бр. 02-5555/20, донесена на 28.10.2024 година, и бр. 02-6404/3 од 10.12.2024 година, формирана е Рецензентска комисија во променет состав: проф. д-р Силвана Јованова, проф. д-р Марија Вавлукис, проф. д-р Самуел Садикарио, проф. д-р Игор Николов и проф. д-р Љубинка Дамјановска Крстиќ, сите од Катедрата за интерна медицина на Медицинскиот факултет, во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје.

На објавениот конкурс за избор на наставник во сите наставно-научни звања во научните области: интерна медицина, геријатрија, здравствена нега и кардиологија, во предвидениот рок се пријавија четворица кандидати: в. н. сор. д-р Ирена Митевска, в. н. сор. д-р Антонио Георгиев, н. сор. д-р Валентина Андова и насл. доц. д-р Саша Каева Анастасова. По добивањето на документацијата, насл. доц. д-р Саша Каева Анастасова со писмен допис ги повлече своите документи од конкурсот.

Рецензентската комисија во променет состав изготви извештај со оценка на исполнетоста на општите услови согласно со Законот за високото образование и посебните услови согласно со Правилникот за посебните услови и постапката за избор во наставно-научни, научни, наставно-стручни и соработнички звања и демонстратори на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, преку вреднување на активностите на кандидатите во наставно-образовната дејност, научноистражувачката и стручно-применувачката дејност.

Во заклучокот, Комисијата констатира дека в. н. сор. д-р Ирена Митевска, в. н. сор. д-р Антонио Георгиев и н. сор. д-р Валентина Андова поседуваат научни и стручни квалитети и според Законот за високото образование и Правилникот за посебните услови и постапката за избор во наставно-научни, научни, наставно-стручни и соработнички звања и демонстратори на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, ги исполнуваат условите да бидат избрани во наставно-научно звање во наставно-научните области: интерна медицина, геријатрија, здравствена нега и кардиологија.

Комисијата останува на предлогот даден во заклучокот на рефератот, во кој му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, в. н. сор. д-р Антонио Георгиев да биде избран во наставно-научното звање вонреден професор во наставно-научните области интерна медицина, геријатрија, здравствена нега и кардиологија. Рефератот за избор на еден наставник во сите наставно-научни звања во научните области интерна медицина, геријатрија, здравствена нега и кардиологија на Медицинскиот факултет во Скопје е објавен во Билтенот на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, бр. 1320 од 15.12.2024 год.

На 18.12.2024 год., до архивата на Медицинскиот факултет (арх. бр. 02-6721/2), поднесен е Приговор по Рефератот за избор на еден наставник во сите наставно-научни звања во научните области: интерна медицина, геријатрија, здравствена нега и кардиологија од кандидатката в. н. сор. д-р Ирена Митевска.

По добивањето на Приговорот, Рецензентската комисија го разгледа и заклучи дека наводите во Приговорот се неосновани, од следните причини:

Наводите од точка три од Приговорот и од воведниот дел, кои се однесуваат на Образец 2 и на исказот на кандидатката дека имала 1319 бодови, а Рецензентската комисија ѝ ускратила 369 бодови за кои имала уредна документација, не кореспондираат со објективната состојба. Имено, бодирањето не го прават кандидатите, тоа е обврска на Рецензентската комисија, а се прави по детален увид во доказите со кои кандидатот ги поткрепува активностите наведени во Образец 2. Постои електронска комуникација меѓу членови на комисијата и кандидатот, каде што се укажува на серија недоследности во смисла на: рангирање на едно исто збиднување по различни основи, рангирање во категорија во која не припаѓа, внесување на факторот на влијание од актуелнава, а не од годината кога било објавено, пишување на авторски трудови тогаш кога треба да биде напишани како колабораторски, пишување на трудови во листа на трудови со меѓународен уредувачки одбор, во години кога тие немале меѓународен уредувачки одбор, и серија други недоследности, што конечно резултира со кумулативни бодови кои се разликуваат од оние кои кандидатката смета дека ги има.

Во продолжение, активностите и достигнувањата на кои се повикува кандидатката в. н. сор. д-р Ирена Митевска во значаен обем се резултат на т.н. „прозорец на можности“. Имено, колешката е колаборатор (член на ESC Scientific Document Group) на три упатства на Европското кардиолошко здружение, издадени во 2019, 2023 и 2024 година. При тоа, номинацијата се прави од претседателите на националните кардиолошки здруженија. Во периодот за кој станува збор, д-р Митевска врши функции на благајник и секретар на Здружението, односно е во неговото раководство. Во истиот временски период, колешката се јавува како поканет предавач на скоро секој конгрес/симпозиум организиран од кардиолошките здруженија во регионот, врз основа на информации споделени во тесен круг на раководството на Здружението. Ова буди сериозен сомнеж дека реализираните активности се резултат на достапноста, а не на позитивна селекција направена врз основа на мерит и експертиза.

Во однос на наводите од точка два, Рецензентската комисија има право на автономно одлучување, или како што кандидатката го нарекува „дискреционо право“, да избере кандидат кој не мора задолжително да има највисок број на бодови, **како што, впрочем, и самата кандидатка при еден од нејзините претходни избори беше избрана во звање пред кандидат кој имаше повеќе бодови од нејзе.**

При тоа, Рецензентската комисија нагласува дека предложениот кандидат го одбрал својот докторски труд во 2009 година, додека д-р Митевска во 2017 година, и веќе во 2019 година се стекнува со звањето научен соработник. Д-р Георгиев за својот избор за насловно знаење чекал 3 години, додека во 2020 година е избран во звањето виш научен соработник.

Се поставува клучното прашање: Дали во стремежот за напредување во академската кариера не паѓаме во замката на билдање и хипертрофија на т.н. бодовно салдо, наспроти стремеж кон здравствена, наставна и научна извонредност, при што емпатијата и етичноста треба да ни бидат во фокусот на приоритетите? Рецензентската комисија верува дека негувањето и поддржувањето на „l'art pour l'art“-изам во науката претставува погрешен пат за градење на академска кариера.

И конечно, кога се има желба и намера да се биде дел од одредена академска заедница, или како актуелен член со интенција за напредување, треба да се почитува таа иста заедница, односно високообразовна институција, а не да се дискредитира, па дури и да се негира нејзината академска етаблираност. Со вака искажаниот однос кон Медицинскиот факултет и УКИМ, апликацијата за наставник во сите наставно-научни звања станува апсурдна.

Рецензентска комисија

Проф. д-р Силвана Јованова, с.р.

Проф. д-р Марија Вавлукис, с.р.

Проф. д-р Самуел Садикарио, с.р.

Проф. д-р Игор Николов, с.р.

Проф. д-р Љубинка Дамјановска Крстиќ, с.р.

До

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје

Предмет: П Р И Г О В О Р на одлуката на Рецензентската комисија за предлогот за избор на 1 наставник во сите наставно-научни звања по предметите од наставно-научните области интерна медицина, геријатрија, здравствена нега и кардиологија објавен на конкурс на 05.02.2024 год.(скоро цела година трае), а одлуката објавена во Билтенот бр. 1320 од 15.12.2024 година.

ОД : Науч.сop. д-р Валентина Андова, вработена на Универзитетската клиника за кардиологија-Скопје, Медицински факултет-Скопје.

Образложение

Приговорот го поднесувам поради сторени неправилности и нерегуларности во постапката за предлог на кандидат за избор на наставник на горенаведениот конкурс.

Нерегуларности и неправилности се сторени во текот на постапката за избор на наставник .

Имено, ова е по ред трета променета комисија која се преправа (одзема, додава, преименува членови) единствено со цел да се избере одреден кандидат префериран од Деканска Управа откако беа неуспешни првите два обиди на истиот конкурс. Рефератот, **потпишан од мнозинството членови** на првата, легално избраната, и единствено законски валидна рецензентската комисија беше заверен во архивата на Деканатот на Медицински факултет – Скопје на ден 25.09.2024г со што се створи обврска (согласно Правилникот за избор во звања) да биде предаден на лекторирање во Ректоратот. Еден член од рецензентската комисија 8 дена по дадениот потпис на рефератот си даде оставка од комисијата и 45 дена по дадениот потпис поднесе барање за изземање на ставениот потпис на Рефератот. Ова барање едноставно нема никаква правна основа и незаконско е неговото прифаќање. Во правниот систем не постои институт изземање на веќе ставен потпис на јавен документ, каков што е Рефератот. Само едно може да се потенцира, дека во правниот промет во едно општество повлекување на потпис на валидиран документ не е возможно (на пример даден потпис за присуство на настава или дадена оценка на испит да го повлечете после 40 тина дена?)

Во меѓувреме се избра нов член на рецензентска комисија кој согласно предходно кажаното новоизбраниот член нема законско право да поднесува рецензија (или да се потпише на друга рецензија) бидејќи членот кој е земенет со него (предходниот), веќе поднел со своерачен потпис рецензија, односно потпишал Реферат. Потписот на претходниот член е правно валиден и важечки. Доколку сакал новоизбраниот член да има право на потпис тогаш, таканаречената новоизбрана рецензентска комисија требало да се смета како нова рецензентска комисија и да има рок од три месеци од денот на избор за да го поднесе Рефератот, односно од 28.10.24 до 28.01.2025г. Оваа обврска не е испочитувана и на 20.11.2024 тројца членови (од вкупно 5) од втората рецензентска комисија поднеле Реферат каде го предлагаат кандидатот кој и сега е предложен. Според толкувањето на факултетот, рокот на првобитната рецензентската комисија изминал на 21.11.2024,

но ако е така, тогаш и нејзиниот Реферат архивиран на 25.09.2024 и потпишан од мнозинството членови на легално избраната комисија е единствен валиден. Но, со понатамошни прекршувања на постапката, незаконски се елиминирани два члена од првичната комисија чие мнозинство членови поднеле уреден Реферат на 25.09.2024, но не со предлог за избор на преферираниот кандидат на Деканската управа. Заради тоа, на 10.12.2024 избрани (ставени) се двајца нови членови, а останатите тројца подобни членови не се променети. Така, според предходно изнесеното направена е трета комисија, нелегитимно и спротивно на одредбите од Правилникот за избор во звања, затоа што комисијата според Правилникот на УКИМ може да одлучува и со 3 члена, но во овој случај тоа не и е дозволено. Ако постои некој општ акт на УКИМ или факултетот, кој предвидува друг број различен од бројот дефиниран во Правилникот како минимум тогаш тој акт не е јавно објавен и не може да стапи на сила. Но оваков неверојатен тек на постапката е само со цел нелегитимно да се протне форсираниот кандидат.

Од горе изнесеното, многу е јасно дека е извршено флагрантно прекршување на постапката и истата е целосно делегитимизирана.

Големи неправилности доаѓаат и од самата работа на најновата (нелегитимна) рецензентска комисија која го подготвила третиот Реферат, оној кој е лектуриран и отпечаен во Билтенот на УКИМ. Имено самиот реферат е нецелосен бидејќи недостасува делот „Оценка за самовалуација“. Рефератот како образец е дел од Нормативните акти на УКИМ и истиот може да се најде на сајтот на УКИМ под реден број 13 како образец. Во истиот како посебна категорија стои и Оценка за самовалуација (анонимно мислење од студентите за кандидатите) како интегрален дел од рефератот. Овој образец (Реферат) содржи посебните Услови за избор во сите звања, и секако доколку сите делови на образецот не се пополнети (евалуирани) тогаш тој не може да се смета за целосен, односно е нелегитимен. Обрасците 1 (општи услови) и 2 (кон извештајот) се составни делови на рефератот.

Ова неисполнување на обврските на нелегитимната рецензентска комисија станува јасно од фактот што Комисијата беше изгласана на Наставно научниот совет на Медицинскиот факултет на ден 10.12.2024г во попладневните часови, а документите на кандидатите со кои конкуриравме за избор на наставник во сите звања беа превземени од страна на Деканатот од претседателот на првата комисија на ден 11.12.2024г., за да во рок не подолг од ден или два бидат прегледани, оценети и контролирани и тоа од страна на сите пет членови на Комисијата. Ова е за голема пофалба со оглед на обемот на работата, и покажува со колкава посветеност членовите ја работеле својата работа, што лесно се утврдува со пропустите кои ги направиле. За да биде јасно што зборувам во овој кус рок прегледани се стотици и стотици наслови објавени во различни журнари, списанија итн, за кои требало да се утврдат точни факти за да може да се оценат. Потоа, Рефератот е пратен до Стручната Служба на УКИМ, која во лет го упатила на лектурирање кое исто така е експресно извршено. За жал квалитетот на лектурирањето се гледа и во самиот текст на објавениот Реферат во Билтенот на 15.12.2024г .

Во однос на самиот Реферат има исто така многу што да се укаже, за жал од страна на нелегитимности и нелогичности . Како што е напишано на конкурсот, истиот се однесува за

наставник од областа на интерна медицина, геријатрија, здравствена нега и кардиологија, а рецензентската комисија предлага кандидат кој има најмногу трудови од областа на ортопедија и хирургија и тоа како коавтор. Ова е разбирливо затоа што комисијата од брзината со која работела на рефератот немала доволно време да ги прочита сите наслови на трудовите на кандидатите, а камо ли да навлезе во суштината на трудовите. Од образовна, научна и професионална гледна точка, секој член на рецензентската комисија потребно е со свои очи да се увери во вистинитоста на документите од кандидатите, сам да донесе заклучок за нив и потоа да достави своја рецензија или да потпише некоја подготвена од друг член на комисијата.

Исто така, предложениот кандидат како што може да се види од приложениот Реферат, нема одржано настава на УКИМ осум ипол години, и има најмалку бодови во настава, а конкурсот е за наставно звање. Во Законот за Високо образование член 164 став 1 законодавецот утврдил кои критериуми (и тоа 4) се единствено валидни за избор во звање. Овие критериуми мораат и можат егзактно да се утврдат поготово ако се работи за високи научни и наставни звања. Со членот 165 законодавецот појаснил дека општите услови за избор во звања се дефинирани во самиот закон, а посебните услови ги дефинира универзитетот односно самостојната висока школа. УКИМ ги дефинирал посебните услови со Правилникот за избор во звања, најмногу во член 36, а оценката на исполнувањето на критериумите ја пренел на рецензентските комисиии. Фрапантно е што во Правилникот покрај горе-долу дефинираните критериуми што треба да ги содржи Рефератот, во членот 36 алинеа 5 е вметнат еден многу еластичен критериум, цитирам " други услови". Како пример за користење во Рефератот на овој клучен критериум за избор само би го цитирала почетокот од последниот дел на образецот "Реферат" – Заклучок и предлог: "Комисијата врз основа на доставената документација и **личното познавање на кандидатот**, позитивно ја оценува и вреднува" итн. Можам само да кажам дека со овој Реферат во целост е прекршен членот 164 од Законот за Високо Образование кој инсистира на егзактни критериуми и во мојот случај за жал најјак критериум по кој друг кандидат е предложен за избор во звање е блиското лично познавање со петчлената рецензентска комисија.

Да сумирам, Рецензентската Комисија има обврска стриктно да се придржува до Законот за високо образование кој укажува на следење на дефинирани критериуми. Доколку се постапува така, научната дисциплина за која се бира кандидатот како и областа за која се бира - настава, Рецензентската комисија има обврска, без разлика на личните преференци на нејзините членови, да предложи кандидат кој има најиздржано минато за таа област и звање за кое се врши избор, во овој случај наставно звање. Тоа значи дека кандидатот кој е предложен од комисијата најмалку ги исполнува условите од тројцата кандидати.

Од

Научен соработник д-р Валентина Андова

Универзитетска клиника за кардиологија-Скопје

Медицински факултет-Скопје

Скопје 22.12.2024 г.

До

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет,
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје

Предмет: ОДГОВОР НА ПРИГОВОР поднесен од н. сор. д-р Валентина Андова во врска со Рефератот за избор на еден наставник во сите наставно-научни звања во наставно-научните области: интерна медицина, геријатрија, здравствена нега и кардиологија, објавен во Билтенот на УКИМ број 1320 од 15.12.2024 година

Почитувани,

Во врска со Приговорот на Рефератот на Рецензентската комисија доставен од н. сор. д-р Валентина Андова, членовите на Рецензентската комисија во променет состав: проф. д-р Силвана Јованова, проф. д-р Марија Вавлукис, проф. д-р Самуел Садикарио, проф. д-р Игор Николов и проф. д-р Љубинка Дамјановска Крстиќ, го разгледаа Приговорот и го даваат следниов

ОДГОВОР

Наводот во Приговорот кој се однесува на изборот на Рецензентската комисија во променет состав која го поднесе Рефератот објавен во Билтен бр. 1320 од 15.12.2024 год. во целост е неоснован, а Рецензентската комисија е легитимно избрана согласно со Законот за високото образование и Правилникот за посебните услови и постапката за избор во наставно-научни, научни, наставно-стручни и соработнички звања и демонстратори на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје.

Во продолжение, доставуваме кратко образложение за текот на постапката и изборот на Рецензентската комисија. На 10.7.2024 година, на VIII редовна седница на Наставно-научниот совет, донесена е Одлука за формирање на Рецензентска комисија за избор на еден наставник во сите наставно-научни звања по предметите од наставно-научните области: интерна медицина, геријатрија, здравствена нега и кардиологија бр. 02-3403/23, во следниов состав: проф. д-р Љубица Георгиевска Исмаил, проф. д-р Марија Вавлукис, проф. д-р Лидија Попоска, проф. д-р Деска Димитриевска и проф. д-р Љубинка Дамјановска Крстиќ.

На 12.7.2024 година, Одлуката за формирање на Рецензентската комисија со придружната документација од конкурсот им беше доставена на рецензентите. Рецензентската комисија имаше рок за да поднесе реферат до 21.11.2024 година, бидејќи согласно со член 29 од Правилникот за посебните услови и постапката за избор во наставно-научни, научни, наставно-стручни и соработнички звања и демонстратори на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, рокот не тече во период од 15 јули до 25 август во календарската година.

На 25.9.2024 година, проф. д-р Деска Димитриевска достави барање бр. 02-4799/1, за иземање од член на Рецензентската комисија, а подоцна достави и писмена изјава бр. 02-4799/4, со која го повлече својот потпис ставен на Рефератот заведен под бр. 02-4810/1 од 25.9.2024 година.

На 25.9.2024 година, до раководителот на Катедрата за интерна медицина беше доставено барање бр. 02-4799/2, за предлагање на нов член во Рецензентската комисија, на местото на проф. д-р Деска Димитриевска.

Истиот ден, но неколку часа подоцна откако беше доставено барање за изземање и тоа беше проследено до Катедрата и постапката по него беше започната, беше доставен и реферат заведен под бр. 02-4810/1 од 25.9.2024 година, потпишан од тројца членови на Рецензентската комисија, меѓутоа еден од членовите потписници **пред доставување на рефератот во архивата на Факултетот достави барање за изземање од член во Рецензентската комисија** и за тоа веднаш преку е-пошта го известил првиот член на Рецензентската комисија, проф. д-р Љубица Георгиевска Исмаил. Овој реферат не беше доставен за објава во Билтенот на УКИМ бидејќи, согласно со член 35 од Правилникот за посебните услови и постапката за избор во наставно-научни, научни, наставно-стручни и соработнички звања и демонстратори на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, за да се објави во Билтен, рефератот мора да биде потпишан од сите членови на рецензентската комисија, односно од мнозинството членови на рецензентската комисија. Во согласност со истиот член, доколку член на рецензентска комисија има издвоено мислење, тоа се потпишува од членот на комисијата, се приложува кон рефератот, и заедно со рефератот се објавува во Билтенот на Универзитетот, а доколку рефератот, односно издвоеното мислење не се потпишани на овој начин, **рефератот не се објавува во Билтенот на Универзитетот.**

Катедрата за интерна медицина, на состанокот одржан на ден 17.10.2024 година, на местото од проф. д-р Деска Димитриевска го избира проф. д-р Игор Николов за нов предлог-член во Рецензентската комисија. Кадровскиот одбор, на седницата одржана на 22.10.2024 година, го прифати предлогот на Катедрата и на Наставно-научниот совет му предложи да донесе одлука за формирање на Рецензентска комисија во променет состав, каде што на местото на проф. д-р Деска Димитриевска се предлага проф. д-р Игор Николов.

На ден 28.10.2024 година, Наставно-научниот совет, на својата XI редовна седница, донесе Одлука за формирање на Рецензентска комисија во променет состав, бр. 02-5555/20, во следниов променет состав: проф. д-р Љубица Георгиевска Исмаил, проф. д-р Марија Вавлукис, проф. д-р Лидија Попоска, проф. д-р Игор Николов и проф. д-р Љубинка Дамјановска Крстик.

На 1.11.2024 година, Одлуката за формирање на Рецензентската комисија во променет состав им беше доставена на рецензентите, а откако проф. д-р Љубица Георгиевска Исмаил одби да ја прими на ден 4.11.2024 година, таа ѝ беше доставена по електронски пат на нејзината е-адреса.

Рецензентската комисија во променет состав, на ден 20.11.2024 година, поднесе Реферат за избор на еден наставник во сите наставно-научни звања по предметите од наставно-научните области: интерна медицина, геријатрија, здравствена нега и кардиологија, потпишан од тројца членови на Комисијата, а проф. д-р Љубица Георгиевска Исмаил и проф. д-р Лидија Попоска, и покрај неколкуте известувања и потсетувања од правната служба на Факултетот, до крајниот рок, 21.11.2024 година, не доставија ниту издвоени мислења.

По истекот на рокот за пишување на реферат, односно 21.11.2024 година, на 25.11.2024 година до раководителот на Катедрата за интерна медицина беше доставено барање бр. 02-6135/2, за предлагање на два нови члена во Рецензентската комисија, на местото на проф. д-р Љубица Георгиевска Исмаил и проф. д-р Лидија Попоска.

Катедрата за интерна медицина, на состанокот одржан на ден 3.12.2024 година, на местото од проф. д-р Љубица Георгиевска Исмаил и проф. д-р Лидија Попоска ги избраа

проф. д-р Силвана Јованова и проф. д-р Самуел Садикарио за нови предлог-членови во Рецензентската комисија. Кадровскиот одбор, на седницата одржана на 4.12.2024 година, го прифати предлогот на Катедрата.

На ден 10.12.2024 година, Наставно-научниот совет, на својата XII редовна седница, донесе Одлука за формирање на Рецензентска комисија во променет состав, бр. 02-6404/3, во следниов променет состав: проф. д-р Силвана Јованова, проф. д-р Марија Вавлукис, проф. д-р Самуел Садикарио, проф. д-р Игор Николов и проф. д-р Љубинка Дамјановска Крстиќ.

Рецензентската комисија во променет состав, на 12.12.2024 година, по разгледувањето на документацијата на кандидатите, поднесе Реферат со предлог до Наставно-научниот совет, в. н. сор. д-р Антонио Георгиев да биде избран во наставно-научното звање вонреден професор во наставно-научните области: интерна медицина, геријатрија, здравствена нега и кардиологија. Рефератот е објавен во Билтенот на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, бр. 1320 од 15.12.2024 год.

Државниот просветен инспекторат, во текот на постапката, односно на ден 8.10.2024 година, изврши вонреден инспекциски надзор врз основа на пријава од н. сор. д-р Валентина Андова.

Напоменуваме дека Медицинскиот факултет и Рецензентската комисија од Државниот просветен инспекторат нема добиено решение за констатирани неправилности со рок за нивно отстранување.

Во однос на сите други наводи од Приговорот, Рецензентската комисија во целост ги отфрла како неосновани, и тоа:

Првата, согласно со тврдењето на н. сор. д-р Андова, легално избрана и единствено законски валидна Рецензентска комисија, раководена од претседателот на Комисијата, работеше целосно нетранспарентно во однос на другите членови на Комисијата.

Имено, за секој од трите кандидати, иницијално Образец 2 беше споделуван само со еден од четирите членови на Комисијата. За прв пат, Образец 2 за сите тројца кандидати беше споделен во циркуларна електронска пошта до сите членови на Комисијата на 25 август, со јасна напомена, цитирам: „дека за конечниот договор за изборот на најсоодветниот кандидат ќе се договориме на крајот од септември кога сите ќе бидеме во Скопје на работа и кога, искрено се надевам, ние на кардиологија ќе најдеме заеднички академски јазик кој ќе одговара на статусот што го имаме“. На 25 септември, неколку часа по иземањето на проф. д-р Деска Димитриевска од Комисијата од лични причини, претседателот на Комисијата доставува Реферат со три потписи, иако претходно бил известен од членот на Комисијата дека се откажал од членувањето во неа. **Но, како е можно претседателот на Комисијата да достави Реферат со три потписи на 25 септември, во временски интервал кога двајца од членовите на Рецензентската комисија се надвор од државата, кога во меѓувреме не е одржан ниту еден состанок со физичко присуство на Рецензентската комисија во полн состав, и кога преку електронска пошта од претседателот на Комисијата се добиени насоки дека конечниот договор ќе се прави на крајот од месец септември.**

Понатаму, во однос на наводите од Приговорот, односно забелешките на актите на Факултетот, Универзитетот или Законот за високото образование, би сакале да напоменеме дека се поднесуваат во поинаква форма од оваа што ја избрала подносителката на Приговорот.

Како одговор на наводот дека објавениот реферат е нецелосен бидејќи недостасува делот „Оценка за самоевалуација“, за информација на кандидатката позитивна оценка од самоевалуација беше услов за избор во наставно-научни звања согласно со стариот Закон за високото образование од 2008 година и од таа причина задолжително се пишуваше во сите реферати. Во новиот Закон за високото образование од 2018 година, оценката од самоевалуација не е повеќе услов за избор во звање и од таа причина не е задолжително нејзиното наведување во рефератите за избор.

Рецензентската комисија смета дека е срамно коментирањето во Приговорот кое се однесува на квалитетот на лекторирањето на Рефератот, бидејќи материјалот кој се објавува во Билтенот на УКИМ се лекторира од страна на два стручни лектора вработени во Стручната и административна служба на Универзитетот.

Во однос на наводот за областа во која се објавени дел од трудовите на предложениот кандидат, Рецензентската комисија смета дека интердисциплинарноста и заемната соработка меѓу научните области во широката академска заедница претставува позитивна, а не негативна референца, што, впрочем, било препознаено и од првиот претседател на Рецензентската комисија, проф. д-р Љубица Георгиевска Исмаил, која позитивно ги вреднувала и го предложила за избор кандидатот в. н. сор. д-р Антонио Георгиев наспроти другите двајца кандидати при неговиот претходен избор.

Наводот дека предложениот кандидат нема одржано настава на УКИМ е неточен, што може да се види од неговиот Образец 2 во Рефератот.

Во однос на коментарот на кандидатката за влијанието на бројот на бодови од настава, кој треба да е одлучувачки критериум при избор, потсетуваме дека актуелниот конкурс е за изборот на наставник во сите наставно-научни звања и има јасно дефиниран минимален квантум на бодови за секој интегративен дел на дејности (наставно-образовна дејност, научноистражувачка дејност, стручно-применувачка дејност и дејност од поширок интерес). Жалиме што д-р Андова перципира дека бројот на бодови кумулирани од наставната активност треба да биде одлучувачки, бидејќи на овој конкурс се бира наставник во сите наставно-научни звања, што е највисока категорија на звања, и ги интегрира сите погоре наведени дејности.

Одговорот на забелешката за „личното познавање на кандидатот, наведен во Заклучокот од рефератот“ има една многу поширока конотација. Имено, сите членови на Рецензентската комисија лично ги познаваат сите кандидати за избор, бидејќи се долгогодишни соработници во здравствената установа каде што сите работат и соработуваат најмалку две децении, а некои и подолго. Штета е на еден ваков коментар, кој се однесува на блиска професионална соработка (со намера таа да продолжи и по завршување на овој конкурс), да му се придава лукративна конотација.

Согласно со претходно изнесеното, Рецензентската комисија во променет состав ГО ПОТВРДУВА ЗАКЛУЧОКОТ во Рефератот, односно на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје му предлага **в. н. сор. д-р Антонио Георгиев да биде избран во наставно-научното звање вонреден професор во наставно-научните области: интерна медицина, геријатрија, здравствена нега и кардиологија.**

И конечно, кога се има желба и намера да се биде дел од одредена академска заедница, или како актуелен член со интенција за напредување, треба да се почитува таа иста заедница, односно високообразовна институција, а не да се дискредитира, па дури и да се негира нејзината академска етаблираност. Со вака искажаниот однос кон Медицинскиот факултет и УКИМ, апликацијата за наставник во сите наставно-научни звања станува апсурдна.

Рецензентска комисија

1. Проф. д-р Силвана Јованова, с.р.
2. Проф. д-р Марија Вавлукис, с.р.
3. Проф. д-р Самуел Садикарио, с.р.
4. Проф. д-р Игор Николов, с.р.
5. Проф. д-р Љубинка Дамјановска Крстик, с.р.