

Република Северна Македонија
Универзитет „Св.Кирил и Методиј“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
Бр.02-2450 /1
Дата 08.04.2026 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**, **XXX** редовна седница на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет при УКИМ во Скопје, на ден **15.04.2026** година (**среда**) со почеток во **12:00 часот** во Амфитеатарот во деканатот на Факултетот со следниов

ДНЕВЕН РЕД

1. Усвојување на записникот од XXIX редовна седница на Наставно-научниот совет одржана на ден 12.03.2026.
2. Соопштенија на деканот.
3. Донесување на Одлука за избор на членови и нивни заменици на комисијата на Медицинскиот факултет во Скопје за избор на ректор на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје. **Изборот се врши со тајно гласање.**
4. Донесување на Одлуки за формирање на рецензентски комисии по распишаниот конкурс од факултетот за избор на лица во соработнички звања, по предлог на Катедрите.
5. Донесување на Одлука за одобрување на неплатено отсуство на проф.д-р Гордана Ристовска, врз основа на дадена согласност од ЈЗУ Институт за јавно здравје и Катедрата за хигиена.
6. Донесување на Одлуки за избор на нови членови во постојните одбори, наставно-научни колегиуми и комисии на предлог на Деканатската управа.
7. Извештаи по рецензии.
 - а) *Извештаи од комисии 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 комисии 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 Емирјета Бајрами на тема: „Фекален калпротектин кај доенчиња на возраст од 0 – 6 месеци и корелација со различни начини на исхрана и појава на инфантилна колика“.
2. д-р Арбана Балочу Зејнулаху на тема: „Квантификација на круговите на ексцизија на Т – клетките и круговите на ексцизија на рекомбинацијата со капа – делетирање како индикатори за имунолошка депресија кај деца со новодијагностицирана акутна лимфобластна леукемија во Косово“.
3. д-р Елиф Врајнко на тема: „Ехокардиографска процена на постоење и прогностичко значење на деснокоморна дисфункција кај пациенти по прележување на акутна белодробна емболија“.
4. д-р Грегор Крстевски на тема: „Вредноста на PIVKA – II во дијагнозата на хепатоцелуларниот карцином“.
5. д-р Мица Кимовска Христова на тема: „Преваленција, тренд и фактори на ризик за астма кај школски деца во Скопје“.
6. д-р Ринор Бејќи на тема: „Евалуација на напрег на десната срцева комора кај пациенти по комплетна поправка на Тетралогичка на фалот користејќи Speckle Tracking Imaging“.
7. д-р Лабинот Бектеши на тема: „Намалено ниво на тестостерон како ризик фактор за фрактури во предел на колкот кај мажи над 65 годишна возраст“.
8. д-р Моника Гушевска Митковска на тема: „Значење на биолошките маркери во евалуација на акутни егзацербации кај пациенти со опстурктивни болести на дишните патишта“.
9. д-р Ангелина Крстева на тема: „Профилактичка примена на една наспроти две дози транексемична киселина кај хируршки третирани пациенти со пертрохантерни и субтрохантерни фрактури на фемур“.
10. д-р Ристо Пејков на тема: „Компаративна студија меѓу пневматски литотрипор и тулиум ласер со оптичко влакно во третманот на уrolитијазата“.

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

1. Д-р Билјана Петреска на тема: „Метаболен синдром кај лица со ХИВ-инфекција во Република Северна Македонија – преваленца и асоцирани ризик-фактори“, Билтен на УКИМ бр. 1348 од 1.03.2026 година, стр. 201-209.
2. Д-р Марија Јоксимовиќ на тема: „Имунохистохемиско тестирање на ендометријалниот ендометроиден аденокарцином од низок градус за MMR, p53, PD-L1 и CD44 и поврзаност со клиничко-патолошките карактеристики и исходот на болеста во ера на молекуларна класификација на ендометријалниот карцином“ Билтен на УКИМ бр. 1348 од 1.03.2026 година, стр. 210-223.
3. Д-р Ева Созовска Белчовска на тема: „Апликативна вредност на различни режими на медикаментозен прекин на бременоста во прв триместар и дијагностички параметри за одредување на вековата ефикасност“, Билтен на УКИМ бр. 1348 од 1.03.2026 година, стр. 224-235.
4. Д-р Брунилда Хациу на тема: „Влијание на постоперативната радијациона терапија врз функцијата на тироидната жлезда кај пациенти со рак на дојка“, Билтен на УКИМ бр. 1349 од 15.03.2026 година, стр. 199-207.
5. Д-р Моника Петровски на тема: „Мозочни удари и нивна манифестација во постковид-период“, Билтен на УКИМ бр. 1349 од 15.03.2026 година, стр. 208-216.
6. Д-р Филип Наумовски на тема: „Евалуација на деснокоморната срцева функција кај политрауматизирани пациенти со белодробни контузии, со и без потреба од механичка вентилација“, Билтен на УКИМ бр. 1349 од 15.03.2026 година, стр. 217-228.

в) Извештаи од комисији за оцена на докторски дисертации по јавно здравство од докторанди на Школата за докторски студии при УКИМ за:

1. Д-р Митхат Е. Еминовиќ на тема: „Употреба на СОМ-В модел за проценка на влијанието на здравствената едукација врз процесот на имунизација во подрачјето на Општина Тутин“, Билтен на УКИМ бр. 1349 од 15.03.2026 година, стр. 229-239.

8. Извештаи од одбори, наставно-научни колегиуми, совети и комисији
- Наставен одбор
 - Совет на студиска програма за трет циклус студии по медицина
 - Одбор за меѓународна соработка
 - Совет на студиска програма за трет циклус на студии по јавно здравство
 - Наставно-научен колегиум за јавно здравство
 - Одбор за издавачка дејност

9. Избор на демонстратор

а) Избор на Николина Коловчевска Божиновска и Борјан Чушков за демонстратори по предметите: Патофизиологија за студентите по општа медицина и тригодишните стручни студии и Нуклеарна медицина за студентите по општа медицина и тригодишните стручни студии.

10. 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, Билтени на УКИМ бр. 1348 од 1.03.2026 година и 1349 од 15.03.2026 година.

I. Избори по билтен бр. 1348

а) Избор на редовен професор по предметите од наставно-научните области: интерна медицина, геријатрија, клиничко-болничка и општа здравствена нега и хематологија врз основа на рецензија, а по пријава на вонр.проф.д-р Сања Трајкова (*предложена за избор*), стр. 107-137.

б) Избор на виш научен соработник по предметите од научните области: интерна медицина, геријатрија, клиничко-болничка и општа здравствена нега и хепатогастроентерологија врз основа на рецензија, а по пријава на н.сор.д-р Елена Цуракова Ристовска (*предложена за избор*), стр. 138-157.

в) Избор на вонреден професор по предметите од наставно-научните области: хирургија, клиничко-болничка и општа здравствена нега и пластична хирургија врз основа на рецензија, а по пријава на доц.д-р Маргарита Пенева (*предложена за избор*), стр. 158-175.

г) Избор на виш научен соработник по предметите од научните области: хирургија, клиничко-болничка и општа здравствена нега и пластична хирургија врз основа на рецензија, а по пријава на н.сор.д-р Маргарита Пенева (*предложена за избор*), стр. 176-191.

д) Избор на асистент по предметот социјална медицина врз основа на рецензија, а по пријава на ас.д-р Моника Стојчевска (*предложена за избор*), стр. 192-196.

ѓ) Избор на асистент по предметот ортопедија врз основа на рецензија, а по пријава на ас.д-р Милена Богојевска Доксевска (*предложена за избор*), стр. 197-200.

II. Избори по билтен бр. 1349

а) Избор на вонреден професор по предметите од наставно-научната област педијатрија врз основа на рецензија, а по пријава на доц.д-р Валентина Цвејоска Чолаковска (*предложена за избор*), стр. 116-132.

б) Избор на вонредни професори по предметите од наставно-научната област дерматовенерологија врз основа на рецензија, а по пријава на доц.д-р Силвија Дума и доц.д-р Христина Брешковска (*предложени за избор*), стр. 133-162.

в) Избор на вонреден професор по предметите од наставно-научната област неврологија врз основа на рецензија, а по пријава на доц.д-р Габриела Новотни (*предложена за избор*), стр. 163-198.

Напомена:

1. Материјалите за седницата се достапни на www.medf.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 **XXIX** редовна седница на ден **12.03.2026** година на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет-Скопје, со почеток во **13** часот, во просториите на амфитеатарот во деканатот.

Од вкупно 150 членови на Наставно-научниот совет, по предложениот дневен ред на седницата се изјасниле 107 членови од кои (98 наставници и 9 студенти) и тоа: Светозар Антовиќ, Марија Вавлукис, Јулија Живадиновиќ Богдановска, Рубенс Јовановиќ, Симон Трпески, Светлана Цековска, Биљана Зафирова, Аце Додевски, Билјана Трпковска, Катерина Тошеска Трајковска, Ирена Костовска, Лена Какашева Маженковска, Бети Дејанова, Иванка Караџозова, Гордана Јанкоска, Елена Трајковска Докиќ, Славица Костадинова Куновска, Магдалена Богдановска Тодоровска, Невена Маневска, Димче Зафиров, Јасмина Тројачанец Павловска, Круме Јаковски, Мери Киријас, Фимка Тозија, Горан Павловски, Наташа Битољану, Златко Јаковски, Венјамин Мајсторов, Елизабета Стојовска Јовановска, Маја Јакимовска Димитровска, Петар Јаневски, Христо Пејков, Јорго Костов, Антонио Георгиев, Оливер Калпак, Гоце Спасовски, Билјана Герасимовска Китановска, Павлина Цекова Видимлиски, Лада Трајческа, Злате Стојаноски, Александра Пивкова Велјановска, Сава Пејковска, Емилија Секулоска, Маја Бојациоска, Жанина Переска, Калина Гривчева Старделова, Бети Тодоровска, Дафина Николова, Мери Трајковска, Снежана Марковиќ, Констандина Кузевска Манева, Светлана Кочева, Соња Бојациева, Силвана Наунова Тимовска, Христина Манџуковска, Ирена Кондова Топузовска, Марија Цветановска, Гордана Китева Тренчевска, Игор Петров, Анита Арсовска, Славица Арсова Хаџи-Анѓелковска, Лилјана Игњатова, Зоја Бабинкостова, Виолета Клисаровска, Силвија Дума, Христина Брешковска, Илир Вела, Огнен Костовски, Ѓорѓи Трајковски, Андреја Гавриловски, Марко Спасов, Васил Папестиев, Лазар Тодоровиќ, Шабан Мемети, Софија Пејкова, Александар Чапароски, Александра Гавриловска Димовска, Оливер Станков, Зоран Божиновски, Даниела Георгиева, Роза Цолева Толевска, Јане Нетковски, Горан Димитров, Сашо Стојчевски, Игор Алулоски, Елена Цикова, Ирена Алексиоска Папестиев, Миле Тантуровски, Андријан Карталов, Билјана Кузмановска, Гордана Ристовска, Ериета Николиќ Димитрова, Валентина Коевска, Марија Гоцевска, Татјана Макаровска Бојациева, Јордан Минов, Катарина Ставриќ и Томислав Станковски. *Студенти:* Јован Костадиновски, Виктор Трајковски, Андреа Поп Ангелова, Кала Дренковска, Анастасија Стевкова, Панче Ангелов, Александар Недев, Ива Дерибабова, и Анамарија Паункоска.

Најавени отсуства на седницата: Маја Јурхар Павлова, Соња Николова, Елизабета Србиновска Костовска, Лидија Петковска, Саша Јовановска Мишевска, Дејан Докиќ, Марија Здравеска, Данило Нонкуловски, Валентина Цвејоска Чолаковска, Марија Димзова, Наталија Долненец Банева, Емилија Цветковска, Димитар Боневски, Игор Стојковски, Реџеп Сељмани, Емилија Гошевска Даштевска, Кристина Скепаровска, Ива Малахова Ѓореска, Марија Јовановски Срцева и Александар Петличковски. *Студенти:* Едис Еминовски, Миа Чичкариќ, Магдалена Лазевска, Дарко Јано, Јован Маркоски, Теодора Блажеска и Марија Совиновска.

Отсутни членови на седницата: Јасмина Плуњевиќ Глигороска, Бети Зафирова Ивановска, Александар Станков, Сениша Стојаноски, Антони Новотни, Ристо Чоланчески, Илир Хасани, Сашо Дохчев, Ана Данева Маркова, Иво Каев, Анета Сима и Катерина Николоска. *Студенти:* Филип Калациски, Дијана Кока Џемаили, Теодора Андоновска и Владимир Аневски.

Материјалите за седницата на членовите на ННС им беа доставени на 09.03.2026 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 XXVIII редовна седница на Наставно-научниот совет одржана на ден 12.02.2026 година.

2. Соопштенија на деканот.

3. Донесување на одлука за започнување на постапка за избор на декан и формирање изборна комисија од три члена (*прилог-предлог одлука*).

4. Донесување на одлука за избор на нов член во Наставниот одбор по предлог на Катедрата за инфективни болести.

5. Донесување на одлука за одобрување на платено отсуство заради стручно усовршување на ас.д-р Грегор Крстевски, врз основа на дадена согласност од ЈЗУ Универзитетска клиника за гастроентерохепатологија и Катедрата за интерна медицина.

6. Извештаи по рецензии.

а) Извештаи од комисији за рецензии на ракописи за:

1. Ракописот со наслов: „Социјална медицина“ од авторите: проф.д-р Фимка Тозија и д-р Александра Стаменова, уредници, и ас.д-р Моника Стојчевска, в.н.сор.д-р Данче Гудева Никовска и д-р Иван Панговски Билтен на УКИМ бр. 1347 од 15.02.2026 година, стр.135-139.

2. Ракопис со наслов: „Конгенитален хипотероидизам и варијации – клинички и генетски карактеристики“ монографија од авторот: проф.д-р Николина Здравеска и соработниците: проф.д-р Мирјана Кочова, н.сов.д-р Виолета Анастасовска, проф.д-р Весна Ливринова и доц.д-р Невена Маневска Билтен на УКИМ бр. 1347 од 15.02.2026 година, стр. 140-144.

б) 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. м-р Ирена Саздова Данова на тема: „Кардио-респираторни интеракции детектирани преку четири различни опсервабилни сигнали: електрокардиограм и пулсен сигнал за срцева активност и механички движења и проток на воздух од бели дробови“.

2. д-р Евгенија Лазова на тема: „Ран клинички исход кај пациенти оперирани од карцином на дебело црево со примена на ERAS протоколот наспроти конвенционалниот“.

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

1. Ас. д-р Мартина Амбарџиева на тема: „Мутации во генот за теломераза и неговата експресија кај уротелните карциноми на мочниот меур“, Билтен на УКИМ бр. 1346 од 1.02.2026 година, стр. 229-239.

2. Д-р Марија Докоска на тема: „Резидуалниот слух и ширината на коскениот канал од кохлеарниот нерв како предиктори за исходот од кохлеарната имплантација кај прелингвално глуви деца“ Билтен на УКИМ бр. 1347 од 15.02.2026 година, стр. 145-159.

г) Извештаи од комисији за оцена на докторски дисертации по јавно здравство од докторанди на Школата за докторски студии при УКИМ за:

1. Ас.м-р д-р Рената Младеновска на тема: „Јавноздравствено значење на заразни болести поврзани со небезбедна храна во Република Северна Македонија“, Билтен на УКИМ бр. 1346 од 1.02.2026 година, стр. 240-251.

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

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

8. Избор на демонстратори.

а) Избор на Христијан Николов за демонстратор по предметите: Биостатистика со медицинска информатика за студентите по општа медицина, Информатика во здравствена нега и Јавно здравство со епидемиологија и статистика за тригодишните стручни за медицински сестри/техничари, Медицинска информатика и Основи на здравствена статистика за тригодишните стручни студии за дипломирани инженери по медицинско-лабораториска дијагностика, Биостатистика со информатика за тригодишните стручни студии за дипломирана акушерка/акушер, Информатика и здравствена статистика за тригодишните стручни студии за дипломирани радиолошки технолози, дипломирани физиотерапевти и за дипломирани логопеди.

б) Избор на Панче Здравковски за демонстратор по предметите: Патологија 1 и 2, Општа патологија, Патолошки основи на болестите и Патологија за студентите по општа медицина, студентите на тригодишни стручни студии и за студентите по дентална медицина на Стоматолошкиот факултет.

в) Избор на Ива Петреска и Марија Николовска за демонстратори на Катедрата за медицина на трудот по предметите: медицина на трудот за студентите по општа медицина и останатите студиски програми.

9 . Избори по билтени

Избор во наставно-научни, научни, насловни и соработнички звања на Медицинскиот факултет во Скопје, а според Билтен на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, број 1346 од 1.02.2026 година и број 1347 од 15.02.2026 година.

I. Избори по билтен бр. 1346

а) Избор на редовни професори по предметите од наставно-научната област медицина на трудот врз основа на рецензијата, а по пријава вонр.проф.д-р Драган Мијакоски и вонр.проф.д-р Сашо Столески (*предложени за избор*), стр. 77-126.

б) Избор на виш научен соработник по предметите од научните области: психијатрија и медицинска психологија врз основа на рецензијата, а по пријава на н.сор.д-р Анета Спасовска Трајановска (*предложена за избор*), стр. 127-141.

в) Избор на вонреден професор по предметите од наставно-научните области: хирургија, клиничко-болничка и општа здравствена нега и пластична хирургија врз основа на рецензијата, а по пријава на доц.д-р Софија Пејкова (*предложена за избор*), стр. 142-159.

г) Избор на вонредни професор по предметите од наставно-научната област гинекологија и акушерство врз основа на рецензија, а по пријава на доц.д-р Даниела Иванова Панова, доц.д-р Миле Тантуровски и доц.д-р Маја Пејковска Илиева (*предложени за избор*), стр. 160-209.

д) Избор на насловен вонреден професор по предметите од наставно-научните области: интерна медицина, геријатрија, клиничко-болничка и општа здравствена нега и

нефрологија врз основа на рецензија, а по пријава на насл.доц.д-р Наташа Ефтимовска-Отовиќ (*предложена за избор*), стр. 210-220.

ѓ) Избор на асистент по предметот физиологија врз основа на рецензија, а по пријава на ас.д-р Вангел Ристовски (*предложен за избор*), стр. 221-224.

е) Избор на асистент по предметот трансфузиологија врз основа на рецензија, а по пријава на ас.д-р Елена Ристовска (*предложена за избор*), стр. 225-228.

II. Избори по билтен бр. 1347

а) Избор на виш научен соработник по предметите од научната област гинекологија и акушерство врз основа на рецензија, а по пријава на н.сор.д-р Александра Атанасова Бошку (*предложена за избор*), стр. 23-39.

б) Избор на вонреден професор по предметите од наставно-научната област радиологија врз основа на рецензија, а по пријава на доц.д-р Смиљана Будовска Коцев (*предложена за избор*), стр. 40-53.

в) Избор на виш научен соработник по предметите од научните области: интерна медицина, геријатрија, клиничко-болничка и општа здравствена нега и нефрологија врз основа на рецензија, а по пријава на н.сор.д-р Владимир Пушевски (*предложен за избор*), стр. 54-65.

г) Избор на вонреден професор по предметите од наставно-научните области: хирургија, клиничко-болничка и општа здравствена нега и кардиохирургија врз основа на рецензија, а по пријава на доц.д-р Васил Папестиев (*предложен за избор*), стр. 66-88.

д) Избор на насловни вонредни професори по предметите од наставно-научната област офталмологија врз основа на рецензија, а по пријава на насл.доц.д-р Христиан Дума и насл.доц.д-р Игор Исијановски (*предложени за избор*), стр. 89-111.

ѓ) Избор на асистент по предметот микробиологија и паразитологија врз основа на рецензија, а по пријава на ас.д-р Радомир Јовчевски (*предложен за избор*), стр. 112-115.

е) Избор на асистент по предметот оториноларингологија врз основа на рецензија, а по пријава на ас.д-р Марјан Маролов (*предложен за избор*), стр. 116-119.

ж) Избор на асистенти по предметот интерна медицина врз основа на рецензија, а по пријава на ас.д-р Александра Татабитовска и ас.д-р Сеад Зејнел (*предложени за избор*), стр. 120-129.

з) Избор на асистент по предметот патологија врз основа на рецензија, а по пријава на ас.д-р Ана Јовчева Трајковска (*предложена за избор*), стр. 130-134.

Ад-1. Усвојување на записникот од XXVIII редовна седница на Наставно-научниот совет одржана на ден 12.02.2026 година.

ННС едногласно го усвои записникот од XXVIII редовна седница на Наставно-научниот совет одржана на ден 12.02.2026 година.

Ад-2. Сооптенија на Деканот

Деканот ги информираше членовите на ННС во однос на Правилникот за систематизација и Правилникот за внатрешна организација на факултетот, дека по дадени насоки на Министерството за јавна администрација од каде е добиена согласност за двата акти и истите се наоѓаат во постапка во Ректорат, се изготвија измени и дополнувања на овие два акти согласно барањата од катедрите и спроведената функционална анализа на факултетот и во таква форма на актите министерството даде согласност. Ова е се со цел најбрзо завршување на постапката за нивно објавување во Универзитетски гласник, како би можел факултетот да го распише и конкурсот во најскоро време.

Исто така, Деканот истакна дека во употреба е пуштен амфитеатрот на хирургија. Со пуштање на употреба на амфитеатарот наставата е конечно вратена во нормала. Воедно истакна и дека за оваа година се планира да се започне со реновирање

и на амфитеатарот на интерни клиники, а наредна година да се започне со реновирање на амфитеатрите во Институтската зграда.

Ад-3. Донесување на Одлука за започнување на постапка за избор на декан и формирање изборна комисија од три члена

Наставно-научниот совет со мнозинство гласови ја донесе следнава

О Д Л У К А

1. Започнува постапката за избор на декан на Медицинскиот факултет при Универзитетот “Св. Кирил и Методиј” во Скопје за наредниот 3 (три) годишен мандатен период.

2. Се формира Изборна комисија во состав:

1. Проф.д-р Бети Годоровска
2. Проф.д-р Александар Станков
3. Доц.д-р Ѓорѓи Трајковски

За заменици членови на Изборната комисија се избираат:

1. Проф.д-р Оливер Станков
2. Проф.д-р Биљана Зафирова
3. Проф.д-р Александра Пивкова Велјановска

3. Право на пријава има секој редовен и вонреден професор, во рок од 30 дена од денот на донесувањето на оваа одлука.

4. Пријавените кандидати до Изборната комисија доставуваат пријава и програма за работа за мандатниот период.

5. Изборната комисија ги доставува пријавите и програмите на кандидатите за декан до членовите на Наставно-научниот совет, во рок од 3 дена од денот на нивното поднесување.

Изборната комисија спроведува тајно гласање и објавува резултати на изборната седница на Наставно-научниот совет што ќе ја свика деканот.

6. Одлуката за избор на декан донесена од Наставно-научниот совет ја потврдува Сенатот на Универзитетот.

Ад-4. Донесување на Одлука за избор на нов член во Наставниот одбор по предлог на Катедрата за инфективни болести.

Наставно-научниот совет со мнозинство на гласови ја донесе следнава

О Д Л У К А

за измена на Одлуката за формирање на Наставен одбор

Член 1

Се менува членот 1 од Одлуката за формирање на Наставниот одбор бр. 02-5685/10 од 18.12.2023 година и Одлуките за измена на Одлуката за формирање на Наставниот одбор бр. 02-6404/50 од 10.12.2024 година, бр. 02-309/22 од 24.01.2025 година и 02-6790/29 од 17.11.2025 година и новиот член гласи:

„Член 1

Се формира Наставен одбор во следниот состав:

1. Проф.д-р Јулија Живадиновиќ Богдановска, продекан - претседател
2. Проф.д-р Светлана Цековска
3. Проф.д-р Ирена Костовска
4. Проф.д-р Биљана Зафирова
5. Проф.д-р Лена Какашева Маженковска
6. Проф.д-р Бети Дејанова
7. Проф.д-р Маја Јурхар Павлова
8. Проф.д-р Гордана Петрушевска
9. Проф.д-р Венјамин Мајсторов
10. Проф.д-р Невена Маневска
11. Проф.д-р Јасмина Тројачанец
12. Проф.д-р Дејан Трајков
13. Проф.д-р Ирина Павловска
14. Проф.д-р Фимка Тозија
15. Доц.д-р Наташа Битољану
16. Проф.д-р Златко Јаковски
17. Проф.д-р Маја Јакимовска Димитровска
18. Проф.д-р Лада Трајчевска
19. Проф.д-р Илија Кировски
20. Проф.д-р Роза Џолева Толевска
21. Проф.д-р Марија Цветановска
22. Проф.д-р Драгана Петровска Цветковска
23. Проф.д-р Ненси Манушева
24. Доц.д-р Емилија Лазарева
25. Доц.д-р Христина Брешковска
26. Проф.д-р Огнен Костовски
27. Н.сор.д-р Ирина Богданова
28. Проф.д-р Габриела Копачева Барсова
29. Проф.д-р Јадранка Георгиевска
30. Проф.д-р Јасминка Нанчева
31. Проф.д-р Мирјана Димовска
32. Проф.д-р Цветанка Геракароска Савевска
33. Проф.д-р Емилија Велкова
34. Проф.д-р Сашо Столевски
35. Проф.д-р Александар Петличковски
36. Проф.д-р Катарина Ставриќ
37. Проф.д-р Душко Лукарски,,

Одлуката влегува во сила со денот на донесувањето.

Ад-5. Донесување на Одлука за одобрување на платено отсуство заради стручно усовршување на ас.д-р Грегор Крстевски, врз основа на дадена согласност од ЈЗУ Универзитетската клиника за гастроентерохепатологија и Катедрата за интерна медицина.

Наставно-научниот совет со мнозинство на гласови ја донесе следнава

О Д Л У К А **за одобрување на платено отсуство**

1. На ас.д-р Грегор Крстевски му се одобрува платено отсуство поради стручно усовршување од областа на интервентната гастроинтестинална ендоскопија и ендосонографија во академската болница Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, во Лидс, Обединетото Кралство на Велика Британија и Северна Ирска.

2. Платено отсуство на ас.д-р Грегор Крстевски, започнува на 27.04.2026 и трае заклучно до 22.05.2026 година.

Ад-6. Извештаи по рецензии

а) ННС едногласно ги усвои извештаите од комисиите за рецензии на ракописи за:

1. Ракописот со наслов: „Социјална медицина“ од авторите: проф.д-р Фимка Тозија и д-р Александра Стаменова, уредници, и ас.д-р Моника Стојчевска, в.н.сор.д-р Данче Гудева Никовска и д-р Иван Панговски Билтен на УКИМ бр. 1347 од 15.02.2026 година.

2. Ракопис со наслов: „Конгенитален хипотероидизам и варијации – клинички и генетски карактеристики“ монографија од авторот: проф.д-р Николина Здравеска и соработниците: проф.д-р Мирјана Кочова, н.сов.д-р Виолета Анастасовска, проф.д-р Весна Ливринова и доц.д-р Невена Маневска Билтен на УКИМ бр. 1347 од 15.02.2026 година.

б) 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. м-р Ирена Саздова Данова на тема: „Кардио-респираторни интеракции детектирани преку четири различни опсервабилни сигнали: електрокардиограм и пулсен сигнал за срцева активност и механички движења и проток на воздух од бели дробови“.

2. д-р Евгенија Лазова на тема: „Ран клинички исход кај пациенти оперирани од карцином на дебело црево со примена на ERAS протоколот наспроти конвенционалниот“.

в) 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. Ас. д-р Мартина Амбарџиева на тема: „Мутации во генот за теломераза и неговата експресија кај уротелните карциноми на мочниот меур“, Билтен на УКИМ бр. 1346 од 1.02.2026 година.

2. Д-р Марија Докоска на тема: „Резидуалниот слух и ширината на коскениот канал од кохлеарниот нерв како предиктори за исходот од кохлеарната имплантација кај прелингвално глуви деца“ Билтен на УКИМ бр. 1347 од 15.02.2026 година.

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

1. Ас.м-р д-р Рената Младеновска на тема: „Јавноздравствено значење на заразни болести поврзани со небезбедна храна во Република Северна Македонија“, Билтен на УКИМ бр. 1346 од 1.02.2026 година.

Ад-7. Извештаи од одбори, наставно-научни колегиум, совети и комисии

Наставен одбор

Наставен одбор

Наставниот одбор на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, одржал седница на ден 02.03.2026 година, со следниов дневен ред:

1. Разгледување на теми за одбрана на дипломски работи за академските студии за логопеди
2. Разгледување и усвојување на Елаборат за акредитација на Тригодишни стручни студии за парамедици
3. Разгледување и усвојување на Елаборат за акредитација на студиска програма од втор циклус едногодишни стручни специјалистички студии за парамедици

4. Разгледување и усвојување на Елаборат за акредитација на студиска програма од втор циклус едногодишни стручни специјалистички студии за медицинска сестра во ортопедија
5. Известувања за наставата
6. Разно

На состанокот присуствувале 23 члена на Наставниот одбор и три замени.

1. Разгледување на теми за одбрана на дипломски работи за академските студии за логопеди. Разгледани биле темите предложени од проф. д-р Јане Нетковски:
 1. Рехабилитација на пациенти со дислалија
 2. Улога и значење на кохлеарен имплант
 3. Примена на слушни амплификатори за рехабилитација и социјализација на пациенти со оштетен слух
 4. Современи методи за испитување на слухот
 5. Значење на детска аудиометрија во рано откривање на оштетување на слухотЧленовите на наставниот одбор едногласно ги прифатија предложените теми.

1. Разгледување и усвојување на Елаборат за акредитација на Тригодишни стручни студии за парамедици (во прилог)

Проф. д-р Фимка Тозија реагираше за одлуката предметот Легислатива на здравствениот систем да го реализира Катедрата за хигиена, со одговорен наставник проф. д-р Гордана Ристовска, наместо Катедрата за социјална медицина. Барањето на проф. д-р Тозија, Катедрата за социјална медицина да го изведува овој предмет, не може да биде прифатено бидејќи во периодот на акредитација на студиската програма Катедрата за социјална медицина нема наставник избран во наставно-научно звање кој е во работен однос и чии податоци можат да се внесат во Елаборатот за акредитација. Двете катедри припаѓаат на поле 3.03 Јавно здравје и здравствена заштита. Проф. д-р Вавлукис предложи доколку проф. д-р Тозија има забелешки или дополнување за предметната програма за предметот да ги достави и тие ќе бидат прифатени.

Елаборатот за акредитација на Тригодишни стручни студии за парамедици беше усвоен со 22 членови ЗА и еден ПРОТИВ.

2. Разгледување и усвојување на Елаборат за акредитација на студиска програма од втор циклус едногодишни стручни специјалистички студии за парамедици

Проф. д-р Фимка Тозија реагираше за одлуката предметот Легислатива на здравствениот систем да го реализира Катедрата за хигиена, со одговорен наставник проф. д-р Гордана Ристовска, наместо Катедрата за социјална медицина. Барањето на проф. д-р Тозија, Катедрата за социјална медицина да го изведува овој предмет, не може да биде прифатено бидејќи во периодот на акредитација на студиската програма Катедрата за социјална медицина нема наставник избран во наставно-научно звање кој е во работен однос и чии податоци можат да се внесат во Елаборатот за акредитација. Двете катедри припаѓаат на поле 3.03 Јавно здравје и здравствена заштита. Проф. д-р Вавлукис предложи доколку проф. д-р Тозија има забелешки или дополнување за предметната програма за предметот да ги достави и тие ќе бидат прифатени.

Елаборат за акредитација на студиска програма од втор циклус едногодишни стручни специјалистички студии за парамедици беше усвоен со 22 членови ЗА и еден ПРОТИВ.

Беше потенцирано дека реализирањето на активностите кои според студиските програми треба да се изведуваат во Симулациски центар ќе бидат доработени. Исто така, сите членови на Наставниот одбор беа повикани доколку имаат забелешки или дополнувања, да ги достават.

3. Разгледување и усвојување на Елаборат за акредитација на студиска програма од втор циклус едногодишни стручни специјалистички студии за медицинска сестра во ортопедија

Елаборат за акредитација на студиска програма од втор циклус едногодишни стручни специјалистички студии за медицинска сестра во ортопедија беше едногласно усвоен.

4. Известувања за наставата и развој

За да се олесни регулирањето на студентскиот статус на студентите кои подолго студираат, беше предложено Наставниот одбор да донесе одлука со која на студентите од сите студиски програми на Медицинскиот факултет, кои поради ненавремено завршување на студиските обврски се префрлени од стара на нова акредитација, ќе им се овозможи запишување во повисок семестар без примена на новите условувачки критериуми предвидени со новата акредитација, со цел обезбедување континуитет и непречено напредување во студирањето. Оваа мерка ќе важи исклучиво за студентите кои го започнале студирањето според старата акредитација.

Одлуката беше едногласно донесена од членовите на Наставниот одбор.

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

Совет на студиска програма за трет циклус академски студии-докторски по медицина

Советот на студиската програма за трет циклус академски студии-докторски студии по медицина на Медицинскиот факултет во Скопје, одржал *online* седница на ден **03.03.2026** година и по предложените точки на дневниот ред заведе став:

1. Формирање на комисија за оцена/одбрана на докторска дисертација од:

- д-р **Леонора Сварча** на тема: **"Проценка на алергиски реакции со Skin Prick Test и Intradermal Test од вакцините против Covid 19 кај пациенти со висок ризик за хиперсензитивност и неговата важност за протоколот за вакцинација"**, ННС формираше комисија во состав:

1. Проф. д-р Илија Кировски, претседател
2. Проф. д-р Соња Бојациева, ментор
3. Проф. д-р Јагода Стојковиќ, член
4. Проф. д-р Димитар Каркински, член
5. Проф. д-р Дејан Трајков, член

- д-р **Фисник Синани** на тема: **"Влијанието на вагиналните и цервикалните бактериски инфекции врз предвремените породувања на Клиничкиот универзитетски болнички центар на Косово во Клиниката за гинекологија и акушерство"**, ННС формираше комисија во состав:

1. Проф. д-р Ана Данева Маркова, претседател
2. Проф. д-р Јадранка Георгиевска, ментор
3. Проф. д-р Горан Димитров, член
4. Проф. д-р Весна Ливринова, член
5. Проф. д-р Иво Каев, член

- д-р **Дефрим Кочинај** на тема: **"Проспективна студија на постоперативно следење со прашалници по оперативен третман на хипоспадија"**, ННС формираше комисија во состав:

1. Проф. д-р Миле Петровски, претседател

2. Проф. д-р Лазар Тодоровиќ, ментор
3. Проф. д-р Шабан Мемети, член
4. Проф. д-р Марјан Камилоски, член
5. Проф. д-р Тони Ристески. член

- д-р **Наташа Недеска Минова** на тема: **"Асоцираност на FGF23 со микроваскуларните и макроваскуларните компликации, коскено-минералниот метаболизам и со степенот на бубрежното оштетување кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 во раниот стадиум на хроничната бубрежна болест"**, ННС формираше комисија во состав:

1. Проф. д-р Славица Шубевска Стратрова, претседател
2. Проф. д-р Гоце Спасовски, ментор
3. Проф. д-р Саша Јовановска Мишевска, член
4. Проф. д-р Искра Битоска, член
5. Проф. д-р Ирена Костовска. член

- д-р **Љавдим Ибраими** на тема: **"Проценка на изразеност на морфолошки и функционални нарушувања на срцето детектирани со конвенционална и напредна ехокардиографија кај асимптоматски пациенти со дијабетес тип 2"**, ННС формираше комисија во состав:

1. Проф. д-р Маријан Бошевски, претседател
2. Проф. д-р Љубица Георгиевска Исмаил, ментор
3. Проф. д-р Емилија Антова, член
4. Проф. д-р Лидија Попоска, член
5. Проф. д-р Саша Јовановска Мишевска. член

- д-р **Дарко Марковски** на тема: **"Биполарна трансуретрална ресекција на симптоматска сквамозна кератинизирачка метаплазија на мочниот меур кај жени"**, ННС формираше комисија во состав:

1. Проф. д-р Оливер Станков, претседател
2. Проф. д-р Крсто Гроздановски, ментор
3. Проф. д-р Скендер Саиди, член
4. Проф. д-р Сашо Дохчев, член
5. Проф. д-р Игор Стојковски. член

- д-р **Нора Емини** на тема: **"Клинички, биолошки, генетски и прогностички аспекти на хематурија во детска возраст"**, ННС формираше комисија во состав:

1. Проф. д-р Аспазија Софијанова, претседател
2. Проф. д-р Велибор Тасиќ, ментор
3. Проф. д-р Александра Јанчевска, член
4. Проф. д-р Ѓулшен Селим, член
5. Проф. д-р Светлана Цековска. член

- д-р **Сашка Јаневска** на тема: **"Употреба на mHealth апликација во подобрување на контрола на крвниот притисок и адхерентноста кон терапија кај пациенти со новодијагностицирана артериска хипертензија во РС Македонија"**, ННС формираше комисија во состав:

1. Проф. д-р Катарина Ставриќ, претседател
2. Проф. д-р Билјана Герасимовска Китановска, ментор
3. Проф. д-р Силвана Јованова, член

4. Проф. д-р Марија Вавлукис, член
5. Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска. член

2. Информација за извештај од комисија за оцена на предлог-докторски проект за изработка на докторски труд од:

- м-р Ирена Саздова Данова на тема: "Кардио-респираторни интеракции детектирани преку четири различни опсервабилни сигнали: електрокардиограм и пулсен сигнал за срцева активност и механички движења и проток на воздух од бели дробови".

- д-р Евгенија Лазова на тема: "Ран клинички исход кај пациенти оперирани од карцином на дебело црево со примена на ERAS протоколот наспроти конвенционалниот".

3. Информација за извештаи од комисија за оцена/одбрана на докторска дисертација од:

- д-р Мартина Амбарџиева (*објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1346 од 1.2.2026*) на тема: „Мутации во генот за теломераза и неговата експресија кај уротелните карциноми на мочниот меур“,

- д-р Марија Докоска (*објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1347 од 15.2.2026*) на тема: „Резидуалниот слух и ширината на коскениот канал од кохлеарниот нерв како предиктори за исходот од кохлеарната имплантација кај прелингвално глуви деца“ .

4. Информација за испишување на студенти од трет циклус академски студии-докторски студии по медицина, запишани во академската 2017/2018 година заради изминување на рокот 6+2 години.

- Ана Вељановска
- Билјана Максимовска
- Томи Камилоски
- Никола Лазовски
- Октај Максудов

ННС со мнозинство на гласови го усвои извештајот од Советот на студиската програма за трет циклус академски студии-докторски студии по медицина

Одбор за специјализации и супспецијализации

1. Предлагање на комисија за полагање на предиспитен завршен колоквиум и специјалистички испит по специјалноста:

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

а) Клиничка лабораториска генетика

Комисија 1:

1. Проф. д-р Елена Шукарова-Ангеловска
 2. Н. сов. Виолета Анастасовска
 3. Проф. д-р Катерина Тошевска Трајковска
- Замена:** Проф. д-р Александар Петличковски

Комисија 2:

1. Проф. д-р Елена Шукарова-Ангеловска
 2. Проф. д-р Александар Петличковски
 3. Н. сов. Виолета Анастасовска
- Замена:** Проф. д-р Мери Киријас

Комисија 3:

1. Проф. д-р Александар Петличковски
 2. Н. сов. Виолета Анастасовска
 3. Проф. д-р Елена Докиќ
- Замена:** Проф. д-р Елена Шукарова-Ангеловска

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

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

а) Педијатриска гастроентерохепатологија**Комисија 1:**

1. Проф. д-р Ацо Костовски
2. Проф. д-р Соња Бојациева
3. Доц. д-р Александра Јовановска

б) Неонатологија**Комисија 1:**

1. Проф. д-р Аспазија Софијанова
2. Проф. д-р Николина Здравеска
3. Проф. д-р Христина Манџуковска

Комисија 2:

1. Проф. д-р Аспазија Софијанова
2. Проф. д-р Силвана Наунова Тимовска
3. В. н. сор. д-р Орхидеја Стомнарска Дамчевски

в) Педијатриска кардиологија**Комисија 1:**

1. Проф. д-р Констандина Кузевска Манева
2. Проф. д-р Силвана Наунова Тимовска
3. Проф. д-р Илија Кировски

Комисија 2:

1. Проф. д-р Констандина Кузевска Манева
2. Проф. д-р Соња Бојациева
3. Проф. д-р Николина Здравеска

г) Педијатриска неврологија**Комисија 1:**

1. Проф. д-р Филип Дума
2. Проф. д-р Аспазија Софијанова
3. Проф. д-р Светлана Кочева

Комисија 2:

1. Проф. д-р Филип Дума
2. Проф. д-р Соња Бојациева
3. Проф. д-р Илија Кировски

д) Педијатриска нефрологија**Комисија 1:**

1. Проф. д-р Ацо Костовски
2. Проф. д-р Светлана Кочева
3. Проф. д-р Христина Манџуковска

ѓ) Педијатриска пулмологија**Комисија 1:**

1. Проф. д-р Илија Кировски
2. Проф. д-р Констандина Кузевска Манева
3. Доц. д-р Валентина Цвејоска Чолаковска

Комисија 2:

1. Проф. д-р Илија Кировски
2. Проф. д-р Ацо Костовски
3. Доц. д-р Валентина Цвејоска Чолаковска

е) Педијатриска хематологија и онкологија**Комисија 1:**

1. Проф. д-р Светлана Кочева
2. Проф. д-р Силвана Наунова Тимовска
3. Доц. д-р Александра Јовановска

**3. Усвојување на План и програма за специјализација по специјалноста
Интерна медицина во времетраење од 60 месеци.**

**4. Усвојување на План и програма за специјализација по специјалноста
Општа хирургија во времетраење од 60 месеци.**

**ННС со мнозинство на гласови го усвои извештајот од одборот за
специјализации и субспецијализации**

Одбор за меѓународна соработка

Од Одборот за меѓународна соработка на ННС, Медицински факултет, УКИМ во Скопје за реализација на планираните активности во врска со ЕРАЗМУС+ мобилности во академската 2025/2026 година и активностите планирани согласно Меморандумот за соработка со Универзитетот во Мичиген, САД.

1. ЕРАЗМУС+ мобилност на студенти

Во рамки на редовните активности на Одборот за меѓународна соработка, преку ЕРАЗМУС+ координаторот, проф. д-р Билјана Кузмановска, се одвиваат интензивни активности во врска со ЕРАЗМУС+ мобилност на студенти и наставен кадар за академската 2025/2026 година.

А. Појдовна ЕРАЗМУС+ мобилност:

За летниот семестар 2025/2026 година беа номинирани 25 студенти од нашиот факултет за појдовна ЕРАЗМУС+ мобилност, од кои 4 на Медицинскиот факултет во Осиек, Хрватска, 1 на Медицинскиот факултет во Белград, Србија, 2 на Медицинскиот факултет во Пловдив, Бугарија, 4 на Медицинскиот факултет во Истанбул, Турција, 2 на Медицинскиот факултет во Фоца, Италија, 1 на Медицинскиот факултет во Софија, Бугарија, 2 на Медицинскиот факултет во Измир, Турција, 1 на Медицинскиот факултет во Љубљана, Словенија, 2 на Медицинскиот факултет во Марбург, Германија, 2 на Медицинскиот факултет на Универзитетот Меденијет во Истанбул, Турција и 4 на Медицинскиот факултет на Универзитетот во Сараево, БИХ. Сите мобилности се во тек на реализација, освен четирите за Медицинскиот факултет на Универзитетот во Сараево, кои нема да се реализираат поради откажување од страна на партнерската институција.

Б. Дојдовна ЕРАЗМУС+ мобилност:

Во зимскиот семестар 2025/2026 година се реализираа 2 ЕРАЗМУС+ мобилности за студенти, од кои една семестрална мобилност на студентка од Медицинскиот факултет на Универзитетот во Фоца, Италија и двомесечен престој на една студентка од Медицинскиот факултет во Истанбул.

Потпишани се документи за дојдовна мобилност за летна студентска пракса за студентка од Универзитетот Катип Челеби од Измир, Турција, 1 студент од Универзитетот Хитит во Измир, Турција, како и за студент на докторски студии од Универзитетот Нечметин Ербакан од Конија, Турција.

Во тек на март оваа година се очекува да излезе конкурсот за ЕРАЗМУС+ студентска мобилност за зимскиот семестар 2026/2027 година.

1. Активности во рамките на Меморандумот за соработка со Медицинскиот факултет на Универзитетот во Мичиген, САД.

Во рамките на потпишаниот Меморандум за соработка со Универзитетот во Мичиген, САД, од 30 март до 3 април 2026 година, на Медицинскиот факултет, УКИМ во Скопје ќе гостува висока седум-члена делегација од Медицинскиот факултет на Универзитетот во Мичиген. Предвиден е дводневен симпозиум со серија заеднички предавања од страна на професори од Мичиген и наши професори, со вклучени панел дискусии за студенти, специјализанти и докторанди.

ННС со мнозинство на гласови го усвои извештајот од одборот за меѓународна соработка

Совет на студиска програма од трет циклус академски студии по јавно здравство

Советот на студиската програма за трет циклус академски студии-докторски студии по јавно здравство на Медицинскиот факултет во Скопје, одржал *online* седница на ден **03.03.2026** година и по предложените точки на дневниот ред заведе став:

1. Информација за извештај од комисија за оценка/одбрана на докторска дисертација од:

- д-р Рената Младеновска (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1346 од 1.2.2026) на тема: „Јавноздравствено значење на заразни болести поврзани со небезбедна храна во Република Северна Македонија“.

ННС со мнозинство на гласови го усвои извештајот од советот на студиската програма од трет циклус академски студии по јавно здравство.

Одбор за издавачка дејност

Членовите на Одборот за издавачка дејност на Медицинскиот факултет одржал состанок на ден **4.03.2026** година, преку средствата за електронска комуникација (e-mail) и произнесувајќи се по точките од дневниот ред, го донесе следниов извештај кој го достави до членовите на ННС:

1. Донесување на Одлука за утврдување на цена на чинење на препечатен учебник „Гинекологија и акушерство“ за студентите по општа медицина во издание на Медицинскиот факултет во Скопје.

ННС ја усвои следнава цена на чинење на препечатен учебник „Гинекологија и акушерство“ за студентите по општа медицина во издание на Медицинскиот факултет во Скопје од **1.010,00 денари**.

На самата седница на Наставно-научниот совет, претседателот на Одборот го дополни дневниот ред на Одборот со нова точка 2 која гласи „Донесување на Одлука за утврдување на цена на чинење на фотокопиран практикум „Медицинска микробиологија и паразитологија 1“ за студентите по општа медицина во издание на Медицинскиот факултет во Скопје,“.

ННС ја прифати дополната и ја усвои следнава цена на чинење на фотокопираниот практикум „Медицинска микробиологија и паразитологија 1“ за студентите по општа медицина во издание на Медицинскиот факултет во Скопје од **410,00 денари**.

ННС со мнозинство на гласови го усвои извештајот и дополната од Одборот за издавачка дејност и дополната

Ад-8. Избори на демонстратори

За оваа точка од дневниот ред не гласаа студентите.

а) Избор на Христијан Николов за демонстратор по предметите: Биостатистика со медицинска информатика за студентите по општа медицина, Информатика во здравствена нега и Јавно здравство со епидемиологија и статистика за тригодишните стручни за медицински сестри/техничари, Медицинска информатика и Основи на здравствена статистика за тригодишните стручни студии за дипломирани инженери по медицинско-лабораториска дијагностика, Биостатистика со информатика за тригодишните стручни студии за дипломирана акушерка/акушер, Информатика и здравствена статистика за тригодишните стручни студии за дипломирани радиолошки технолози, дипломирани физиотерапевти и за дипломирани логопеди.

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на Христијан Николов за демонстратор.

б) Избор на Панче Здравковски за демонстратор по предметите: Патологија 1 и 2, Општа патологија, Патолошки основи на болестите и Патологија за студентите по општа медицина, студентите на тригодишни стручни студии и за студентите по дентална медицина на Стоматолошкиот факултет.

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на Панче Здравковски за демонстратор.

в) Избор на Ива Петреска и Марија Николовска за демонстратори на Катедрата за медицина на трудот по предметите: медицина на трудот за студентите по општа медицина и останатите студиски програми.

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на Ива Петреска за демонстратор.

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на Марија Николовска за демонстратор.

Ад-9. 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 98 наставници членови на ННС.

Деканот констатира дека има мнозинство потребно за полноважно одлучување.

I. Избори по Билтен бр. 1346

а) Избор на редовни професори по предметите од наставно-научната област медицина на трудот врз основа на рецензијата, а по пријава вонр.проф.д-р Драган Мијаќоски и вонр.проф.д-р Сашо Столески (*предложени за избор*).

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

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

б) Избор на виш научен соработник по предметите од научните области: психијатрија и медицинска психологија врз основа на рецензијата, а по пријава на н.сор.д-р Анета Спасовска Трајановска (*предложена за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на н.сор.д-р Анета Спасовска Трајановска за виш научен соработник.

в) Избор на вонреден професор по предметите од наставно-научните области: хирургија, клиничко-болничка и општа здравствена нега и пластична хирургија врз основа на рецензијата, а по пријава на доц.д-р Софија Пејкова (*предложена за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на доц.д-р Софија Пејкова за вонреден професор.

г) Избор на вонредни професори по предметите од наставно-научната област гинекологија и акушерство врз основа на рецензија, а по пријава на доц.д-р Даниела Иванова Панова, доц.д-р Миле Тантуровски и доц.д-р Маја Пејковска Илиева (*предложени за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на доц.д-р Даниела Иванова Панова за вонреден професор.

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на доц.д-р Миле Тантуровски за вонреден професор.

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на доц.д-р Маја Пејковска Илиева за вонреден професор.

д) Избор на насловен вонреден професор по предметите од наставно-научните области: интерна медицина, геријатрија, клиничко-болничка и општа здравствена нега и нефрологија врз основа на рецензија, а по пријава на насл.доц.д-р Наташа Ефтимовска Отовиќ (*предложена за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на насл.доц.д-р Наташа Ефтимовска Отовиќ за насловен вонреден професор.

ѓ) Избор на асистент по предметот физиологија врз основа на рецензија, а по пријава на ас.д-р Вангел Ристовски (*предложен за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши повторен избор на ас.д-р Вангел Ристовски за асистент.

е) Избор на асистент по предметот трансфизиологија врз основа на рецензија, а по пријава на ас.д-р Елена Ристовска (*предложена за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши повторен избор на ас.д-р Елена Ристовска за асистент.

II. Избори по Билтен бр. 1347

а) Избор на виш научен соработник по предметите од научната област гинекологија и акушерство врз основа на рецензија, а по пријава на н.сор.д-р Александра Атанасова Бошку (*предложена за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на н.сор.д-р Александра Атанасова Бошку за виш научен соработник.

б) Избор на вонреден професор по предметите од наставно-научната област радиологија врз основа на рецензија, а по пријава на доц.д-р Смиљана Будовска Коцев (*предложена за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на доц.д-р Смиљана Будовска Коцев за вонреден професор.

в) Избор на виш научен соработник по предметите од научните области: интерна медицина, геријатрија, клиничко-болничка и општа здравствена нега и нефрологија врз основа на рецензија, а по пријава на н.сор.д-р Владимир Пушевски (*предложен за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на н.сор.д-р Владимир Пушевски за виш научен соработник.

г) Избор на вонреден професор по предметите од наставно-научните области: хирургија, клиничко-болничка и општа здравствена нега и кардиохирургија врз основа на рецензија, а по пријава на доц.д-р Васил Папестиев (*предложен за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на доц.д-р Васил Папестиев за вонреден професор.

д) Избор на насловни вонредни професори по предметите од наставно-научната област офталмологија врз основа на рецензија, а по пријава на насл.доц.д-р Христиан Дума и насл.доц.д-р Игор Исијановски (*предложени за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на насл.доц.д-р Христиан Дума за насловен вонреден професор.

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на насл.доц.д-р Игор Исијановски за насловен вонреден професор.

ѓ) Избор на асистент по предметот микробиологија со паразитологија врз основа на рецензија, а по пријава на ас.д-р Радомир Јовчевски (*предложен за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши повторен избор на ас.д-р Радомир Јовчевски за асистент.

е) Избор на асистент по предметот оториноларингологија врз основа на рецензија, а по пријава на ас.д-р Марјан Маролов (*предложен за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши повторен избор на ас.д-р Марјан Маролов за асистент.

ж) Избор на асистенти по предметот интерна медицина врз основа на рецензија, а по пријава на ас.д-р Александра Татабитовска и ас.д-р Сеад Зејнел (*предложени за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши повторен избор на ас.д-р Александра Татабитовска за асистент.

ННС со мнозинство на гласови изврши повторен избор на ас.д-р Сеад Зејнел за асистент.

з) Избор на асистент по предметот патологија врз основа на рецензија, а по пријава на ас.д-р Ана Јовчева Трајковска (*предложена за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши повторен избор на ас.д-р Ана Јовчева Трајковска за асистент.

Седницата на ННС заврши во 14:20 часот.

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

Д е к а н
Проф.д-р Светозар Антовиќ, с.р.

Прилог за точка 4 Донесување на Одлуки за формирање на рецензентски комисији по распишаниот конкурс од факултетот за избор на лица во соработнички звања, по предлог на Катедрите.

❖ За конкурсот објавен на 12.03.2026 година во дневните весници „Нова Македонија“ и „Коха“ од Медицински факултет во Скопје за избор на:

- 18 асистенти по предметот хирургија

1. Проф.д-р Лазар Тодоровиќ
2. Проф.д-р Скендер Саиди
3. Проф.д-р Христијан Костов

Пријавени кандидати: ас.д-р Биљана Андоновска Доковска, ас.д-р Славица Литајковска, ас.д-р Сања Ѓорик, ас.д-р Александар Степановски, ас.д-р Панче Караѓозов, ас.д-р Вилијам Китевски, ас.д-р Нецати Јакупи, ас.д-р Катерина Јовановска, ас.д-р Салиамет Емини, ас.д-р Ивица Коцевски, ас.д-р Никола Брзанов, ас.д-р Александар Колев, ас.д-р Биљана Цветановска Илиевски, ас.д-р Ристо Тодоров, ас.д-р Игор Филдишевски, ас.д-р Мартина Амбарџиева, ас.д-р Валон Салиу и ас.д-р Арбен Карпузи.

- 2 асистенти по предметот гинекологија и акушерство

1. Проф.д-р Сашо Стојчевски
2. Проф.д-р Ана Данева Маркова
3. Проф.д-р Маја Пејковска Илиева

Пријавени кандидати: ас.д-р Весна Чибишева Чалоска и ас.д-р Влатко Ѓиревски.

- 1 асистент по предметот педијатрија

1. Проф.д-р Констандина Кузевска Манева
2. Проф.д-р Аспазија Софијанова
3. Проф.д-р Николина Здравеска

Пријавени кандидати: ас.д-р Марија Нешковска Шуменковска.

- 2 асистенти по предметот неврологија

1. Проф.д-р Наталија Долненец Банева
2. Проф.д-р Гордана Китева Тренчевска
3. Н.сор.д-р Татјана Делева Стошевска

Пријавени кандидати: ас.д-р Џошкун Керала и ас.д-р Јован Божиновски.

- 1 асистент по предметот радиологија

1. Проф.д-р Смиљана Бундовска Коцев
2. Доц.д-р Петар Јаневски
3. Доц.д-р Димитар Вељановски

Пријавени кандидати: ас.д-р Сандра Дејанова Панев.

Универзитет Св. Кирил и Методиј
Медицински факултет
Катедра по хигиена

Примено: 26-03-2026			
Орг. Един	Бр.	Поимот	В.
03	2110/1		

ДО
Проф. д-р Светозар Антовиќ
Декан на медицински факултет
ДО
Кадровиот одбор на медицински факултет

Предмет: Барање за неплатено отсуство

Почитувани

Ве молам да ми одобрите неплатено отсуство во траење од еден месец, од 16.04.2026 до 15.05.2026. Во прилог на ова барање ви доставувам решение за неплатено отсуство од Институтот за јавно здравје каде што сум вработена. Додека сум отсутна ќе ме заменува проф. д-р Игор Спироски.

Со почит

Проф. д-р Гордана Ристовска



Примено: 26-03-2026

Орг. Едини.	Бр.О.	Примок	Вредност:
03	210/1		

Бр.-Нр.

04-761/1

24.03

2026

год.-viti

Согласно член 147 од Закон за работни односи „Службен весник на Република Македонија“ број 62/2005, 3/2006, 44/2006, 66/2006, 16/2007, 57/2007, 77/2007, 106/2008, 161/2008, 63/2009, 114/2009, 130/2009, 149/2009, 10/10, 50/10, 52/10, 58/10, 124/10, 132/10, 47/11, 11/12, 39/12, 13/13, 25/13, 170/13, 187/13, 106/14, 113/14, 20/15, 33/15, 72/15, 129/15, 27/16, 134/16 и 120/18 и „Службен весник на Република Северна Македонија“ број 110/19, 267/20, 151/21, 288/21 и 111/23), 39/2025 (20.02.2025), член 31 од Статутот на ЈЗУ Институт за јавно здравје на РСМ Скопје, и член 36 од Колективниот договор на ЈЗУ-ИЈЗРСМ, на барање на работникот **Гордана Ристовска**, в.д. директорот на Институтот ја донесе следната:

ОДЛУКА

За одобрување неплатено отсуство

1. На работникот **Гордана Ристовска**, на работно место раководител на **Одделение за испитување квалитет на храна, ОДДЕЛ ЗДРАВСТВЕНА ЕКОЛОГИЈА**, и се одобрува неплатено отсуство од работа во траење од **еден** месеци, почнувајќи од **16.04.2026** година, заклучно со **15.05.2026** година

По завршување на неплатеното отсуство работникот има право и должност да се врати на работа на **16.05.2026** година. Доколку работникот не се јави на работа во определениот ден, се смета дека ја прекршил работната дисциплина и работниот ред.

2. За време на неплатеното отсуство, на работникот нема да му се исплатува надомест на плата и придонеси од плата.
3. За време на неплатеното отсуство, на работникот му мируваат правата и обврските од работниот однос.
4. Од денот на пријавување во Агенција за вработување, правото на користење на годишен одмор работникот го остварува согласно одредбите од ЗРО што се применуваат при секое ново вработување (два дена секој месец во наредните шест месеци)

Образложение

Постапувајќи по барање од работникот **Гордана Ристовска** со бр. **04-6/227** од **19.03.2026** година, со кое бара неплатено отсуство од лични причини, согласно член 147 од Законот за работни односи и член 36 од Колективниот договор на ЈЗУ-ИЈЗРСМ, се одлучи како во диспозитивот на оваа одлука.

Поука: Против ова Решение именуваниот има право на жалба во рок од 8 дена од денот на приемот на Решението преку ЈЗУИЈЗРСМ до Државната комисија за одлучување во управна постапка и постапка од работен однос во втор степен.

Примерок од одлуката да се достави до:

- работникот
- архива
- сметководство
- човечки ресурси

Вд. ДИРЕКТОР
Науч. Сор. Д-р. Марија Андоновска



Универзитет Св. Кирил и Методиј
Медицински факултет
Катедра по хигиена

Република Северна Македонија
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
СКОПЈЕ

Примено:	06-04-2025		
Орг. Е:	ББ	С.К.	ПОВЛАСНОСТ
03	2110/2		

ДО

Проф. д-р Светозар Антовиќ

Декан на УКИМ Медицински факултет - Скопје

ДО

Кадров одбор на УКИМ Медицински факултет - Скопје

Предмет: Согласност за неплатено отсуство на Проф. д-р Гордана Ристовска

Почитуван,

По барање на проф. Ристовска и доставена согласност од Директорот на ИЈЗ, Катедрата по хигиена одржа онлајн состанок на 6.4.2026. При тоа Катедрата даде согласност да ѝ се одобри неплатено отсуство на проф. д-р Гордана Ристовска, за периодот 16.4.2026 - 15.5.2026.

Со почит

Раководител на Катедрата

Проф. д-р Гордана Ристовска

6. 4. 2026
Скопје



Врз основа на член 108 од Статутот на Медицински факултет во Скопје во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник број 458/19 и број 458/21-анекс), а во врска со член 81 став 3 од Статутот на Медицинскиот факултет, Деканатската управа на Факултетот на својата XXVIII редовна седница одржана на ден 19.03.2026 година, ја донесе следнава

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
Република Северна Македонија

Бр. 02-1844/13
19.03.2026 год.
СКОПЈЕ

ОДЛУКА
за утврдување на предлог членови во постојните одбори во наставно-научните колегиуми и комисии

Член 1

На Наставно-научниот совет за членови во постојните одбори во наставно-научните колегиуми и комисии, се предлагаат следниве лица:

- Во Одбор за издавачка дејност на местотот на проф.д-р Весна Гривчева Пановска за член се предлага доц.д-р Силвија Дума;
- Во Одборот за меѓународна соработка на местото на проф.д-р Миле Босилковски се предлага проф.д-р Марија Димзова;
- Во Наставно-научниот колегиум за јавно здравство на местотот на проф.д-р Силвана Јованова се предлага проф.д-р Антонио Георгиев;
- Во Наставно-научниот колегиум за постдипломски студии, на местото на проф.д-р Миле Петровски се предлага проф.д-р Тони Ристески.

Член 2

Оваа Одлука влегува во сила со денот на донесувањето.

Изготвил: Н. Цветковски
Контролирал: Г. Нелоски
Одобрил: Р. Митаноска

Примерок од одлуката да се достави до:

- Одделение за правни работи
- Архива

Декан,
Проф. д-р Светозар Антовиќ



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 на Медицински факултет
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“
Скопје

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, на својата редовна XXVIII седница одржана на ден 12.02.2026 година на предлог од Советот на трет циклус-докторски студии, донесе одлука бр. 02-775/72 со која формираше Комисија за оценка на пријавената тема за изработка на докторска дисертација со наслов „Фекален калпротектин кај доенчиња на возраст од 0-6 месеци и корелација со различни начини на исхрана и појава на инфантилна колика“ (на англиски јазик: „Fecal calprotectin in infants aged 0-6 months and its correlation with infantile colic and feeding mode“), поднесена од д-р Емирјета Бајрами, во следниот состав:

1. проф. д-р Николина Здравеска, ментор
2. проф. д-р Аспазија Софијанова, член
3. проф. д-р Соња Бојациева, член

Комисијата го разгледа доставениот материјал и до Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет го достави следниот:

ИЗВЕШТАЈ

за оценка на пријавената тема со предлог – докторски проект за изработка на докторски труд

Проблематика на предложената тема за докторска дисертација

Предложената тема за изработка на докторска дисертација на кандидатката д-р Емирјета Бајрами обработува актуелна и научно релевантна проблематика од областа на неонатологијата и педијатриската гастроентерологија – улогата на фекалниот калпротектин (FC) како неинвазивен биомаркер за интестинално воспаление кај доенчиња, со посебен осврт на инфантилната колика и перинаталните фактори. Во приложената предлог тема се содржани сите делови на еден поднесок за докторска дисертација: вовед, мотив, хипотези,

цели, материјал и методи, статистичка обработка на податоците, очекувани резултати и користена литература.

Фекалниот калпротектин претставува стабилен и валидиран маркер за мукозно воспаление, широко применуван во дијагностиката и следењето на инфламаторните интестинални заболувања. Сепак, неговата интерпретација во неонаталната и раната доенечка возраст останува предизвик поради физиолошки повисоките вредности. Научната литература укажува дека во првите месеци од животот постојат значајни варијации на FC, поврзани со процесите на интестинална колонизација, созревање на мукозниот имунитет и зголемена интестинална пропустливост. Овие физиолошки процеси можат да резултираат со повисоки концентрации на FC без присуство на патолошко воспаление.

Во понатамошниот текст кандидатката ја разработува проблематиката на инфантилната колика, дефинирана според Римските IV критериуми како функционално гастроинтестинално нарушување кај доенчињата, која претставува честа клиничка состојба со значително влијание врз мајката, семејството и здравствениот систем. И покрај нејзината висока преваленца, етиопатогенезата е мултифакториелна и сеуште нецелосно разјаснета. Во последните години се повеќе се потенцира улогата на интестиналната дизбиоза како и нискиот степен на интестинална инфламација како можна етиопатогенетска причина на во нејзиното настанување. Во тој контекст, фекалниот калпротектин се наметнува како потенцијален објективен маркер за проценка на субклиничка инфламација кај овие доенчиња.

Особено значајно за предложеното истражување е недостатокот на истражувања во Косово и поширокиот регион на Југоисточна Европа кои ја анализираат поврзаноста на FC со видот на хранење, начинот на породување и присуството на инфантилна колика. Отсуството на локални референтни вредности ја отежнува клиничката интерпретација и ја ограничува потенцијалната примена на овој биомаркер во рутинската педијатриска пракса.

Оттука, проблематиката е јасно дефинирана, научно оправдана и клинички значајна. Темата има потенцијал да придонесе за подобро разбирање на физиолошките и патофизиолошките механизми во раниот живот, како и за подобрување на дијагностичките алгоритми во педијатриската амбулантна практика.

Хипотези на истражувањето

Предложените хипотези се јасно формулирани и логично произлегуваат од анализата на литературата.

Хипотезите се тестабилни, мерливи и во согласност со предложената методологија. Тие овозможуваат квантитативна анализа и примена на соодветни статистички модели, вклучително и мултиваријантна регресија и ROC анализа.

Особено е вредно што истражувањето не се ограничува само на споредба помеѓу групи, туку предвидува и анализа на влијанието на повеќе независни варијабли, што ја зголемува научната тежина на студијата.

Цели на истражувањето

Примарната цел на предложената тема е да се испита поврзаноста на фекалниот калпротектин со појавата на кај доенчиња во првите шест месеци од животот.

Секундарните цели се јасно дефинирани и се однесуваат на:

- испитување на разликите во FC според видот на хранење (ексклузивно доење, адаптирано млеко, комбинирано).
- анализа на влијанието на начинот на породување и другите клинички варијабли врз концентрацијата на FC.
- проценка на потенцијалната дијагностичка вредност на FC како маркер за инфантилна колика.

Целите се јасно структурирани, конкретни и во целосна согласност со хипотезите. Тие ја покриваат и етиолошката и дијагностичката димензија на проблемот.

Материјали и методи

Студијата е дизајнирана како перспективна, опсервациона студија со контролна група, што е соодветен избор за поставените истражувачки прашања. Вклучувањето на 180 темински новороденчиња и доенчиња (90 со инфантилна колика и 90 без колика) овозможува компаративна анализа и статистичка обработка со прифатливо ниво на моќ.

Критериумите за вклучување и исклучување се прецизно дефинирани и соодветни. Од студијата ќе бидат исклучени прематурни новороденчиња и на доенчиња со акутни инфекции или употреба на лекови кои можат да влијаат на нивото на фекален калпротектин и истото е методолошки оправдано. Ќе се изврши анализа помеѓу доенчињата со дијагностицирана инфантилна колика, како интервенциска група и доенчињата без колика како контролна група. Дополнително ќе се анализираат нивоата на FC и во формираните подгрупи- доенчиња со различен начин на исхрана.

Собирањето на клиничките податоци преку структуриран прашалник и директна евалуација од главниот истражувач ја зголемува конзистентноста.

Лабораториската метода (ELISA) претставува златен стандард за квантитативно одредување на FC. Деталниот опис на постапката, калибрацијата и контролата на квалитетот укажува на добро планирана лабораториска анализа. Предвидените мерки за биосигурност и ракување со биолошки материјал се во согласност со современите стандарди.

Добиените резултати статистички ќе бидат обработени со употреба на дескриптивна и параметриска и непараметарска статистичка анализа. Ќе бидат формирани бази на податоци со примена на компјутерски статистички програми. Статистичката анализа е адекватно планирана и соодветна и тоа: дескриптивна статистика за основните карактеристики; t-тест или Mann-Whitney U тест според дистрибуцијата; Chi-square тест за атрибутивни варијабли; Мултиваријантна линеарна регресија; ROC крива за проценка на дијагностичката точност. Ваквиот пристап овозможува и униваријантна и мултиваријантна анализа, што ја зголемува валидноста на анализата. Резултатите ќе бидат прикажани графички и табеларно. Нивото на веројатност за остварување на нултата хипотеза, согласно меѓународните стандарди за биомедицински науки од $p < 0.05$ ќе се смета за статистички сигнификантно.

Очекувани резултати

Со изработка на оваа докторска дисертација се очекува да се направи прва анализа на фекален калпротектин кај доенчиња, како и неговата неговата поврзаност со различни методи на хранење и појавата на инфантилна колика. Согласно постевените хипотези и достапните податоци од литература се очекува 1) Доенчињата со инфантилна колика да имаат повисоки вредности на FC во споредба со контролната група; 2) Видот на хранење да влијае врз концентрацијата на FC; 3) Начинот на породување и гестациската возраст да покажат независно влијание врз нивото на биомаркерот.

Доколку хипотезите се потврдат, студијата ќе обезбеди нови податоци за потенцијалната улога на нискостепена интестинална инфламација во патогенезата на инфантилната колика. Дополнително, резултатите може да придонесат кон дефинирање на локални референтни вредности за FC кај доенчиња и да ја поддржат неговата рационална клиничка примена.

Научниот придонес е особено значаен во регионален контекст, бидејќи истражувањето ќе обезбеди први систематски податоци од Косово. Практичната импликација се состои во можноста за интеграција на FC како дополнителна алатка во диференцијалната дијагноза кај доенчиња со перзистентна вознемиреност и сомнение за инфантилна колика.

ЗАКЛУЧОК

Предложениот проект за докторска дисертација претставува научно оправдана, методолошки добро осмислена и клинички релевантна студија. Темата е современа, оригинална и има потенцијал за значаен научен и практичен придонес.

Методолошката рамка е соодветна, хипотезите се јасно поставени, целите се прецизно дефинирани, а статистичката анализа е адекватно планирана. Етичките стандарди се целосно почитувани.

Врз основа на образложението на проблематиката, истражувачкиот пристап и методологијата, како и нејзината важност во медицината, а имајќи го во предвид сето горенаведено, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет да ја прифати пријавената тема на кандидатката Емирјета Бајрами за изработка на докторска дисертација со наслов „ Фекален калпротектин кај доенчиња на возраст од 0-6 месеци и корелација со различни начини на исхрана и појава на инфантилна колика “ и проследи во понатамошна постапка.

Рецензентска комисија:

1. проф. д-р Николина Здравеска, ментор
2. проф. д-р Аспазија Софијанова, член
3. проф. д-р Соња Бојациева, член

РЕЦЕНЗИЈА

За оцена на предлог докторски проект за изработка на докторски труд со наслов: **“Квантификација на круговите на ексцизија на Т-клетките и круговите на ексцизија на рекомбинацијата со капа-делетирање како индикатори за имунолошката депресија кај деца со новодијагностицирана акутна лимфобластна леукемија во Косово“** од д-р Арбана Балоку Зејнулаху,

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на XXVIII седница одржана на 12.02.2026 година, со одлука бр: 02-775/67, формираше Комисија за оцена на предлог докторски проект за изработка на докторски труд на кандидатот д-р Арбана Балоку Зејнулаху со наслов: **“Квантификација на круговите на ексцизија на Т-клетките и круговите на ексцизија на рекомбинацијата со капа-делетирање како индикатори за имунолошката депресија кај деца со новодијагностицирана акутна лимфобластна леукемија во Косово“**, во состав: проф. д-р Дејан Трајков (ментор), проф. д-р Соња Бојациева (член), проф. д-р Светлана Кочева (член).

ИЗВЕШТАЈ

АНАЛИЗА НА ТРУДОТ

Предлог докторскиот проект за изработка на докторски труд на кандидатот д-р Арбана Балоку Зејнулаху со наслов **“Квантификација на круговите на ексцизија на Т-клетките и круговите на ексцизија на рекомбинацијата со капа-делетирање како индикатори за имунолошката депресија кај деца со новодијагностицирана акутна лимфобластна леукемија во Косово“**, содржи 26 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со единечен проред и големина на букви 12, 87 библиографски единици на дополнителни 4 страни, меѓу нив научни трудови, статии, книги и интернет ресурси.

Предлог докторскиот проект за изработка на докторски труд е структуриран во 5 глави: вовед, цели и хипотеза, материјали и методи, очекувани резултати и користена литература. Деловите се систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која ќе се обработува во истражувањето.

Првата глава од предлог докторскиот проект за изработка на докторски труд претставува **Вовед** кој е правилно структуриран и започнува со актуелните сознанија за проблемот на лимфобластната леукемија. На почетокот од воведот кандидатот многу прегледно, јасно и прецизно дава преглед на досегашните сознанија за леукемијата. Дава

осврт и за епидемиологијата на леукемијата, со посебен акцент кон епидемиологија на леукемијата во детската возраст, со најновите податоци за територијата на Косово. Наведува податоци за деталната класификација на формите на леукемија во детската возраст, нивната клиничка слика, современите начини за нивна дијагностичка евалуација, протоколите за терапија, прогноза и исход.

Понатаму, кандидатот ја дава етиопатогенеза на леукемијата со сите досега познати причини и механизми: генетски и наследни фактори, еколошки и јатрогени фактори, имунолошка основи за леукемогенезата, улогата на микромедиумот во коскената срцевина, имунолошката дисрегулација и хроничното воспаление, имунодепресијата и механизмите за нејзиното настанување, нејзините клинички манифестации и начинот на менаџмент, превентивните и подржувачките мерки.

Во вториот дел од воведот кандидатот фокусирано се задржува на преглед на достигнувањата од литературата во научноистражувачкото поле тесно поврзано со предметот на истражувањето, укажувајќи на улогата на TREC и KREC како биомаркери на имунолошката функција. Нивната биолошка основа, клиничките и истражувачки примени, нивното значење при имунодепресијата кај акутната леукемија, корелацијата помеѓу нивото на TREC/KREC и лимфоцитните субпопулации. Со оглед дека нивоата на TREC и KREC покажуваат силна корелација со специфични лимфоцитни субпопулации, ова овозможува вредна рамка за интерпретација на имунокомпетентноста и во физиолошки и во патолошки услови.

На крајот од воведот кандидатот дава осврт и на клинички импликации и примената на TREC/KREC во медицината.

Во **првата глава** кандидатот го наведува и **мотивот** на истражувањето. Мотивот во предлог докторскиот проект за изработка на докторски труд во оваа пресечна студија е обид да се процени дијагностичката и клиничката релевантност на TREC и KREC нивоата, како биомаркери за големината на имуносупресија кај деца при дијагноза на акутна леукемија. Се со крајна цел да се подобри прогностичката проценка и да се унапреди персонализираната, пациент-ориентирана терапија.

Втората глава ги содржи **хипотезата** и **целите** на истражувањето кои се јасни, дефинирани во точки и кореспондираат со очекуваните резултати.

Бидејќи авторот очекува, согласно сознанијата од користената литература, намалениот број на копии на TREC и KREC да ја одразуваат нарушената функција на тимусот и коскената срцевина, односно редуцирана лимфопоеза, што ќе корелира со намалени вредности на лимфоцитарните субпопулации (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+), ја има поставено следната хипотеза за своето истражување:

„Истовремената квантификација на T-cell receptor excision circles (TREC) и Kappa-deleting recombination excision circles (KREC) претставува валиден и сензитивен молекуларен пристап за проценка на имуносупресијата кај деца со ново дијагностицирана акутна лимфобластна леукемија (ALL).”

Општата цел е да се процени имунолошкиот профил и проценка на степенот на имуносупресија кај деца со ново дијагностицирана акутна лимфобластна леукемија (ALL), преку квантификација на T-cell receptor excision circles (TREC) и Kappa-deleting recombination excision circles (KREC), како молекуларни биомаркери на тимусната и коскеномедуларната активност, како и да се испита нивната поврзаност со лимфоцитните субпопулации и хематолошките параметри.

Специфични цели се:

- Да се определат нивоата на TREC и KREC кај педијатриски пациенти со ALL, стратифицирани според возрастни групи (0–13 години и 14–18 години).
- Да се спореди нивото на TREC и KREC меѓу Б-клеточниот (ALL-B) и Т-клеточниот (ALL-T) имунофенотип во моментот на дијагноза.
- Да се испитаат дали постојат разлики во нивото на TREC и KREC кај деца и адолесценти со ALL од различен пол.
- Да се процени корелацијата меѓу TREC нивоата и Т-клеточните субпопулации (CD3+, CD4+, CD8+), како и меѓу KREC нивоата и бројот на Б-клетки (CD19+), со цел да се обезбеди имунолошки контекст за интерпретација на овие молекуларни маркери.
- Да се испита потенцијалната улога на одредувањето на нивото на TREC и KREC како неинвазивни биомаркери за проценка на степенот на имуносупресијата во моментот на дијагноза кај педијатриски пациенти со ALL.

Во **третата глава** презентирани се **материјалот и методите** кои би се примениле во ова истражување. Овој докторски истражувачки проект ги анализира лабораториските и клиничките податоци на педијатриски пациенти со ново дијагностицирана акутна лимфобластна леукемија (ALL). Во студијата ќе бидат вклучени 60 деца на возраст од 0 до 18 години, со ново дијагностицирана акутна лимфобластна леукемија (ALL), потврдена преку имунофенотипизација, со помош на проточна цитометрија од аспириран од коскена срцевина или периферна крв. Податоците ќе бидат собрани во моментот на поставување на дијагнозата, а пред започнување на хемотерапијата. Во анализите ќе бидат вклучени следните варијабли:

- Демографски карактеристики (возраст, пол);
- Параметри од комплетната крвна слика;
- Податоци од проточна цитометрија (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ подгрупи);
- Квантитативни резултати за TREC и KREC, добиени со реална-време PCR анализа.

Анализите на TREC/KREC ќе бидат спроведени на Медицинскиот Универзитет во Грац, Австрија, користејќи примероци од периферна крв (1–3 mL) собрани во EDTA епрувети, во моментот на поставување на дијагнозата. Примероците од периферна крв ќе бидат обработени со стандардна lyse/wash постапка. По лизирање на еритроцитите, клетките ќе бидат исплакнати, блокирани со серум и обоени со моноклонални антители специфични за лимфоцитни маркери (CD3, CD4, CD8, CD19). Потоа, примероците ќе бидат анализирани на проточен цитометар за проценка на клеточниот состав.

ДНК примерокот, за Молекуларна анализа на TREC/KREC, ќе биде изолиран од периферна крв користејќи QIAGEN DNA Blood Mini Kit. Квантитативната анализа на TREC и KREC ќе биде извршена на Медицинскиот универзитет во Грац преку мултиплекс ПБП реакција во реално време, со симултана детекција на TREC, KREC и TRAC (T-cell receptor alpha constant ген), како референтен маркер. Секој примерок ќе биде анализиран во дупликат, со вклучени позитивни и негативни контроли. Резултатите ќе бидат изразени како:

- TREC или KREC копии на 100.000 PBMС, и
- TREC или KREC копии на mL примерок.

Квантитативно мерење на TREC/KREC од периферна цела крв ќе се врши по методата на Sottini et al. од 2014 година, адаптирана за периферна полна крв. Со неа се овозможува симултано мерење на ново создадените Т и Б лимфоцити во една реакција.

Геномската ДНК (gDNA) ќе биде изолирана со комерцијален кит базиран на колона, според протоколот на производителот. Чистотата и концентрацијата на ДНК ќе бидат проценети спектрофотометриски (A260/280), при што само примероците со вредности помеѓу 1.7 и 2.0 ќе бидат сметани за прифатливи. ДНК ќе биде складирана на -20°C до моментот на употреба.

TRECs ($\delta\text{Rec}-\psi\text{Ja}$ signal-joint) и KRECs (intronRSS–Kde rearrangement) ќе бидат квантифицирани со дуплекс ПБП во реално време, заедно со TRAC генот како референтен маркер за нормализација на ДНК. Ќе биде користен плазмид со три вметнати сегменти (TREC, KREC и TRAC) за креирање на стандардни криви во опсег од 10^6 до 10^1 копии. Секоја реакција ќе вклучува контроли без шаблон и позитивни контроли. Сите реакции ќе бидат изведени во дупликат.

За секоја анализа ќе бидат изготвени стандардни криви со сериски разредувања на плазмидниот стандард. ПБП ефикасноста ќе се смета за прифатлива доколку е помеѓу 90–105% (нагиб -3.1 до -3.6) и $R^2 \geq 0.99$. Контролите без шаблон ќе укажат на недостиг на амплификација. Примероци со разлика во Ct > 0.5 помеѓу дупликатите ќе бидат повторно анализирани.

За секој примерок, бројот на TREC, KREC и TRAC копиите ќе биде пресметан врз основа на стандардните криви. Бидејќи секоја диплоидна клетка содржи две копии на TRAC, бројот на клеточни еквиваленти во реакцијата ќе биде пресметуван како:

$$\text{Cells}_{\text{rxn}} = \text{TRAC}_{\text{rxn}} / 2$$

Резултатите беа изразени како:

$$\text{TREC}/\text{mL} = \text{TREC}_{\text{rxn}} \times (V_{\text{elute}} / V_{\text{rxn}})$$

$$\text{KREC}/\text{mL} = \text{KREC}_{\text{rxn}} \times (V_{\text{elute}} / V_{\text{rxn}})$$

или нормализирано на 10^6 клетки:

$$\text{TREC}/10^6 \text{ клетки} = (\text{TREC}_{\text{rxn}} / \text{Cells}_{\text{rxn}}) \times 10^6$$

$$\text{KREC}/10^6 \text{ клетки} = (\text{KREC_rxn} / \text{Cells_rxn}) \times 10^6$$

За одредување на распределбата на Т- и Б-лимфоцитни подгрупи ќе се користи имунофенотипизацијата со проточна цитометрија. Анализата ќе вклучува квантитација на CD3+, CD4+, CD8+ и CD19+ клетки со употреба на стандардни флуорохром-конјугирани моноклонални антитела. Податоците ќе бидат обработени со специјализиран софтвер и изразени како апсолутен број на клетки, како и со процентуална застапеност.

Критериуми за вклучување на пациентите во ова испитување ќе бидат:

- Деца на возраст од 0 до 18 години, поделени во две возрасни групи: 0–13 години и 14–18 години.
- Вклучени се двете машка и женска популација.
- Косовски деца од албанска националност.
- Новодијагностицирана акутна лимфобластна леукемија (ALL), потврдена со проточна цитометрија на аспирација од коскена срцевина или периферна крв.
- Достапност на комплетни клинички податоци и измерени TREC/KREC вредности во моментот на дијагнозата.

Критериуми за исклучување на пациентите во ова испитување ќе бидат:

- Пациенти постари од 18 години.
- Историја на претходна малигна болест, имунодефициенција или терапија што модифицира имунолошки одговор.
- Пациенти кои примиле хемотерапија или имунотерапија пред земањето на примероци.
- Непотполни или недостапни лабораториски и клинички податоци.
- Недоставена согласност за учество во истражувањето.
- Пациенти од неалбанска националност.

На сите пациентки ќе им биде доставен документ за информирана согласност.

Студијата ќе биде спроведена според етичките насоки и одобрение од Етичкиот комитет лекарска комора на Косово, според член 10 став 1 член 12 како и член 13 став 4 со потстав 4.1 од Правилникот за опсегот и овластувањата на Комисијата за Етички прашања, на 31 октомври 2025 година. Сите податоци ќе биде анонимизирани пред анализата, со цел да се заштитат доверливоста и приватноста на учесниците. Бидејќи студијата вклучува педијатриски пациенти, пред учеството ќе се добие писмена информирана согласност од нивните родители или законски старатели.

Во **третата глава** се прикажани и **статистичките методи** кои ќе се применат за обработка на добиените резултати. Статистичките анализи ќе се вршат според дефинираниот аналитички план. Постапката ќе ја надгледува професионален биостатистичар. Податоците ќе бидат анализирани со користење на IBM SPSS Statistics, верзија 27.0. За проценка на нормалноста на распределбата на податоците ќе биде применет Shapiro–Wilk-соновиот тест. Дескриптивната статистика ќе биде прикажана како медијана и интерквартилен опсег (IQR) за варијаблите со ненормална распределба. Споредбите помеѓу групите (на пр. според возраст или пол) ќе бидат извршени со

користење на Mann–Whitney U тестот или Kruskal–Wallis-овиот тест, во зависност од карактерот на податоците. Корелациите помеѓу нивото на TREC/KREC и лимфоцитните подгрупи ќе бидат оценети со Спирмановиот коефициент на рангова корелација (Spearman's rho). Вредност на $p < 0.05$ се сметаше за статистички значајна.

Во **четвртата глава** кандидатот укажува кои би биле **очекуваните резултати**. Преку добиените резултати од оваа студија кандидатот очекува дека децата со новодијагностицирана акутна лимфобластна леукемија (ALL) ќе покажат значително намалени вредности на TREC и KREC во споредба со утврдените референтни вредности кај здрави лица со иста возраст. Ова намалување се очекува да го одрази сериозното нарушување на тимусната и коскеномедуларната лимфопоетска активност во моментот на дијагностицирање.

Поконкретно, се очекува дека:

- Нивото на TREC ќе покаже позитивна корелација со CD3+, CD4+ и CD8+ Т-клеточните субпопулации, што ќе ја потврди валидноста на TREC како маркер за тимусна продукција и Т-клеточна генерација.
- Нивото на KREC ќе покаже позитивна корелација со CD19+ Б-клеточниот број, потврдувајќи го KREC како биомаркер на коскеномедуларната Б-клеточна продукција.
- Нивоата на TREC и на KREC ќе покажат инверзна врска со тежината на болеста, како што се зголемениот број на леукоцити и процентот на бластни клетки при дијагнозата.
- Ќе се докаже на постоење на разлики во зависност од возраста, при што помалите деца ќе имаат повисоки нивоа на TREC/KREC во споредба со адолесцентите, што е во согласност со физиолошката активност на тимусот и коскената срцевина.

Петтата глава од предлог докторскиот проект за изработка на докторски труд ја содржи приложената **литература** од 87 референци која е обемна, прегледана и коректно цитирана по прифатените стандарди.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Предлог докторскиот проект за изработка на докторски труд на кандидатот д-р Арбана Балоку Зејнулаху со наслов “Квантификација на круговите на ексцизија на Т-клетките и круговите на ексцизија на рекомбинацијата со капа-делетирање како индикатори за имунолошката депресија кај деца со новодијагностицирана акутна лимфобластна леукемија во Косово“ претставува истражување во областа на имунохематоонкологијата. Комбинираното толкување на податоците за нивоата на TREC и KREC може да овозможат квантитативна карактеризација на имуносупресијата кај новодијагностицираните пациенти со ALL, како и потенцијално да идентификува постоење на подгрупи со повисок ризик за инфекциски компликации за време на терапијата. Со оваа студија ќе се овозможи да се направат стратегии за минимизирање на штетите кои би

настанале со ненавременото поставување на дијагнозата, како и несоодветната првична терапија.

ЗАКЛУЧОК НА ПРЕДЛОГОТ

Научен придонес на овој предлог докторскиот проект за изработка на докторски труд е во воведување на нов неинвазивен молекуларен биомаркер за проценка на имунолошкиот статус кај случаите на педијатриска леукемија, придонесувајќи на тој начин кон подобра иницијална проценка и идно стратифицирање на ризикот. Овие резултати ќе придонесат за создавање база на податоци која перспективно ќе се надградува и продлабочува со нови научни сознанија од примената на конкретните протоколи поставени од истражувањето.

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет да ја прифати позитивната оценка на предлог докторскиот проект за изработка на докторски труд на кандидатот д-р Арбана Балоку Зејнулаху со наслов “Квантификација на круговите на ексцизија на Т-клетките и круговите на ексцизија на рекомбинацијата со капа-делетирање како индикатори за имунолошката депресија кај деца со новодијагностицирана акутна лимфобластна леукемија во Косово “.

Комисија

1. Проф. д-р Дејан Трајков (ментор)
2. Проф. д-р Соња Бојациева (член)
3. Проф. д-р Светлана Кочева (член)

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

Наставно-научниот совет на својата XXVIII работна седница одржана на ден 12.02.2026 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 Елиф Врајнко со наслов:

„ Ехокардиографска процена на постоење и прогностичко значење на деснокоморна дисфункција кај пациенти по прележување на акутна белодробна емболија“

„ Echocardiographic assessment of the existence and prognostic significance of right ventricular dysfunction in patients after pulmonary embolism”

во состав: 1. Проф. Д-р. Љубица Георгиевска-Исмаил, ментор, 2 .Проф. Д-р Маријан Бошевски, член и 3.В.Н.сор. Д-р Ирена Митевска, 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 истражување

Трудот „Ехокардиографска процена на постоење и прогностичко значење на деснокоморна дисфункција кај пациенти по прележување на акутна белодробна емболија” опфаќа тема која е современа и исклучително корисна од клинички аспект.

Современата дијагностика на белодробна емболија (БЕ) се темели на интегриран пристап кој ги комбинира клиничката проценка, лабораториските анализи и сликовните методи.

Ехокардиографијата претставува основна неинвазивна алатка во дијагностиката и процената на хемодинамските последици од БЕ. Таа овозможува директна визуелизација на структурните и функционалните промени на десната комора (ДК), која е главен индикатор за тежината на болеста и најзначаен прогностички фактор.

Деснокоморната дисфункција (ДКД) е идентификувана како главен предиктор за клиничката изразеност и исходот од акутна. Перзистирањето на ДКД може да води до постоење на клинички значаен т.н. „пост-БЕ синдром“, кој се состои од различна комбинација на клинички наоди, наоди од визуелизациони техники, функционални или хемодинамски абнормалности, нарушена толеранција на напор и нарушен квалитет на живеење. Затоа, трансторакалната ехокардиографија (ТТЕ) покрај маркерите на миокардна повреда, игра клучна улога не само во дијагнозата и ризик стратификацијата на БЕ, туку во откривањето на постоење на ДКД.

Изминатава декада, ехокардиографската анализа на миокардната деформација (strain) преку компјутерска програма за следење на точки (speckle tracking, STE) се пробива како посензитивен и репродуцибилен параметар за проценка на регионалната миокардна функција и брзината на контракцијата на миокардот. Процената на миокардната деформација претставува ехокардиографска техника која овозможува идентификација на суптилни промени на миокардната функција, односно идентификација на субклиничка систолна дисфункција.

Деснокоморниот глобална лонгитудинална деформација (RV-GLS%) и деформација на слободниот ѕид (RV-FWLS) претставуваат сензитивни индекси за детекција на рана ДКД, дури и кога конвенционалните параметри се во граници на нормала. Вредности на RV-FWLS помали од -20% укажуваат на значајна редукција на контрактилноста и се независен предиктор на краткорочна и долгорочна смртност.

Покрај процената на ДК, современите протоколи вклучуваат и мерење на миокардна деформација на десната преткомора (RA strain), особено кога преткомората функционира како резервоар, ја одразува способноста на преткомората да се растегне за време на систолата на левата комора, што индиректно ја рефлектира десната преткоморна комплијанса и пулмоналниот притисок. Намален RA strain ($<35\%$) е поврзан со зголемен десен преткоморен притисок, понапредна ДКД и неповолна прогноза по БЕ.

Со цел да се реализираат зацртаните цели, ќе биде изведена аналитичка, проспективна, опсервациона, кохортна студија и ќе бидат регрутирани околу 90 пациенти од обата пола со потврдена дијагноза, кои ги исполниле инклузионите и ексклузиони критериуми за вклучување и кои потпишале Информирана согласност. Кај пациентите ќе се изведат следниве испитувања: анамнеза, физикален преглед, електрокардиографија, лабораториски испитувања, КТ ангиографија на бели дробови, венски доплер на долни екстремитети и 2Д ТТЕ. Ќе бидат проценувани стандардни параметри на димензии, волумени и функција на левите и особено десни кавитети, ќе се мери и деснокоморна и деснопреткоморна деформација, а ќе бидат определувани и изведени индекси за кои има податоци дека имаат предиктивна моќ за определување на постоење на ДКД. Пациентите ќе бидат следени по 3, 6 и 12 месеци од иницијалната дијагноза со комплетна проценка на ехокардиографските параметри направени на првиот преглед. Сите пациенти на контролата од 12 месеци ќе пополнуваат валидизиран прашалник за квалитет на живот кај пациенти со ПЕ (PEmb-QoL questionnaire). Како крајни точки на следењето на која било временска точка на следење ќе се сметаат: кардиоваскуларна смрт, повторна појава

на БЕ, хемодинамско нарушување, белодробна хипертензија, деснострана слабост, но и подобрување на ДК функција. Податоците ќе бидат анализирани со користење на SPSS компјутерската програма верзија 25.0 (IBM SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

2. Состојба на научното подрачје во кое се работи дисертацијата

Повеќе студии потврдиле дека ехокардиографската детекција на ДКД кај хемодинамски стабилни пациенти има двојно поголем ризик од рана смртност и компликации. Комбинирањето на ехопараметрите со биомаркери (високосензитивен тропонин, NT-proBNP) и клинички скорови (sPESI) овозможува супериорна стратификација на ризикот. Кај пациентите со нормални ехопараметри и негативни биомаркери, ризикот од неповолен исход е исклучително низок, што овозможува безбедна амбулантска грижа.

Многу студии до денеска потврдија дека во пост-акутната фаза, трансторакалната ехокардиографија (ТТЕ) останува главен метод за процена на опоравувањето на ДК и за рана идентификација на хронична тромбоемболичка пулмонална хипертензија (СТЕРН). Перзистирањето на абнормалности како $ДК/ЛК \geq 0.9$, $TAPSE < 17 \text{ mm}$ или $RV\text{-}GLS > -20\%$ по неколку месеци укажува на можен развој на постемболички синдром и бара дополнителна евалуација со КТПА или вентилаторно-перфузиски скен.

Иако клиничарите сега се сè повеќе свесни за важноста на ДК во проценката на функцијата на срцето воопшто, сепак, остануваат низа предизвици: подобрување на методите на проценка на ДК функција, добивање на подобри сурогати за врската меѓу ДК и белодробната артерија, како и изнаоѓање на ефикасни начини за идентификување на десната комора со ризик од дисфункција.

Се смета дека многу долгорочни терапии се потпираат исклучиво на подобрување на оптоварувањето и потребни се терапевтски средства кои директно се насочени кон контрактилноста и релаксацијата на десната комора. Така, десната комора треба да се земе предвид во дизајнот на клиничкото испитување, во некои случаи како дел од критериумите за вклучување, а во други случаи како дел од клиничките крајни точки и стратификацијата на терапевтскиот одговор.

3. Цели на трудот

Примарни цели

1. Да се процени дијагностичката точност на ТТЕ во идентификација на ДКД кај пациенти со БЕ, односно колку ТТЕ може ефикасно да детектира и квантифицира постоење на ДКД со користење на различни ехокардиографски параметри
2. Да се определи предиктивна моќ на ехокардиографските параметри земени поединечно или во кластер, како и во комбинација со клиничките, лабораториски маркери и типот на терапија, за постоење на ДКД кај пациенти со БЕ.

Секундарни цели

3. Да се утврди преваленцата на ДКД и степенот на опоравување од ДКД (потполно, делумно, отсутно) во временски период на следење од 6 месеци до една година.
4. Да се процени изразеноста на ДКД (лесна, умерена и изразена) и нејзината поврзаност со клиничките исходи (смрт, потреба од механичка циркулаторна поддршка, пролонгирана хоспитализација, повторна хоспитализација, деснострани слабост)
5. Да се определи дополнителната улога на ДК и ДП деформација во однос на стандардните ехокардиографски методи во идентификацијата на субклиничка ДКД.
6. Да се определи 6 месечна до едногодишна прогноза и утврди квалитетот на живот кај пациенти со БТЕ во зависност од постоење на ДКД и нејзината изразеност.

4. Очекуван научен придонес

Во предлог докторскиот труд, докторандот има цел:

- Да се утврди дека стандардната ехокардиографија и напреднатите ехокардиографски методи имаат одлична дијагностичка точност во рано откривање на ДКД и определување на нејзина изразеност кај пациенти со акутна БТЕ.

- Да се потврди значајната предиктивната моќ на повеќе ехокардиографски параметри земено посебно или во кластер, односно во комбинација со клиничките, лабораториски маркери, и типот на терапија во предикција на постоење на ДКД.

- Да се определи преваленцата и степенот на опоравување од ДКД во временски период на следење од една година.

- Да се процени изразеноста на ДКД (лесна, умерена и изразена) и нејзината поврзаност со клиничките исходи.

- Да се определиме дополнителната улога на деснокоморна и деснопреткоморна деформација во однос на стандардните ехокардиографски методи во идентификацијата на субклиничка ДКД.

- Да се определи едногодишната прогноза и квалитетот на живеење кај пациенти со БТЕ во зависност од постоење на ДКД и нејзината изразеност.

Од клинички, апликативен аспект, се очекува со добиените резултати да се подобри дијагнозата на ДКД и нејзината прогностичка улога, да се реafirмираат веќе познатите и имплементираат нови, важни утврдат ехокардиографски параметри кои би имале најголема точност во предикција на појава или опоравување од ДКД.

ЗАКЛУЧОК

Комисијата врз основа на приложениот материјал оценува дека пријавената тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд под наслов: „Ехокардиографска процена на постоење и прогностичко значење на деснокоморна дисфункција кај пациенти по прележување на акутна белодробна емболија “ од д-р. Елиф Брајнко е актуелен 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 научна 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. Љубица Георгиевска-Исмаил
2. Проф. Д-р Маријан Бошевски
3. В.Н.сop. Д-р Ирена Митевска

**До: Наставно-научен совет
НА МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
УНИВЕРЗИТЕТ “СВЕТИ КИРИЛ И МЕТОДИЈ”
СКОПЈЕ**

Наставно-научниот совет на својата XXVIII редовна седница одржана на ден 12.02.2026 година, а по предлог од Советот на трет циклус-докторски студии по медицина, донесе Одлука за формирање на Комисија за оцена на пријавена тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд од д-р Грегор Крстевски со наслов:

ВРЕДНОСТА НА PIVKA-II ВО ДИЈАГНОЗАТА НА ХЕПАТОЦЕЛУЛАРНИОТ КАРЦИНОМ

во состав: Проф. д-р Владимир Андреевски, Проф. д-р Бети Тодоровска, Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска.

Рецензентската комисија го разгледа доставениот материјал и по меѓусебни консултации го поднесува следниот

ИЗВЕШТАЈ

за оцена на пријавена тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд.

1. Извештај за доставениот предлог-докторски проект за изработка на докторски труд

Предлог-докторскиот проект за изработка на докторски труд со наслов “Вредноста на PIVKA-II во дијагнозата на хепатоцелуларниот карцином” е изнесен на 20 страни. Поделен е на: вовед, мотив за студијата, цели на истражувањето, истражувачка хипотеза, материјали и методи, статистичка анализа, очекувани резултати и користена литература. Од технички аспект текстот е правилно структуриран, и е употребен соодветен речник и вокабулар. Проблемот којшто е предмет на истражување е изнесен на јасен и концизен начин.

2. Извештај во поодделни делови

Во **воведот** се продикутирани основните начела на хроничната црнодробна оштета и хепатоцелуларниот карцином. Опишани се клиничките и епидемиолошки карактеристики на стеатофиброзата и црнодробната цироза, и се наведени постоечките методи за ран скрининг за малигнизација и развој на хепатоцелуларен карцином кај високо ризичните групи. Разгледани се засебните етиологии на црнодробна болест, дијагностичките модалитети вклучително транс-абдоминалната ултрасонографија, еластографијата, перкутаната биопсија, радиолошките ивентигации вклучително на LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) системот, и изнесен е краток осврт на тераписките модалитети коишто се употребуваат за третман на хепатоцелуларниот карцином. Тука се вбројани ресекцијата,

аблацијата, трансплантацијата, трансартериската хемоемболизација, и системската терапија (хемотерапија и имунотерапијата).

Во тој контекст е дадено образложување и за скоровите и стејдинг системи коишто се во широка и редовна примена: Child-Pugh-Tourcotte, MELD-Na (Model End for End Stage Liver Disease), и BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) скоровите. Информациите се релевантни и соодветно воспоставуваат позадина за понатамошните делови од предлог-докторскиот проект за изработка на докторски труд.

Посебно внимание е обрнато на досегашното истражувачко познавање за туморскиот биомаркер PIVKA-II (протромбин индуциран со отсуство на витамин К или антагонист-II). Познат уште како дес-гама-карбокси протромбин претставува абнормален и нефункционален коагулациски фактор којшто настанува како резултат на ирегуларна метилација на N-терминал глутамат резидуите при отсуство на витамин К или присуство на витамин К антагонисти. Наведени се релевантни публикации од досегашни студии, и резимирани се резултатите и заклучоците од истите.

Селектирани се неколку клинички студии, систематски прегледи и мета анализи коишто суштински го доловуваат тековното разбирање за примената на PIVKA-II во дијагнозата на хепатоцелуларниот карцином, потенцијалната употреба за детекција на рецидив после спроведен третман, и како истиот се споредува со AFP (алфа фето протеин). Важно е што во воведниот дел е даден краток осврт на тековните трендови во дијагнозата на хепатоцелуларниот карцином и досегашната употреба на PIVKA-II во Р. Северна Македонија.

Авторот истакнува дека главниот **мотив** за студијата потекнува од потребата од порано дијагностицирање на хепатоцелуларниот карцином, кога може да се пристапи кон истиот со потенцијално куративни мерки. Имено, дополнувањето на редовниот скрининг со испитување на PIVKA-II кај ризичните групи на пациенти би резултирало со зголемена детекција на мали лезии, односно дијагноза во фаза на BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) класа 0, A и B. Како дополнителен мотив се наведува бенефитот од спроведување на ваков тип на истражување во македонскиот здравствен систем.

Истражувачките цели се повеќебројни, концизно и таксативно наброени, и остварливи. Тие ги опфаќаат сите потенцијални заклучоци што би можело да се извлечат по обработката на податоците и параметрите:

Примарна цел

-Утврдување на дијагностичката прецизност на PIVKA-II во дијагнозата на хепатоцелуларниот карцином.

Секундарни цели

-Рана детекција на хепатоцелуларен карцином за време на редовни скрининг прегледи кај пациенти со хронична црнодробна оштета.

-Вградување на испитувањето на овој туморски маркер во протоколот за редовен скрининг кај пациенти со хронична црнодробна оштета.

-Одредување на корелацијата помеѓу PIVKA-II и етиологијата на црнодробна болест кај пациенти со дијагностициран хепатоцелуларен карцином.

-Одредување на корелацијата помеѓу PIVKA-II и степенот на црнодробна оштета.

-Споредба на PIVKA-II со AFP во дијагнозата на хепатоцелуларен карцином, и одредување на заедничката вредност на двата туморски биомаркери.

-Одредување на корелацијата помеѓу PIVKA-II и специфични морфолошки карактеристики на хепатоцелуларниот карцином.

-Одредување на корелацијата помеѓу PIVKA-II и други примарни малигнитети со друга локализација и секундарни малигни заболувања на црниот дроб.

Истражувачката хипотеза е формулирана едноставно и разбирливо, и соодветно ја опфаќа суштината на истражувањето.

Во делот **материјали и методи** се дефинира дизајнот на студијата и се прецизираат инклузионите и ексклузиони критериуми. Студиската популација е сочинета од пациенти на 18 годишна возраст или повеќе, лекувани на ЈЗУ Универзитетска Клиника за Гастроентерохепатологија и имаат хронична црнодробна оштета, дефинирано како поединци со дијагностициран хроничен В и С вирусен хепатитис, црнодробна стеатофиброза, цирроза, или хепатоцелуларен карцином. Дополнително се одредени подгрупи согласно конкретно дефинирани етиологии на црнодробна болест, и тоа алкохол, метаболна дисфункција асоцирана масна црнодробна болест (MASLD), хроничен В и С вирусен хепатитис, автоимуни црнодробни заболувања, и во последната подгрупа се сите останати криптогени цирози односно од непознато потекло, и поретки состојби како што се секундарната билијарна цирроза, Вилсоновата болест, херeditарната хемокроматоза, и тне.

Објаснети се предвидените постапки, и тоа прибирањето на релевантните анамнестички и демографски податоци од испитаниците, лабораториски испитувања коишто се потребни за пресметување на скорови, анализа на туморските биомаркери од интерес (PIVKA-II и AFP), извршување на трансабдоминален ултразвук и фиброскен, и предвидените доиследувања кај пациентите кај коишто ќе се детектира нодус суспектен за хепатоцелуларен карцином. Компјутеризираната томографија со контраст е прва метода којашто се проектира да се спроведе по детекција на суспектен нодус. Перкутаната биопсија со патохистолошка верификација е златен стандард, но во одредени случаи е технички оневозможена од тешка општа состојба на пациентот, или пак присуство на асцит.

Понатаму се концизно образложени предвидениот број и интервали за контролни визити, и проектираното времетраење за вкупно следење на еден испитаник. Авторот дава јасно образложување дека овој докторски труд претставува надградба и продолжување на научно истражувачка студија којашто е започната во 2023 год. со наслов “Мерки за рана детекција и дијагноза на хепатоцелуларниот карцином - една од иницијативите за реализација на Европскиот план за борба против ракот.”

Со оглед на големиот број на податоци коишто е предвидено да произлезат од истражувањето, особена важност има **статистичката анализа**. Во овој дел се детално опишани софтверот којшто ќе се употреби за обработка на податоците, методите и постапки коишто е предвидено да се применат, а со тоа и конкретно анализите коишто ќе се направат за извлекување на специфичните заклучоци и остварување на зацртаните цели.

Очекуваните резултати и нивната важност се повеќе пати истакнати во текстот на предлог-докторскиот проект за изработка на докторски труд, а се резимирани во делот со наслов очекувани резултати. Имено, тоа што е познато е дека во нашиот здравствен систем повеќето пациенти со хепатоцелуларен карцином се дијагностицираат во доцна фаза на болеста, кога може да се администрира системска (хемотерапија/имунотерапија) терапија, или пак само палијативно-супортивни мерки, односно кај овие болни нема простор за обид за куративен ниту премостувачки пристап.

Се очекува со ова истражување да се потврди дијагностичката вредност на PIVKA-II, и истото да овозможи туморскиот биомаркер да се вгради во скрининг протоколот заедно со испитувањето на AFP и трансабдоминалниот ултразвук. На тој начин, во иднина поголем број на пациенти би се дијагностицирале во рана фаза, и истите потенцијално би се подвргнале на мерки со куративен потенцијал како што се ресекција, трансплантација, и радиофреквентна аблација, или пак со премостувачки методи како што е трансартериската хемоемболизација.

Најважно е што зголемената стапка на рана детекција би резултирала со продолжување и зголемување на квалитетот на живот на пациентите, но исто така би резултирала со намалување на високите финансиски расходи асоцирани со примена на системска терапија (хемотерапија/имунотерапија), како и супортивната нега којашто болните со хепатоцелуларен карцином често имаат потреба да ја добијат во хоспитални услови.

Горенаведеното станува уште поважно кога ќе се погледне низ призмата на епидемиолошките трендови на црнодробна болест и хепатоцелуларен карцином. Имено, и покрај програмите за вакцинација за В вирусен хепатитис, и антивирусниот третман за В и С вирусен хепатитис, не може да се очекува искоренување на овие заразни болести во нашиот здравствен систем во догледно време. Не постојат, пак, ниту индикации коишто сугерираат дека се намалува алкохол асоцираната црнодробна болест.

Од друга страна, во западниот свет се смета за тивка епидемија и постепено станува значаен, ако не и доминантен ризик фактор, метаболна дисфункција асоцираната стеатотична црнодробна болеста, којашто произлегува од метаболниот синдром. Согласно животните навики коишто се превалентни и во нашето општество, оваа состојба има се поголема инциденца во Р. Северна Македонија. Тоа значи дека е можно во следната деценија, во контекст на опстојување на традиционалните ризик фактори, а појава на нова, односно зачестување на поретка етиологија, да настане севкупно зголемување на стапката на напредна црнодробна фиброза, цироза и хепатоцелуларен карцином.

Понатаму, од самиот обем на истражувањето и бројот на испитаници што е предвидено да се вклучат во студијата ќе произлезат дополнителни податоци коишто потенцијално ќе овозможат да се извлечат релевантни заклучоци и надвор од областа на изучување на хепатоцелуларниот карцином. Ваков пример е хепаталната инсуфициенција. Со анализа на PIVKA-II кај пациенти со црнодробна цироза во фаза на декомпензација (што опфаќа значајна пропорција на реализираните PIVKA-II испитувања), и истовремено прибирање на потребните параметри за калкулација на скоровите Child-Pugh-Tourcotte и MELD-Na ќе се добие конкретен увид во трендовите на вредностите на PIVKA-II кај црнодробната слабост кај поединци коишто немаат малигна болест.

Се очекува да произлезат повеќебројни публикации како во домашни така и меѓународни списанија.

Делот **литература и референци** содржи 13 референци кои се уредно цитирани и подредени во редоследот во којшто се сретнуваат во текстот. Употребената литература е соодветна, современа и актуелна за предметот на истражување.

3. Заклучок на комисијата за оценка на пријавена тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд

Комисијата врз основа на приложениот материјал оценува дека предлог-докторскиот проект за изработка на докторски труд со наслов "Вредноста на PIVKA-II во дијагнозата на

хепатоцелуларниот карцином” од д-р. Грегор Крстевски е актуелен и има голема апликативна важност за здравствениот систем на Република Северна Македонија. Комисијата смета дека темата ги задоволува принципите на научна работа и има технички предуслови без проблем да биде реализирана.

Врз основа на изнесеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет да го прифати извештајот на Рецензентската комисија и да овозможи изработка на предложениот докторски проект за изработка на докторски труд.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

1. Проф. д-р. Владимир Андреевски _____
2. Проф. д-р. Бети Тодоровска _____
3. Проф. д-р. Весна Велиќ Стефановска _____

До Наставно-научниот совет и Советот на студиската програма по медицина на Медицински факултет при Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје

Р Е Ц Е Н З И Ј А

за оцена на пријавена тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје на својата XXVIII редовна седница, одржана на 12.02.2026 година, на предлог од Советот на трет циклус-докторски студии по медицина, а врз основа на член 73 од Статутот на Медицински факултет во Скопје во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник број 458/2019 и број 458-Анекс/2021), член 275 од Статутот на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (број 425 од 28.06.2019) и член 52 став 1 и став 2 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 број 530/2020) донесе одлука бр. 02-775/78 од 12.02.2026 година за формирање на Комисија за оцена на пријавена тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд од студентот на трет циклус-докторски студии д-р Мица Кимовска Христова, со наслов: „Преваленција, 9-годишен тренд на преваленцијата и на факторите на ризик на астма кај школски деца во Скопје“, на англиски јазик „Prevalence and 9-year trend of asthma prevalence and risk factors associated with asthma in school children from Skopje“, во состав:

1. Проф. д-р Емилија Влашки, ментор
2. Доц. д-р Валентина Цвејоска Чолаковска, член
3. Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска, член

Рецензентската комисија се состана и по разгледување на пријавената тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд има чест да го поднесе следниов

И З В Е Ш Т А Ј

Пријавената тема со приложениот предлог-докторски проект за изработка на докторски труд со наслов: „Преваленција, 9-годишен тренд на преваленцијата и на факторите на ризик на астма кај школски деца во Скопје“ од д-р Мица Кимовска Христова обработува актуелна тема, особено за нашата земја, вредна за истражување и ги содржи сите делови на еден поднесок за докторски труд: апстракт на македонски и англиски јазик, содржина, вовед, мотив, цели и хипотеза, материјал и метод, статистичка анализа, очекувани резултати и користена литература.

Воведот содржи податоци кои се однесуваат на предметот од интерес на предложената тема, астмата како една од најчестите хронични болести во детската возраст со фокус на нејзината епидемиологија, хипотезите за еколошките фактори на ризик за нејзина појава и трендот на преваленцијата на астма во детската возраст во светот и во нашата земја.

На почетокот на воведот кандидатот накратко ја дава дефиницијата, главните карактеристики на астма со варијабилност на симптомите и експираторно ограничување на дишниот проток под дејство на различни тригер-фактори, дијагностичките методи и фармаколошките опции за брзо смирување на симптомите и долготраен превентивен третман кај деца постари од 6 години и адолесценти. Укажува на фактот дека астмата се јавува како последица на интеракција меѓу генетската predisпозиција и факторите од надворешната средина.

Во продолжеток, кандидатот се фокусира на епидемиологијата на астмата во детската возраст цитирајќи ги добиените податоци за преваленцијата, трендот и еколошките фактори на ризик асоцирани со астма од третата фаза на Интернационалната студија за астма и алергии во детството (ISAAC), како прва и најголема студија со стандардизирана методологија. Утврдена е широка варијација во преваленцијата и тежината на астма ширум светот со повисока преваленција во економски развиените земји, но со потешки симптоми и субдијагностицираност во земјите во развој. Во третата наспроти првата фаза на ISAAC студијата, за временски период од 5 до 10 години, утврден е тренд на пораст на преваленцијата на астма во повеќето економски неразвиени земји и земји во развој наспроти тренд на стагнирање или намалување на претходно утврдениот пораст во повеќето високо-економски развиени земји, што е прикажано текстуално и преку две слики.

Со оглед на неверојатноста за промена на генетските фактори за краток временски период од неколку децении, брзиот пораст на преваленцијата на астма ширум светот и разликите во трендот би сугерирале силно влијание врз нејзината експресија од страна на надворешните фактори. Кандидатот укажува дека досега добиените резултати од испитуваните еколошки хипотези се инконзистентни и дека од големо значење би можел да биде “западниот стил на живеење” кој се карактеризира со седечки стил на живот и намалена физичка активност, поголема застапеност на обезност, намалено консумирање на антиоксиданси во исхраната и зголемена изложеност на надворешни оксиданси, зголемено аерозагадување од надворешната и внатрешната животна средина и зголемена алергенска експозиција, што е поткрепено со цитирање на публикувани студии. Дополнително, за постоечките разлики во различни земји од значење би можеле да бидат и разликите во дијагностицирањето, третманот и воопшто менаџментот на оваа болест.

Следи изложување на повеќе хипотези со потенцијалните механизми на дејство на еколошките фактори на ризик кај астма (хипотеза за надхранетост, хипотеза за физичка активност, диететска хипотеза, хипотеза за аерозагадување во внатрешната и надворешната животна средина,

алергенска хипотеза, хипотеза за социоекономски статус, хигиенска хипотеза и парацетамолска хипотеза).

На крајот на воведот, кандидатот дава осврт на компарацијата на интернационално ниво на добиените резултати од ISAAC фаза 3 студијата во Р. С. Македонија и на резултатите во однос на испитуваните еколошки хипотези кај млади адолесценти во нашата земја. Во 2002 година кај школски деца на возраст од 12-15 години од Скопје утврдена е умерено ниска преваленција на wheezing во последните 12 месеци од животот (прикажано текстуално и со слика) и ниска преваленција на било кога дијагностицирана астма со индикации за субдијагностицираност. Притоа, била утврдена позитивна асоцираност со надхранетоста, седечкиот стил на живот и слабата физичка активност, надворешното аерозагадување и честото користење на Парацетамол, сите податоци поткрепени со цитирани публикации.

Кандидатот го завршува воведот со изложување на добиените резултати од истражувањето на преваленцијата на астма кај школски деца на возраст од 6-15 години од Скопје во 2016 година во склоп на Интернационалната студија за географска варијација на дијагнозата, преваленцијата и тежината на астма. Ова истражување овозможило за прв пат во нашата земја утврдување на тренд на преваленцијата на астма (2016 во однос на 2002 година) кај подгрупата на деца на возраст од 12-15 години. Бил утврден дивергентен тренд со тренд на пораст на преваленцијата на дијагностицирана астма било кога во животот наспроти тренд на намалување на преваленцијата на симптомите на астма (прикажано и преку графикон) со присутна субдијагностицираност на оваа болест. Во однос на испитуваните еколошки фактори на ризик за астма, кај младите адолесценти била утврдена позитивна асоцираност со често консумирање на Парацетамол, аерозагадување во надворешната животна средина, домашни миленици, надхранетост и седечки стил на живеење (податоци поткрепени со цитирани публикации).

Мотивот за истражувањето е дефинирање на мерки во врска со еколошките фактори на ризик за превенирање на понатамошен тренд на пораст на преваленцијата на астма кај школските деца на возраст од 12-15 години, по прв пат во нашата земја утврдување на трендот на преваленцијата на астма кај деца на возраст од 6-11 години и намалување на субдијагностицираноста на астма кај испитаниците.

Во третото поглавје дадени се **целите на истражувањето** кои се јасно дефинирани и одредени како:

- утврдување на актуелната преваленција и трендот на преваленцијата на астма и симптомите на астма за последните 9 години, како и факторите на ризик асоцирани со неа кај школски деца на возраст од 6-15 години;

- утврдување на актуелната преваленција и трендот на преваленцијата на астма и симптомите на астма за последните 9 години кај подгрупата на деца на возраст од 12-15 години и споредување со претходно утврдениот дивергентен тренд (2002-2016 година) кај оваа возрасна група;

- утврдување на актуелната преваленција и трендот на преваленцијата на астма за последните 9 години кај подгрупата на деца на возраст од 6-11

години, за кои досега во однос на трендот во Р. С. Македонија не постои податок;

- утврдување дали и во колкава мерка е сеуште присутна субдијагностицираност на оваа болест кај школските деца кои ќе бидат испитаници во нашата средина;

- намалување на субдијагностицираноста на астмата кај испитаниците со позитивни одговори на едно или повеќе прашања за постоење на актуелни симптоми на астма и негативен одговор на прашањето за постоење на дијагностицирана астма, кои ќе бидат контактирани и поканети на Универзитетска клиника за детски болести во Скопје за иследувања за дијагностицирање на болеста;

- утврдување на евентуални промени во условите на надворешната средина и стилот на живеење во тек на последните 9 години кои би можеле да влијаат на испитуваната болест.

Кандидатот се води од **хипотезата** дека постои тренд на пораст на преваленцијата на дијагностицирана астма било кога во животот, реален налик на другите земји во економски развиток *или* како последица на намалена субдијагностицираност, како и дека постои тренд на пораст на преваленцијата на симптомите на астма можно во склоп на реалниот тренд на пораст на преваленцијата на дијагностицирана астма.

Во приложениот предлог-докторски проект за изработка на докторски труд кандидатот дава опис на **материјалот и методите** кои ќе бидат користени во студијата и со кои ќе бидат реализирани поставените цели. Се работи за студија во пресек (cross-sectional study). За спроведувањето на ова истражување е обезбедено одобрение од Етичкиот комитет за истражување на луѓе при Медицинскиот факултет во Скопје.

После контактот и изјавената спремност за учество во ова истражување од страна на раководителите на 7-10 основни училишта, избрани по методата на случаен избор, во Скопје ќе следи дистрибуција на претходно преведениот на македонски јазик и користен во 2016 година стандардизиран прашалник за белодробното здравје во детска возраст и астма од Универзитетот на Saskatchewan, Канада. Истиот во облик на писмено интервју ќе биде пополнет по свој избор од страна на родителот/старателот со негова информирана согласност за учество.

Во истражувањето ќе бидат вклучени 1800-2000 ученици на возраст од 6-15 години во период од 2 месеци. Испитаниците ќе бидат поделени на 2 возрасни подгрупи: испитаници на возраст од 6-11 години и испитаници на возраст од 12-15 години.

Во продолжеток, кандидатот ги изложува критериумите за вклучување и невклучување на испитаниците во истражувањето. Би биле вклучени ученици на возраст од 6-15 години со добиена информирана согласност од родителот/старателот за учество во истражувањето. Не би биле вклучени учениците со отсутна согласност на родителот/старателот за учество со непополнување на прашалникот и ученици кои примаат кортикостероидна или биолошка терапија за друга болест која би можела да влијае на погрешна интерпретација на добиените податоци.

Прашалникот кој ќе биде користен во истражувањето е базиран на прашалниците од ISAAC студијата и од Американското Торакално Здружение за респираторна болест кај децата и е претходно користен во канадски студии за белодробно здравје. Тој содржи 4 делови со прашања: прашања за симптоми од страна на дишните патишта и нивната тежина (астма и алергија); прашања за стилот на живеење и животната средина; прашања за изложеноста на испитаникот пренатално, перинатално и постнатално на специфични фактори на ризик како и за социо-економскиот статус на семејството и неговата оптеретеност со алергиски болести; прашања за воспоставување на подоцнежен контакт со испитаникот.

На крајот од поглавјето за материјалот и методите кои ќе бидат користени во истражувањето кандидатот наведува дека после детектирањето на суспектните испитаници за постоење на астма според дадените одговори во прашалникот, истите ќе бидат контактирани и поканети на Универзитетска клиника за детски болести во Скопје за иследувања за дијагностицирање на болеста. Кај нив ќе биде реализирано испитување на белодробната функција со спирометрија, бронходилатациски тест со Salbutamol и, во случај на негативен бронходилатациски тест во 3 наврати, ќе биде реализиран тест со физички напор. Дополнително, ќе биде реализиран и кожен prick тест на инхалативни и/или нутритивни алергени за утврдување на постоење на атопија. Следи опис на техниката и интерпретацијата на планираните дијагностички тестови.

Статистичката обработка на претходно внесените податоци во кодиран облик во база на податоци ќе биде реализирана со користење на статистичкиот програм SPSS for Windows со адекватни тестови.

Од овој предлог-докторски проект за изработка на докторски труд кандидатот **очекува резултатите** кои ќе се добијат да покажат тренд на пораст на преваленцијата на дијагностицирана астма било кога во животот со намалување на нејзината субдијагностицираност со оглед на утврдениот пораст на оваа болест во земјите во развоток и со оглед на подобрената едукација и дијагностика на астмата во нашата земја.

Во однос на преваленцијата на симптомите на астма пак, кандидатот очекува тренд на намалување со оглед на пошироката примена на превентивна анти-инфламаторна терапија или тренд на пораст поради зголемената експозиција на аерозагадување во надворешната средина и евентуална промена на други еколошки фактори во однос на истите во 2016 година.

Се очекува утврдување на промените кај еколошките фактори и стилот на живеење кои би можеле да влијаат на преваленцијата на астма и нејзиниот тренд.

Во однос на субдијагностицираноста на астмата, кандидатот очекува дека како причина ќе се издвои досегашно водење на испитаници со астма како рецидивен бронхитис или рецидивен опструктивен бронхитис и покрај нивното примање на превентивна терапија со инхалациски кортикостероиди и/или други превентивни медикаменти. Тој очекува дека резултатите од истражувањето кај овие испитаници, во случај да одговорат

на поканата, ќе доведат до нивно адекватно дијагностицирање со реализираните иследувања на Универзитетска клиника за детски болести во Скопје.

Податоците кои ќе бидат добиени со ова истражување ќе овозможат компарација со публикувани резултати од други земји. Кандидатот очекува значително пониска преваленција на симптоми на астма и дијагностицирана астма било кога во животот со тренд на пораст во нашата земја во однос на високоекономски развиените земји и слична преваленција и тренд на пораст во однос на земји во економски развиток. Тој очекува сеуште присутна субдијагностицираност на оваа болест во нашата земја налик на другите земји во развиток наспроти помалку изразена субдијагностицираност или претерана дијагностицираност во високоекономски развиените земји.

Се очекува резултатите во врска со надворешните фактори на ризик да укажат на потребните превентивни мерки за одбегнување на понатамошен пораст на преваленцијата на астма кај нас и можеби пошироко.

На крајот на овој предлог-докторскиот проект дадена е **литературата** која кандидатот ја користел. Тој приложил список од соодветно избрани и правилно цитирани 57 библиографски референци од значење за проблематиката која е изнесена во темата.

З А К Л У Ч О К

Предлог-докторскиот проект за изработка на докторски труд на д-р Мица Кимовска Христова, со наслов „Преваленција, 9-годишен тренд на преваленцијата и на факторите на ризик на астма кај школски деца во Скопје“, е конципиран според начелата за изработка на самостоен научно-истражувачки труд и ги содржи сите елементи кои ја сочинуваат структурата на едно вакво истражување.

Со оглед на актуелноста, значењето, научната и апликативната оправданост на темата, досегашниот солиден стручен и научен развиток на кандидатот и неговата повеќегодишна инволвираност во претходните истражувања на оваа тема, Комисијата за оцена на подобност на предлогот за изработка на докторски труд го оценува истиот како солидно подготвен и подобен за изведување.

Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет да ја прифати и одобри понатамошната постапка за реализација на предложената тема за изработка на докторски труд од д-р Мица Кимовска Христова со скратен наслов: „Преваленција, тренд и фактори на ризик за астма кај школски деца во Скопје“.

Рецензентска комисија:

Проф. д-р Емилија Влашки
Доц. д-р Валентина Цвејоска Чолаковска
Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска

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

Наставно-научниот совет на својата XIX работна седница одржана на ден 12.02.2026 година, а на предлог од Советот на трет циклус – докторски студии, донесе Одлука за формирање на Комисија за оценена пријавената масо предлог-докторски проект за изработка на докторски труд од Д-р Ринор Р. Бејќи, со наслов:

“Евалуација на напрег на десната срцева комора при пациенти по комплетна поправка на Тетралогитата на Фалот користејќи speckle tracking imaging”

“Evaluation of the right ventricular strain in patients after complete repair of Tetralogy Fallot using speckle tracking imaging”

Восостав:

1. Проф. Д-р. Аспазија Софијанова, ментор
2. Проф. Д-р. Констандина Кузевска Манева, член
3. Проф. Д-р. Розана Кацарска, член

ИЗВЕШТАЈ

1. Предметна истражување

Пријавениот предлог-докторски проект „Евалуација на напрег на десната срцева комора кај пациенти по комплетна поправка на Тетралогитата на Фалот користејќи Speckle Tracking Imaging“ претставува комплексна, научно оправдана и високо релевантна студија која се однесува на еден од најзначајните клинички предизвици во современата педијатриска кардиологија – долгорочната евалуација на десната комора (ДК) кај пациенти оперирани од Тетралогитата на Фалот (ToF). Со порастот на успешноста во кардиохируршката корекција и драматичното подобрување на преживувањето, современите клинички и истражувачки фокуси се пренасочени кон долгорочниот морбидитет, супклиничките оштетувања и предвидувањето на компликации кои се појавуваат децении подоцна.

Проектот го адресира токму овој современ предизвик преку примена на напредна ехокардиографска техника – speckle tracking imaging (STE), која овозможува детекција на суптилни, рани промени во механиката на миокардот, кои честопати се недостапни со конвенционална ехокардиографија.

Од научен аспект, проектот претставува значаен придонес кон подобрувањето на разбирањето на ремоделирањето на десната комора по комплетна корекција на ToF и ја интегрира современата технологија со клиничка пракса, давајќи потенцијално нови дијагностички критериуми за рана интервенција.

2. Оценка на научната возвишеност и концептуалните приоди

Авторот демонстрира одлично познавање на патофизиологијата на ToF, историскиот развој на хируршките техники и современите дијагностички методи. Проектот сè темели врз:

- прецизно поставени научни прашања,
- релевантни клинички параметри,
- јасно дефинирани хипотези,
- структурирана и репродуктивна методологија.

Посебно значајно е тоа што во проектот се обработуваат клучни фактори кои влијаат врз ремоделирањето на ДК: возраст при операција, тежина на ToF пред операција, вид на хируршки пристап, резидуални лезии, присуство и тежина на пулмонална регургитација, RVOT опструкција и степен на трикуспидална регургитација.

Овие фактори се интегрирани во јасен, аналитички модел кој овозможува систематска проценка на глобалното лонгитудинално напрегање (GLS), и тоа претставува значајна научна вредност.

3. Литературен преглед – детална евалуација

Литературата која авторот ја користи е современа, обемна и релевантна. Јасно се забележува дека авторот е запознаен со:

- најновите електронски бази на податоци,

- препораките на Американското и Европското здружение за ехокардиографија,
- студиите на MRI ремоделирање,
- најновите публикации за STE кај TOF пациенти.

Прегледот на литература е структуриран, логично поврзан со целите на проектот и детално ги објаснува патофизиолошките и морфолошките основи на деснокамерното ремоделирање. Авторот прави јасна разлика меѓу:

- притисочно преоптоварување (pressure overload) и
- волуменско преоптоварување (volume overload) што е фундаментално разбирање на ремоделирањето на ДК.

Покрај тоа, детално се елаборира зошто STE е супериорна техника за рана детекција на деснокамерна дисфункција, со што проектот добива силно научно оправдување.

4. Методологија – критичка оценка

Методолошката основа на проектот е цврста, добро дефинирана и статистички оправдана.

1. Дизајн на студијата - Постоеноста на стратификација во повеќе групи според вид на хируршки пристап, време поминато од операцијата и тежина на резидуалните лезии, овозможува сложена анализа на корелациите и значајностите.

2. Големината на примерокот (76 пациенти) - е соодветна за ваков тип истражување и надминува бројни претходни студии со помало бем.

3. Контролна група - присуството на 30 здрави контролни субјекти значително ја зголемува валидноста.

4. Користењето на предни ехокардиографски техники - Примената на 2D и 3D STE го одразува најсовремениот дијагностички стандард.

5. Оценка на резидуалните лезии - Авторот ги вклучува и PR, RVOT и TR, што ја прави анализата систематска и комплетна.

5. Статистичка ригорозност

Дескриптивна статистика (средни вредности, стандардни девијации, медијани). Статистичката анализа користи: χ^2 тест, Фишеров тест, Т-тест, ANOVA, Mann-Whitney тест, Kruskal-Wallis тест, Спирман корелација.

Ова ја потврдува научната сериозност на проектот и гарантира дека резултатите ќе бидат статистички валидни и интерпретабилни на високо академско ниво.

6. Очекувани резултати – научна и клиничка вредност

Очекуваните резултати се реални, логични и се во согласност со современите истражувања. Посебно значајно е што проектот предвидува дека STE ќе може да открие: супклинички пад на функцијата на десна комора, рани промени во напрегањето, нарушувања кои конвенционалната ехокардиографија не ги детектира.

Ова има огромна клиничка важност – овозможува интервенција пред доцна дисфункција.

7. Етички аспекти и изводливост

Студијата ќе се спроведе согласно Декларацијата од Хелсинки, добрата клиничка пракса и националната регулатива.

Ќе се обезбеди писмена информирана согласност од родителите/старателите. Податоците ќе бидат анонимизирани и чувани во безбедна база со ограничен пристап. Ризикот од кофеинот е низок и прифатлив; ќе се спроведува ригорозен мониторинг и алгоритам за управување со несакани ефекти.

Изводливоста е висока: Проектот ќе биде спроведен во одделот за педијатриска кардиологија на Педијатриската клиника во Приштина, кој располага со клиничка инфраструктура, опрема за мониторинг и обучен кардиолошки кадар за проектот да биде успешно завршен.

8. Научен и апликативен придонес

Проектот се издвојува со: одлична научна структура, современи методи, релевантни клинички модели, квалитетен статистички пристап, научна

оригиналност, висок степен на практична примена. Проектот ќе обезбеди глобални докази за оптималното време за следење на пациентите по целосна поправка на Тетралогичка на Фалот користејќи спекл тракинг снимање, функција на десната комора и идеално време за кардиолошка интервенција. Очекуван е позитивен ефект врз исходите и ресурсната ефикасност.

Проектот недвосмислено го задоволува – и ги надминува – критериумите на Медицинскиот факултет во Скопје.

9. Заклучок на рецензијата

Докторскиот проект претставува обемен, научно валиден и клинички значаен труд. Авторот покажува: извонредно познавање на темата, аналитички пристап, методолошка прецизност и интегритет во научно пишување.

Проектот може целосно да се прифати и се препорачува за продолжување и завршна докторска дисертација.

Комисијата, врз основа на приложената документација и образложението на проектот, заклучува дека темата „Евалуација на напрегната срцева комора кај пациенти со комплетна поправка на Тетралогичка на Фалот користејќи Speckle Tracking Imaging“ е од висока научна, клиничка и општествена важност. Предложената методологија е јасна и соодветна за постигнување на целите, а предвидените анализи обезбедуваат реална основа за валидни резултати. Кандидатот Д-р Ринор Р. Бејќи поседува капацитет и за успешна реализација, а менторството од Проф. Д-р Аспазија Софијанова обезбедува стручна поддршка и научен квалитет.

Комисијата едногласно го одобрува предлог-докторскиот проект и му предлага на Советот на студиска програма по медицина и Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет – УКИМ да ја прифати предложената тема и да одобри изработката на докторскиот труд.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. Д-р. Аспазија Софијанова, ментор

Проф. Д-р. Констандина Кузевска Манева, член

Проф. Д-р. Розана Кацарска, член

ДО НАСТАВНО-НАУЧЕН СОВЕТ НА МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТОТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ - СКОПЈЕ

Врз основа на член 73 од Статутот на Медицински факултет во Скопје во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник 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 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), на предлог на Советот на III циклус – докторски студии по медицина, Наставно-научниот совет на својата XXVIII редовна седница, одржана на 12.02.2026 година, донесе одлука за формирање на Комисија за оцена на пријавена тема со предлог докторски проект за изработка на докторски труд со наслов: „Намалено ниво на тестостерон како ризик фактор за фрактури во предел на колкот кај мажи над 65 годишна возраст“, од студентот трет циклус – докторски студии д-р Лабинот Бектеши во состав: Проф. д-р Василчо Спиров, ментор, Проф. д-р Симон Трпески, член и Проф. д-р. Андреа Гавриловски, член.

Комисијата детално го разгледа поднесокот и го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

Биографски податоци

Д-р Лабинот Бектеши е роден на 16.03.1987 година во Приштина. Дипломирал на Медицинскиот факултет при Универзитетот во Тирана, Република Албанија, во јули 2011 година, стекнувајќи се со звање доктор по медицина. Во септември 2012 година се вработува на Универзитетската клиника за хируршки болести „Св. Наум Охридски“ – Скопје, каде континуирано ја извршува својата професионална дејност во рамките на ургентната амбуланта и Одделот за трауматологија. Во 2015 година му е одобрена специјализација по трауматологија, а во мај 2021 година успешно ја завршува специјализацијата и се стекнува со звање специјалист по трауматологија. Во текот на својата професионална и научна кариера активно учествувал на бројни национални и меѓународни конгреси, научни собири и стручни семинари, при што континуирано придонесува во стручното усовршување и размена на научни искуства. Остварил и повеќе стручни престои во реномирани здравствени институции во странство, и тоа: во периодот февруари–март 2015 година во Department of Orthopedics and Traumatology при Istanbul University, Истанбул; во

февруари–март 2017 година во Orthopedic Division at Rambam Healthcare Campus, под менторство на проф. Gabriel Nierenberg, Хаифа, Израел; како и во август–септември 2022 година во Diakonie Klinikum GmbH Jung-Stilling Krankenhaus, Германија. Автор е и коавтор на повеќе стручни и научни трудови презентирани на национални и меѓународни конгреси, како и објавени во стручно-научни списанија. Член е на повеќе национални и меѓународни стручни здруженија и професионални асоцијации од областа на ортопедијата и трауматологијата.

Оцена на предложената тема за изработка на докторска дисертација

Во пријавата за изработка на докторска дисертација на тема **‘Намалено ниво на тестостерон како ризик фактор за фрактури во предел на колкот кај мажи над 65 годишна возраст’** јасно и концизно се објаснети воведот, мотивот и целите за изработка на студијата, методот на работа со пациентите кои ќе бидат вклучени во истражувањето, статистичката анализа на податоците и очекуваните резултати од истражувањето. Деловите се систематизирани во точки и подточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата.

Вовед

Поглавјето „Вовед“ претставува јасен и добро структуриран вовед во темата што се обработува, при што авторот успешно го нагласува значењето на фрактурите во предел на колкот како сериозен јавно-здравствен и клинички предизвик имајќи во предвид високиот морбидитет и морталитет како резултат на овие повреди кај повозрасната машка популација.

Во продолжение, авторот на соодветен начин го истакнува фактот дека остеопорозата најчесто се поврзува со женската популација, додека кај мажите останува помалку разгледана. Овој аспект е претставен внимателно и урамнотежено, со нагласување дека постои простор за подобрување во скринингот и следењето на ризик факторите кај мажите над 65 годинишна возраст.

Прикажувањето на улогата на тестостеронот и неговата врска со коскениот метаболизам е научно аргументирана и јасно напишана. Авторот на соодветен начин ги опишува патофизиолошките механизми, вклучувајќи го и значењето на естрадиолот, и со тоа го поставува хормоналниот контекст во пошироката слика на ризикот од фрактури. Вклучувањето на релевантни студии дополнително ја зголемува научната поткрепеност.

Позитивно се оценува и интегрирањето на биохемиските маркери — витамин D, CrossLaps и остеокалцинот — кои играат значајна улога во проценката на коскениот метаболизам. Авторот правилно укажува дека во клиничката пракса често

недостасува комбинирана анализа на овие параметри, што ја нагласува релевантноста на предложениот истражувачки пристап.

Завршниот дел од воведот е јасно формулиран и логично води кон истражувачката цел. Авторот прецизно ја дефинира научната празнина, истакнувајќи ја потребата од поинтегрирана евалуација на хормонални и биохемиски маркери кај мажи над 65 години. Намерата да се развијат потенцијални клинички модели за предикција на ризик од фрактури претставува значаен и современ истражувачки правец.

Мотив за изработка на студијата

Поглавјето „Мотив за истражувањето“ е јасно формулирано и убедливо го објаснува практичниот поттик за спроведување на оваа студија. Авторот коректно го истакнува фактот дека во секојдневната клиничка пракса често се среќаваат пациенти кои се јавуваат со фрактури, а кај кои претходно не се направени релевантни хормонални или биохемиски анализи. Ова набљудување е значајно и оправдано ја нагласува потребата од подлабока научна и клиничка обработка на проблематиката.

Позитивно се оценува внимателниот осврт кон постојната клиничка рутина, каде главниот фокус обично е насочен кон физичката проценка и мерењето на коскената густина (BMD), додека параметри како тестостерон, естрадиол, витамин D, калциум, CrossLaps и остеокалцин остануваат надвор од редовниот дијагностички протокол. Авторот правилно укажува дека ваквиот пристап може да доведе до пропуштање на важни информации кои имаат директно влијание врз проценката на ризикот од фрактури.

Дополнително, поглавјето ја нагласува потребата од развивање на поинтегриран и стандардизиран метод на скрининг кој би ги вклучувал овие лабораториски параметри. Ова е соодветно аргументирано и претставува реален придонес кон подобрување на клиничката пракса, особено бидејќи се работи за анализи кои се достапни, изводливи и економски прифатливи. Намерата да се предложи практична основа за скрининг базирана на биохемиски и хормонални показатели е современа, клинички релевантна и во согласност со актуелните медицински насоки.

Цели

Целите на студијата се јасно формулирани и систематски организирани, со што се обезбедува јасна насока на истражувачкиот процес:

1. Да се утврди дали постои статистички значајна поврзаност помеѓу намалените серумски нивоа на тестостерон и појавата на фрактури во предел на колкот кај мажи постари од 65 години.
2. Да се анализираат дополнителни биохемиски и хормонални маркери (естрадиол, витамин D, тотален и јонизиран калциум, остеокалцин и CrossLaps) и да се оцени нивната можна асоцијација со ризикот од фрактури.
3. Да се процени корелацијата и меѓусебната зависност меѓу сите анализирани маркери, со цел подобро разбирање на нивното синергистичко дејство врз коскениот метаболизам.
4. Да се развие комбиниран биомаркерски предиктивен модел кој ги вклучува тестостеронот и останатите значајни параметри, и да се спореди неговата точност со модел базиран на единечен параметар.
5. Да се формулира предлог за клиничка скрининг стратегија за проценка на ризик од фрактури кај мажи над 65 години, која ќе ги вклучува релевантните хормонални и биохемиски параметри во рутинската клиничка практика.

Материјал и методи

Поглавјето „Материјали и методи“ е јасно и прецизно формулирано, со соодветно дефиниран истражувачки дизајн. Авторот коректно го опишува истражувањето како ретроспективно–проспективна обсервациска case–control студија, изведена во идентични услови и временска рамка, што обезбедува конзистентност и репродуцибилност.

Испитуваната популација е добро разграничена на испитувана и контролна група, со јасно утврдени инклузии и ексклузии критериуми. Овие критериуми се соодветно избрани и обезбедуваат елиминирање на фактори што би можеле да влијаат врз хормоналниот и коскениот метаболизам, што ја зајакнува внатрешната валидност на студијата.

Процедурата за земање крв и лабораториските анализи е опишана концизно, со наведување на применетите методи и условите за обработка и чување на примероците. Нагласувањето дека сите анализи се спроведени во иста лабораторија со стандарден систем за контрола на квалитет дополнително придонесува за сигурност на резултатите.

Системот за прибирање и управување со податоци е соодветно поставен, со јасна анонимизација и заштита на чувствителни информации. Етичките аспекти се опфатени согласно регулаторните барања, со обезбедена согласност за проспективните пациенти.

Статистичката анализа е соодветно избрана и ги следи стандардите за медицински истражувања, со употреба на релевантни тестови за споредба и корелација, како и логистичка регресија за процена на независни фактори.

Очекувани резултати

Очекуваните резултати се прецизно дефинирани и насочени кон проверка на работната хипотеза, како и кон утврдување на биохемиските и хормоналните фактори што придонесуваат кон ризикот од фрактури во предел на колкот кај мажи над 65 години:

1. Да се утврди дека пациентите со фрактура имаат значително пониски нивоа на серумски тестостерон во однос на контролната група, што би ја потврдило неговата улога како независен ризик фактор.
2. Да се идентификуваат значајни разлики во биохемиските параметри, при што кај испитуваната група се очекуваат пониски вредности на витамин D и остеокалцин, а повисоки вредности на CrossLaps, како показател за засилена коскена ресорпција.
3. Да се воспостават релевантни корелации меѓу маркерите, како негативна корелација помеѓу тестостерон и CrossLaps и позитивна меѓу тестостерон и остеокалцин, што ќе придонесе за подобро разбирање на нивната меѓусебна зависност.
4. Да се изгради комбиниран биомаркерски предиктивен модел со повисока дијагностичка точност од поединечните параметри, со цел да се подобри проценката на ризик од фрактури.
5. Да се предложи проширена скрининг стратегија која би ги интегрирала тестостеронот, CrossLaps и витамин D како рутински достапни маркери за навремено откривање на пациенти со зголемен ризик.

Литература

Литературата која е користена во предложениот труд е релевантна, актуелна и покрива значајни меѓународни студии од областа на трауматологијата, ендокринологијата, остеопорозата и геронтолошката ортопедија. Цитатите се уредно наведени и ги опфаќаат сите клучни аспекти на истражуваната проблематика.

ЗАКЛУЧОК

Врз основа на биографските податоци на докторантот, структурата на приложениот материјал, методолошкиот пристап, јасни и актуелни цели, комисијата смета дека

предлогот за изработка на докторска дисертација под наслов ‘Намалено ниво на тестостерон како ризик фактор за фрактури во предел на колкот кај мажи над 65 годишна возраст’ е солидно подготвен, има научно-истражувачки карактер и е подобен за реализација. Резултатите од оваа дисертација, покрај научниот придонес, би имале и значајна клиничка вредност во алгоритмите за проценка и рано препознавање на мажи над 65 годинишна возраст со зголемен ризик за фрактури во предел на колкот.

Комисијата за оценка на подобност за изработка на докторска дисертација во состав: Проф. д-р Васличо Спиров, Проф. д-р Симон Трпески и Проф. д-р. Андреа Гавриловски оцени и заклучи дека содржината на доставениот материјал ги задоволува пропозициите за изготвување докторска дисертација и му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет при УКИМ во Скопје да ја прифати предложената тема и да спроведе понатамошна постапка.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА:

- 1. Проф. д-р Василчо Спиров**
- 2. Проф. д-р Симон Трпески**
- 3. Проф. д-р Андреа Гавриловски**

02.03.2026, Скопје

РЕЦЕНЗИЈА
за оцена на пријавена тема со предлог- докторски проект за
изработка на докторски труд

Наставно-научниот совет на својата **XXVIII** работна седница, одржана на ден **12.02.2026** година, а по предлог на Советот на III циклус – докторски студии по медицина донесе

О Д Л У К А

за формирање на Комисија за оцена на пријавена тема со предлог-
докторски проект за изработка на докторски труд

се формира Комисија за оцена на тема за изработка на докторска дисертација од **д-р Моника Тушевска Митковска** под наслов:

“Значење на биолошките маркери во евалуација на акутни
егзацербации кај пациенти со опструктивни болести на дишните
патишта ” во состав:

1. Проф. д-р Деска Димитриевска
2. Проф. д-р Татјана Чапароска
3. Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска

По разгледување на доставената документација и предложената тема за изработка на докторска дисертација, како и врз основа на направените согледувања и консултации, Рецензентската комисија го поднесува следниов:

И З В Е Ш Т А Ј

Оцена на предложената тема за докторска дисертација

Докторантката одбрала за тема актуелен и многу чест проблем во секојдневната работа на пулмолошките служби. Околу 5% од сите посети во

ургентните амбуланти се должат на акутни егзацербации на хронични болести на дишните патишта. Хроничните обструктивни болести на дишните патишта се честа причина за смрт на глобално ниво, а смртта настапува во тек на егзацербациите. Оттука секој маркер или постапка која ќе ја подобри превенцијата и/или третманот на акутната егзацербација има големо значење во научната мисла за превенција на морталитетот кај хроничните обструктивни болести на дишните патишта.

Во **Воведот** докторантката ги обработува главните карактеристики на најчестите хронични болести на дишните патишта, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) и астма, нивните егзацербации и биомарекери кои може да помогнат во евалуација на егзацербациите.

Акутна егзацербација на болестите на дишните патишта се манифестира со влошување на респираторните симптоми кај лица со претходно постоечки хронични заболувања на дишните патишта, како што се Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), астма и други. Овие епизоди се карактеризираат со влошување на отежнатото дишење, кашлица и продукција на спутум, и секогаш бараат корекција на терапијата или дури и хоспитализација. Голем процент од прегледите во ургентните амбуланти ширум светот се поради акутни егзацербации на болестите на дишните патишта (АЕБДП). Овие состојби секогаш треба да се сватат сериозно бидејќи го влошуваат квалитетот на животот на пациентите и го скратуваат нивното преживување. Причините за АЕБДП се различни и многубројни, како што се: инфекции, вдишување на чад од тутун, загадување на воздухот, лоша комплијанса кон терапија, коморбидитети и сезонски промени на температурата. Акутните егзацербации се карактеризираат со различен степен на ургентност, ги зголемуваат трошоците за лекување и често го загрозуваат животот на пациентот. Голем број студии реферираат за поврзаноста на акутните егзацербации и морталитетот кај хроничните болести на дишните патишта. Оттука произлегува потребата од нивно навремено препознавање, адекватно менаџирање, лекување и превенција.

Хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) претставува хетерогена белодробна состојба која се карактеризира со хронични респираторни симптоми на диспнеа, кашлица, искашлок и/или егзацербации, кои се резултат на абнормален инфаламаторен одговор на дишните патишта на инхалирани партикули и предизвикуваат прогресивна опструкција на протокот на воздух, според „Глобалната иницијатива за хронична обструктивна белодробна болест“ од 2025 година.

ХОББ е една од трите водечки причини за смртност на глобално ниво, со најголем процент во земјите со низок социо-економски развој и е асоцирана со значителен социо-економски товар. Постојат одредени варијации во однос на преваленцата, морбидитетот и морталитетот на болеста. Во однос на преваленцата на болеста, истата се зголемува со стареењето на организмот и постои директна асоцијација со пушачкиот статус, загаденоста на воздухот во надворешната средина, професионалната експозиција на штетни нокси. ХОББ, како хронична состојба, честопати е асоцирана и со бројни коморбидитети како кардиоваскуларни, ендокринолошки, мускулноскелетни и останати состојби.

Патогенетскиот механизам на ХОББ се опишува како интеракција помеѓу гените на домаќинот и средината, која интеракција влијае врз развојот и функцијата на белите дробови. Од факторите на средината најголема

поврзаност со настанување на ХОББ сепак има пушењето на цигари. Заедно со останатите ризик фактори од средината придонесуваат за лоша контрола, побрз пад на функцијата на белите дробови, влошување на состојбата и зголемен ризик од чести егзацербации. Така нареченото пасивно пушење и изложеноста на чад исто така може да допринесе во развој на ХОББ, а експозицијата на чад од цигари на фетусот за време на бременоста до нарушена органогенеза и интраутерино страдање на плодот.

Дефицит во алфа1 антитрипсин (ААТД) е ретка генетска состојба, која е во директна корелација со настанување на ХОББ. Асоцијацијата помеѓу настанувањето на ХОББ и оваа генетска состојба е поткрепена со многубројни научни истражувања. Одредувањето на дефицитот на алфа 1 антитрипсин е преку мерење на неговата концентрација во серумот. Третманот на оваа состојба опфаќа супституција со прочистен ААТ добиен од човечки серум.

Кога зборуваме за механизмот на настанување на ХОББ, треба да се напомене дека тоа е комплексен процес, кој започнува со експозиција и инхалирање на штетните честички, кои активираат понатамошен имунолошки процес на продукција на воспалителни клетки и медијатори, чиј краен резултат е ремоделирање на дишните патишта, иреверзибилни промени на белодробниот паренхим и крвните садови. Во имунолошката реакција учествуваат, неутрофили, еозинофили, макрофаги, мастоцити, природни клетки убијци, Т и Б лимфоцити, дендритични клетки, при што се ослободуваат инфламаторни медијатори кои понатаму активираат каскада на ослободување и привлекување на останати воспалителни клетки од циркулацијата кои дополнително ослободуваат хемотактички фактори и инфламаторни цитокини како IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-17, IL-18, IL-33, тумор некротизирачки фактор алфа и други.

Последователно, со тек на време, настанува ремоделирање на малите дишни патишта со зголемување на отпорот во истите. Настануваат и промени во пулмоналната циркулација, хиперплазија на интимата и хипертрофија на мазната мускулатура на крвните садови. Сите претходно опишани промени, водат до намалување на протокот на воздух во дишните патишта и нарушење на размена на гасовите во белите дробови.

Поставувањето на дијагноза на ХОББ започнува со медицинска историја со податоци за експозиција на ризик фактори, податок за минати болести, фамилијарна анамнеза за ХОББ или друга хронична респираторна болест, анамнестички податок за коморбидитети (гастроинтестинални, кардиваскуларни, ендокринолошки). Во евалуација на болеста од голема помош е и пополнување на валидирани прашалници. Со изведување на спирометријата (со или без бронходилататорен тест) се овозможува потврдување на дијагнозата, проценка за степенот на опструкција и стадиум на болеста. Пациентите се категоризираат во една од трите групи според верзија на ГОЛД од 2025 година : А, Б, Е. Останати дополнителни тестови кои може да помогнат во проценка на тежината на болеста се: гасни анализи, методи на визуелизација, бодиплетизмографија, дифузија на јаглерод моноксид.

Третманот на болеста претставува комбинација од повеќе фармаколошки и нефармаколошки мерки. Нефармаколошки мерки се: минимизирање или отстранување на факторите на ризик (експозициона профилакса), советување за прекин на пушењето на цигари, едукација на пациентите, вакцинација со сезонски вакцини според локалните препораките, пулмонална рехабилитација. Фармаколошкиот третман се состои од инхалаторни бронходилататори, комбинирани препарати кои се состојат од инхалаторните бронходилататори

и кортикостероди, како двојна или тројна инхалаторна терапија, инхибитори на фосфодиестераза-4 (PDE4), антибиотици (азитромицин) кислородна терапија. Понекогаш, при третман на тешки егзацербации се применува неинвазивна вентилација. Кај напредната болест доаѓаат во предвид и/или хируршки процедури за намалување на волуменот на белите дробови.

Астмата е хронична инфламаторна болест на дишните патишта, која се карактеризира со бронхијална хиперреактивност и е асоцирана со реверзибилна опструкција на проток на воздух во дишните патишта. Хронична астматична инфламација на трахеобронхијалното стебло е основна карактеристика на патогенезата на астма. Во патофизиолошкиот механизам кој ја дефинира астмата постојат две фази, рана и доцна фаза. Почетниот импулс за откочување на имунолошките настани е контакт со инхалираниот алерген. Тој се презентира од страна на антиген презентирачките клетки, макрофаги. Овие клетки потоа, дегранулираат и ослободуваат цитокини, хистамин, простагландини, леукотриени и други. Овие медијатори делуваат на мазните мускулни клетки и доведуваат до нивна контракција и последователно стеснување на луменот на дишните патишта. Презентирајќи им го антигенот на Т-клетките, ги активираат за да ослободат голем број на лимфокини и цитокини. Врз основа на продукција на цитокини Т хелпер лимфоцитите се поделени во две групи: Th1 лимфоцити кои ослободуваат Интерлеукин 2 и интерферон гама и Th2 лимфоцити кои продуцираат Ил4, Ил5, Ил9, Ил13. Последица на овој процес е активирање на Б лимфоцитите, кои создаваат имуноглобулин Е, кој се врзува за специфична мембрана на маст клетките, базофилите и тромбоцитите. Раната фаза е иницирана преку Имуноглобулин Е антителата кои се синтетизираат и ослободуваат од плазма клетките. Настанува каскада на имунолошки реакции со оштетување на епителот, дразнење на нервите завршетоци, едем на мукозата, секреција на слуз и зголемување на пермеабилноста на крвните садови. Во механизмот на астматичната реакција своја улога имаат и ендотелните клетки, кои продуцираат Интерлеукин 1 бета, Ил 5, фактор на стимулација на гранулоцити и макрофаги, како и епителните клетки на дишните патишта кои се извор на интерлеукин 6, 8, фактор на стимулација на гранулоцити и макрофаги, Интерлеукин бета, Тумор некортизирачки фактор алфа. После неколку часа од почеток на имунолошката реакција настанува доцната фаза, со регрутирање на еозинофили, базофили, неутрофили, мемориски Т клетки во дишните патишта, при што настанува бронхоконстрикција и обструкција на дишните патишта. Особено е важно да се знаат два механизми за соодветно таргетирање на терапија кај овие пациенти. Како резултат на инфламацијата и бронхоконстрикцијата настанува реверзибилна опструкција на проток на воздух во дишните патишта која резултира со визинг и диспнеа. Како резултат на долготрајна, лошо контролирана инфламација настанува ремоделирање на дишните патишта, иреверзибилни промени и карактеристики кои се повеќе наликуваат на ХОББ. Епителните клетки ја губат својата адхезивна моќ и меѓусебните врски, трансформирајќи се во мезенхимални клетки. Еозинофилните клетки дополнително го потпомагаат ремоделирањето со ослободување на трансформирачкиот фактор на раст и одредени цитокини. Според достапните податоци во литературата, глобално, астма е рангирана како шестнаеста во водечките причини за дисабилитет и 28-та по својот социо-економска тежина. Се смета дека во светот околу 300 милиони луѓе боледуваат од астма, и се смета дека до 2050 година таа бројка ќе се зголеми за уште 100 милиони.

Иако, преваленцата на астма е поголема во земјите во висок социоекономски статус, сепак стапката на смртност е поголема во земјите со низок социоекономски статус. Егзацербациите на астма се голем социоекономски товар, асоциран со бројни здравствени ризици и морталитет. Егзацербациите на астма се карактеризираат со влошување на симптомите и драматично продлабочување на диспнеата, отежнато дишење и нарушување на белодорбната функција. Астматичниот напад може да се случи наеднаш, но најчесто со постепено влошување на симптомите во тек на 3-5 дена, по прележана горнорно-респираторна инфекција. Повеќе фактори од животната средина може да бидат тригер фактор за акутна егзацербација на астма. Тука се вбројуваат: микробите (како респираторен синцициски вирус, вирусот на инфлуенца, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharralis*, *Haemophilus influenzae*), алергените, генетски ризик фактори и аеурозагадувачите. Биомаркерите за астма егзацербации имаат голем потенцијал во идентификување на ризиците за овие настани како и за селекција на пациенти кои се кандидати за биолошка терапија. Ова се биомаркери за Т2 инфламација кај астма и ги вклучуваат вкупниот број на еозинофили во периферна крв, FeNO (fraction of exhaled nitric oxide), и тотален IgE. Според Глобалната асоцијација за астма постојат неколку фенотипови, кои ја потврдуваат хетерогеноста на самото заболување а тоа се: алергиска астма, неалергиска астма, астма со доцен почеток, астма со перзистентна обструкција на проток на воздух во дишни патишта и астма поврзана со обезност. Дијагнозата на астма започнува со детална анамнеза со која што ќе добиеме податок за честота, интензитет и карактеристиката на респираторните тегоби, на што се надоврзува и физикалниот преглед. Втор чекор се функционалните белодробни тестови, каде се изведува спирометриско тестирање со задолжителен бронходилататорен тест со зголемување на вредност на ФЕВ₁ над 200 мл или 12 % во однос на почетната вредност на ФЕВ₁ од базичната спирометрија. Дополнителни дијагностички тестови вклучуваат: Peak expiratory flow monitoring, бронхопровокациски тестови за проценка на бронхијалната хиперреактивност, фракцијата на ексхалираниот азотен оксид и еозинофили во крвта како маркери за тип 2 инфламација, методи на визуелизација како ртг графика на бели дробови кои би помогнале во диференцијалната дијагностика. Според најновите препораки на Глобалната иницијатива за астма (GINA) долгорочни цели се контрола на симптомите и редуцирањето на ризикот на егзацербации. Терапискиот пристап кај астма треба да биде насочен кон терапија на одржување, која ќе овозможи добра контрола на болеста и превенција на егзацербации и терапија на акутна егзацербација на астма. Кај терапија на одржување, постојат две патеки за третирање на пациентите со астма; преферирана и алтернативна патека. Препораката на GINA е инхалаторен кортикостероид за сите пациенти со астма, како терапија за одржување, дури и за оние со лесни или интрмитентни симптоми. Како олеснувач на симптомите се препорачува ICS-formoterol, или ICS-SABA како алтернативен третман. Како дополнителни методи за менаџирање на пациентите е третирање на коморбидитетите, редуција на модифицирачките ризик фактори и нефармаколошки третман. Третманот на акутна егзацербација на астма зависи од тежината на егзацербацијата и понекогаш може да бара хоспитализација и третман во Единица за интензивна нега. Правилен и ефективен пристап во третманот на акутна егзацербација го намалува морталитетот кај астма. Оттука е многу важно, егзацербациите да бидат адекватно превенирани, препознаени и соодветно третирани. Сите

параметри кои помагаат во менаџирање на егзацербациите имаат големо академско и клиничко значење.

Биомаркерите се параметри кои се објективно мерливи и анализирани како индикатори на биолошки и патолошки процес или како маркери на одговор на терапевски интервенции и може да дадат потребна информација за прогноза или прогресија на болеста и одговорот на третманот. Голема е веројатноста дека тие може да бидат од помош во менаџирање на болестите на дишни патишта, особено заради хетерогеноста на нивната патологија. Податоци од литературата реферираат за бројни бимаркери кои веќе се користат за евалуација на болестите на дишни патишта. Aronson I Ferner во своето истражување ја опишуваат намената и вистинскиот начин на кој може да се добие бенефит од употребата на бимаркерите. Тие ги дефинираат како една биолошка опсервација која може да биде земена и може да се искористи во предвидување на клинички релевантен исход, кој што е потешко да биде предвиден. Нивната употреба е полесна и поекономична, а мерењата се прават во пократок временски интервал. Тие може да се употребат во фазата на скрининг, дијагноза и мониторинг на болеста, односно како прогностички индикатори. Нивната употреба е корисна и во одредување на индивидуализиран терапевски пристап за пациентите, за предвидување и третирање на несакан ефект на лек, како и за разни научно истаржувачки цели. За да може да се разбере вредноста на еден бимаркер од голема важност е познавањето на патофизиолошките механизми и врската на бимаркерите со одредени клинички состојби.

Фермонт и неговите соработници во своето истражување имале цел да покажат асоцијација меѓу 6 минутинит тест на одење, срцевата фреквенција, фибриноген, Ц реактивниот протеин, бројот на леукоцити во периферната крв, интерлеукини 6 и 8, тумор некрозирачки фактор - алфа, односно асоцијацијата помеѓу кардиоваскуларните заболувања и слабоста на мускулоскелетниот систем со клиничкиот исход кај пациенти со ХОББ. Во однос на биомаркерите кои се достапни и може да се квантифицираат кај астма, постојат многу документирани научни истражувања. Едно од нив е истражувањето на Скиркоф и соработници, каде се вклучени 30 субјекти и на кои биле направени неколку спирометрии, метахолинско тетсирање, мерења на фракција на издишниот азотен моноксид, како и мерења на биомаркери во спутум, крв и примероци од бронхоаспират. Голем број автори реферираат за улогата и значењето на биомаркерите во евалуација на акутните егзацербации на болестите на дишните патишта. Тие имаат големо значење во превенција, рана детекција, одредување на тежината и одговор на терапија на акутната егзацербација. Претставуваат објективни и мерливи параметри во евалуација на акутните егзацербации на хроничните болести на дишните патишта.

Мотивот за истражување произлегува од потребата за превенција, благовремена детекција и адекватно менаџирање на акутните егзацербации на хроничните болести на дишните патишта. Егзацербациите на болестите на дишните патишта се од големо значење бидејќи го нарушуваат квалитетот на живот на пациентите, ја намалуваат нивната работна способност и се главен причинител за морталитетот. Сите параметри кои овозможуваат нивна превенција, правилно менаџирање и третман се од голем интерес. Покрај

клиничките параметри, биолошките маркери се од голем интерес во последните неколку децении.

Цели на истражувањето се :

- Да се процени местото и улогата на испитуваните маркери во евалуација на акутини егзацербации на астма и ХОББ.

- Да се процени дијагностичката валидност на биомаркерите за рана детекција АЕБДТ.

- Да се процени корелацијата на испитуваните биомаркери со клинички и функционални параметри.

- Да се процени валидноста на биомаркерите, како водич во лекувањето на акутна егзацербација на астма и ХОББ.

Крајната цел е да ја детектираме улогата на биолошките маркери како валиден параметар во евалуација на АЕБДП. Со тоа би се овозможило навремена и точна дијагноза и соодветно менаџирање на акутните егзацербации на болестите на дишни патишта.

Во поднесокот детално е прикажана **методологијата на истражувањето**, кое ќе се изведува како проспективна студија. Ќе бидат вклучени 200 пациенти на возраст над 18 години, третирани или прегледани во ЈЗУ Институт за белодробни заболувања и туберкулоза – Скопје, со акутна егзацербација на болест на дишни патишта. Пациентите ќе потпишат информирана согласност со која ќе дозволат податоците во врска со нивната болест да бидат вклучени во студијата.

Ќе се анализираат параметрите од медицинската историја на болните, демографски карактеристики, пушачки статус, клинички симптоми, функционални белодробни параметри, биолошки маркери, РТГ и/или компјутер на бели дробови. Параметрите ќе се испитуваат во два временски моменти: - моментот на поставување на дијагнозата на акутна егзацербација, и - на 2 недели (14 дена) од почеток на терапијата за акутната егзацербација на болеста. Кај секој пациент ќе биде земена комплетна анамнеза со сите податоци, релевантни за неговата болест, вклучувајќи и податоци за минати заболувања, фамилијарна анамнеза, коморбидитети и изложеност на тригер фактори, кои можеби ја предизвикале акутната егзацербација.

Кај секој пациент ќе биде направен комплетен клинички преглед, со посебен акцент на пулмолошкиот статус.

Кај секој пациент ќе биде направена РТГ граfiја со профил и/или компјутеризирана томографија на бели дробови на Институт за белодробни заболувања и туберкулоза и/или ГОБ 8-ми Септември по стандарден протокол. Кај пациенти со акутна егзацербација на ХОББ ќе се одредува густина на белодробниот паренхим, промени на крвните садови на белите дробови, промени во малите дишни патишта, хиперинфлација – заробен воздух и други присутни абнормалности.

На почеток на испитувањето и после 2 недели (14 дена) од вклучувањето, кај секој пациент ќе бидат направени функционални белодробни тестови. Ќе се анализираат форсиран витален капацитет (ФВК), форсиран експираторен волумен во прва секунда (ФЕВ₁) и нивниот сооднос.

Кај секој пациент ќе бидат направени анализи на гасови во капиларна крв и ацидобазен статус, по стандарден метод на ЈЗУ Институт за белодробни заболувања и туберкулоза, во момент на вклучување во студијата и позавршување на терапијата. Ќе се анализира рН вредноста, парцијален притисок на кислород, парцијален притисок на јагленороден моноксид, сатурација со кислород, бикарбонати.

Кај секој пациент ќе бидат направени биохемиски лабораториски анализи по стандардни методи на лабораторија на ЈЗУ Клиничка бохемија Скопје и ЈЗУ Институт за белодробни заболувања и туберкулоза – Скопје.

Ќе бидат испитувани: Крвна слика со диференцијална крвна слика, седиментација на еритроцити, Ц-реактивен протеин, фибриноген, имунолошки параметри (Интерлеукин 6). Сите биохемиски анализи ќе бидат направени во денот на вклучување на студијата и по завршување на АЕБДП.

Податоците за пациентите од споредуваните групи во врска со одредени релевантни варијабли ќе се прибираат со помош на проспективен епидемиолошки метод. Ќе се анализираат регистрираните параметри од медицинската историја на болните, како и податоците регистрирани со амбулантско следење на болните, при што истражувачот нема влијание врз одлуките за видот на третманот на болниот и неговиот ординирачки пулмолог.

По прибирање на податоците, ќе се направи контрола на нивниот квалитет и отфрлање на неупотребливите информации. Споредуваните групи најнапред ќе се анализираат секоја поодделно (дескриптивна фаза), а потоа одделни групи ќе се компарираат меѓу себе (аналитичка фаза).

Собраните податоци ќе бидат вчитани во база на податоци во програмот Microsoft Excel. Добиените податоци ќе се обработуваат со дескриптивни и аналитички методи преку статистичката програма SPSS Statistics 23.0.

Резултатите ќе бидат табеларно и графички прикажани. Сите статистички анализи ќе бидат направени при ниво на статистичка сигнификантност од пет проценти ($p < 0.05$).

Собраните податоци ќе бидат вчитани во база на податоци во програмот Microsoft Excel. Статистичката анализа ќе се направи со помош на статистичкиот програм SPSS (вер. 25.0; IBM, SPSS, USA). Kolmogorov-Smirnov тест и Shapiro Wilk's test ќе бидат користени за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците. Категориските (атрибутивни) варијабли ќе бидат прикажани со апсолутни и релативни броеви, нумеричките (квантитативни) варијабли со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијална вредност и интерквартилен ранк. За споредување на пациентите со акутна егзацербација на ХОББ и со стабилна

фаза на болеста, и пациентите со егзацербација на астма и стабилна фаза на болеста во однос на категориските (атрибутивни) варијабли ќе се користат Fisher exact test и Chi-square test, за споредување во однос на нумеричките (квантитативни) варијабли, во зависност од дистрибуцијата на податоците ќе се користат непараметарски и параметарски тестови за независни примероци (Student t-test for independent samples и Mann-Whitney test). Разликата во вредностите на анализираните биомаркери по завршување на фазата на егзацербација во однос на вредностите на денот на вклучување во студијата ќе се тестира, во зависност од дистрибуцијата на податоците со Student t-test for dependent samples и Wilcoxon Matcher pairs test. Корелацијата на биомаркерите со параметри од интерес ќе се анализира со Pearson-ов коефициент на линеарна корелација или Spearman-ов коефициент на ранк корелација, во зависност од дистрибуцијата на податоците.

ROC анализа со конструирање на ROC крива, одредување на плоштината под ROC кривата (AUC) ќе биде користена да се одреди предиктивната способност на анализираните маркери за акутна егзацербација на болести на дишни патишта. Ќе се одреди cut off за биомаркерите, за одредување на нивната дијагностичката валидност ќе се пресметаат сензитивност и специфичност. Статистичката сигнификантност ќе биде дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

Од резултатите на оваа студија се очекува да се дефинира дека актуелно достапните биомаркери имаат важна улога и големо значење во навремено дијагностицирање на егзацербациите на болестите на дишни патишта. Корелација на вредностите на следените маркери со тежината на клиничката слика и позитивна корелација помеѓу различни групи на маркери. Очекуваме рано препознавање на почеток на АЕБДП со редовно следење на маркерите. Вредностите на следените маркери ќе може да бидат објективен параметар за адекватен избор на терапија, и параметар за следење на истата. Со ова се овозможува персонализиран терапевски пристап за секој пациент. Очекувањата се дека вредностите на следените маркери ќе покажат и прогностичка проценка за исходот на егзацербацијата.

Во **Литературата** коректно се цитирани 24 референци, од актуелни публикации, кои ја обработуваат ова проблематика.

ЗАКЛУЧОК

Врз основа на биографските податоци на докторандката, солидната концепција и структура на докторската дисертација, прикажаниот методолошки пристап и актуелноста на темата, Комисијата за оцена на тема за изработка на докторска дисертација предложената тема на д-р Моника Тушевска Митковска со наслов: **Значење на биолошките маркери во евалуација на акутни егзацербации кај пациенти со опструктивни**

болести на дишните патишта ја оценува како солидно подготвена и подобна за реализација. Резултатите од оваа дисертација, покрај научна, би имале и значајна клиничка вредност во терапевтскиот приод и следењето на пациентите со акутни егзацербации на хронични болести на дишните патишта.

Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет да ја прифати предложената тема за докторска дисертација и предлогот да го проследи во понатамошна процедура.

Скопје, 03.03.2026 г.

Рецензентска комисија:

1. Проф. д-р Деска Димитриевска
2. Проф. д-р Татјана Чапароска
3. Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска

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

Совет за Докторски студии по медицина

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ПРИЈАВЕНА ТЕМА СО ПРЕДЛОГ–ДОКТОРСКИ ПРОЕКТ ЗА ИЗРАБОТКА НА ДОКТОРСКИ ТРУД СО НАСЛОВ “ПРОФИЛАКТИЧКА ПРИМЕНА НА ЕДНА НАСПРОТИ ДВЕ ДОЗИ ТРАНЕКСЕМИЧНА КИСЕЛИНА КАЈ ХИРУРШКИ ТРЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ СО ПЕРТРОХАНТЕРНИ И СУБТРОХАНТЕРНИ ФРАКТУРИ НА ФЕМУР”, НА АНГЛИСКИ ЈАЗИК:., **PROPHYLACTIC USE OF ONE VERSUS TWO DOSES OF TRANEXAMIC ACID IN SURGICALLY TREATED PATIENTS WITH PERTROCHANTERIC AND SUBTROCHANTERIC FEMORAL FRACTURES ”**

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата XXVIII редовна седница одржана на 12.02.2026, донесе одлука за формирање на Комисија за оцена на пријавена тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд со наслов: „Профилактичка примена на една наспроти две дози транексемична киселина кај хируршки третирани пациенти со пертрохантерни и субтрохантерни фрактури на фемур” , на англиски јазик “**Prophylactic use of one versus two doses of tranexamic acid in surgically treated patients with pertrochanteric and subtrochanteric femoral fractures**”, од студентот на трет циклус-докторски студии д-р Ангелина Крстева во состав: проф. д-р Славчо Стојменски, ментор, проф. д-р Мирјана Шошолчева, член и проф. д-р Симон Трпевски, член.

Рецензентската комисија во наведениот состав, по внимателно разгледување на предлог-докторскиот проект на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје и Советот на студиска програма за трет циклус докторски студии по медицина му го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

АНАЛИЗА НА ПРЕДЛОГ – ДОКТОРСКИОТ ПРОЕКТ

Предлог-докторскиот проект на кандидатот д-р Ангелина Крстева со наслов “Профилактичка примена на една наспроти две дози транексемична киселина кај хируршки третирани пациенти со пертрохантерни и субтрохантерни фрактури на фемур”, е правилно структуриран, при што текстот ги содржи сите предвидени елементи, согласно упатството за изработка на предлог проект за изработка на

докторски труд даден од Советот за трет циклус студии - докторски студии при Школата за докторски студии при УКИМ и Медицинскиот факултет-Скопје.

Предлог-докторскиот проект содржи 26 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New roman, со 1.15 проред и големина на букви 12, 79 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии, книги, и интернет-ресурси. Тој е структуриран во 5 глави и тоа, вовед, работна хипотеза и цели, материјал, методи и статистичка анализа, очекувани резултати и користена литература. Составен дел на текстот е и абстракт на македонски и англиски јазик, напишани јасно со сите делови на структуриран апстракт: краток вовед, материјал и методи, очекувани резултати и заклучок. Клучните зборови се доволни на број и обезбедуваат лесно пребарување и лесно препознавање на трудот низ биомедицинските бази на податоци.

Насловот на предлог-докторскиот проект е конципиран така што јасно посочува на предметот на истражување, при што не содржи скратеници и акроними. Деловите во текстот се систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која ќе се обработува во истражувањето.

Првата глава од предлог-докторскиот проект претставува **Вовед** кој е правилно структуриран и започнува со епидемиологија на фрактурите на проксималниот фемур при што се потенцира дека истите претставуваат значаен глобален здравствен проблем поради нивната висока инциденца, значителниот морбидитет и морталитет, како и големиот економски товар поврзан со лекувањето и рехабилитацијата на овие пациенти. Се потенцира дека инциденцата варира меѓу различни региони, но генерално се зголемува со возраста и е почеста кај жените. Поради стареењето на популацијата, се очекува бројот на овие повреди значително да се зголеми во наредните децении, при што прогнозите укажуваат дека до 2050 година глобалниот број на фрактури на колк ќе биде речиси двојно поголем во споредба со 2018 година. Пертрохантерните и субтрохантерните фрактури сочинуваат приближно 50–60% од сите фрактури на проксималниот фемур. Тие најчесто се јавуваат кај постари пациенти со остеопороза, најчесто како последица на нискоенергетска траума, како пад од сопствена висина. Овие фрактури се поврзани со значајна крвозагуба, висока стапка на постоперативни компликации и пролонгирана рехабилитација. Субтрохантерните фрактури, поради нивната анатомска и биомеханичка комплексност, се асоцирани со поголема нестабилност, повисока стапка на повторни операции и повисок морталитет во споредба со пертрохантерните фрактури.

Следи историјатот на третман, при што се опишува третманот на фрактурите на проксималниот фемур во текот на годините од последниот век. Првично, доминантен бил конзервативниот третман со продолжено мирување во постела, што било поврзано со висока смртност поради компликации како пневмонија, длабока венска тромбоза и декубитални улкуси. Со развојот на хируршките техники и импланти, третманот постепено се насочил кон оперативна стабилизација на фрактурата со цел рана мобилизација и подобар функционален исход. Воведувањето на импланти како Dynamic Hip Screw (DHS), Dynamic

Condylar Screw (DCS) и подоцна интрамедуларни клинови, како Gamma nail и Proximal Femoral Nail (PFN), Intertrochanteric Antegrade Nail (InterTan) значително ја подобрило стабилноста на фиксацијата и овозможило поголема ротациона и медијална стабилност, минимално инвазивна хирургија, рана мобилизација, намалување на повторни операции и подобар функционален исход на пациентите. Современите протоколи за третман нагласуваат рана хируршка интервенција, најчесто во рок од 24–48 часа по повредата, мултидисциплинарен пристап во предоперативната подготовка и рана постоперативна мобилизација на пациентите.

Во постоперативниот период, фокусот е на рана мобилизација, превенција на тромбоемболиски компликации и мултимодална аналгезија. Воведувањето на ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) протоколи дополнително доведува до побрза мобилизација, скратување на должината на хоспитализација и подобрување на исходот.

Во делот на патофизиологија на крварењето се наведува дека еден од значајните клинички предизвици кај пациентите со фрактури на проксималниот фемур е периоперативната загуба на крв. Покрај видливата интраоперативна крвозагуба, значителен дел од вкупната загуба на крв е таканаречената скриена загуба на крв (hidden blood loss), која настанува како резултат на екстравазација на крв во меките ткива, формирање на хематоми и периоперативна хемолитиза. Истражувањата покажуваат дека скриената загуба на крв може да достигне и до 1500 ml, што значително придонесува за развој на постоперативна анемија. Постоперативната анемија е честа кај пациентите со фрактури на проксималниот фемур и може да доведе до зголемена стапка на компликации, пролонгирана хоспитализација и намалена функционална независност. Приближно половина од пациентите бараат трансфузија на еритроцити, но трансфузијата е поврзана со потенцијални ризици, како трансфузиски реакции, инфекции и зголемени трошоци на лекување. Затоа, во делот на стратегии за трансфузија се наведуваат современите препораки кои се насочени кон рестриктивна трансфузиска стратегија и примена на различни методи за намалување на крвозагубата.

Следи детален опис на фибринолизата и се наведува дека во последните години, значително внимание се посветува на примената на антифибринолитички агенси за контрола на периоперативното крварење. Транексемичната киселина (ТХА) е синтетски аналог на аминокиселината лизин кој делува преку инхибиција на активацијата на плазминогенот и спречување на разградбата на фибринот. Со тоа се намалува фибринолизата и се стабилизира формируваниот тромб, што резултира со намалување на загубата на крв. Примената на транексемичната киселина е добро воспоставена во различни хируршки области, вклучувајќи кардиохирургија, трауматологија и елективна ортопедска хирургија. Кај артропластика на колк и колено, бројни рандомизирани студии и мета-анализи покажуваат дека нејзината употреба значително ја намалува вкупната крвозагуба и потребата од алогена трансфузија, без зголемување на ризикот од тромбоемболиски компликации. Сепак, за разлика од елективната ортопедска хирургија, кај пациентите со фрактури на проксималниот фемур крварењето започнува уште во моментот на повредата, што ја прави патофизиологијата на

крвозагубата покомплексна. Иако современите студии и мета-анализи покажуваат дека примената на транексемична киселина кај овие пациенти може значително да ја намали загубата на крв и потребата од трансфузија, оптималниот режим на дозирање и времето на администрација сè уште не се јасно дефинирани. Различни режими на интравенска примена на транексамична киселина кај пациенти со фрактури на проксималниот фемур, вклучуваат режими со една и две дози. Резултатите покажале дека и двата режима значително ја намалуваат загубата на крв и потребата од трансфузија во споредба со контролата, без статистички значајно зголемување на тромбоемболиски настани. Дополнително, се посочува дека нема доволно докази за супериорност на дво-дозниот режим над еднодозниот. Токму поради ова, постои потреба од дополнителни клинички истражувања кои ќе ја испитаат ефикасноста и безбедноста на различни режими на примена на транексемична киселина кај пациенти со пертрохантерни и субтрохантерни фрактури на проксималниот фемур. Од ова произлегува и **мотивот** на ова истражување, да се дефинира протокол кој ќе овозможи максимална ефективност со минимален ризик, прилагоден кон типот на фрактурата и карактеристиките на пациентот. Испитувањето на ефективноста и безбедноста на различни режими на дозирање на ТХА кај популацијата над 65 години ќе обезбеди податоци со научна и клиничка релевантност.

Втората глава ја содржи работната хипотеза и **Целите на истражувањето**. Докторантот ќе ја тестира и потврди **хипотезата** дека нема статистички значајна разлика во инциденцата на алогена трансфузија на крв помеѓу хируршки третирани пациенти со пертрохантерни и субтрохантерни фрактури при еднакратна (15 mg/kg) наспроти двократна (15 mg/kg + 15 mg/kg) интравенска профилактичка апликација на транексемична киселина.

Целите на истражувањето се јасно поставени и дефинирани во примарна и секундарни цели во 7 точки, и кореспондираат со очекуваните резултати. Примарна цел на ова истражување е да се процени дали постои разлика во инциденцата на интраоперативна и постоперативна алогена трансфузија (примена ≥ 1 единица еритроцити) помеѓу пациентите кои примиле еднакратна интравенска доза на транексемична киселина (15 mg/kg, пред инцизија) и пациентите кои примиле двократна доза (15 mg/kg, пред инцизија + 15 mg/kg, 3 часа по првата доза). Секундарните цели се: 1. Да се спореди падот на Hb меѓу групата испитаници кои примаат една доза ТХА наспроти групата со две дози ТХА, мерејќи го Hb предоперативно, на 1, 2 и 3 постоперативен ден; 2. Да се спореди вкупната и скриената загуба на крв помеѓу групата со една доза ТХА наспроти групата со две дози ТХА; 3. Да се спореди вкупниот волумен на трансфузирани крвни деривати (свежо замрзната плазма, тромбоцитни концентрати) помеѓу групата со една доза ТХА наспроти групата со две дози ТХА; 4. Да се спореди должината на хоспитализација (во денови) помеѓу групите; 5. Да се спореди инциденцата на тромботични настани (длабока венска тромбоза – ДВТ, пулмонална емболија, цереброваскуларен инцидент, миокарден инфаркт, постоперативна исхемија на црева) за време на хоспитализација и до 90 дена по

операцијата помеѓу групата со една доза ТХА наспроти групата со две дози ТХА; 6. Да се спореди 30-дневната и 90-дневната смртност помеѓу групите, и конечно, 7. Да се изврши субгрупна анализа според типот на остеосинтеза (DHS или интрамедуларна фиксација), со споредба на пациенти кои примиле еднократна и оние кои примиле двократна доза на ТХА, за сите испитувани параметри.

Во **третата глава** се презентирани **материјалот, методите и статистичката анализа** кои би се примениле во ова истражување кое ќе претставува едноцентрична, проспективна кохортна клиничка студија која ќе се изведува во ЈЗУ УКХБ „Св. Наум Охридски“ - Скопје. Студијата е со соодветен и научно валиден пристап со јасно дефинирани критериуми за вклучување и исклучување. Опишана е рандомизацијата и дефинирани се примарните и секундарните исходи. Во истражувањето ќе бидат вклучени 120 пациенти од кои ќе биде обезбедена информирана согласност. Пациентите ќе бидат распределени во две групи (група А и група Б) во зависност од режимот на апликација на транексамична киселина. Дозата на ТХА ќе изнесува 15 mg/kg телесна тежина, со максимална еднократна доза од 1 g. Лекот ќе се користи од комерцијално достапни ампули кои содржат 100 mg/mL, и ќе се разредува со 0.9% NaCl до вкупен волумен од 20 mL. Инфузијата ќе се аплицира интравенски со брзина од приближно 1 mL/min.

За да се обезбеди заслепеност на студијата, анестезиолошка сестра која нема да учествува во клиничкото одлучување (вклучително и трансфузија) и нема да биде вклучена во анализата на податоците, ќе подготви два идентични шприца од 20 mL, означени како „Доза 1“ и „Доза 2“. Во зависност од групната распределба, шприцевите ќе содржат ТХА или плацебо (0.9% NaCl). Инфузиите ќе бидат идентични по изглед, боја и волумен, а хируршкиот тим ќе биде целосно заслепен за групната распределба. Пациентите од групата А ќе примат интравенска инфузија на ТХА (15 mg/kg) 10–20 минути пред хируршка инцизија, а 3 часа подоцна ќе примат инфузија со плацебо (20 mL физиолошки раствор). Пациентите од групата Б ќе примат ТХА (15 mg/kg) 10–20 минути пред хируршка инцизија, како и втора доза ТХА (15 mg/kg) три часа подоцна.

Сите пациенти ќе бидат оперирани во рок од 48 часа од приемот, во согласност со актуелните препораки за третман на пертрохантерни и субтрохантерни фрактури. Операциите ќе ги изведуваат специјалисти и субспецијалисти по трауматологија со искуство во хируршко лекување на овие повреди. Кај пациентите ќе се применува спинална или општа ендотрахеална анестезија, при што изборот на анестетичка техника, лекови, мониторинг и хемодинамичка поддршка ќе биде во дискреција на одговорниот анестезиолог согласно индивидуалните карактеристики на пациентот. Фрактурите ќе се класифицираат на стабилни пертрохантерни фрактури (31A1 и 31A2 со интактен латерален сид ≥ 20.5 mm) кои ќе се третираат со Dynamic Hip Screw (DHS) или краток интрамедуларен клин и нестабилните пертрохантерни фрактури (31A2 со латерален сид < 20.5 mm и 31A3), како и субтрохантерните фрактури, кои ќе се третираат со интрамедуларна фиксација (TFNA или интертрохантерен антеграден клин). Фрактури со дистална екстензија ќе се фиксираат со долг интрамедуларен

клин. Пациентите ќе бидат поставени на ортопедска тракциона маса во супинација, а репозицијата ќе се изведува со тракција и внатрешна ротација под флуороскопска контрола. Доколку е потребно ќе се примени минимално инвазивна отворена репозиција. За DHS ќе се користи директен латерален хируршки пристап, додека за интрамедуларна фиксација ќе се направи мал проксимален рез над врвот на големиот трохантер. Фиксацијата ќе се изведува согласно препораките на производителот на имплантот со внимание на правилна позиција на имплантот и Tip–Apex Distance (TAD) <25 mm, со цел намалување на ризикот од механички компликации.

Во постоперативниот протокол сите пациенти ќе примаат антибиотска профилакса согласно локалните протоколи. Како прва линија ќе се користи цефазолин, аплициран 30–60 минути пред хируршка инцизија, со продолжување на терапијата постоперативно до 5 дена. Кај пациенти со алергија на бета-лактамски антибиотици ќе се користи клиндамицин или ципрофлоксацин. Ќе се применува комбинирана тромبوпрофилакса и тоа: Фармаколошка, со нискомолекуларен хепарин (еноксапарин 40 mg s.c. еднаш дневно), започнувајќи 12 часа по операцијата, во траење од 28–35 дена. По отпуст, пациентите ќе продолжат со еноксапарин или ривароксабан 10 mg дневно; и механичка, со компресивни чорапи до целосна мобилизација. Доколку се постави дренаж, волуменот на содржината ќе се регистрира како 24-часовна кумулативна вредност, а дренажот ќе се отстрани кога продукцијата ќе биде <25 mL/24h.

Податоците ќе се собираат на следниов начин: предоперативно кај сите пациенти ќе се регистрираат демографски карактеристики (возраст, пол, телесна тежина, висина, BMI), ASA статус, коморбидитети (хипертензија, дијабетес, коронарна болест, COPD), лабораториски вредности (Hb, Hct), хронична терапија со антикоагуланси или антиромбоцитни лекови, како и времето од повреда до операција. Интраоперативно ќе се бележат типот на анестезија, видот на остеосинтеза, начинот на репозиција (отворена или затворена), времетраењето на операцијата и интраоперативната видлива загуба на крв (VBLop), која ќе се пресметува како збир од крвта во сукцијата и крвта апсорбирана во газии. Постоперативно ќе се следат лабораториските анализи (Hb, Hct, уреа, креатинин, електролити) и тоа 6 часа по операцијата, а потоа секојдневно до третиот постоперативен ден или подолго доколку тоа го бара клиничката состојба. Трансфузија на еритроцити ќе се администрира при Hb <8 g/dL или при присуство на симптоми на анемија. Сите трансфузии ќе бидат евидентирани со точен број на примени единици.

Проценката на загуба на крв ќе се прави според видливата загуба на крв (VBL) и ќе се пресметува како збир од интраоперативната загуба на крв и дренажниот волумен. Вкупната загуба на крв ќе се пресметува со Mercuriali формулата, базирана на пред- и постоперативниот хематокрит и бројот на трансфузирани единици. Волуменот на крв ќе се пресметува според Nadler формулата, врз основа на висината и телесната тежина на пациентот. Скриената загуба на крв ќе се дефинира како разлика помеѓу вкупната и видливата загуба на крв.

Несаканите ефекти и компликациите ќе се следат за време на хоспитализацијата и до 90 дена по операцијата. Ќе се регистрираат: тромбоемболиски настани (длабока венска тромбоза, пулмонална емболија); кардиоваскуларни настани (миокарден инфаркт, цереброваскуларен инсулт); хируршки компликации (инфекција на рана, крварење, механички проблеми со имплантот); општи компликации (пневмонија, уринарна инфекција, бубрежна инсуфициенција); и мали несакани ефекти (гадење, повраќање, главоболка). Смртноста ќе се евидентира во период од 30 и 90 дена. Амбулантските контролни прегледи ќе се извршат 14 дена, 1 месец, 2 месеци и 3 месеци по операцијата. На контролите ќе се направи клиничка и радиографска проценка на оперираниот колк и ќе се регистрираат евентуалните компликации.

Статистичка анализа на податоците ќе биде направена во статистичкиот софтвер SPSS (вер. 25.0; IBM, SPSS, USA). Kolmogorov-Smirnov тест и Shapiro Wilk's test ќе се користат за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците. Предвидена е употреба на: χ^2 тест, Fisher exact тест, Student t-test и Mann-Whitney U тест. Статистичката сигнификантност ќе биде дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

Во **четвртата глава** се прикажани очекуваните резултати. Се очекува дека кај пациентите со пертрохантерни и субтрохантерни фрактури третирани хируршки, примената на еднократна интравенска доза на транексемична киселина (15 mg/kg) ќе резултира со вкупна загуба на крв и потреба за алогена трансфузија слична на онаа кај двократната апликација (15 mg/kg пред инцизија + 15 mg/kg 3 часа по првата доза), независно од типот на остеосинтеза. Исто така, се очекува да нема статистички значајна разлика помеѓу групите во однос на инциденцата на алогена трансфузија, вкупната и скриената загуба на крв, падот на хемоглобинот и вкупниот волумен на трансфундирани крвни деривати.

Кај пациенти со субтрохантерни фрактури, дводозната апликација на ТХА може да доведе до мало клинички релевантно намалување на загубата на крв во споредба со еднократната доза. Сепак, ова подобрување не се очекува да биде статистички значајно. Се очекува да нема статистички значајна разлика во инциденцата на тромбоемболиски компликации помеѓу групите. Конечно, се предвидува дека еднократната апликација на ТХА ќе се покаже како доволна, безбедна и економична терапевтска стратегија, која обезбедува намалена загуба на крв без зголемен ризик од несакани ефекти.

Петата глава од предлог-докторскиот проект за докторка дисертација ја содржи приложената литература, која е обемна, прегледна и коректно цитирана по прифатените стандарди.

Оцена на трудот

Предлог-докторскиот проект за изработка на докторски труд на кандидатот д-р Ангелина Крстева со наслов “Профилактичка примена на една наспроти две дози транексемична киселина кај хируршки третирани пациенти со пертрохантерни и субтрохантерни фрактури на фемур”, претставува истражување

во трауматологијата. Предложената тема обработува актуелен и клинички релевантен проблем како што е контролата на периоперативното крварење и потребата од трансфузија кај пациенти со фрактури на проксимален фемур. Овие повреди се чести кај постарата популација и се поврзани со значајна морбидитет и морталитет. Примената на транексемичната киселина како антифибринолитички агенс е добро воспоставена во различни хируршки области, но оптималниот дозен режим кај пациенти со пертрохантерни и субтрохантерни фрактури сè уште не е јасно дефиниран. Во тој контекст, предложеното истражување има потенцијал да даде значаен придонес во оптимизација на периоперативниот менаџмент кај оваа група пациенти. Според очекуваните резултати овој докторски труд ќе има клиничката апликативност во трауматологијата.

Предлог-докторскиот проект за изработка на докторски труд на докторантот д-р Ангелина Крстева со наслов “Профилактичка примена на една наспроти две дози транексемична киселина кај хируршки третирани пациенти со пертрохантерни и субтрохантерни фрактури на фемур”, според мислењето на Комисијата за оцена, ги исполнува основните услови и стандарди за подготовка на докторски труд.

Заклучок и предлог

Научен придонес на овој предлог-докторскиот проект за изработка на докторски труд е во можноста за подобрување на клиничките протоколи за употреба на транексемична киселина кај пациенти со фрактури на проксимален фемур.

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот на Медицинскиот факултет да ја прифати позитивната оценка на предлог-докторскиот проект за изработка на докторски труд на кандидатот **д-р Ангелина Крстева** со наслов **“Профилактичка примена на една наспроти две дози транексемична киселина кај хируршки третирани пациенти со пертрохантерни и субтрохантерни фрактури на фемур”**

КОМИСИЈА

1. Проф. д-р Славчо Стојменски, ментор

2. Проф. д-р Мирјана Шошолчева, член

3. Проф. д-р Симон Трпески, член

До
Наставно-научниот совет на
Медицинскиот факултет
во состав на Универзитетот
„Св. Кирил и Методиј“ во Скопје

РЕЦЕНЗИЈА

за оцена на пријавената тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд под наслов: „КОМПАРАТИВНА СТУДИЈА МЕЃУ ПНЕВМАТСКИ ЛИТОТРИПТОР И ТУЛИУМ ЛАСЕР СО ОПТИЧКО ВЛАКНО ВО ТРЕТМАНОТ НА УРОЛИТИЈАЗАТА“ од кандидатот д-р Ристо Пејков, вработен во ЈЗУ Универзитетска клиника за хируршки болести „Св. Наум Охридски“ во Скопје.

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, на својата XXVIII редовна седница одржана на 12.02.2026 година донесе Одлука бр. 02-775/74 од 12.02.2026 година за формирање на Комисија за оцена за пријавената тема за предлог-докторски проект за изработка на докторски труд под наслов: „Компаративна студија меѓу пневматски литотриптор и тулиум ласер со оптичко влакно во третманот на уролитијазата“ од кандидатот д-р Ристо Пејков.

Комисијата во состав: виш науч. сор. д-р Огнен Ивановски, ментор, проф. д-р Оливер Станков, член и проф. д-р Скендер Саиди, член темелно го разгледа и оцени доставениот материјал на Наставно-научниот совет на Медицински факултет-Скопје му го поднесува следниот

ИЗВЕШТАЈ

Поднесокот за изработка на докторска дисертација на д-р Ристо Пејков е изработен според упатставата кои се применуваат на Третиот циклус на докторски студии на Медицинскиот факултет во Скопје.

Понесокот се состои од следните делови:

- Абстракт на македонски и англиски
- Вовед
- Работни хипотези и цели
- Материјал и методи
- Очекувани резултати
- Користена литература

Во воведот авторот дава епидемиолошки податоци за уролитијазата и наведува дека истата претставува едно од најчестите уролошки заболувања со значајна инциденца и преваленца како кај нас така и во светски рамки. Уролитијазата бележи константен пораст во последните децении, особено во индустријализираните земји. Болеста претставува сериозен здравствен проблем поради честата појава на рецидиви и можните компликации како што се уро-опструкцијата и инфекцијата. Овие компликации финално доведуваат до времено, но неретко и перманентно оштетување на бубрежната функција.

Понатаму кандидатот дава концизен, но содржаен осврт на етиопатогенезата на уролитијазата, со посебен осврт на метаболните, генетските и епидемиолошките фактори кои придонесуваат за формирање на конкременти во уринарниот тракт. Посебно внимание е посветено на современите дијагностички методи, вклучувајќи ги ултрасонографијата, компјутеризираната томографија и лабораториските анализи како и на современите терапевски пристапи кои варираат од конзервативен третман до минимално инвазивни и ендоскопски процедури.

Во понатамошниот текст, д-р Пејков прави систематизиран приказ на еволуцијата на ендоуролошките техники, со посебен акцент на уретерореноскопијата како златен стандард во третманот на конкрементите во уретерот и некои делови од пиелокаликсот систем на бубрегот. Во тој контекст детално ги анализира различните методи на интракорпорална литотрипсија меѓу кои пневматската литотрипсија и ласерската литотрипсија заземаат централно место.

Истото така, авторот дава осврт на хемискиот состав на камењата. Имено составот и физичките карактеристики на конкрементите имаат значајно влијание врз изборот на методата за литотрипсија. Најчесто наоѓаме калциум оксалат како доминантна компонента на повеќето камења. Следат камњата во чии состав влегува уричната кицелна па струвитните и цистинските камења. Тврдоста, густината изразена во Hounsfield единици на компјутерска томографија како и локацијата на каменот, директно влијаат врз ефикасноста на фрагментацијата. Различните извори на енергија покажуваат варијабилна способност за дезинтеграција на конкременти со различна структура, што ја оправдува потребата од нивна компаративна анализа.

Пневматскиот литотриптор, како широко распространета и технички достапна метода се карактеризира со механичко фрагментирање на конкрементот преку пренос на кинетичка енергија на принцип на балистички механизам при што компримиран воздух создава механичка енергија која преку метална сонда се пренесува директно на конкрементот. Авторот ги истакнува неговите предности како што се релативно ниската цена и едноставноста на употреба, но и ограничувањата, особено ризикот од ретропулзија на каменот, потребата од дополнителни манипулации и потенцијално подолгото времетраење на интервенцијата.

Од друга страна, тулиум ласерот со оптичко влакно претставува современа технологија која овозможува прецизна и контролирана фрагментација или „dusting“ техника со минимална ретропулзија. Во воведниот дел се потенцираат неговите физички карактеристики, континуираниот бран, високата апсорпција во вода и можноста за работа со ниска енергија и висока фреквенција, што овозможува поефикасно раздробување на конкрементите со помала траума на околното ткиво.

Авторот правилно укажува дека и покрај сè поголемата примена на ласерската технологија во ендоурологијата, во клиничката пракса и понатаму постои значителна варијабилност во изборот на методата, која често е условена од достапноста на опрема, искуството на операторот и економските фактори. На Универзитетските Клиники во нашата држава, пневматската литотрипсија сè уште има широка примена, додека тулиум ласерот претставува понова технологија со потенцијал за подобри клинички исходи.

Со оглед на тоа, кандидатот аргументира дека постои потреба од систематска, компаративна клиничка студија која ќе ги евалуира ефикасноста, безбедноста, времетраењето на интервенцијата, стапката на компликации, потребата од дополнителни процедури и stone-free стапката кај двете методи. Ваквата анализа е од особена важност за дефинирање на оптимален терапевтски пристап во третманот на уролитијазата, особено во услови на ограничени ресурси и потреба од рационализација на здравствените трошоци.

Воведот е логично структуриран, теоретски поткрепен и заснован врз релевантна и современа литература, што укажува на добра информираност на кандидатот за актуелните трендови во ендоурологијата. проблемот на истражување е јасно дефиниран, а научната оправданост на предложената студија е соодветно аргументирана.

Како работна хипотеза или мотив на истражувањето, кандидатот смета дека и покрај значајниот технолошки напредок во ендоурологијата, сè уште постои дилема во однос на изборот на оптимална метода за интракорпорална литотрипсија во третманот на уролитијазата. Различните физички принципи на дејство на пневматскиот литотриптор и тулиум ласерот резултираат со варијабилност во ефикасноста на фрагментацијата, ретропулзијата, времетраењето на интервенцијата и постоперативниот исход. Идејата на истражувањето е преку рандомизирана, проспективна компаративна анализа да се утврдат јасни клинички параметри кои ќе овозможат објективна проценка на предностите и ограничувањата на двете методи. Добиените резултати би можеле да придонесат за стандардизација на терапевтскиот пристап, рационализација на изборот на технологија и унапредување на клиничките исходи кај пациентите со уролитијаза.

Во поглавјето *цели*, авторот истакнува дека основната цел на предложената докторска студија е да се изврши компаративна анализа помеѓу пневматскиот литотриптор и Тулиум ласер со оптичко влакно (TFL) во третманот на уролитијаза. Истражувањето има за цел да ја спореди клиничката ефикасност, безбедноста и практичната примена на двете технологии во нашата средина.

Примарните цели се:

1. Да се спореди степенот на успешност (stone-free rate) помеѓу пневматскиот литотриптор и TFL.
2. Да се анализира времетраењето на оперативната интервенција со двете методи.
3. Да се процени степенот на интраоперативни и постоперативни компликации.
4. Да се испита времето на хоспитализација и опоравување кај пациентите третирани со двете техники.
5. Да се изврши економска анализа, со цел да се процени исплатливоста на TFL во однос на пневматскиот литотриптор во услови на македонското здравство.

6. Да се даде научен и практичен придонес во определување на оптималниот метод за третман на уролитијаза во нашата клиничка средина.

Во делот „Материјали и методи“, кандидатот јасно и прецизно го дефинира дизајнот на истражувањето, кое е конципирано како проспективна, компаративна клиничка студија, спроведена во две референтни уролошки установи во Република С. Македонија – Универзитетската клиника за урологија и Универзитетската клиника за хируршки болести „Св. Наум Охридски“. Ваквата мултицентрична поставеност овозможува поголема репрезентативност на примерокот и ја зголемува екстерната валидност на добиените резултати.

Планираното времетраење на студијата од 24 месеци, како и вклучувањето на вкупно 100 пациенти со уретеролитијаза, распределени во две терапевтски групи според типот на користената енергија за ендоскопска литотрипсија, укажува на внимателно планирана методологија со соодветна статистичка основа. Проспективниот карактер на студијата овозможува систематско следење на клиничките параметри и минимизирање на пристрасноста, додека компаративниот пристап овозможува директна и објективна евалуација на ефикасноста и безбедноста на двете техники.

Критериумите за вклучување се јасно дефинирани и клинички оправдани. Вклучувањето на возрасни пациенти со радиолошки потврдена уретеролитијаза и индикација за ендоскопски третман обезбедува хомогеност на испитуваната група и овозможува соодветна споредба на двата терапевтски модалитета. Особено е значајно што е нагласена потребата од информирана согласност, што претставува основен принцип во клиничките истражувања.

Критериумите за исклучување се рационално поставени со цел минимизирање на ризикот од компликации и елиминирање на потенцијални конфузни фактори. Исклучувањето на пациенти со камења поголеми од 2 cm или со индикација за перкутана нефролитотрипсија, како и пациенти со активна инфекција, уросепса, бременост или сериозни системски заболувања, придонесува за безбедноста на испитаниците и за методолошка чистота на студијата. Со тоа се обезбедува споредливост на групите и се намалува можноста за искривување на резултатите поради хетерогеност на примерокот.

Во продолжение на методолошката разработка, кандидатот детално ја дефинира студиската популација, предвидувајќи вклучување на вкупно 100 пациенти со уретеролитијаза, распределени во две групи од по 50 пациенти. Ваквиот примерок, со рандомизација во сооднос 1:1, овозможува балансирана распределба на испитаниците и создава солидна основа за статистичка анализа и валидна споредба на двата терапевтски пристапи.

Примената на однапред дефинирани инклузивни и ексклузивни критериуми придонесува за хомогеност на испитуваната популација и минимизирање на selection bias. Рандомизацијата претставува клучен елемент за намалување на систематската пристрасност и обезбедување интерна валидност на студијата. Комисијата оценува дека ваквиот пристап е во согласност со современите стандарди за спроведување на проспективни компаративни клинички истражувања.

Предоперативната проценка е темелно и систематски поставена. Кандидатот предвидува стандардизиран протокол кој опфаќа анамнеза, физикален преглед, лабораториски анализи и електрокардиографија, како и проценка на анестезиолошкиот

ризик според ASA класификацијата. Овој структуриран пристап обезбедува безбедност на пациентите и овозможува идентификација на потенцијални ризик-фактори кои би можеле да влијаат врз оперативниот тек и постоперативниот исход.

Особено е значајна употребата на не-контрастна компјутерска томографија (NCCT) за прецизна проценка на локацијата, големината, бројот и густината на конкрементите. Мерењето на густината во Hounsfield единици (HU) преку дефинирана region of interest (ROI) во центарот на каменот претставува објективен и репродуктивен параметар. Класификацијата на камењата според HU вредностите (<500 HU, 500–1000 HU, >1000 HU) овозможува предоперативна проценка на тврдоста и потенцијалната ефикасност на различните извори на енергија, што дополнително ја зголемува научната вредност на студијата.

Во однос на оперативниот протокол, кандидатот предвидува стандардизација на анестезиолошките и уролошките процедури, со што се намалува влијанието на конфузни варијабли. Регистрацијата на времетраењето на интервенцијата, ретропулзијата и бројот на фрагменти претставува релевантен и мерлив индикатор за ефикасноста на литотрипсијата.

Третманот во групата со пневматски литотриптор е јасно дефиниран, со цел фрагментација на каменот на честички помали од 3 mm, што е во согласност со клиничката пракса. Следењето на бројот на ударни бранови и степенот на ретропулзија овозможува објективна проценка на механичката ефикасност на методата.

Кај групата третирана со тулиум ласер со оптичко влакно (TFL), кандидатот предвидува користење на фиксни и однапред дефинирани параметри на моќност и фреквенција, како и стандардизирана примена на dusting и fragmentation техника во зависност од големината на каменот. Овој пристап обезбедува унифицираност на интервенциите и овозможува споредливост на резултатите. Дополнително, користењето на ист тип уретероскоп и влакна во сите случаи е методолошки оправдано и ја намалува можноста за технички варијации кои би можеле да влијаат врз исходот.

Во однос на анестезиолошкиот пристап, предвидена е примена на општа или спинална анестезија, во зависност од клиничката проценка и индивидуалниот ризик на пациентот. Класификацијата според ASA скалата овозможува објективна стратификација на анестезиолошкиот ризик и дополнително придонесува кон безбедноста и споредливоста на испитуваните групи. Комисијата оценува дека ваквиот пристап е во согласност со современите клинички стандарди.

Интраоперативните параметри се јасно дефинирани и мерливи. Регистрацијата на времетраењето на интервенцијата, бројот и големината на фрагментите, степенот на ретропулзија и евентуалните интраоперативни компликации претставува објективна основа за проценка на техничката ефикасност на двата методи. Внесувањето на податоците во стандардиран оперативен протокол ја зголемува репродуктивноста и методолошката дисциплина на истражувањето.

Постоперативната евалуација е систематски организирана и вклучува клиничко следење и радиолошка контрола во временски интервал од 2 до 4 недели по интервенцијата. Употребата на абдоминален ултразвук и не-контрастна компјутерска томографија овозможува прецизна детекција на резидуални фрагменти и објективна

проценка на клиничкиот успех. Дополнително, предвидената стандардна постоперативна терапија и јасно дефинираните препораки за пациентите обезбедуваат унифициран третмански пристап и ја намалуваат варијабилноста во исходите.

Во делот за евалуација на резултатите, кандидатот јасно ги дефинира примарните и секундарните исходи на студијата. Примарниот краен исход – стапката на елиминација на камењата (Stone-Free Rate, SFR) – е соодветно избран и претставува златен стандард за проценка на ефикасноста на литотрипсијата. Дефиницијата за „stone-free“ статус (<3 mm клинички незначайни фрагменти) е во согласност со современата уролошка пракса.

Секундарните параметри, вклучувајќи интраоперативни и постоперативни компликации, оперативно време, постоперативно ниво на хемоглобин, потреба од уретерален стент, појава на минлива температура и времетраење на хоспитализацијата, овозможуваат сеопфатна проценка на безбедноста и клиничката корист на двете техники. Посебно значајно е што компликациите ќе бидат класифицирани според стандардизираниот Clavien–Dindo систем, што овозможува објективна категоризација според тежината и ја зголемува компарабилноста со други студии од литературата.

Дополнителната проценка на времето потребно за враќање на секојдневните активности претставува индикатор за минималната инвазивност и реалната клиничка корист од применетата техника, што ја проширува анализата надвор од чисто техничките параметри.

Комисијата оценува дека предложениот дизајн на студијата е соодветен на поставените цели на истражувањето и овозможува добивање на валидни, репродуктивни и клинички релевантни резултати. Параметрите за евалуација се јасно дефинирани и во согласност со современите стандарди за спроведување на проспективни клинички студии во областа на ендурологијата. Ваквата методолошка поставеност обезбедува објективна и статистички обработлива споредба помеѓу пневматскиот литотриптор и тулиум фибер ласерот, што претставува солидна основа за изведување на валидни научни заклучоци.

Комисијата констатира дека истражувањето е одобрено од надлежната Етичка комисија при Медицинскиот факултет – УКИМ, Скопје, и дека се спроведува во согласност со принципите на Декларацијата од Хелсинки и важечката регулатива за заштита на личните податоци. Предвидено е добивање на информирана согласност од сите испитаници, како и целосна анонимизација и доверливост на податоците.

Статистичкиот план е јасно дефиниран, методолошки соодветен и во согласност со поставените цели на студијата, што овозможува валидна, репродуктивна и научно релевантна анализа на резултатите.

Комисијата оценува дека *очекуваните резултати* се јасно дефинирани и логично произлегуваат од поставената хипотеза и дизајнот на студијата. Согласно современите податоци од литературата и техничките карактеристики на тулиум фибер ласерот, се предвидува дека третманот со TFL ќе обезбеди повисока стапка на целосна елиминација на камењата (stone-free rate) во споредба со пневматскиот литотриптор.

Дополнително, се очекува пократко оперативно време, намалена потреба од ретретман и понизок степен на интра- и постоперативни компликации, класифицирани според Clavien–Dindo системот. Ваквите резултати би укажале на подобар профил на

ефикасност и безбедност на TFL. Се предвидува и пократка должина на хоспитализација кај пациентите третирани со TFL, што би можело да има значајни клинички и економски импликации.

Комисијата смета дека доколку очекуваните резултати бидат потврдени, истражувањето ќе даде релевантен научен придонес и ќе претставува солидна основа за поширока клиничка примена на TFL во третманот на уролитијазата.

Во последниот дел од поднесокот - *литература*, наведени се 32 библиографски единици кои се цитирани во текстот и кои кандидатот д-р Пејков ги користел за изработка на предлог-докторскиот проект за својата докторска тема.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Врз основа на доставениот поднесок од кандидатот, вклучувајќи го образложението на темата, литературниот преглед, јасно дефинираните цели, предвидената методологија, етичките аспекти и статистичкиот план, како и очекуваните резултати, Комисијата едногласно заклучи дека предложената тема за изработка на докторска дисертација под наслов: „**Компаративна студија меѓу пневматски литотриптор и тулиум ласер со оптичко влакно во третманот на уролитијазата**“ од кандидатот **д-р Ристо Пејков** претставува актуелна, научно оправдана и клинички релевантна проблематика, која од формален и суштински аспект ги исполнува критериумите за изработка на докторска дисертација.

Предложеното истражување има потенцијал да обезбеди значаен научен и практичен придонес во областа на ендоурологијата, преку објективна споредба на две современи техники за третман на уролитијаза. Очекуваните резултати можат да придонесат кон оптимизација на терапевтскиот пристап, подобрување на клиничките исходи, намалување на компликациите и рационализација на здравствените ресурси.

Доколку хипотезите бидат потврдени, резултатите од истражувањето би можеле да претставуваат основа за понатамошни клинички и технолошки истражувања, како и за дефинирање на препораки за поширока примена на тулиум ласерот со оптичко влакно во секојдневната уролошка практика.

Според сето погоре изнесено, на Комисијата ѝ претставува задоволство и чест да му предложи на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, да го прифати извештајот за оцена на пријавената тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд и да ја продолжи натамошната постапка.

Рецензентска комисија:

Виш. науч. сор. д-р Огнен Ивановски

Проф. д-р Оливер Станков

Проф. д-р Скендер Саиди

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

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „МЕТАБОЛЕН СИНДРОМ КАЈ ЛИЦА СО ХИВ-ИНФЕКЦИЈА ВО РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКАДОНИЈА – ПРЕВАЛЕНЦА И АСОЦИРАНИ РИЗИК-ФАКТОРИ“ ОД АС. Д-Р БИЛЈАНА ПЕТРЕСКА, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на XXVII седница одржана на 12.2.2026 година, формираше Комисија за оцена на докторскиот труд со наслов: МЕТАБОЛЕН СИНДРОМ КАЈ ЛИЦА СО ХИВ-ИНФЕКЦИЈА ВО РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА – ПРЕВАЛЕНЦА И АСОЦИРАНИ РИЗИК-ФАКТОРИ од кандидатката ас. д-р Билјана Петреска, во состав:

- проф. д-р Марија Цветановска, претседател
- проф. д-р Ирена Кондова Топузовска, ментор
- проф. д-р Марија Димзова, член
- проф. д-р Александар Петличковски, член, и
- проф. д-р Бети Зафирова Ивановска, член.

Комисијата, во наведениот состав, со внимание го прегледа и го оцени докторскиот труд и на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет му го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

Анализа на трудот

Докторскиот труд на кандидатката ас. д-р Билјана Петреска, со наслов: МЕТАБОЛЕН СИНДРОМ КАЈ ЛИЦА СО ХИВ-ИНФЕКЦИЈА ВО РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА – ПРЕВАЛЕНЦА И АСОЦИРАНИ РИЗИК-ФАКТОРИ, содржи 196 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со 1,5 проред и големина на букви 12, со 55 табели, 47 слики и 98 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии, книги, национални прописи, меѓународни акти и интернет-ресурси. Користената литература е од понов датум, актуелна и релевантна за темата на докторскиот труд.

Трудот ги содржи сите неопходни структурни елементи на докторски труд: апстракт на македонски и англиски јазик, вовед, мотив, цели, материјал и методи,

резултати, статистичка анализа, дискусија, заклучок и литература. Деловите се систематизирани во наслови и поднаслови, точки и подточки со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето.

Во **апстрактот** на трудот, изложени се теоретската рамка, предметот, целите, применетите методи и добиените резултати од истражувањето. Кандидатката го потенцира значењето на одредувањето и следењето на преваленцата на метаболен синдром кај лицата кои живеат со ХИВ, како и идентификувањето на поединечните ризик-фактори за појава на метаболен синдром. Компонентите кои го дефинираат метаболниот синдром се веќе докажани како предиктори за појавата на метаболен синдром, како и одредени демографски и клинички карактеристики, како што се возраста и зголемената телесна тежина. Вредностите на ХИВ РНК >40 copii/ml и повисоките нивоа на С-реактивен протеин и интерлеукин 6 се показател на хроничната инфламација, што ја поддржува хипотезата дека хроничната инфламација и имунолошка дисрегулација предизвикана од ХИВ-вирусот е асоцирана со појавата на метаболен синдром. Во трудот е прикажано и значењето на времетраењето на третманот со антиретровирусни лекови за појавата на метаболен синдром, но, исто така, потенцирано е дека примената на нови генерации антиретровирусни лекови, кои имаат подобар безбедносен профил, го намалуваат ризикот за појава на метаболен синдром. Потребно е континуирано следење од страна на клиничарите при третманот со антиретровирусна терапија. Третманот мора да е индивидуализиран и безбеден преку воведувањето соодветни модалитети на управување за спречување и контрола на метаболните нарушувања.

Во **вovedниот дел**, изнесени се најзначајните светски и локални епидемиолошки податоци, како и карактеристиките на епидемијата на ХИВ-инфекцијата во РС Македонија. Со воведувањето на антиретровирусната терапија (АРТ), една фатална болест премина во хронична болест која може соодветно и ефикасно да биде третирана. Со продолжувањето на животниот век на лицата кои живеат со ХИВ (ЛЖХИВ), се зголемува ризикот за појава на кардиоваскуларни заболувања и дијабетес. Повеќе хипотези би можеле да го објаснат ваквиот зголемен ризик од метаболни нарушувања, како што се забрзаниот процес на стареење на популацијата со ХИВ-инфекција, хроничната имунолошка активација или влијанието на антиретровирусните лекови. Кандидатката јасно го потенцира влијанието на некои од факторите поврзани со ХИВ-инфекцијата за кои се смета дека лежат во основата на

забрзаната појава на метаболен синдром (МС) кај ЛЖХИВ кои вклучуваат перзистентна виремија, дисбиоза на цревниот микробиом, токсичност на антиретровирусни лекови, хронично воспаление, како и дисрегулиран стекнат и вроден имунолошки систем. Не помалку важни се и генетските индивидуални фактори, традиционалните и социјални влијанија и бихевиоралните ризик-фактори.

Во понатамошниот текст од воведот, детално се прикажани дефинициите на метаболниот синдром дадени од повеќе организации, меѓу кои и дефиницијата која е користена во докторскиот труд дадена од National cholesterol education program (NCEP) Adult Panel Treatment III (АТРИИ) од 2005 година.

Прикажани се епидемиолошки податоци за преваленцата на МС во општата популација, како и во популацијата со ХИВ-инфекција на глобално ниво. Патогенезата на овој комплексен клиничко-патолошки феномен е мултифакторијална. Кандидатката дала значаен осврт на сите патогенетски процеси кои би можеле да бидат значаен ризик-фактор за појавата на МС кај ЛЖХИВ. Патопфизиолошките механизми на настанување на МС се надоврзуваат и надополнуваат во еден комплексен процес кој ги вклучува хроничната инфламација, постојаната ХИВ-вирусна репликација и инфламација, имунолошката дисрегулација и влијанието на АРТ. Појавата на МС би можела да се должи и на имунолошката реконституција по воведувањето на АРТ, како и токсичните ефекти на некои антиретровирусни лекови. Јасно и прецизно е даден осврт на патогенетските механизми со кои одредени антиретровирусни лекови влијаат на појавата на МС. Објаснета е важноста на проценката на ризикот од кардиоваскуларни заболувања со примена на стандардните ризик скорови.

Во последната точка и подточки кандидатката детално го опишала третманот на МС. Секоја од терапевските мерки е поединечно опишана. Примената на имуномодулаторна терапија, како и генетскиот скрининг како предикативна алатка се нови пристапи во третманот и превенцијата на МС.

Во следната глава кандидатката го изнесува **мотивот** за реализација на истражувањето во докторскиот труд. Во неа е анализиран мотивот и значењето на потребата за регионална проценка на преваленцата на МС и асоцираните ризик-фактори за појава на МС кај ЛЖХИВ во нашата земја. Одредувањето на преваленцата на метаболен синдром кај ЛЖХИВ би овозможило изработка и имплементација на превентивни програми и мерки за спречување на кардиоваскуларни заболувања и

дијабетес мелитус. Во клиничката пракса, раното откривање на ризик-предиктивните фактори може да му помогнат на клиничарот во способноста да ги идентификува високо ризичните индивидуи кои би биле таргет за интервенција. Влијанието на АРТ на појавата на МС би можело да игра улога во изборот на најсоодветен безбеден и истовремено ефикасен режим на АРТ. Сите овие мерки ќе овозможат ЛЖХИВ да имаат подолг и поквалитетен живот, со намалување на метаболните компликации.

Кандидатката јасно и концизно ги дефинира **целите** на научноистражувачката работа во докторскиот труд, кои се јасни, дефинирани во 4 точки:

1. да се процени преваленцата на метаболен синдром кај лица со ХИВ-инфекција во РС Македонија;
2. да се одреди асоцираноста на хроничниот инфламаторен процес предизвикан од ХИВ-вирусот врз појавата на метаболен синдром кај лицата со ХИВ-инфекција;
3. да се одреди асоцираноста на одредени режими на АРТ како ризик-фактор за појава на метаболен синдром кај лицата кои живеат со ХИВ;
4. врз база на добиените резултати во оваа студија, да се предвиди оптимален индивидуализиран безбеден антиретровирусен режим, кој би го намалил ризикот за појава на метаболен синдром и, последователно, ризикот за настанување на кардиоваскуларни заболувања и дијабетес мелитус кај ХИВ-инфицираните лица.

Даден е детален опис на **материјалот и методите** кои се користени во истражувањето. Опишан е дизајнот на студијата. Прецизирани се местото и времето на изведување на студијата, како и која е испитуваната популација. Се работи за ретроспективно проспективна студија која се одвиваше на ЈЗУ Универзитетска клиника за инфективни болести и фебрилни состојби, во периодот од октомври 2023 до мај 2025 година. Во студијата се вклучени вкупно 249 возрасни (>18 години) пациенти со потврдена ХИВ-инфекција. Во тек на истражувањето, секој учесник вклучен во студијата е следен во период од 12 месеци (една година), при што кај секој пациент се реализирани три контролни прегледи 0, 6 и 12 месеци. Јасно се дефинирани инклузионите и ексклузионите критериуми за учество во студијата и секој учесник има потпишано информирана согласност за учество во студијата. Инклузиони критериуми се: возрасни пациенти (>18 години) со потврдена ХИВ-

инфекција со одредување на ХИВ-вирусното оптоварување кои редовно примаат АРТ најмалку 6 месеци. Ексклузивни критериуми се: возраст под 18 години, бремени жени, лица со ХИВ-инфекција кои претходно примале предекспозициона или постекспозициона профилакса за ХИВ-инфекција, како и лицата со активна опортунистичка инфекција или карцином. Присуството на метаболен синдром е одредено според критериумите на National cholesterol education program Adult Treatment Panel АТР III (NCEP АТР III) од 2005 година, со присуство на најмалку три од вкупно пет ризик-фактори, и тоа: ниски вредности на ХДЛ-High density lipoprotein cholesterol, зголемен обем на стомак, хипетриглицеридемија, зголемени вредности на фастинг гликоза и хипертензија. Присуството на МС кај ЛЖХИВ е одредено на почетокот на истражувањето и по 6 и 12 месеци. Дефинирани се две групи на пациенти, и тоа:

- пациенти со ХИВ-инфекција со метаболен синдром, и
- пациенти со ХИВ-инфекција без метаболен синдром.

Во текот на истражувањето, заведени се социјалдемографските варијабли: пол, возраст, пушење и консумација на алкохол, при што податоците се земени од медицинската историја на пациентот. Детално се опишани физичките мерки: крвен притисок, телесна тежина, телесна висина, обем на стомак, обем на колк, индекс на телесна маса (ВМІ) и начин на нивното мерење. Одредени се ХИВ-вирусното оптоварување, имунолошкиот дефицит и инфламаторните параметри: CRP и IL 6. Опишани се сите групи на АРТ кои се користат во третманот на ЛЖХИВ. Јасно се прикажани времетраењето и комбинациите на АРТ кои се користени во тек на истражувањето според препораките на European AIDS clinical society (EACS guidelines 12.0 October 2023), и тоа: комбинација на два нуклеозидни инхибитора на реверзна транскриптаза (NRTI) во комбинација со еден ненуклеозиден инхибитор на реверзна транскриптаза (NNRTI) или два NRTI со еден интеграза инхибитор (INSTI). Детално се опишани лабораториско-биохемиските анализи, при што земени се примероци на крв во вкупна количина 25,4ml во три епруветки BD Vacutainer CAT Clot Activator tube 6ml за одредување на HDL-холестерол, LDL-холестерол, вкупен холестерол и триглицериди и фастинг гликоза, CRP и IL 6. BD Vacutainer PPT K2E 15.8ml за одредување на ХИВ РНК-вирусното оптоварување и BD Vacutainer K2E 3,6ml за одредување на бројот на CD4+ cell/ml. Примероците на крв се анализирани со стандардни лабораториско-биохемиски тестови. Квантификација на нивоата на ХИВ

PHK во хумана плазма е направена со real-time полимеразно верижна реакција (RT-PCR COBAS AMPLIPrep-COBAS TaqMan 48 Roche со долен лимит на детекција <20 cop/ml, Abbot System m2000sp/m2000rt со долен лимит на детекција <40 cop/ml и GeneXpert со долен лимит на детекција <40cop/ml). Имунолошкиот дефицит е одреден со апсолутна фотомикроскопија и светлосна апсорпциона детекција на мултиколорна платформа (Facs Presto-BD) за апсолутна и процентуална детекција на CD4 лимфоцити, изразени во број на клетки во милилитар (cell/ml) секој примерок анализиран со посебен кертриц.

Резултатите покажаа дека истражувањето е комплетно спроведено кај 202 испитаници, доминираа машки пациенти 94,06 %, со просечна возраст 38.6 ± 8.5 години. Преваленцата на метаболен синдром изнесува 19,31 %, 21,78 % и 17,33 %, на почеток, на 6 месеци и на 12 месеци, соодветно. Во испитуваниот период од една година се бележи намалување на преваленцата на метаболен синдром за 10,25 %. Дефинирани се две групи на пациенти, и тоа првата група пациенти со ХИВ-инфекција со метаболен синдром (n=39) и втората група пациенти со ХИВ-инфекција без метаболен синдром (n=163) кои редовно примаат АРТ повеќе од 6 месеци. Групите со МС на 6 и 12 месеци вклучувале (n=44, n=35, соодветно) пациенти. Не е најдена статистичка сигнификантна разлика во однос на половата дистрибуција, но пациентите со МС се сигнификантно постари $p=0.0195$. Не е добиена сигнификантна разлика во однос на пушењето, но пациентите во двете групи сигнификантно се разликувале во однос на консумирањето алкохол ($p=0.018$). Воопшто не пијат алкохол сигнификантно поголем процент на пациенти со МС. Пациентите со МС имале повисок просечен индекс на телесна маса (BMI) на 0, 6 и по 12 месеци ($p<0.0001$). Сигнификантна била разликата во дистрибуција на пациенти со ниска, нормална, прекумерна телесна тежина и обезни меѓу двете групи на почеток на истражувањето ($p<0.0001$). Споредбата на двете групи презентира пациенти со низок BMI само во групата без МС во тек на целото истражување, сигнификантно понизок процент на пациенти со нормален BMI во групата со МС на 0, 6 и 12 месеци и сигнификантно повисок процент на пациенти со прекумерна телесна тежина и обезитас во групата со МС на 0,6 и 12 месеци. Застапеноста на критериумите на МС на 0,6,12 месеци покажала сигнификантно почеста застапеност на сите компоненти на метаболен синдром кај пациентите со МС. Пациентите со МС на почеток и на 6 месеци од истражувањето имаа сигнификантно поголем просечен обем на стомак ($p<0.0001$),

обем на колк ($p=0.000088$), систолен крвен притисок ($p<0.0001$) и дијастолен крвен притисок ($p=0.000081$), триглицериди ($p<0.0001$), и гликемија ($p=0.006$, $p=0.04$) и сигнификантно пониски просечни вредности на HDL-холестерол ($p<0.0001$, $p=0.004$). Пациентите со МС имале сигнификантно поголем просечен обем на стомак и колк по 12 месеци, слични просечни вредности на систолен и дијастолен крвен притисок, сигнификантно повисоки вредности на гликемија ($p=0.000028$) и триглицериди ($p<0.0001$) и сигнификантно пониски просечни вредности на HDL-холестерол ($p=0.0004$). Пациентите од групата со МС имале сигнификантно повисок просечен холестерол на 0 и 6 месеци ($p=0.045$, $p=0.046$, соодветно) и несигнификантно покачен по 12 месеци ($p=0.133$). Статистички несигнификантна беила разликата во дистрибуцијата на намален, нормален и покачен холестерол меѓу двете групи. Пациентите со и без метаболен синдром на почеток на истражувањето имале слични просечни вредности на LDL-холестерол. Разликата во дистрибуцијата на пациенти со намален, нормален и покачен LDL-холестерол меѓу двете групи била несигнификантна на 0, 6 и 12 месеци. Просечниот број на CD4-клетки бил несигнификантно поголем во групата со МС на почетокот ($p=0.208$), и на 12 месеци ($p=0.146$) и сигнификантно поголем по 6 месеци ($p=0.0044$). Повеќе од 350 CD4 cell/ml биле детектирани на почетокот кај групата со МС, а потоа по 6 месеци и 12 месеци во групата без МС, без сигнификантна разлика. Пациентите со МС имале почесто детектибилни вредности на ХИВ РНК во хумана плазма на почетокот на истражувањето, но разликата не била статистички сигнификантна ($p=0.64$). Слична била застапеноста на детектибилна ХИВ РНК во хумана плазма кај двете групи по 6 месеци ($p=0.76$). По 12 месеци, детектибилна ХИВ РНК во хумана плазма имале 2,86 % пациенти со и 2,99 % пациенти без МС. CRP имал сигнификантно повисоки вредности кај пациентите со МС на 0, 6 и на 12 месеци ($p=0.0236$, $p=0.019$, $p=0.0043$, соодветно). Покачени вредности на CRP сигнификантно почесто имале пациентите со МС на почеток ($p=0.016$), несигнификантно почесто покачени вредности на CRP имале пациентите со МС по 6 и 12 месеци. П-6 имаше сигнификантно повисоки вредности кај пациентите кои имаа МС на почеток ($p=0.022$). По 6 и 12 месеци, П6 имаше несигнификантно различни вредности. Пациентите со МС на почетокот имале несигнификантно почесто покачен П6. По 12 месеци од почетокот на истражувањето споредено со почетокот, не била најдена сигнификантна разлика во процентот на пациенти со број на CD4<350 cell/ml, ХИВ РНК >40 copii/ml, CRP >5 mg/l и П6 >6

pg/ml. Групите пациенти, со и без метаболен синдром, не се разликувале сигнификантно во однос на режимот на АРТ на 0, 6 и по 12 месеци. Должината на траењето на моменталната терапија била слична во двете групи. Пациентите со метаболен синдром АРТ примаат сигнификантно подолго ($p=0.031$). Режим со 2NRTI+NNRTI несигнификантно почесто примале пациентите без МС, додека 2NRTI+INSTI несигнификантно почесто примале пациентите со МС. Несигнификантна била разликата меѓу пациентите во двете групи во однос на комбинацијата на АРТ на 0, 6 и 12 месеци. Комбинацијата со TDF/FTC+DOR била најчесто застапена комбинација во двете групи за цело време од истражувањето. Мултиваријантната анализа како независни сигнификантни прогностички фактори за МС ги прикажа: BMI ($p=0.024$), обем на стомак ($p=0.001$), хипертензија ($p=0.002$), триглицериди ($p=0.000$), HDL-холестерол ($p=0.004$) и гликемија ($p=0.047$); зголемувањето на BMI за 1 kg/m² го зголемува ризикот за МС за 12,6 %, зголемувањето на обемот на стомак за 1 см го зголемува ризикот за МС за 11,4 %, пациентите со висок крвен притисок имаат за 1.501 пати поголем ризик за МС во однос на пациентите без висок крвен притисок, покачувањето на триглицеридите за 1 mm/l го зголемува ризикот за МС за 36,7 %, покачувањето на HDL-холестерол за 1 mm/l го намалува ризикот за МС за 0,02 %, покачувањето на серумското ниво на гликоза за 1 mm/l го зголемува ризикот за МС за 1,371 %. По 12 месеци терапија, статистичка сигнификантна разлика во однос на базичните почетни вредности била добиена за: BMI ($p=0.0035$), обем на колк ($p=0.00014$), гликемија ($p<0.0001$), HDL-холестерол ($p=0.0174$), LDL-холестерол ($p=0.000023$) и IL6 (0.000178).

Во **шестата глава** се опишува статистичката обработка на податоците добиени во тек на истражувањето. Статистичката анализа на податоците е направена во статистичкиот софтвер SPSS (вер. 25.0; IBM, SPSS, USA). Kolmogorov-Smirnov тест и Shapiro Wilk's test се користени за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците. Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијална вредност и интерквартилен ранк. За споредување на групите со и без метаболен синдром, за двете групи во однос на категориските (атрибутивни) варијабли биле користени Fisher exact test и Chi-square test, за споредување на нумеричките (квантитативни) варијабли, во зависност од дистрибуцијата на податоците биле користени непараметарски и

параметарски тестови за независни примероци (Student t-test for independent samples и Mann-Whitney test). Разликата во вредностите на анализираните параметри по 12 месеци беше тестирана со Student t-test for dependent samples. Логистичка регресиона анализа со одредување на Odd ratio (OR) и 95% CI е употребена за одредување на независните прогностички фактори асоцирани со метаболен синдром. Статистичката сигнификантност е дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

Во **седмата глава**, детално се дискутира за добиените резултати од истражувањето. Дискусијата опфаќа опсежна и критичка споредба на добиените резултати и сознанија, со тие од досега објавените слични студии во достапната библиографија, како и толкувања на можните причини за сличностите и разликите во резултатите. Добиените податоци за преваленцата на метаболен синдром кај лицата со ХИВ-инфекција во нашата земја одговараат на податоците за преваленца на метаболен синдром на глобално ниво која се движи од 20 до 25 %. Потврдена е улогата на компонентите кои го дефинираат метаболниот синдром, како значајни ризик-фактори, но, исто така, поддржана е и хипотезата за улогата на хроничниот инфламаторен процес предизвикан од ХИВ-вирусот и влијанието на АРТ. Добиените резултати одговараат и на резултатите презентирани во научни публикации објавени во интернационални списанија, а цитирани во докторскиот труд.

Осмата глава ги опишува заклучоците на докторскиот труд. Од докторскиот труд произлегле повеќе заклучоци, меѓу кои: преваленцата на МС кај лицата со ХИВ-инфекција кои редовно примаат АРТ повеќе од 6 месеци, во РС Македонија според критериумите на NCEP АТР III 2005 изнесува 19,31 % на почетокот на истражувањето, 21,78 % по првите 6 месеци и 17,33 % по 12 месеци. Намалувањето на преваленцата на метаболен синдром во период од една година е за 10,25 %. Компонентите на метаболен синдром се веќе докажани како предиктори за појавата на метаболен синдром, при што доминираа хипертриглицеридемијата, хипертензијата и хипергликемијата. Идентификувањето на ризичните индивидуи, преземените терапевски интервенции, како и примената на ефикасна и безбедна АРТ ја намалува преваленцата на метаболен синдром. Вредностите на ХИВ РНК во хумана плазма и бројот на ЦД4-клетки немале предиктивна вредност за појава на метаболен синдром. Детектибилни вредности на ХИВ РНК во хумана плазма и повисоки нивоа на CRP и IL6 се показател на хроничната инфламација. Одржувањето на перзистентна вирусна репликација во резервоарите, како што е масното ткиво, ја поддржува хипотезата дека хроничната инфламација и

имунолошка дисрегулација предизвикана од ХИВ-вирусот е асоцирана со појавата на метаболен синдром. Времетраењето на третманот со АРТ е значајно за појавата на метаболен синдром. Примената на нови генерации на АРТ кои имаат подобар безбедносен профил го намалуваат ризикот за појава на метаболен синдром. Третман со INSTI го зголемува ризикот за појава на метаболен синдром, особено преку влијанието на зголемување на телесна тежина. Долгорочните токсичитети на АРТ на функционалноста на адипоцитите и влијанието врз адипоцитната токсичност во отсуство на клинички евидентни промени на дистрибуцијата на масното ткиво треба понатаму да се истражуваат и дефинираат. Појавата на метаболен синдром силно корелира со демографските и клиничките карактеристики, како што се возраста, времетраењето на третманот, ВМI и имунолошкиот статус. Потребно е континуирано следење од страна на клиничарите при третманот со АРТ, особено во однос на изборот на режим на почетокот на третманот, но, исто така, и за одлуките за промена на терапискиот режим. Клиничарите мора да го земат предвид целокупниот профил на ризик на пациентите, при што третманот со АРТ мора да е индивидуализиран и безбеден преку воведувањето соодветни модалитети на управување за спречување и контрола на метаболените нарушувања. Потребни се дополнителни истражувања за детерминирање на традиционалните и новите стратегии за третман на метаболен синдром кај лицата кои живеат со ХИВ.

Предмет на истражување

Предмет на истражување е преваленцата и асоцираните ризик-фактори за појава на метаболен синдром кај ЛЖХИВ и кои редовно примаат АРТ, како состојба која го зголемува ризикот за појава на кардиоваскуларни заболувања и дијабетес и ја намалува можноста за долг и квалитетен живот на оваа популација.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работен докторскиот труд

Метаболниот синдром го сочинуваат група на ризик-фактори, како што се: абдоминална здебеленост, хипертензија, дислипидемија и инсулинската резистенција, кои значително го зголемуваат ризикот за кардиоваскуларни заболувања и дијабетес. Патогенезата на настанување на метаболниот синдром е мултифакторијална и комплексна. Покрај генетските, традиционалните и социјалните влијанија, кај ЛЖХИВ постојат специфични ризик-фактори како ХИВ-вирусната репликација и АРТ, кои предизвикуваат хронична инфламација со

продукција на проинфламаторни цитокини и имунолошка дисрегулација и ендотелијална дисфункција и доведуваат до значајни метаболни нарушувања.

Краток опис на применетите методи

Одредени се физички мерки и лабораториско-биохемиски анализи за дефинирање на присуството на метаболен синдром. Реализирани се мерења на обем на стомак, телесна тежина, крвен притисок, телесна висина, индекс на телесна маса. Детално е опишан начинот на мерење на физичките мерки. Одредени се HDL-холестерол, LDL-холестерол, вкупен холестерол и триглицериди и fasting гликоза. Потоа, одредени се инфламаторните биомаркери: C-реактивен протеин и интерлеукин 6, ХИВ РНК-вирусно оптоварување во хумана плазма и број на CD4+ cell/ml како параметри на хронична инфламација, ХИВ-вирусна репликација и имунолошка реконституција. Применети се стандардни лабораториско-биохемиски тестови. Квантификација на нивоата на ХИВ РНК во хумана плазма е направена со real-time полимеразно верижна реакција (RT-PCR COBAS AMPLIPrep-COBAS TaqMan 48 Roche со долен лимит на детекција <20 cop/ml, Abbot System m2000sp/m2000ort со долен лимит на детекција <40 cop/ml и GeneXpert со долен лимит на детекција <40cop/ml). Одредувањето на бројот на CD4-лимфоцити е со апсолутна фотомикроскопија и светлосна апсорпциона детекција на мултиколорна платформа (Facs Presto-BD) за апсолутна и процентуална детекција на CD4-лимфоцити, изразени во број на клетки во милилитар (cell/ml) секој примерок анализиран со посебен кертриџ.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Преваленцата на метаболен синдром кај лицата со ХИВ-инфекција кои редовно примаат АРТ повеќе од 6 месеци, во РС Македонија, според критериумите на NCEP ATP III 2005, изнесува 19,31 % на почетокот на истражувањето, 21,78 % по првите 6 месеци и 17,33 % по 12 месеци. Забележано е намалување на преваленцата на метаболен синдром во период од една година за 10,25 %. Компонентите на метаболен синдром се веќе докажани како предиктори за појавата на метаболен синдром. Вредностите на ХИВ РНК во хумана плазма и бројот на CD4-клетки немале предиктивна вредност за појава на метаболен синдром. Детектибилни вредности на ХИВ РНК во хумана плазма и повисоки нивоа на CRP и IL6 се показател на хроничната инфламација. Времетраењето на третманот со АРТ е значајно за појавата на метаболен синдром. Третман со INSTI го зголемува ризикот за појава на метаболен синдром.

Појавата на метаболен синдром силно корелира со демографските и клиничките карактеристики, како што се возраста, времетраењето на третманот, ВМІ и имунолошкиот статус.

Оцена на трудот

Комисијата оценува дека докторскиот труд со наслов: МЕТАБОЛЕН СИНДРОМ КАЈ ЛИЦА СО ХИВ-ИНФЕКЦИЈА ВО РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА – ПРЕВАЛЕНЦА И АСОЦИРАНИ РИЗИК-ФАКТОРИ, од кандидатката ас. д-р Билјана Петреска, произлегува од самостојна научна работа.

Во докторскиот труд е обработена една исклучително значајна и актуелна тема од областа на инфектологијата, прва од ваков вид во РС Македонија. Изработката на овој докторски труд има за цел да ја процени преваленцата на метаболен синдром кај лицата со ХИВ-инфекција кои редовно примаат АРТ во РС Македонија. Проценката на преваленцата на метаболен синдром ќе овозможи изработка и имплементација на превентивни програми и мерки за спречување на кардиоваскуларни заболувања и дијабетес. Одредувањето на асоцираноста на хроничниот инфламаторен процес предизвикан од ХИВ-вирусот преку одредувањето на ХИВ-вирусното оптоварување, бројот на CD4-лимфоцити, CRP и IL6 во клиничката пракса ќе овозможи рано откривање на ризик-предиктивните фактори и идентификување на индивидуите кои би биле таргет за одредени терапевски интервенции за спречување на појавата на метаболен синдром. Идентификувањето на асоцираноста на одредени режими на АРТ со појавата на метаболен синдром ја дефинира основната придобивка од овој докторски труд, а тоа е да се предвиди оптимален индивидуализиран безбеден антиретровирусен режим кој би го намалил ризикот за појава на метаболен синдром и, последователно, ризикот за настанување на кардиоваскуларни заболувања и дијабетес, консеквентно на што би се подобрил квалитетот на живот на ЛЖХИВ.

Докторскиот труд ги содржи сите елементи на научен труд со јасно дефинирани цели во согласност со мотивот на истражувањето, кои се во целост реализирани, прецизно се изложени материјалот и методите, и детално се прикажани статистички обработените резултати. Дискусијата и заклучоците се објективни и даваат прецизни одговори на поставените цели. Сумирајќи ги концизно резултатите од ова истражување и заклучоците кои произлегуваат од нив, кандидатката дава значаен придонес во унапредување и оптимизирање на третманот на една особено

специфична популација – ЛЖХИВ. Наодите и препораките од овој докторски труд се очекува да имаат имплементација во секојдневната клиничка пракса.

Докторскиот труд е изработен во согласност со стандардите на научноистражувачката работа. Комисијата смета дека докторскиот труд ќе даде особен клинички и научен придонес во областа на инфектологијата, особено за ЛЖХИВ.

Докторскиот труд со наслов: МЕТАБОЛЕН СИНДРОМ КАЈ ЛИЦА СО ХИВ-ИНФЕКЦИЈА ВО РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА – ПРЕВАЛЕНЦА И АСОЦИРАНИ РИЗИК-ФАКТОРИ, од кандидатката ас. д-р Билјана Петреска, 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 научноистражувачки трудови:

1. Petreska B., Stevanovik M., Kondova Topuzovska I, Saveski V., Arsik E., Dimzova M., Toshevski B.” METABOLIC SYNDROME IN ANTIRETROVIRAL THERAPY TREATMENT EXPERIENCED BY PEOPLE LIVING WITH HIV”Academic Medical Journal 2024, 4(2):32-40 UDC:616-008:{616.98:578.828]-085.281.8(497.7) DOI:Original article, Accepted June 14,2024
2. Petreska B., Stevanovik M., Kondova Topuzovska I., Saveski V., Arsik E., “ASSOCIATED RISK FACTORS AND PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME IN PEOPLE LIVING WITH HIVAND RECEIVING ANTIRETROVIRAL TREATMENT”, JMS2025: Vol8(1):93-105

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Ас. д-р Билјана Петреска, со спроведувањето на ова истражување и со своето искуство во научноистражувачката работа, како и со објавените научни трудови, ќе даде голем научен придонес во научноистражувачката работа. Преку понатамошен научен, стручен и академски ангажман на кандидатката, добиените резултати и стекнатите знаења од овој докторски труд можат да бидат пренесени на колегите кои се заинтересирани за проблематиката што ја обработува овој докторски труд.

Резултатите од овој докторски труд ќе имаат соодветна примена во секојдневната клиничка пракса, преку рано детектирање на предиктивните фактори за појава на метаболен синдром и преземање на соодветни терапевиски интервенции со што ќе се

намали можноста за појава на метаболни компликации, кои, воедно, претставуваат и ризик за појава на кардиоваскуларни заболувања и дијабетес.

Добиените резултати од истражувањето, кое кандидатката го спроведе на ЈЗУ Универзитетска клиника за инфективни болести и фебрилни состојби – Скопје, ги оправдуваат претпоставените цели и ја потврдуваат потребата од спроведување на понатамошни истражувања во оваа област потребни за детерминирање на традиционалните и новите стратегии за третман на метаболен синдром кај ЛЖХИВ. Врз основа на анализата, Рецензентската комисија оценува дека докторскиот труд од кандидатката ас. д-р Билјана Петреска, **МЕТАБОЛЕН СИНДРОМ КАЈ ЛИЦА СО ХИВ-ИНФЕКЦИЈА ВО РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА – ПРЕВАЛЕНЦА И АСОЦИРАНИ РИЗИК-ФАКТОРИ**, ги исполнува бараните критериуми и претставува придонес во научноистражувачката и клиничко-медицинската дејност во РС Македонија. Трудот ги содржи сите елементи со јасно дефинирани цели, материјал и методи, детално прикажани и статистички обработени резултати, дискусија и заклучоци кои даваат прецизни одговори на поставените цели.

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот совет да ја прифати позитивната оценка и да закаже одбрана на докторскиот труд со наслов: **МЕТАБОЛЕН СИНДРОМ КАЈ ЛИЦА СО ХИВ-ИНФЕКЦИЈА ВО РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА – ПРЕВАЛЕНЦА И АСОЦИРАНИ РИЗИК-ФАКТОРИ**, од кандидатката ас. д-р Билјана Петреска, и му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје да ја усвои рецензијата и да ѝ овозможи на кандидатката јавна одбрана на докторскиот труд.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Марија Цветановска, претседател, с.р.

Проф. д-р Ирена Кондова Топузовска, ментор, с.р.

Проф. д-р Марија Димзова, член, с.р.

Проф. д-р Александар Петличковски, член, с.р.

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

РЕЦЕНЗИЈА
ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „ИМУНОХИСТОХЕМИСКО
ТЕСТИРАЊЕ НА ЕНДОМЕТРИЈАЛНИОТ ЕНДОМЕТРОИДЕН
АДЕНОКАРЦИНОМ ОД НИЗОК ГРАДУС ЗА MMR, P53, PD-L1 И CD44 И
ПОВРЗАНОСТ СО КЛИНИЧКО-ПАТОЛОШКИТЕ КАРАКТЕРИСТИКИ И
ИСХОДОТ НА БОЛЕСТА ВО ЕРА НА МОЛЕКУЛАРНА КЛАСИФИКАЦИЈА НА
ЕНДОМЕТРИЈАЛНИОТ КАРЦИНОМ“ ОД Д-Р МАРИЈА ЈОКСИМОВИЌ,
ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Врз основа на член 73 од Статутот на Медицинскиот факултет во Скопје, во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник бр. 458/2019 и бр. 458/2021-анекс), член 275 од Статутот на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (бр. 425 од 28.6.2019) 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), Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата редовна XXVIII седница одржана на 12.2.2026 година, формираше Комисија за одбрана на докторскиот труд на кандидатката д-р Марија Јоксимовиќ со наслов: „Имунохистохемиско тестирање на ендометријалниот ендометроиден аденокарцином од низок градус за MMR, p53, PD-L1 и CD44 и поврзаност со клиничко-патолошките карактеристики и исходот на болеста во ера на молекуларна класификација на ендометријалниот карцином“, во состав: проф. д-р Игор Алулоски (претседател), проф. д-р Никола Јанкуловски (ментор), проф. д-р Сашо Стојчевски (член), проф. д-р Ирена Алексиоска Папестиев (член) и проф. д-р Гордана Петрушевска (член).

Комисијата во наведениот состав, со внимание го прегледа и оцени докторскиот труд и на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет му го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

АНАЛИЗА НА ТРУДОТ

Докторскиот труд на кандидатката д-р Марија Јоксимовиќ, со наслов: „Имунохистохемиско тестирање на ендометријалниот ендометроиден аденокарцином од низок градус за MMR, p53, PD-L1 и CD44 и поврзаност со клиничко-патолошките карактеристики и исходот на болеста во ера на молекуларна класификација на ендометријалниот карцином“, содржи 179 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со 1,5 проред и големина на букви – 12, 274 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии, книги, национални прописи, меѓународни акти и интернет-ресурси.

Трудот е структуриран во 9 глави, и тоа: вовед, мотив, цели на студијата, дизајн, материјали и методи, статистичка анализа, резултати, дискусија, заклучоци и литература. 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 докторскиот труд е насловена „Вовед“. Воведниот дел на докторскиот труд претставува концепциски цврсто поставена и научно аргументирана синтеза на современите сознанија за ендометријалниот карцином, интегрирајќи епидемиолошки, морфолошки, молекуларни и клиничко-терапевтски аспекти во единствена, кохерентна целина.

Авторката демонстрира солидно познавање на биологијата на болеста и нејзината еволуција од класично хистопатолошко ентитетско разбирање кон молекуларно дефинирана туморска хетерогеност.

Во сегментот посветен на факторите на ризик, анализата не се ограничува на традиционалниот концепт на „естроген-зависен“ карцином, туку ја проширува дискусијата кон метаболичката дисрегулација и естрогената неопонираност, особено поврзана со обезитетот, улогата на инсулин-IGF сигналниот пат во ендометријалната канцерогенеза. Со ова, темата се поставува во рамките на современата онкомаболичка парадигма, што е особено релевантно во популации со зголемена преваленца на дебелина и метаболен синдром. Авторката соодветно ги обработува наследните форми на ендометријален карцином, со јасен акцент на Линч синдромот како најзначаен херeditарен ентитет поврзан со герминативни мутации во MMR гените. Објаснувањето на микросателитната нестабилност и зголемениот животен ризик, како и појавата на болеста во помлада возраст, е поставено во директна релација со современата молекуларна стратификација. Дополнително, обработката на Cowden синдромот и улогата на PTEN мутациите ја проширува генетската рамка на ризик, со соодветно наведување на процентуалниот животен ризик. Авторката критички се осврнува и на значењето на фамилијарната анамнеза како независен ризик-фактор, како и на контроверзната улога на BRCA мутациите, нагласувајќи ја можната конфузија со тамоксифен-индуцираните случаи. Вклучувањето на овие аспекти ја зајакнува научната целина на воведот и ја оправдува потребата од систематска молекуларна евалуација кај новодијагностицираните пациентки.

Делот за патологијата и традиционалните системи за класификација е аналитички поставен и ја нагласува ограничената прогностичка дискриминаторна моќ на бинарниот модел тип I/тип II, особено кај ендометриоидните форми од висок градус. Авторката со аргументирана критичност ја отвора потребата од молекуларна ре-дефиниција на болеста, подготвувајќи ја сцената за воведување на TCGA (The Cancer Genome Atlas) молекуларната стратификација.

Презентацијата на TCGA-класификацијата е концептуално зрела и медицински продлабочена. Детално се обработуваат четирите молекуларни подгрупи — POLE-ultramutated, MSI-hypermuted (MMRd), copy-number low (NSMP) и copy-number high (p53-aberrant) — со јасно елаборирање на нивната геномска стабилност, мутациски товар и биолошко однесување. Авторката ја истакнува клиничката импликација на POLE мутациите како индикатор за екстремно поволна прогноза, дури и кај морфолошки високоградусните тумори, што суштински го менува адјувантниот терапевтски алгоритам. Во исто време, p53-aberrant поттипот е правилно позициониран како молекуларен сурогат за серозен фенотип со висок ризик од системска дисеминација.

Особено значаен е делот кој ја обработува клиничката имплементација на молекуларната стратификација согласно ESGO–ESTRO–ESP консензусните препораки. Авторката демонстрира јасно разбирање дека интеграцијата на молекуларните поттипови во ризичните групи не претставува само академска класификација, туку има директна импликација врз одлуката за адјувантна радиотерапија, хемотерапија или деескалација на третманот. Притоа се нагласува преминот од логиката на исклучиво анатомско-патолошко одредување на стадиумот на болеста кон биолошки информиран, прогностички пречистен модел на управување со болеста.

Поглавјето за имунохистохемиска анализа на MMR-статусот е прецизно, методолошки коректно и клинички релевантно. Авторката ги објаснува механизмите на дефектот на системот за поправка на ДНК-несовпаѓањата, нивната улога во микросателитната нестабилност и потенцијалот за предикција на одговор на терапијата со инхибитори на имуните контролни точки. Вклучувањето на овој сегмент го позиционира овој труд во контекст на имуноонкологијата како доминантна терапевтска насока во современата гинеколошка онкологија.

Анализата на p53 е научно пролабочена и правилно ја истакнува разликата помеѓу null (негативните) и overexpression (прекумерна експресија) шемите на експресија, како индиректни показатели за TP53-мутациски статус. Овој дел демонстрира разбирање дека p53-аберацијата не е само прогностички маркер, туку и индикатор за потенцијално поагресивен клинички тек и повисок ризик од далечни метастази дури и во услови на низок стадиум на болест и хистолошки поволен тип според традиционалните системи за класификација.

Делот за PD-L1 е интегриран во поширок контекст на туморскиот имуномикромедиум, со осврт на механизмите на имунолошко сокривање и клиничката валидност на комбинираниот позитивен скор (CPS) во селекција на пациенти за имуноterapiја. Со ова, авторката демонстрира способност да ја поврзе биолошката основа со терапевтските иновации. Посебно се нагласува корелацијата помеѓу dMMR/MSI-H статусот, високото мутациско оптоварување и имуногената микросредина, што ја објаснува зголемената чувствителност на овие поттипови кон имуноterapiја. Аналитички е прикажана и хетерогеноста на PD-L1 експресијата меѓу различните молекуларни подгрупи, со што се демонстрира разбирање на нејзината прогностичка и потенцијално стратификациска улога. Со ваквиот пристап, дискусијата за PD-L1 надминува дескриптивно ниво и добива јасна премостувачка димензија, поврзувајќи ја молекуларната биологија со современите терапевтски алгоритми.

Особено иновативен и научно амбициозен е делот посветен на канцер стем клетките, каде се разработува концептот на туморска пластичност, потенцијалот за самообновување и терапевтска резистенција. Обработувајќи ја теоријата за канцер стем клетките со јасно разбирање на нејзината импликација во туморската хетерогеност, терапевтската резистенција и рекурентниот потенцијал на болеста, CD44 е правилно позициониран како функционално релевантна адхезивна молекула и потенцијален маркер на стем-клеточен фенотип кај ендометријалниот карцином, при што се нагласува неговата улога во клеточната миграција, инвазивност и интеракција со екстрацелуларниот матрикс. Дополнително, авторката аналитички ги презентира контрадикторните податоци од литературата, демонстрирајќи критички пристап кон неговата прогностичка вредност и потенцијална улога во различни фази од канцерогенезата. Со ваквата аргументирана дискусија, CD44 е интегриран не само како имунохистохемиски маркер, туку како биолошки индикатор на динамиката и еволутивниот капацитет на туморот.

Клиничкиот блок на воведот е систематизиран и прецизен, со јасна дистинкција помеѓу дијагностичките алгоритми, хируршкото стејцирање и адјувантниот третман. Посебна вредност има интеграцијата на молекуларната стратификација во дефинирањето на низок, интермедиерен и висок ризик, согласно европските водичи, што ја рефлектира актуелната пракса на деескалација или интензификација на терапијата врз основа на биолошкиот профил.

Во целина, воведот е научно зрел, концепциски кохерентен и рефлектира значајно ниво на познавање во областа на гинеколошката онкологија. Авторката демонстрира способност за критичка синтеза на литературата и за интеграција на молекуларната биологија во клиничката одлука..

Во втората глава на докторскиот труд е опишан **мотивот на истражување**. Мотивот на овој труд е јасно дефиниран и научно оправдан, произлегувајќи од потребата за подлабоко разбирање на биолошката хетерогеност на ендометријалниот аденокарцином од низок градус во нашата популација. Авторката аргументирано ја нагласува клиничката важност од идентификување на подгрупи со потенцијално поагресивен тек, и покрај нивната припадност кон прогностички поволен хистолошки тип. Посебна вредност претставува фактот што во рамките на трудот за првпат во нашата средина се имплементираат имунохистохемиски маркери кои се дел од современите официјални упатства за молекуларна класификација. Со тоа, мотивот на трудот ја надминува дескриптивната рамка и добива јасна клиничко-апликативна димензија. Ваквиот пристап е во

согласност со современите тенденции на онкологијата и ги оправдува актуелноста и значењето на истражувањето.

Во третата глава се опишани целите на студијата. Целите на овој труд се јасно структурирани, меѓусебно логично поврзани и методолошки доследни на поставениот истражувачки концепт. Примарната цел – имунохистохемиска евалуација на MMR-протеините, p53, CD44 и PD-L1 кај ендометријален аденокарцином од низок градус – претставува научно релевантна основа за молекуларна стратификација на оваа прогностички хетерогена група тумори. Набројаните цели демонстрираат аналитички пристап преку детална корелација на биомаркерските профили со клиничките и хистопатолошките параметри, вклучително и FIGO-стадиум, миометријална инвазија и лимфоваскуларна инвазија, што овозможува сеопфатна биолошка карактеризација. Вклучувањето на PD-L1 проценка преку комбиниран позитивен скор (CPS), како и анализата на меѓусебната поврзаност помеѓу MMR, CD44 и PD-L1 експресијата, укажува на интегриран пристап кон молекуларниот и имунолошкиот профил на туморот. Дополнителната анализа на онколошките исходи во подгрупата со следење ја засилува прогностичката димензија на трудот и ја потврдува неговата клиничка применливост во контекст на современата онкологија.

Во четвртата глава на докторскиот труд се обработени дизајнот, материјалот и методите на студијата. Овој дел е методолошки јасно структуриран и демонстрира високо ниво на научна дисциплина и истражувачка прецизност. Ретроспективно-проспективниот кохортен аналитички дизајн е соодветно избран во однос на поставените цели, овозможувајќи истовремена дескриптивна карактеризација на молекуларните профили и нивна корелација со клиничко-патолошките параметри и онколошките исходи. Поделбата на испитуваната популација на ретроспективна и проспективна подгрупа е јасно дефинирана, со јасно наведени временски рамки и критериуми за вклучување, што ја зајакнува интерната валидност на студијата. Особено значајно е тоа што сите пациентки се третирани во единствен терцијарен центар, со унифициран хируршки и онколошки протокол, што ја намалува варијабилноста поврзана со различни терапевтски пристапи. Инклузионите и ексклузионите критериуми се прецизно формулирани и овозможуваат формирање на хомогена група пациентки со ендометријален аденокарцином од низок градус, со што се елиминира потенцијалната конфузија од високоагресивни хистолошки форми или од пациенти со напредната, нересектибилна болест. Вклучувањето исклучиво на пациентки кај кои е изведена сентинелна биопсија на лимфни јазли дополнително овозможува пообјективна патолошка стадираност, иако авторката коректно наведува дека ова претставувало лимитирачки фактор во регрутацијата. Ваквата транспарентност придонесува кон научната кредибилност на трудот. Методологијата за прибирање на клиничките податоци е сеопфатна и систематизирана, со јасно дефинирани варијабли кои опфаќаат демографски, антропометриски, клинички и радиолошки параметри. Хистопатолошката анализа е детално опишана, со прецизно наведување на клучните прогностички индикатори (градус, длабочина на миометријална инвазија, лимфоваскуларна инвазија, лимфно-јазолна зафатеност и FIGO стадиум), што овозможува валидна корелација со молекуларните резултати. Имунохистохемиската методологија е опишана со високо ниво на техничка прецизност. Употребата на автоматизиран PT LINK immunoperoxidase систем, валидирани комерцијални антители и јасно дефинирани критериуми за интерпретација на MMR-статусот, p53-патерните, CD44 IHS скорингот и PD-L1 експресијата преку Combined Positive Score (CPS), ја позиционира студијата во рамките на современите дијагностички стандарди. Особено значајна е стандардизацијата на критериумите за абнормален p53-статус и дихотомната категоризација на CD44-експресијата, што овозможува статистичка обработливост и клиничка интерпретабилност на

податоците. Двојната ревизија на имунохистохемиските препарати од независни патолози дополнително ја засилува дијагностичката валидност и ја намалува интеробзерверската варијабилност. Вклучувањето на анализа на преживување и појава на рецидив во ретроспективната подгрупа внесува дополнителна прогностичка димензија во студијата и ја надградува од чисто биолошка кон клиничко-исходна рамка. Етичките аспекти се соодветно регулирани, со експлицитно наведено одобрение од релевантните институционални комисии и примена на принципите на Декларацијата од Хелсинки, што ја потврдува усогласеноста со меѓународните стандарди за истражување кај човечки субјекти. Во целина, методолошката рамка е кохерентна, технички прецизна и целосно усогласена со поставените цели на трудот. Дизајнот овозможува валидна интерпретација на молекуларните и клиничките корелации, а применетите дијагностички и аналитички процедури се во согласност со современите стандарди на гинеколошката онкологија и молекуларната патологија.

Во **петтата глава** е прикажана статистичката обработка на податоците. Статистичката анализа е соодветно планирана и реализирана со употреба на валидиран статистички софтвер (SPSS v25.0), при што претходно е извршена проценка на нормалноста на дистрибуцијата со Kolmogorov–Smirnov и Shapiro–Wilk тестови, што претставува методолошки коректен пристап. Прикажувањето на категоријалните и нумеричките варијабли е стандардизирано и јасно структурирано. За анализа на асоцијации помеѓу категоријални варијабли се користени χ^2 тест и Fisher exact test, со примена на Yates-корекција кога е индицирано, што е соодветно при помали фреквенции. За споредба на континуирани варијабли се применети Student t-test и ANOVA кај независни примероци, во согласност со проверката на нормалноста. Дефинирањето на статистичката значајност на ниво $p < 0.05$ е во согласност со општоприфатените биостатистички стандарди и овозможува валидна интерпретација на добиените резултати.

Шестата глава ги опфаќа **резултатите**. Делот „Резултати“ е поставен со јасна методолошка хиерархија и претставува комплетна аналитичка рамка за кохорта од 71 пациентка со хистолошки потврден ендометријален аденокарцином од низок градус, прикажана низ логички секвенци кои започнуваат со дескрипција на популацијата, продолжуваат со асоцијации на молекуларните и имунохистохемиски маркери (MMR, p53, PD-L1, CD44), потоа ги обработуваат клиничките посредни променливи (дебелина на ендометриум, BMI, утерино крварење), ја нагласуваат тежината на традиционалните хистолошки параметри (миометријална инвазија и лимфоваскуларна инвазија) и завршуваат со исходи (локален рецидив и летален исход). Ваквата структура е соодветна за докторски труд што има цел да идентификува биолошки и клинички релевантни подгрупи во рамките на „нискоградусен“ ендометријален карцином, при што се избегнува мешање на маркери и клинички фактори: секоја потцелина функционира како независна единица, но истовремено е поставена така што овозможува синтетичко читање на резултатите како единствена оска.

Во дескриптивните податоци, кохортата е јасно профилирана: 22 пациентки (30,99 %) се со градус 1 и 49 (69,01 %) со градус 2. Возраста е 45 – 82 години со просек 61.2 ± 8.4 години. BMI во просек изнесува $33.83 \pm 7.9 \text{ kg/m}^2$ (19–62.2), при што 7 (9,86 %) се со нормален BMI, 19 (26,76 %) со прекумерна телесна тежина и 45 (63,38 %) со обезитет. Дебелина на ендометриум $< 20 \text{ mm}$ е почеста, и тоа кај 48 пациентки; (67,61 %), а $> 20 \text{ mm}$ кај 23 пациентки (32,39 %). Нулипари се 5 (7,04 %), додека доминираат пациентки со 2 раѓања – 38 (53,52 %). Менопаузален статус: 59 пациентки (83,1 %) се во менопауза. Абнормално утерино крварење е присутно кај 62 (87,32 %). Коморбидитети: хипертензија е присутна кај 57 (80,28 %), додека, пак, дијабетес мелитус кај 29 случаи (40,85 %). На ниво на исходи за целата кохорта, рецидив е регистриран кај 7 (9,86 %), а летален исход кај 3

пациентки (4,22 %). Хистопатолошки, миометријална инвазија $\geq 50\%$ имаат 37 пациентки (52,11 %), ЛВСИ 27 пациентки (38,02 %), позитивни карлични лимфни жлезди 8 пациентки (11,27 %). Дистрибуцијата по стадиуми според ФИГО-класификацијата е следна: болест во IA стадиум имаат 30 (42,25 %), во IB 20 (28,17 %), во II стадиум 11 (15,49 %), IIIA 2 (2,82 %), додека, пак, во IIIC1 стадиум 8 пациентки (11,27 %). Меѓу прогностичките групи доминира групата со низок ризик (low risk) со – 29 пациентки (40,84 %), а најмал број случаи имаат болест со карактеристики од висок ризик (H-high risk) – 10 пациентки или 14,08 %. Овој дел е коректно поставен како база за понатамошните асоцијации бидејќи ги дефинира клучните константи на популацијата и го оправдува контекстот на маркерските анализи.

Во делот за асоцијациите на MMR-статусот, резултатите претставуваат централна оска на анализата, со оглед на конзистентните и повеќекратно потврдени статистички сигнали низ неколку независни клиничко-патолошки параметри. MMRp-тумори беа идентификувани кај 48 пациентки (67,61 %), додека MMRd-тумори кај 23 пациентки (32,39 %). Поттипизацијата на MMRd-туморите е јасно и прецизно прикажана: комбиниран MLH1/PMS2 дефицит кај 18 пациентки (25,3 %), комбиниран MSH2/MSH6 дефицит кај 4 пациентки (5,63 %), изолирана загуба на PMS2 кај 1 пациентка (1,41 %), додека изолирана загуба на MSH6 не е детектирана. Возраста не покажува статистички значајна асоцираност со MMR-статусот ($p=0.11$), иако пациентките со MMRd-статус имаат просечна возраст од 63.6 ± 7.5 години (45–74), наспроти 60.2 ± 8.7 години (53–82) кај MMRp-групата. Индексот на телесна маса, исто така, не се разликува значајно помеѓу групите (33.10 ± 6.7 kg/m² кај MMRd наспроти 34.18 ± 8.4 kg/m² кај MMRp; $p=0.592$), ниту распределбата по BMI-категории ($p=0.51$). Статистички значајна е поврзаноста помеѓу MMR-статусот и PD-L1 експресијата ($p=0.047$). PD-L1 CPS >1 е регистриран кај 10 пациентки (43,48 %) со MMRd-тумори, наспроти 10 пациентки (20,83 %) со MMRp-тумори. Во однос на миометријалната инвазија, инвазија $\geq 50\%$ е детектирана кај 19 пациентки (82,61 %) со MMRd-статус и кај 18 пациентки (37,5 %) со MMRp-статус, со статистички значајна разлика. Лимфоваскуларна инвазија е значајно почеста кај MMRd групата – 18 пациентки (78,26 %) – наспроти 9 пациентки (18,75 %) кај MMRp ($p=0.000001$). Дистрибуцијата по стадиуми е статистички значајно различна ($p=0.006$). Стадиум IA е застапен кај 4 пациентки (17,39 %) со MMRd-статус и кај 26 пациентки (54,17 %) со MMRp-статус ($p=0.0033$), додека стадиум IIIC1 е почест кај MMRd-туморите – 6 пациентки (26,09 %) – наспроти 2 пациентки (4,17 %) со MMRp-статус ($p=0.0063$). При групирање на стадиумите, болест во стадиум III е почеста кај MMRd-пациентките – 7 пациентки (30,43 %) – во споредба со 3 пациентки (6,25 %) со MMRp-статус ($p=0.0175$). Ехосонографски измерената дебелина на ендометриум >20 mm е значајно почеста кај MMRd-групата – 14 пациентки (60,87 %) – наспроти 9 пациентки (18,75 %) со MMRp-статус ($p=0.000387$). Прогностичките групи статистички значајно се разликуваат ($p=0.000078$): прогностичката група H е застапена кај 7 пациентки (30,43 %) со MMRd и кај 3 пациентки (6,25%) со MMRp-статус ($p=0.0061$); групата HI кај 10 пациентки (43,48 %) со MMRd и кај 8 пациентки (16,67 %) со MMRp-статус ($p=0.015$); групата L кај 2 пациентки (8,7 %) со MMRd и кај 27 пациентки (56,25 %) со MMRp-статус ($p=0.0001$). Прогностичката група I е застапена кај 4 пациентки (17,39%) со MMRd и кај 10 пациентки (20,83 %) со MMRp-статус ($p=0.733$).

Во истата целина се прикажани и резултатите кај кои не е достигната статистичка значајност, и тоа: паритет ($p=0.411$), присуство на утерино крварење ($p=0.751$), позитивна фамилијарна анамнеза ($p=0.913$), артериска хипертензија ($p=0.51$) и дијабетес мелитус ($p=0.95$). Овој пристап овозможува јасна диференцијација помеѓу статистички потврдените асоцијации и

параметрите без значајна поврзаност, со што се нагласува селективниот карактер на наодите и нивната насоченост кон параметри со изразена биолошка и прогностичка релевантност.

Во делот за асоцијациите на p53-статусот, анализата е јасно фокусирана на квантитативните показатели и на ограничувањата поврзани со малата застапеност на абнормална експресија. Абнормален p53-статус е идентификуван кај 5 тумори (7,04 %). Дистрибуцијата по стадиуми не покажува статистички значајна разлика ($p=0.693$), ниту при дополнителното групирање на стадиум I/II наспроти III ($p=0.543$). Миометријална инвазија $<50\%$ е регистрирана кај 31 пациентка (46,97 %) со див тип на p53, наспроти 3 пациентки (60 %) со абнормална експресија, додека миометријална инвазија $\geq 50\%$ е присутна кај 35 пациентки (53,03 %) со див тип и кај 2 пациентки (40 %) со абнормален тип ($p=0.665$). Лимфоваскуларна инвазија е детектирана кај 25 пациентки (37,88 %) со див тип и кај 2 пациентки (40 %) со абнормален тип ($p=1.0$). Дистрибуцијата на прогностичките групи не покажува статистички значајна разлика ($p=0.544$). Прогностичката група L е застапена кај 26 пациентки (39,39 %) со див тип и кај 3 пациентки (60 %) со абнормален тип. Прогностичката група HI е регистрирана исклучиво кај див тип – 18 пациентки (27,27 %). Прогностичката група I е застапена кај 13 пациентки (19,7 %) со див тип и кај 1 пациентка (20 %) со абнормален тип. Прогностичката група H процентуално е повисока кај абнормалниот тип, но без статистичка сигнификантност. Позитивни карлични лимфни жлезди се детектирани кај 7 пациентки (10,61 %) со див тип и кај 1 пациентка (20 %) со абнормален тип ($p=0.46$). Овој сегмент е конзистентно презентираан и јасно покажува дека абнормалниот p53 во оваа нискоградусна кохорта е редок наод, при што малата бројност ја ограничува статистичката моќ и можноста за детектирање на сигнификантни разлики.

Во анализата на PD-L1 асоцијациите, доминираат тумори со PD-L1 CPS <1 , регистрирани кај 51 пациентка (71,83 %), додека PD-L1 CPS >1 беше утврден кај 20 пациентки (28.1%). Асоцијацијата помеѓу PD-L1 експресијата и MMR-статусот е статистички значајна ($p=0.047$). Во групата со CPS >1 , MMRd-туморите се почести – 10 пациентки (50 %) – во споредба со 13 пациентки (25,49 %) во групата со CPS <1 . Понатаму, PD-L1 CPS >1 е статистички значајно поврзан со миометријална инвазија поголема од 50 %. Миометријална инвазија $\geq 50\%$ е регистрирана кај 16 пациентки (80 %) со CPS >1 , наспроти 21 пациентка (41,18 %) со CPS <1 ($p=0.0032$). Лимфоваскуларна инвазија исто така е почеста кај пациентките со CPS >1 – 12 пациентки (60%) – во споредба со 15 пациентки (29,41 %) со CPS <1 ($p=0.017$). Во однос на стадиумот, се забележува тренд кон понапредни стадиуми кај пациентките со CPS >1 , но без статистичка сигнификантност ($p=0.102$). Стадиум IA е застапен кај 26 пациентки (50,98 %) со CPS <1 и кај 4 пациентки (20 %) со CPS >1 . Стадиум IIIA е регистриран кај 1 пациентка (1,96 %) со CPS <1 и кај 1 пациентка (5 %) со CPS >1 . Стадиум IIIC1 е присутен кај 4 пациентки (7,84 %) со CPS <1 и кај 4 пациентки (20 %) со CPS >1 . При групирање на стадиумите во I/II наспроти III, разликата не е статистички значајна ($p=0.098$). Позитивни карлични лимфни жлезди се детектирани кај 4 пациентки (20 %) со CPS >1 и кај 4 пациентки (7,84 %) со CPS <1 , без статистичка сигнификантност ($p=0.298$). Резултатите јасно ги истакнуваат статистички значајните асоцијации на PD-L1 експресијата со миометријалната и лимфоваскуларната инвазија, додека стадиумската распределба и зачестеноста на позитивни лимфни жлезди покажуваат тренд, но без достигнување на статистичка сигнификантност.

Во анализата на CD44-асоцијациите, дескриптивно доминираат тумори со низок CD44-скор, регистрирани кај 50 пациентки (70,42 %), додека висок CD44-скор е присутен кај 21 пациентка (29,58 %). Возраста на пациентките нема статистички значајно влијание врз експресијата на CD44 ($p=0.895$), при што просечната возраст изнесува 61.3 ± 9.2 години кај пациентките со низок CD44-

скор и 61.1 ± 6.3 години кај пациентките со висок скор. Експресијата на CD44 не е статистички значајно асоцирана со PD-L1 експресијата ($p=0.268$). Во групата со PD-L1 CPS >1 , 16 пациентки (32%) имаат низок CD44-скор, наспроти 4 пациентки (19,05 %) со висок CD44-скор. Исто така, не е утврдена сигнификантна разлика во распределбата на MMR-статусот во зависност од CD44 експресијата ($p=0.316$); MMRd-тумори се застапени кај 36 % од пациентките со низок CD44-скор и кај 23,81 % од пациентките со висок CD44-скор. Сепак, CD44-експресијата покажува значајна поврзаност со параметрите на локална туморска агресивност. Миометријална инвазија поголема од 50 % е значајно почеста кај пациентките со низок CD44-скор – 32 пациентки (64 %) – во споредба со 5 пациентки (23,81 %) со висок CD44-скор ($p=0.00197$). Лимфоваскуларна инвазија е регистрирана кај 22 пациентки (44 %) со низок CD44-скор и кај 5 пациентки (23,81 %) со висок скор, но оваа разлика не достигнува статистичка сигнификантност ($p=0.11$). Стадиумот на болеста се разликува статистички значајно во зависност од CD44-експресијата ($p=0.002$). Стадиум IA е значајно поретко застапен кај пациентките со низок CD44-скор – 14 пациентки (28 %) – наспроти 16 пациентки (76,19 %) со висок CD44-скор ($p=0.0002$). Стадиум II е регистриран исклучиво кај пациентките со низок CD44-скор – 11 пациентки (22 %) – додека ниту една пациентка со висок CD44-скор не припаѓа на овој стадиум ($p=0.0194$). При групирање на стадиумите во I/II наспроти III, разликата не се покажува како статистички значајна ($p=0.276$). Позитивни карлични лимфни жлезди се детектирани кај 7 пациентки (14 %) со низок CD44-скор и кај 1 пациентка (4,76 %) со висок CD44-скор, без статистичка сигнификантност ($p=0.476$). Индексот на телесна маса не покажува значајна поврзаност со CD44 експресијата ($p=0.238$), а распределбата на BMI категориите е блиску до праг на статистичка значајност, но сепак несигнификантна ($p=0.053$). Дебелина на ендометриум поголема од 20 mm е значајно почеста кај пациентките со низок CD44-скор – 21 пациентка (42 %) – во споредба со 2 пациентки (9,52 %) со висок CD44-скор ($p=0.0076$). Дистрибуцијата на прогностичките групи се разликува статистички значајно ($p=0.01$), при што клучната разлика е во прогностичката група L ($p=0.0007$): 14 пациентки (28 %) со низок CD44-скор наспроти 15 пациентки (71,43 %) со висок CD44-скор. Паритетот ($p=0.492$), присуството на утерино крварење ($p=0.151$), менопаузалниот статус ($p=0.973$), артериската хипертензија ($p=0.283$), дијабетес мелитус ($p=0.71$) и позитивната фамилијарна анамнеза ($p=0.653$) не покажуваат статистички значајна поврзаност со CD44-експресијата. Овој сегмент е аналитички релевантен бидејќи, иако CD44 не покажува значајна поврзаност со MMR или PD-L1 статусот, тој демонстрира независна асоцијација со миометријалната инвазија, стадиумската распределба и прогностичкото групирање, што укажува на негов потенцијален придонес во стратификацијата на локалната туморска агресивност.

Во делот што се однесува на дебелината на ендометриумот, оваа променлива е третирана како клинички релевантен посреден параметар со јасна стратификациска вредност. Пациентките со ендометријална дебелина >20 mm и <20 mm имаат статистички сигнификантно различна стадиумска распределба ($p=0.0001$). Стадиум I е значајно поретко застапен кај пациентките со дебелина >20 mm – 3 пациентки (13,04 %) – наспроти 27 пациентки (56,25 %) со дебелина <20 mm ($p=0.0006$). Стадиум IIIA е дијагностициран исклучиво кај пациентките со дебелина >20 mm (8,7 % наспроти 0 %; $p=0.038$), додека стадиум IIIc1 е почест во истата група (21,74 % наспроти 6,25 %), со гранична статистичка сигнификантност ($p=0.053$). При групирање на стадиумите, болест во стадиум III е значајно почеста кај пациентките со дебелина >20 mm – 7 пациентки (30,43 %) – во споредба со 3 пациентки (6,25 %) со дебелина <20 mm ($p=0.0175$), додека стадиум I/II е почест кај пациентките со дебелина <20 mm – 45 пациентки (93,75 %) – наспроти 16 пациентки (69,57 %) со дебелина >20 mm. Прогностичките групи, исто така, покажаа статистички значајна разлика ($p=0.00027$):

прогностичката група H е почеста кај пациентките со дебелина >20 mm – 7 пациентки (30,43%) – наспроти 3 пациентки (6,25 %) со дебелина <20 mm ($p=0.0061$), прогностичката група HI е застапена кај 10 пациентки (43,48 %) со дебелина >20 mm и кај 8 пациентки (16,67 %) со дебелина <20 mm ($p=0.015$), додека прогностичката група L е значајно почеста кај пациентките со дебелина <20 mm – 26 пациентки (54,17 %) – во споредба со 3 пациентки (13,04 %) со дебелина >20 mm ($p=0.001$). Позитивни карлични лимфни жлезди се почести кај пациентките со дебелина >20 mm – 5 пациентки (21,74 %) – наспроти 3 пациентки (6,25 %) со дебелина <20 mm, но без статистичка сигнификантност ($p=0.126$). Целокупната презентација јасно демонстрира дека ехосонографски измерената дебелина на ендометриумот корелира со стадиумската распределба и со прогностичкото групирање.

Во делот за BMI, резултатите се јасно прикажани со коректно означување на несигнификантните разлики. BMI не се разликува статистички значајно според стадиумот на болеста ($p=0.238$), ниту пак според дебелината на ендометриумот ($p=0.086$). Не е утврдена значајна разлика ниту во однос на прогностичките групи ($p=0.223$), ниту во распределбата на прогностичките групи по BMI категории ($p=0.294$). Просечниот BMI кај пациентките со позитивни карлични лимфни жлезди изнесува 29.12 ± 4.1 kg/m², наспроти 34.43 ± 8.0 kg/m² кај оние без метастази, без статистичка сигнификантност ($p=0.072$), а зачестеноста на позитивни карлични лимфни жлезди по BMI-категории, исто така, не е значајна ($p=0.194$). Овие податоци укажуваат дека, и покрај високата застапеност на обезитет во кохортата, BMI не се однесува како дискриминаторен параметар во однос на анализираните клиничко-патолошки исходи.

Во делот за утерино крварење, резултатите се изложени со јасна стадиумска распределба и соодветно означување на статистичката значајност. Кај пациентките со крварење, стадиум IA е регистриран кај 23 пациентки (37,1 %), наспроти 7 пациентки (77,78 %) без крварење; стадиум IB кај 19 пациентки (30,65 %) наспроти 1 пациентка (11,11%); стадиум II кај 10 пациентки (16,13%) наспроти 1 пациентка (11,11 %); стадиум IIIA кај 2 пациентки (3,23 %) наспроти 0; и стадиум IIIC1 кај 8 пациентки (12,9 %) наспроти 0. Овие разлики не достигнуваат статистичка сигнификантност ($p=0.308$). При групирање на стадиумите, болест во стадиум III е регистрирана кај 10 пациентки (16,13%) со крварење и кај ниту една пациентка без крварење, но и оваа разлика не е статистички значајна ($p=0.431$). Дистрибуцијата на прогностичките групи не покажува значајна разлика ($p=0.435$), ниту пак зачестеноста на позитивни карлични лимфни жлезди – 8 пациентки (12,9 %) со крварење наспроти 0 без крварење ($p=0.562$). Презентацијата е методолошки конзистентна, со јасно прикажување на трендовите и истовремено нагласување дека тие не се статистички потврдени.

Сегментот што се однесува на традиционалните хистолошки параметри е структуриран како централна аналитичка оска во резултатите и е поддржан со изразено силни статистички сигнали. Болест во стадиум III е регистрирана кај 10 пациентки (27,03 %) со миометријална инвазија $>50\%$, додека ниту една пациентка со инвазија $<50\%$ не е во стадиум III, при што разликата останува статистички значајна и при групирање на стадиумите I/II наспроти III ($p<0.0001$). Стадиум IIIC1 е застапен кај 8 пациентки (21,62 %) со инвазија $>50\%$, наспроти 0 кај миометријална инвазија инвазија $<50\%$ ($p=0.004$). Прогностичките групи се јасно диференцирани ($p<0.0001$): групата I е почеста кај пациентките со инвазија $>50\%$ – 13 пациентки (35,14 %) – наспроти 1 пациентка (2,94 %) со инвазија $<50\%$ ($p=0.0007$); групата H – 10 пациентки (27,03 %) – наспроти 0 ($p=0.0011$); групата L е отсутна кај инвазија $>50\%$, а доминира кај инвазија $<50\%$ – 29 пациентки (85,29%) ($p<0.0001$); групата HI е застапена кај 14 пациентки (37,84 %) со инвазија $>50\%$ и кај 4 пациентки (11,76%) со инвазија $<50\%$ ($p=0.0005$). Позитивни карлични лимфни жлезди се детектирани исклучиво кај пациентките со миометријална инвазија $>50\%$ – 8 пациентки (21,62 %) – наспроти 0 ($p=0.0123$). Во

однос на лимфоваскуларната инвазија, болест во стадиум III е значајно почест кај пациентките со лимфоваскуларна инвазија – 9 пациентки (33,33 %) – наспроти 1 пациентка (2,27 %) без инвазија ($p=0.001$). Стадиум IIIc е регистриран кај 8 пациентки (29,63 %) со лимфоваскуларна инвазија, додека кај пациентките без инвазија, тој не е детектиран ($p=0.0001$). Позитивни карлични лимфни жлезди повторно се детектирани исклучиво кај пациентките со лимфоваскуларна инвазија – 8 пациентки (29,63 %) – наспроти 0 ($p=0.00057$).

Во исходите од болеста, трудот коректно го разграничува влијанието на биомаркерите од влијанието на клиничко-патолошките детерминанти (стадиум и инвазивност), со јасно прикажување на ефектите и на „позитивните“ и на „негативните“ асоцијации. MMR-статусот е статистички значајно поврзан со појавата на локален рецидив ($p=0.0143$), при што рецидив беше регистриран кај 5 пациентки (35,71 %) со MMRd-статус, наспроти 1 пациентка (3,85 %) со MMRp-статус; паралелно, леталниот исход е исто така зависен од MMR-статусот ($p=0.0368$), бидејќи сите 3 починати пациентки припаѓаат на MMRd-групата – 3 пациентки (21,43 %). Наспроти тоа, CD44 не покажа статистички значајно влијание ниту врз рецидивот ($p=1.0$), ниту врз исходот ($p=0.448$): локален рецидив е регистриран кај 5 пациентки (15,15 %) со низок CD44-скор и кај 1 пациентка (14,29 %) со висок CD44-скор, а од трите починати пациентки, 2 се со низок и 1 со висок CD44-скор (2 пациентки; 6,06 % и 1 пациентка; 14,29 %). PD-L1 CPS, исто така, не е асоциран со рецидив и исход ($p=0.63$ и $p=0.56$): рецидив е регистриран кај 13,33 % од пациентките со CPS<1 и кај 2 пациентки (20 %) со CPS>1, додека сите 3 починати пациентки се во групата со CPS<1 – 3 пациентки (10 %). За p53, соодветно е наведено дека пациентките со абнормална експресија немаат рецидив и биле живи, додека во групата со див тип p53 рецидив и летален исход се регистрирани кај 6 пациентки (15,79 %) и кај 3 пациентки (7,89 %), соодветно. Дополнително, стадиумот е статистички значајно различен кај пациентките со и без рецидив ($p=0.0005$). Миометријалната и лимфоваскуларната инвазија покажуваат значајно влијание врз појавата на рецидив ($p=0.024$ и $p=0.0013$), при што е јасно потенцирано дека рецидивот се јавува кај пациентките со миометријална инвазија >50% и кај пациентките со ЛВСИ, а не кај оние без овие ризик-фактори. Вака поставен, сегментот за исходите од болеста одржува јасна хиерархија во презентацијата: најнапред се издвојува маркерскиот ефект со најсилен сигнал (MMR), потоа се прикажува клиничко-патолошката тежина (стадиум и инвазивност), а на крај се документираат биомаркерите без статистички потврдена поврзаност со исходите во оваа кохорта (PD-L1, CD44 и p53).

Сумирано, резултатите се презентирани во концепциски правилна форма за докторски труд: доминантната аналитичка оска е MMR-статусот (со јасни врски со PD-L1, инвазивност, стадиум, PLN, прогностички групи и исход), традиционалните хистолошки параметри демонстрираат силна и очекувана прогностичка конзистентност (МИ и ЛВСИ со стадиум, ризик групи и позитивни карлични лимфни жлезди), а дополнителните променливи (ендометријална дебелина, ВМІ, крварење) се вклучени со коректно документирање на значајните и незначајните наоди.

Седмата глава на докторскиот труд е **дискусијата**. Дискусијата, претставува кохерентно, логички структурирано и академско разработување на добиените резултати. Текстот демонстрира јасна свесност за современата парадигма на ендометријалниот карцином, со соодветно позиционирање на наодите во рамките на молекуларната класификација, интеграцијата на биомаркери и актуелните препораки. Видливо е дека авторката не ги разгледува резултатите изолирано, туку ги вградува во поширок научен контекст, што ѝ дава на дискусијата концептуална длабочина. Посебна вредност има начинот на кој е развиена аргументацијата околу MMR-статусот

како носечка оска на трудот. Дискусијата доследно ја следи логиката на резултатите: од застапеност и поттипизација на MMR-дефицитот, преку корелациите со миоетријална и лимфоваскуларна инвазија, стадиумска распределба и прогностички групи, до поврзаноста со исходите. Овој постепен, аналитички пристап создава впечаток на внатрешна конзистентност и ја засилува убедливоста на централната теза. Сопствените податоци се интегрирани со релевантна литература без да бидат автоматски поистоветувани, туку авторката внимателно ги споредува и контекстуализира, што е карактеристика на академски зрела дискусија. Во делот за p53 се препознава балансиран пристап. Иако во конкретната кохорта абнормалната експресија е ретка и без статистички значајни асоцијации, дискусијата правилно ја истакнува неговата теоретска и клиничка тежина според меѓународните препораки. Истовремено, коректно е нагласена ограничената статистичка моќ поради малата застапеност, што сведочи за методолошка самосвесност и научна коректност. Делот за PD-L1 е современ и релевантен, со јасна врска меѓу имунолошкиот профил и молекуларниот статус. Позитивно е што се прави разграничување меѓу статистички потврдените асоцијации и трендовите кои не достигнале сигнификантност, со што се задржува аналитичка дисциплина. Поврзувањето на наодите со актуелните имуноонколошки студии не е претерано експанзивно, туку служи како научна рамка што ја зајакнува клиничката релевантност на резултатите. Анализата на CD44 е детална и аргументирана, со обид да се објасни хетерогеноста во литературата. Авторката успешно го позиционира CD44 како маркер со потенцијална улога во локалната инвазивност и стадиумската распределба, без да пренагласува терапевтски импликации. Дискусијата тука покажува аналитичка широчина и способност за критичко синтетизирање на контрадикторни податоци, што придонесува за научна убедливост. Сегментите за дебелината на ендометриумот, VM1 и утериното крварење се соодветно поставени како клинички параметри со посредна улога. Посебно е вредно што дебелината на ендометриумот е дискутирана како потенцијален индиректен индикатор за биолошка агресивност, што покажува интегративен пристап меѓу ехосонографските и патохистолошките параметри. Во исто време, дискусијата за резултатите за VM1 и утериното крварење ја објаснува ограничената дискриминаторна вредност во рамките на анализираната кохорта, што сведочи за објективност во интерпретацијата. Традиционалните хистопатолошки параметри се обработени со посебна прецизност и претставуваат стабилна референтна рамка за молекуларните наоди. Дискусијата правилно ја нагласува нивната прогностичка валидност и ја демонстрира внатрешната конзистентност на кохортата. Во делот за исходите од болеста, текстот внимателно ги разграничува биомаркерските ефекти од влијанието на стадиумот и инвазивноста. Поврзаноста на MMR-статусот со рецидив и летален исход е презентирана јасно, но без претерано генерализирање, при што се признава ограничениот број на настани. Овој внимателен тон придонесува за академска кредибилност. Во целина, дискусијата е аргументирана, добро структурирана и научно заснована. Таа демонстрира способност за синтеза на комплексни податоци, со јасна хиерархија на значење – MMR како централна оска, CD44 и PD-L1 како дополнителни молекуларни слоеви и традиционалните хистолошки параметри како стабилна прогностичка подлога. Текстот е методолошки свесен, умерен во интерпретацијата и соодветно позициониран според меѓународниот научен контекст.

Во **осмата глава** се содржани **заклучоците**. Заклучоците се формулирани јасно, прегледно и конзистентно со резултатите и дискусијата. Тие ја задржуваат хиерархијата воспоставена низ трудот – од општ епидемиолошки профил, преку традиционалните хистолошки параметри, до молекуларните маркери и исходите – со што создаваат логичен и методолошки кохерентен завршеток на истражувањето. Позитивна карактеристика е тоа што заклучоците не се сведени на

општи формулации, туку се поткрепени со конкретни бројки (возраст, процент на ЛВСИ, зачестеност на MMR-дефицит, PD-L1 позитивност, p53 абнормалност, зачестеност на позитивни лимфни јазли), што им дава емпириска тежина и ја нагласува транспарентноста на наодите. Ова е особено важно во докторски труд, каде што се очекува директна врска меѓу резултатите и финалните заклучни пораки. Заклучокот дека нискоградусниот ендометријален карцином е хетерогена болест е добро аргументиран и произлегува логично од податоците за распределба по ризични групи, молекуларни профили и традиционални прогностички фактори. Поставувањето на MMR-статусот како најзначаен молекуларен предиктор е во согласност со статистичките сигнали во студијата, а издвојувањето на ЛВСИ како најсилен традиционален индикатор ја одразува внатрешната конзистентност на кохортата. Воедно, диференцираното позиционирање на PD-L1, p53 и CD44 (како терапевтски потенцијал, прогностички импакт и индикатор на локална инвазивност, соодветно) покажува аналитичка зрелост и способност за суптилна стратификација на значењето на секој маркер. Особено е вредно што заклучоците ги интегрираат наодите за лимфните јазли и ја поврзуваат повисоката зачестеност на позитивните карлични лимфни јазли (11.3%) со оправданоста на сентинилната биопсија, што претставува клинички релевантна импликација. Истовремено, финалната препорака за поголеми студии и компаративна анализа со високоградусни тумори покажува научна умереност и свесност за ограничувањата, без да се намали значењето на добиените резултати. Заклучоците успешно ја заокружуваат тезата на трудот, ја нагласуваат научната и клиничката релевантност и оставаат впечаток на структурирано, добро аргументирано истражување со јасна иднина за понатамошна научна надградба.

Деветтата глава од докторскиот труд ја содржи приложената литература, која е актуелна, сеопфатна, обемна, прегледна и коректно цитирана по прифатените стандарди.

Во заклучните согледувања,

Предмет на истражување

Предмет на истражувањето е биолошката хетерогеност на нискоградусниот ендометријален карцином и поврзаноста помеѓу традиционалните морфолошки карактеристики и современите молекуларни маркери (MMR, p53, PD-L1 и CD44). Анализата е насочена кон разбирање на тоа како овие биомаркери корелираат со длабочината на миометријална инвазија, лимфоваскуларната инвазија, стадиумската распределба и другите патолошки параметри, со цел да се појасни биолошкото однесување на туморот. Истражувањето ја разгледува интеракцијата меѓу генетските, имунохистохемиските и морфолошките обележја како основа за поцелосно разбирање на варијабилноста во клиничката презентација и исходот на болеста.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работен докторскиот труд

Ендометријалниот карцином претставува најчест малигнитет на женскиот генитален тракт во развиените земји, со растечки тренд на инциденца, особено во популации со висока застапеност на метаболни нарушувања и стареење на населението. Во последната деценија, разбирањето на болеста значително се трансформира со воведувањето на молекуларната класификација и интегрираните препораки, кои ја надминуваат традиционалната морфолошка стратификација. Сепак, во многу земји од регионот, вклучително и нашата средина, молекуларната карактеризација сè уште не е целосно имплементирана во рутинската клиничка пракса. Постојат ограничени локални податоци за застапеноста на MMR-дефицит, p53-абнормалност и имунохистохемиски маркери како PD-L1 и CD44, како и за нивната поврзаност со хистопатолошките параметри. Оттука, докторскиот труд се реализира во контекст на потреба за систематизирање и локална валидација на современите биолошки концепти кај нискоградусниот ендометријален карцином.

Краток опис на применетите методи

Студијата е конципирана како ретроспективно-проспективна аналитичка кохорта од 71 пациентка со нискоградусен ендометриоиден ендометријален карцином, со систематска споредбена анализа помеѓу имунохистохемиските маркери (MMR-протеини, p53, PD-L1 CPS и CD44) и клиничко-патолошките карактеристики на туморот. Преку стандардизирана хируршка и патолошка обработка, овозможена е прецизна проценка на FIGO стадиум, миометријална и лимфоваскуларна инвазија и лимфен статус. Методологијата овозможува анализа на асоцијациите помеѓу молекуларните профили и морфолошките параметри, како и нивна поврзаност со ризичната стратификација според ESGO/ESTRO/ESP критериумите и клиничкиот исход кај следената подгрупа.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Резултатите укажуваат на хетерогеност кај нискоградусниот ендометриоиден ендометријален карцином, и покрај доминацијата на болест во рани стадиуми. Се констатира дека миометријалната инвазија и лимфоваскуларната инвазија покажуваат силна поврзаност со повисок FIGO стадиум и зафатеност на карличните лимфни јазли, потврдувајќи ја нивната биолошка тежина. MMR дефицитот се издвојува како молекуларен профил асоциран со понеповолни патолошки карактеристики и со појава на понеповолен исход. Во следената подгрупа, рецидивите и смртните исходи се јавуваат исклучиво кај MMRd пациентките и се поврзани со длабока миометријална и лимфоваскуларна инвазија и повисок стадиум. PD-L1 и CD44 ја рефлектираат варијабилноста во туморската биологија, додека p53 влијае врз стратификацијата според ризик групите.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторскиот труд на кандидатката д-р Марија Јоксимовиќ, со наслов „Имунохистохемиско тестирање на ендометријалниот ендометриоиден аденокарцином од низок градус за MMR, P53, PD-L1 И CD44 и поврзаност со клиничко-патолошките карактеристики и исходот на болеста во ера на молекуларна класификација на ендометријалниот карцином“, претставува истражување во областа на гинеколошката онкологија. Изработката на темата на овој докторски труд претставува современо, методолошки конзистентно и научно релевантно истражување во областа на гинеколошката онкологија, насочено кон продлабочено разбирање на биолошката хетерогеност на нискоградусниот ендометријален карцином. Иако оваа форма на болеста традиционално се смета за прогностички поволна, трудот убедливо демонстрира дека во рамките на оваа категорија постојат значајни варијации во молекуларниот профил и патохистолошките карактеристики, кои влијаат врз клиничкото однесување. Посебна вредност на дисертацијата е интегрираниот пристап, кој ги поврзува традиционалните морфолошки параметри (миометријална и лимфоваскуларна инвазија, лимфен статус) со современи имунохистохемиски маркери (MMR, p53, PD-L1 и CD44), во согласност со актуелните ESGO/ESTRO/ESP и други препораки во кои е инкорпорирана молекуларната класификација на ендометријалниот карцином. Авторката успева да покаже дека MMR дефицитот се издвојува како значајна биолошка одредница, поврзана со поизразени инвазивни карактеристики и со појава на рецидив и летален исход, додека останатите маркери придонесуваат за понијансирано разбирање на локалната туморска агресивност и имуниот микромедиум. Трудот има и посебна научна вредност со оглед на тоа што претставува една од првите систематски анализи од ваков тип во нашата средина, со што создава основа за понатамошни мултицентрични и проширени студии. Методологијата е јасно дефинирана, резултатите се статистички обработени и интерпретирани со академска умереност, а дискусијата е современо позиционирана во однос на релевантната литература. Комисијата оценува дека докторскиот труд претставува значаен придонес

во областа на гинеколошката онкологија, со јасна научна цел, методолошка зрелост и клиничка применливост, и ги исполнува критериумите за докторски труд од висок академски квалитет.

Докторскиот труд на кандидатката д-р Марија Јоксимовиќ, со наслов: „Имунохистохемиско тестирање на ендометријалниот ендометроиден аденокарцином од низок градус за MMR, P53, PD-L1 И CD44 и поврзаност со клиничко-патолошките карактеристики и исходот на болеста во ера на молекуларна класификација на ендометријалниот карцином“, 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 (како прв автор, во меѓународни научни списанија) следниве рецензирани истражувачки трудови:

- [1]. Marija Joksimovic, Nikola Jankulovski, Gordana Petrussevska, Biljana Ognenoska Jankovska, Beti Zafirova Ivanovska, Saso Stojcevski, Igor Aluloski, Mile Tanturovski, Vladimir Joksimovic, Relationships of immunohistochemical expression of mismatch repair gene products and clinicopathological features in patients with low grade endometrial cancer, JMS 2024, Vol 7(3) 16-24.
- [2]. Marija Joksimovic, Nikola Jankulovski, Gordana Petrussevska, Igor Aluloski, Mile Tanturovski, Cancer stem cell related marker CD44 in low grade endometrial cancer“,MEDICUS 2024 Vol 29 (3) 267-272.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Интеграцијата на параметрите на туморска биологија и молекуларните карактеристики на болеста се во согласност со најновите препораки, кои произлегуваат од најновите научни сознанија за потреба од стратифицирање по молекуларна основа и надоградување на досега познатите системи за класификација. Оттука, Комисијата оценува дека докторскиот труд претставува значаен придонес во областа на гинеколошката онкологија, со јасна научна цел, методолошка зрелост и клиничка применливост, и ги исполнува критериумите за академски компетентен докторски труд.

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет да ја прифати позитивната оценка и да закаже одбрана на докторскиот труд на кандидатката д-р Марија Јоксимовиќ со наслов: „Имунохистохемиско тестирање на ендометријалниот ендометроиден аденокарцином од низок градус за MMR, p53, PD-L1 И CD44 и поврзаност со клиничко-патолошките карактеристики и исходот на болеста во ера на молекуларна класификација на ендометријалниот карцином“.

КОМИСИЈА

- 1. Проф. д-р Игор Алулоски, претседател, с.р.**
- 2. Проф. д-р Никола Јанкуловски, ментор, с.р.**
- 3. Проф. д-р Сашо Стојчевски, член, с.р.**
- 4. Проф. д-р Ирена Алексиоска Папестиев, член, с.р.**
- 5. Проф. д-р Гордана Петрушевска, член, с.р.**

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „АПЛИКАТИВНА ВРЕДНОСТ НА РАЗЛИЧНИ РЕЖИМИ НА МЕДИКАМЕНТОЗЕН ПРЕКИН НА БРЕМЕНОСТА ВО ПРВ ТРИМЕСТАР И ДИЈАГНОСТИЧКИ ПАРАМЕТРИ ЗА ОДРЕДУВАЊЕ НА НЕГОВАТА ЕФИКАСНОСТ“ ОД АС. Д-Р ЕВА СОЗОВСКА БЕЛЧОВСКА, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на XXVIII седница одржана на 12.2.2026 година, формираше Комисија за одбрана на докторскиот труд со наслов: **АПЛИКАТИВНА ВРЕДНОСТ НА РАЗЛИЧНИ РЕЖИМИ НА МЕДИКАМЕНТОЗЕН ПРЕКИН НА БРЕМЕНОСТА ВО ПРВ ТРИМЕСТАР И ДИЈАГНОСТИЧКИ ПАРАМЕТРИ ЗА ОДРЕДУВАЊЕ НА НЕГОВАТА ЕФИКАСНОСТ**, од кандидатката ас. д-р Ева Созовска Белчовска, во состав:

- проф. д-р Јадранка Георгиевска (претседател),
- проф. д-р Виолета Василевска Никодиновска (ментор),
- проф. д-р Ана Данева Маркова (член),
- проф. д-р Горан Димитров (член), и
- проф. д-р Бети Зафирова Ивановска (член).

Комисијата во наведениот состав, со внимание го прегледа и го оцени докторскиот труд и на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет му го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

АНАЛИЗА НА ТРУДОТ

Докторскиот труд на кандидатката д-р Ева Созовска Белчовска, со наслов: **Апликативна вредност на различни режими на медикаментозен прекин на бременоста во прв триместар и дијагностички параметри за одредување на неговата ефикасност**, претставува обемен, систематски и методолошки прецизно изработен научноистражувачки труд од областа на клиничката медицина – гинекологија и акушерство.

Трудот е изработен во согласност со сите формални и содржински критериуми за докторски труд и содржи 198 страници компјутерски обработен текст, подготвен во фонт Times New Roman, со 1,5 проред и големина на букви – 12. Во рамките на трудот се вклучени 81 табела, 16 графикони и 16 слики, како и 144 библиографски единици наведени во делот „Користена литература“. Користената литература е релевантна, актуелна и во согласност со современите научни и клинички сознанија, при што се користени меѓународни препораки и водичи, како и значаен број трудови од понов датум.

Докторскиот труд ги содржи сите неопходни структурни елементи: апстракт на македонски и англиски јазик, вовед, мотив и цели на истражувањето, хипотези, материјал и методи, резултати, дискусија, заклучоци, апликативна вредност, ограничувања на

студијата, насоки за понатамошни истражувања, користена литература и прилози. Деловите на трудот се јасно систематизирани во поглавја и потпоглавја со соодветни наслови и поднаслови, што овозможува логично и лесно следење на научната мисла и текот на истражувањето.

Апстрактот на докторскиот труд е јасно структуриран, методолошки прецизен и во целост ги исполнува стандардите за научен апстракт од областа на клиничката медицина. Тој концизно ги презентира клучните елементи на истражувањето – воведната научна проблематика, целите, методолошкиот пристап, главните резултати и заклучоците. Во воведниот дел, соодветно е нагласен клиничкиот и јавноздравствениот контекст на медикаментозниот абортус како глобално прифатена метода, при што кандидатката правилно ја идентификува актуелната научна празнина: варијабилноста на клиничките исходи и недоволната предиктивна сигурност во раната детекција на некомплетен абортус. Со тоа се оправдува потребата од мултипараметарски пристап и развој на нови клинички модели. Целите на истражувањето се формулирани јасно, опфаќајќи компаративна евалуација на терапевтски режими, анализа на биохемиски и ехографски предиктори и развој на интегрален скоринг-систем. Во материјали и методи се дадени доволно информации за дизајнот на студијата, примерокот и главните мерени параметри. Особено позитивно е што се истакнува проспективниот карактер на истражувањето и примената на ROC-анализа за валидација на моделот, што упатува на современ и статистички релевантен пристап. Резултатите се презентирани јасно, со конкретни нумерички показатели и нивоа на статистичка значајност. Наведувањето на процентите на успешност по групи, дијагностичките параметри на β -hCG и вредноста на AUC значително ја зголемува научната тежина на апстрактот. Кандидатката не се задржува само на описната статистика, туку ги нагласува и дијагностичката вредност и клиничката импликација. Заклучокот е добро изведен од резултатите и правилно ја истакнува супериорноста на комбинираниот режим и клиничката вредност на интегралниот скоринг-систем, со јасно нагласена применлива димензија во реалната клиничка пракса.

Во **воведниот дел**, кандидатката дава сеопфатен и аргументиран приказ на проблематиката на медикаментозниот прекин на бременоста, неговото историско развивање, фармаколошките основи и современите препораки за примена. Започнува со прецизно дефинирање на абортусот како медицински и социо-здравствен феномен, при што проблематиката е позиционирана во современиот контекст на репродуктивното здравје, правата на жената и јавноздравствените политики. Посебен акцент е ставен на глобалните и локалните аспекти на пристапот до безбеден абортус, како и на значењето на стандардизацијата на постапките во секојдневната клиничка пракса. Историскиот осврт на развојот на медикаментозниот абортус е изложен концизно, со јасна еволутивна линија од раните фармаколошки обиди до современите стандардизирани протоколи со мифепристон и мизопропростол. Анализата на законската регулатива, здравствените политики и статистичките трендови во Република Северна Македонија ја нагласува практичната релевантност на темата и ја оправдува потребата од локално засновано научно истражување. Кандидатката дава темелна класификација на модалитетите за прекин на бременоста. Оваа структура овозможува логичен премин кон детална обработка на медикаментозниот абортус како централен предмет на истражувањето. Успешно ги интегрира современите препораки на релевантни меѓународни организации и научни тела

и детално ги елаборира сите режими на негова примена. Кандидатката покажува темелно познавање на фармакодинамиката и фармакокинетиката на мифепристон и мисопрокол, нивната меѓусебна синергистичка улога, како и различните терапевтски режими кои се применуваат во клиничката пракса. Теоретската разработка е поткрепена со релевантни податоци од меѓународната литература, при што јасно се издвојуваат предностите и можните компликации на медикаментозниот абортус. Во рамки на теоретскиот дел, кандидатката детално ги обработува клиничките, ултразвучните и лабораториските параметри кои се користат за проценка на успешноста на медикаментозниот абортус. Особено значајно е систематското прикажување на улогата на дебелината на ендометриумот, васкуларизацијата и динамиката на серумските β -hCG вредности, кои подоцна се користат како основа за сопственото истражување. Референтите се користат не само како поткрепа на изнесените факти, туку и како средство за градење на научна аргументација.

Во **втората глава** на докторскиот труд е опишан **мотивот на истражувањето**. Кандидатката истакнува дека медикаментозниот абортус е одамна етаблиран и научно валидиран метод во светски рамки, но истовремено нагласува дека во Република Северна Македонија тој претставува релативно нова клиничка метода. Фактот дека методата е законски одобрена дури во 2019 година, а клинички имплементирана во 2020 година, создава јасен временски дисконтинуитет во однос на меѓународните искуства. Оваа временска разлика природно резултира со ограничен број национални податоци и недостиг од локално валидирани протоколи. Мотивот за изработка на докторскиот труд произлегува и од сè поголемата примена на медикаментозниот прекин на бременоста во првиот триместар, како и од потребата за унапредување на дијагностичките критериуми за проценка на неговата ефикасност и навремено препознавање на некомплетен абортус. Кандидатката укажува дека, и покрај докажаната безбедност и ефикасност на медикаментозниот абортус, во клиничката пракса сè уште постојат дилеми околу оптималниот терапевтски режим, како и околу изборот на најсоодветни параметри за следење на исходот од постапката. Посебен мотив претставува потребата од развој на интегриран пристап кој ќе ги обедини клиничките, ултразвучните и лабораториските параметри во една практично применлива алатка, со цел навремено донесување одлуки и намалување на потребата од дополнителни инвазивни интервенции. Во национални рамки, постојат ограничен број студии кои систематски ја анализираат оваа проблематика. На овој начин, кандидатката ја поставува основата за унапредување на квалитетот на грижата за пациентките и рационализација на здравствените ресурси.

Во **третата глава** се опишани **целите на студијата**. Целите на научноистражувачката работа се јасно, прецизно и логично дефинирани и во целост кореспондираат со поставениот мотив и со резултатите од истражувањето: да се одреди најефективниот режим на дозирање и администрација на мисопрокол, со цел воведување во клинички протокол, да се утврди инциденцата, типот и интензитетот на несаканите ефекти кај секој од испитуваните режими, да се спореди ефективноста на комбинирана терапија со мифепристон и мисопрокол наспроти монотерапија со мисопрокол, да се развие и валидира клиничко-ултразвучен бодовен систем за предикција на некомплетен медикаментозен абортус, со цел рано препознавање на пациентки со зголемен ризик од негов неуспех, да се испита потенцијалната терапевтска улога на гестагените хормони во

третманот на некомплетен медикаментозен абортус и нивниот капацитет да овозможат целосно фармаколошко завршување на процедурата, да се креира нов терапевтски протокол кој интегрира гестагена терапија во третманот на некомплетен медикаментозен абортус, со цел да се намали потребата од хируршка интервенција, да се креира научно валидиран алгоритам кој може да се интегрира во национални клинички протоколи и да ги унапреди точноста, сигурноста и стандардизацијата на постабортусната евалуација.

Во **четвртата глава** на докторскиот труд се обработени **хипотезите на студијата**, кои се формулирани согласно со постојните теоретски сознанија и емпириски податоци од областа на медикаментозниот абортус. Особено силен аспект е хипотезата за интегрираниот дијагностички модел што ги комбинира серумските промени на β -hCG со ехографските параметри. Таа е научно оправдана, бидејќи рефлектира актуелни трендови во медицинската дијагностика насочени кон композитни алгоритми наместо изолирани индикатори. Оваа хипотеза логично произлегува од познатите ограничувања на поединечните дијагностички методи. Хипотезата поврзана со оптималниот терапевтски режим (комбинирана вагинално-сублингвална апликација по 36 часа) е иновативна и истражувачки релевантна. Таа се темели на фармакокинетички и фармакодинамички принципи; хипотезата за 15-тиот ден како оптимална временска точка за проценка е методолошки значајна, бидејќи директно влијае врз клиничките протоколи за следење. Таа ја поврзува биолошката динамика на постабортусната инволуција со практичната дијагностика, што укажува на добро разбирање на физиолошките процеси. Хипотезата за супериорноста на скоринг-системот е особено релевантна од клиничка перспектива. Таа има потенцијал да придонесе кон стандардизација на постабортусниот менаџмент, што претставува значаен практичен импакт. Најиновативен сегмент е хипотезата за улогата на гестагените хормони. Таа го проширува класичниот концепт на медикаментозен абортус и воведува нова терапевтска перспектива базирана на ендокринолошки механизми. Ова укажува на истражувачка храброст и оригиналност, бидејќи се навлегува во релативно недоволно истражена област. Од методолошки аспект, хипотезите се: јасно формулирани, научно засновани, проверливи, клинички релевантни и меѓусебно логички поврзани.

Во **петтата глава** на докторскиот труд се обработени **материјалот и методите на студијата**. Кандидатката дава детален и прецизен опис на дизајнот на студијата, методолошкиот пристап и начинот на обработка на податоците. Студијата е дизајнирана како проспективна, интервенциска, компаративна кохортна студија со паралелни групи. Дополнително на 15-тиот ден од започнување на процедурата била извршена стратификација на пациентките според ризик врз основа на валидиран скоринг-систем за предикција на некомплетен абортус. Кај пациентките со висок ризик била спроведена стратифицирана рандомизирана распределба во интервентна подгрупа (адјувантна гестагенска терапија) и контролна подгрупа (без гестагенска терапија), со цел објективна проценка на клиничкиот ефект од гестагената терапија. Студијата е спроведена во период од една година, од 1.10.2022 до 1.10.2023 година на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во Скопје. Ваквиот проспективен пристап овозможил контролирано следење на клиничките, лабораториските и ултразвучните параметри во точно дефинирани временски точки, со што се обезбедува висока валидност на добиените резултати. Во истражувањето биле вклучени вкупно 240 пациентки со рана интраутерина бременост до девет гестациски недели, кои доброволно побарале медикаментозен прекин

на бременоста. По добиена детална информација за природата на истражувањето, сите учеснички потпишале информирана согласност, согласно со современите клинички и научни стандарди. Кандидатката прецизно ги дефинира инклузионите и ексклузионите критериуми со кои се обезбедува хомогеност на примерокот. Пациентките се распределени во 4 групи врз основа на применетиот режим, што овозможува компаративна анализа на ефикасноста и безбедноста на секој од нив. Во студијата биле применети четири јасно дефинирани терапевтски протоколи. Кај сите комбинирани режими, дозата на mifepristone била унифицирана и изнесувала 200 mg перорално, по што следела администрација на 800 µg misoprostol по интервал од 36 часа, со варијација во патот на апликација. Четвртата група била третирана со misoprostol монотерапија во вкупна доза од 800 µg сублингвално. Во рамки на методологијата, кандидатката детално ги опишува фазите на студијата со клиничките, ултразвучните и лабораториските процедури кои се користени за следење на исходот од медикаментозниот абортус.

Фази на студијата

Иницијална фаза

Иницијалната фаза на студијата претставува методолошки јасно структуриран сегмент во кој започнува клиничко-истражувачкиот процес. Истражувањето започнувало при прием на пациентки на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во Скопје, кои доброволно побарале медикаментозен прекин на бременост и ги исполнувале инклузионите критериуми. Секоја пациентка била претходно детално информирана за постапката, целите и можните исходи, по што следело потпишување писмена информирана согласност, со што се обезбедувала етичка валидност на истражувањето. Иницијалната проценка опфаќала структурирана анамнеза и пополнување стандардизирани прашалници, со регистрација на репродуктивната и акушерската историја, паритет, претходни интервенции и релевантни здравствени податоци. Лабораториската обработка вклучувала крвна слика и базална серумска вредност на β -hCG како почетна референтна точка за понатамошно следење. Трансвагиналната ултрасонографија служела за потврда на витална интраутерина бременост и прецизно одредување на гестациската старост, при што CRL бил користен како стандард за датирање. По комплетирање на евалуацијата, пациентките биле советувани согласно со националната регулатива и потоа била ординирана комбинирана терапија со mifepristone и misoprostol. Распределбата во четири терапевтски групи се вршела последователно, со цел стандардизација и методолошка контрола. Првата доза се администрирала под медицински надзор, а понатамошната терапија во домашни услови. Пациентките добивале писмени инструкции, симптоматска терапија, дневник за следење на симптоми и постојана телефонска достапност на истражувачот.

Втората фаза од студијата – контролна евалуација на 15-тиот ден и валидирање на скоринг-системот

Втората фаза претставува клучен методолошки сегмент на истражувањето, бидејќи овозможува објективна проценка на раниот исход од медикаментозниот абортус и практична проверка на предложениот интегрален скоринг-систем. Сите пациентки биле

повикани на контролен преглед 15 дена по администрацијата на мифепристон, временска точка која е во согласност со современите клинички протоколи и овозможува разграничување меѓу нормална постабортусна инволуција и перзистенција на гестациско ткиво. Контролната проценка била мултимодална и опфаќала клиничка, лабораториска и ултразвучна евалуација. Клиничката проценка се однесувала на симптоматологијата и карактерот на крвавењето, при што болката се оценувала со VAS-скала, а гастроинтестиналните симптоми се регистрирале како очекувани фармаколошки ефекти. Лабораториската анализа вклучувала хемограм и серумски β -hCG, при што динамиката на β -hCG имала централна улога како објективен маркер на трофобластна инволуција. Ултразвучната евалуација била насочена кон ендометријалниот ехо-комплекс, со анализа на дебелината, ехо-структурата и доплерската васкуларизација, што овозможува проценка не само на морфологијата, туку и на биолошката активност на резидуалното ткиво. Во оваа фаза е применет и композитен скоринг-систем за предикција на некомплетен абортус, кој интегрира пет параметри: процентуален пад на β -hCG, дебелина и морфологија на ендометриумот, доплерска васкуларизација и статус на крвавење. Максималниот скор изнесува 16 поени, што овозможува фина стратификација на ризикот. Првично хипотетичкиот cut-off бил поставен на 8 поени, а подоцна прецизиран со ROC-анализа. По пресметката на бодовниот резултат, пациентките биле стратифицирани според ризик. Кај високоризичните била спроведена рандомизирана распределба во интервентна подгрупа (со гестагенска терапија) и контролна подгрупа (без терапија), со цел проценка на ефектот од адјувантниот третман. Гестагената терапија со norethisterone била физиолошки аргументирана, со цел индуцирање депривационо крвавење и олеснување на елиминацијата на резидуалното ткиво. Пациентките со низок скор биле следени според стандардизиран протокол до 30-тиот ден. Со овој пристап, истражувањето воведува структуриран и персонализиран модел на клиничко одлучување, наместо униформен третман за сите пациентки.

Трета фаза на студијата – финална контрола и дефинирање на исходот

Третата фаза претставува завршна и клучна етапа во протоколот, насочена кон дефинитивна проценка на исходот од медикаментозниот абортус и финална проверка на предиктивната точност на скоринг-моделот. Контролната посета била реализирана на 30-тиот ден од започнувањето на терапијата, временска точка што овозможува завршување на постабортусната инволуција и стабилизација на хормоналниот статус, со што се намалува ризикот од прерана или неточна проценка. Евалуацијата била мултимодална и вклучувала клиничка, лабораториска и ултразвучна проценка. Покрај трансвагинална ултрасонографија, била одредувана и серумската концентрација на β -hCG, при што значење имала динамиката на неговото опаѓање. Исходите биле јасно дефинирани: комплетен медикаментозен абортус се утврдувал со празна маткина шуплина и негативен β -hCG, додека некомплетен исход се дефинирал со присуство на резидуална содржина и/или перзистентно позитивен β -hCG. Кај овие пациентки било препорачано инструментално довршување согласно со клиничките протоколи, што ја нагласува безбедноста и етичката одговорност како приоритет.

Во шестата глава е прикажана статистичката обработка на податоците добиени од истражувањето. Обработката на податоците е спроведена со користење на софтверскиот

пакет **Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), верзија 25.0**. Пред примена на параметарски или непараметарски тестови била извршена проверка на нормалноста на дистрибуцијата. За таа цел биле користени: Kolmogorov–Smirnov тест, Shapiro–Wilk тест. Квалитативните варијабли се прикажани преку: апсолутни фреквенции и релативни проценти. Квантитативните варијабли се опишани со: средна вредност, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијана и интерквartilен ранг. За споредба на четирите терапевтски режими: Chi-square и Fisher’s exact test за квалитативни варијабли, ANOVA со post-hoc Tukey тест за параметарски податоци, Kruskal–Wallis со post-hoc Mann–Whitney U за непараметарски податоци. За двогрупни споредби (комбинирана vs монотерапија и со/без гестагени): Student t-test за независни примероци, Mann–Whitney U тест кога дистрибуцијата не е нормална. За следење на промените низ време во рамки на истите групи: Student t-test за зависни примероци и Friedman ANOVA тест. За утврдување на статистичка значајност, користено е ниво на сигнификантност од $p < 0.05$. Особено значајна е примената на ROC-анализа за валидација на предиктивниот скоринг-систем. Конструирањето на ROC-кривата и пресметката на AUC (Area Under the Curve) претставуваат златен стандард во процена на дијагностички модели.

Резултати од истражувањето

Во седмата глава се прикажани резултатите од анализата на 240 пациентки со бременост во првиот триместар, распределени во четири групи (по 60 пациентки) според применетиот режим на медикаментозен абортус. Ваквата распределба овозможила валидна компаративна проценка на ефикасноста, безбедноста и предиктивната вредност на клиничките, лабораториските и ехографските параметри. Највисока стапка на комплетен медикаментозен абортус била постигната со комбинираниот режим мифепристон – мисопростол, особено во групата со комбинирана вагинално-сублингвална апликација на мисопростол, каде што успешноста изнесувала 96,67 %. Вагиналниот режим постигнал 93,33 %, а сублингвалниот 90 % успешност. Наспроти тоа, монотерапијата со мисопростол покажала значително пониска ефикасност (70 %), што ја потврдува фармаколошката предност на претретманот со мифепристон. Комбинираниот режим се издвојувал и во однос на толеранцијата. Интензитетот на болка бил најнизок во третата група (VAS 3,97), наспроти монотерапијата (VAS 6,43). Гастроинтестиналните несакани ефекти биле поретки, а крварењето најчесто оскудно и клинички контролирано. Овој профил укажува на стабилна и предвидлива утерина реакција. Почетните лабораториски параметри биле хомогени меѓу групите. Леукоцитите и хемоглобинот останале во референтни граници, без значајни разлики, што го потврдува високиот безбедносен профил на медикаментозниот пристап. Контролата на 15-тиот ден претставува клучна дијагностичка точка. Хемодинамската стабилност е зачувана кај сите групи, без знаци на инфективни компликации. Хомоген ендометриум, како индикатор за комплетна евакуација, најчесто е регистриран во третата група (86,67 %). Серумскиот β -hCG се покажал како најмоќен биохемиски маркер, со значајно повисоки вредности кај монотерапијата. Композитниот скоринг-систем претставува централниот научен придонес. Просечниот скор бил најнизок во најефикасната група, а највисок кај монотерапијата. Со висока статистичка сигнификантност, ROC-анализата покажала одлична дискриминаторска моќ (AUC=0.955; 95% CI 0.931–0.987), со сензитивност од 93,3 % и специфичност од 92,4 %. Cut-off вредноста од 11 поени се покажала како клинички

применлив праг за идентификација на ризик за неуспешен абортус. Кај пациентките со висок ризик, гестагенската терапија со норетистерон беше испитана како адјувантен пристап. Согласно со скоринг-системот за предикција на неуспешен абортус, кај 48 (20 %) пациентки по 15 дена од прекилот на бременоста биле класифицирани во пациентки со висок ризик за неуспешен абортус. Оваа група на пациентки била поделена во 2 подгрупи: 24 пациентки примиле гестагена терапија, 24 пациентки биле без терапија со гестагени. Иако на 15-тиот ден не била регистрирана разлика во β -hCG, на 30-тиот ден биле утврдени значајно пониски вредности кај третираните пациентки, со медијана од 0 mIU/ml. Ова укажува на побрза биохемиска резолуција и потенцијално намалување на потребата од хируршка интервенција. **Заклучно**, комбинираниот мифепристон – мисопроствол режим, особено со комбинирана апликација, обезбедува најдобар баланс меѓу ефикасност, безбедност и толеранција, додека скоринг-системот претставува сигурна алатка за рана стратификација на ризик и клиничко одлучување.

Во **осмата глава** се содржи **дискусијата** во овој докторски труд, која концепциски е добро поставена, логично структурирана и научно аргументирана. Кандидатката ја поставува дискусијата врз три столба: ефикасност и безбедност на различни медикаментозни режими, предиктивна вредност на биохемиските и ехографските параметри и развој на интегрален скоринг-систем. Овој пристап е во согласност со современите тенденции во гинеколошката пракса, каде што се нагласува потребата од индивидуализиран, а не униформен follow-up по медикаментозен абортус. Особено е значајно што дискусијата го надминува класичниот модел „кој режим е подобар“, и се насочува кон прашањето „како рано и сигурно да се препознае некомплетен исход“, што има директна клиничка вредност. Добиените резултати јасно покажуваат супериорност на комбинираните режими со mifepristone и misoprostol во однос на монотерапијата. Стапката на успешност од околу 93 – 97 % во комбинираните групи е во целосна согласност со резултатите на Gemzell-Danielsson, Fiala, Winikoff и Raymond, кои во повеќе мултицентрични студии пријавуваат ефикасност 94 – 98 % во рана гестација. Особено се издвојува хибридниот режим (вагинален + сублингвален misoprostol), кој во оваа студија постигнува највисока успешност. Овој наод е биолошки оправдан и во согласност со фармакокинетичките студии на Fiala и соработници, кои покажуваат дека сублингвалната апликација обезбедува брз плазматски пик, додека вагиналната овозможува подолготрајна апсорпција и стабилна утеротонична активност, но е прво истражување кое симултано ги користи двата начини на апликација. Со тоа, резултатите не само што се совпаѓаат со литературата, туку нудат и практично потврдување дека комбинирањето на патиштата на апликација може да има синергистички и оптимизиран ефект. Повисоката зачестеност на болка, гадење и дијареа кај монотерапијата е во согласност со податоците од повеќе мета-анализи, каде што е покажано дека повисоките и повторени дози на misoprostol, особено сублингвално, се поврзани со поизразени системски ефекти. Забележаната подобра толеранција во комбинираниот режим (Mifepriston со Misoprostol, наспроти монотерапија со Misoprostol) се поклопува со наодите на Gemzell-Danielsson, каде што се нагласува дека претходната примена на mifepristone ја зголемува чувствителноста на миометриумот и овозможува поефикасен одговор на пониски дози простагландин. Ова ја зајакнува клиничката препорака, комбинираниот режим да се смета за прв избор кога е достапен. Падот на β -hCG $\geq 80\%$ до 15-тиот ден, со висока сензитивност и специфичност, е во согласност со студиите на Fiala и со препораките на NICE и ACOG, каде што релативниот

пад на β -hCG се користи како сигурен индикатор за комплетен абортус. Она што ја издвојува оваа студија е што β -hCG не се анализира изолирано, туку како дел од мултипараметарски модел. Токму оваа интеграција ја зголемува неговата клиничка вредност. Наодите за поврзаноста на задебелен, нехомоген и васкуларизиран ендометриум со некомплетен абортус се во согласност со студиите на Kamaya, Sellmyer и Chen, каде што доплер-васкуларизацијата се наведува како најсилен ехографски предиктор за RPOC. Кандидатката дискутира дека дебелината сама по себе има ограничена дијагностичка вредност — став кој е поддржан и во поновите ехографски студии. Со тоа, дискусијата демонстрира добро разбирање на современата ехографска дијагностика. Најзначајниот научен придонес на трудот е развојот на интегрален скоринг-систем. Во литературата постојат бројни студии кои ги анализираат поединечните параметри (β -hCG, дебелина на ендометриум, васкуларизација, клиничко крварење), но досега не е опишан валидиран систем кој ги интегрира сите овие фактори во единствен модел. Бодовите во овој систем се доделени врз основа на релативната дијагностичка тежина и сензитивност на секој параметар, што го прави моделот научно оправдан, а не произволен. AUC од 0.955 го позиционира овој скор во категоријата на одлични предиктивни модели и ги надминува повеќето еднопараметарски пристапи во литературата. Особено значајно е поместувањето на cut-off вредноста од хипотетички 8 на реални 11 бода. Ова покажува дека моделот не е наметнат теоретски, туку е оптимизиран преку ROC-анализа. Поместувањето кон 11 бода овозможува подобар баланс меѓу чувствителност и специфичност и значајно намалување на лажно позитивните случаи — што е клучно за избегнување непотребни интервенции. Дискусијата правилно нагласува дека конечниот исход на 30-тиот ден е клинички најрелевантен. Дел од пациентките со гранични наоди на 15-тиот ден покажуваат спонтана нормализација до 30-тиот ден. Ова е во согласност со конзервативните пристапи опишани во поновата литература, каде што се препорачува внимателно следење кај хемодинамички стабилни пациентки. Со тоа, трудот поддржува рационален и неинвазивен пристап наместо рана хируршка ревизија. Иако ова поле е слабо истражено во светската литература, кандидатката аргументирано ја дискутира потенцијалната улога на норетистерон. Фактот дека е забележана побрза нормализација на β -hCG до 30-тиот ден претставува интересен клинички сигнал и може да биде правец за идни истражувања. Овој сегмент ја зголемува оригиналноста на трудот.

Во **деветтата** глава на докторскиот труд, кандидатката ги претставува заклучните согледувања, кои се коректно формулирани и ги потврдуваат појдовните цели на истражувањето. Ова истражување потврдува дека медикаментозниот прекин на бременоста со комбинирана примена на mifepristone и misoprostol претставува високо ефикасен и безбеден пристап во првиот триместар. Комбинираните режими, особено хибридниот вагинално-сублингвален протокол, покажале најповолни клинички, биохемиски и ехографски исходи, со висок процент на комплетен абортус и добра толеранција од страна на пациентките. Резултатите конзистентно демонстрираат супериорност на комбинираната терапија во однос на монотерапијата со misoprostol, како во поглед на успешноста, така и во однос на предвидливоста на исходот и профилот на несакани ефекти. Ова ги поддржува современите меѓународни препораки за комбиниран режим како прв избор кога е достапен mifepristone. Посебен научен придонес на студијата претставува развојот и валидацијата на интегрален скоринг систем за предикција на некомплетен абортус. Високата дискриминаторска способност на овој модел овозможува

рана и објективна стратификација на ризик, што ја унапредува клиничката одлука и овозможува попрецизно насочување на следењето и терапијата. Адјувантната гестагенска терапија се покажа како потенцијално корисна кај селектирани пациентки со индикации за некомплетен абортус. Иако не претставува примарна терапија, таа може да има улога во финализирање на процесот и намалување на потребата од хируршка интервенција кај одбрани случаи. Свкупно, интеграцијата на оптимален медикаментозен режим, мултимодално следење и скоринг-базиран пристап кон процена на ризик претставува современ, структуриран и персонализиран модел за менаџирање на медикаментозниот абортус. Овој модел има потенцијал да придонесе за рационализација на клиничката пракса и за намалување на непотребните инвазивни процедури. Понатамошни мултицентрични студии би биле корисни за надворешна валидација на предложениот скоринг систем и за прецизирање на улогата на гестагенската терапија.

Во десеттата глава, кандидатката ја истакнува апликативната вредност на истражувањето преку **валидирање на клинички алгоритам**. Овој сегмент претставува значајна практична димензија на трудот, бидејќи резултатите се трансформирани од дескриптивни наоди во јасно структуриран модел за клиничко одлучување. Комбинираната терапија со **200 мг mifepristone перорална апликација и misoprostol 400 мцг вагинална апликација и 400 мцг сублингвална апликација да се смета за стандарден избор** е аргументирано поддржана со добиените резултати и логично поврзана со стремежот за намалување на хируршките интервенции, што кореспондира со современите принципи на минимално инвазивна гинекологија и рационално користење на здравствените ресурси. Особено значајна е примената на **интегралниот скоринг-систем**, кој овозможува премин од субјективна проценка кон објективна стратификација на ризик. Ваквиот пристап ја намалува дијагностичката несигурност во постабортусниот период и обезбедува појасни критериуми за понатамошно менаџирање. **Дефинираните прагови (≤ 10 бодови – низок ризик; ≥ 11 бодови – висок ризик)** ја прават алатката практична, едноставна за примена и репродукцибилна во различни клинички услови. Алгоритмот е логично структуриран во три фази. Иницијалната проценка (ден 0) со базален β -hCG, трансвагинален ултразвук, CRL-мерење и потврда на виталитет обезбедува сигурна стартна основа. Контролата на 15-тиот ден се темели на мултимодална проценка (клиничка, биохемиска и ехографска со доплер), што е во согласност со современите препораки. Управувањето според скорот, со селективна примена на гестагенска терапија како интермедијарен чекор, претставува рационален пристап што овозможува продолжување на медикаментозниот третман и намалување на непотребните хируршки интервенции.

Во единаесеттата глава, кандидатката ги разгледува ограничувањата и идните насоки на истражувањето. Идните истражувања би можеле да се насочат кон: валидација на моделот во вториот триместар, развој на посебни предиктивни модели за невитални бремености, мултицентрични студии со поголеми примероци и надворешна валидација на скоринг-системот во различни популации.

Дванаесеттата глава од трудот ја содржи приложената литература, која е обемна, прегледна и коректно цитирана по прифатените стандарди.

ПРЕДМЕТ НА ИСТРАЖУВАЊЕ

Предмет на истражување во овој докторски труд е медикаментозниот прекин на бременоста во првиот триместар, со посебен фокус на ефикасноста на различни терапевтски режими со mifepristone и misoprostol, како и на можноста за објективна проценка на исходот преку интеграција на клинички, лабораториски и ултразвучни параметри. Истражувањето ја разгледува динамиката на серумскиот β -hCG, морфолошките и доплер-карактеристиките на ендометријалниот ехо-комплекс, клиничката симптоматологија и нивната меѓусебна корелација, со цел развој на валидиран скоринг-систем за предикција на некомплетен медикаментозен абортус. Дополнително, трудот ја испитува потенцијалната улога на гестагенската терапија како адјувантен пристап кај пациентки со висок ризик за некомплетен исход.

ПОДАТОЦИ ЗА СОСТОЈБАТА НА ПОДРАЧЈЕТО ВО КОЕ Е РАБОТЕН ДОКТОРСКИОТ ТРУД

Медикаментозниот абортус е глобално прифатена и научно валидирана метода, но во Република Северна Македонија претставува релативно нов клинички пристап, формално одобрен во 2019 година и имплементиран во клиничка пракса во 2020 година. Поради ова, националните податоци се ограничени, а досега не постоеше домашна студија која систематски ги анализира дијагностичките параметри и терапевтските исходи на медикаментозниот абортус. Во меѓународната литература постојат бројни студии за ефикасноста на поединечни режими, но ретки се истражувањата што истовремено ги интегрираат биохемиските, ехографските и клиничките показатели во унифициран предиктивен модел. Овој докторски труд претставува прва докторска студија во државата која систематски ја обработува оваа проблематика и прва која предлага структуриран клинички алгоритам базиран на објективен бодовен систем.

КРАТОК ОПИС НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО

Во истражувањето се вклучени 240 пациентки со рана интраутерина бременост, распределени во четири терапевтски групи со различни медикаментозни режими. Резултатите покажуваат висока вкупна ефикасност на медикаментозниот прекин, со значајни разлики меѓу режимите. Највисока стапка на комплетен абортус е постигната со комбинираната вагинално-сублингвална апликација на misoprostol по mifepristone, со успешност од 96,7 %. Монотерапијата со misoprostol имала значително пониска ефикасност и повисока стапка на некомплетни абортуси. Динамиката на β -hCG покажа силна корелација со клиничкиот исход, при што стрмниот пад на хормонот беше поврзан со комплетен абортус. Ултразвучната проценка на ендометријалниот ехо-комплекс потврди дека хомоген и аваскуларен ендометриум е силен индикатор за успешен исход. Развиениот скоринг-систем демонстрираше висока дијагностичка точност (AUC 0.955), со висока сензитивност и специфичност за предикција на некомплетен абортус. Кај високоризичните пациентки, гестагенската терапија придонесе за побрза нормализација на β -hCG и намалена потреба од хируршка ревизија.

Докторскиот труд на кандидатката д-р Ева Созовска Белчовска, со наслов: **Апликативна вредност на различни режими на медикаментозен прекин на бременоста во прв триместар и дијагностички параметри за одредување на неговата ефикасност**, според мислењето на Комисијата за оцена, ги исполнува основните услови и стандарди за изработен докторски труд. Трудот е методолошки коректно изработен, со јасно дефинирани цели, соодветно избрани материјал и методи, детално прикажани и статистички обработени резултати, аргументирана дискусија и јасни, логично изведени заклучоци.

ИСПОЛНЕТОСТ НА ЗАКОНСКИТЕ УСЛОВИ ЗА ОДБРАНА НА ТРУДОТ

Кандидатката, пред одбраната на докторскиот труд, ги објавила како прв автор, во меѓународни научни списанија, следниве рецензирани истражувачки трудови:

[1]. Sozovska Belchovska E, Aleksioska Papestiev I, Georgievskа J. *Medicus* ISSN 1409-6366 UDC 61. 2025;30(2):171–178.

ФАКТОРИ НА РИЗИК ЗА НЕУСПЕШЕН МЕДИКАМЕНТОЗЕН АБОРТУС СО МИФЕПРИСТОН И МИСОПРОСТОЛ И ДИЈАГНОСТИЧКИ ПАРАМЕТРИ ЗА УТВРДУВАЊЕ НА НЕГОВАТА УСПЕШНОСТ.

[2]. Sozovska Belchovska E, Aleksioska Papestiev I, Pejkovska Ilieva M, Georgievskа J, Bejta A, Kalchovski D. *Macedonian Journal of Anaesthesia*. 2025;9(3).45-53
THE ROLE OF ENDOMETRIAL THICKNESS AND SERUM BETA-HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN LEVELS AS PREDICTIVE MARKERS OF DELAYED FAILURE IN MEDICAL ABORTION.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Докторскиот труд обработува актуелна и клинички значајна проблематика од областа на гинекологијата и акушерството и нуди иновативен пристап кон проценката и менаџирањето на медикаментозниот абортус во првиот триместар. Посебно се истакнува развојот на сопствен, интегрален скоринг-систем за рана детекција на некомплетен медикаментозен абортус, кој претставува јасен авторски и оригинален научен придонес на кандидатката. Комисијата оценува дека предложениот скоринг-систем, заедно со алгоритмот за понатамошно клиничко постапување и воведувањето на гестагените како дополнителна терапија, има значајна апликативна вредност и потенцијал за директна имплементација во секојдневната клиничка пракса. Со тоа, докторскиот труд придонесува за унапредување на квалитетот на здравствената заштита, оптимизација на следењето и намалување на потребата од непотребни инвазивни интервенции.

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет да ја прифати позитивната оценка и да закаже одбрана на докторскиот труд на кандидатката **ас. д-р Ева Созовска Белчовска со наслов: Апликативна вредност на различни режими на медикаментозен прекин на**

бременоста во прв триместар и дијагностички параметри за одредување на неговата ефикасност.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Јадранка Георгиевска, претседател, с.р.

Проф. д-р Виолета Василевска Никодиновска, ментор, с.р.

Проф. д-р Ана Данева Маркова, член, с.р.

Проф. д-р Горан Димитров, член, с.р.

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

РЕЦЕНЗИЈА
ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „ВЛИЈАНИЕ НА
ПОСТОПЕРАТИВНАТА РАДИЈАЦИОНА ТЕРАПИЈА ВРЗ ФУНКЦИЈАТА
НА ТИРОИДНАТА ЖЛЕЗДА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО РАК НА ДОЈКА“ ОД Д-Р
БРУНИЛДА ХАЦИУ, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО
СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на XXVIII седница одржана на 12.2.2026 год., формираше Комисија за оцена на докторскиот труд со наслов: **Влијание на постоперативната радијациона терапија врз функцијата на тироидната жлезда кај пациенти со рак на дојка** од кандидатката **д-р Брунилда Хаџиу**, во состав:

- проф. д-р Снежана Смичкоска (претседател),
- проф. д-р Горан Кондов (ментор),
- проф. д-р Виолета Кисаровска (член),
- проф. д-р Игор Стојковски (член), и
- проф. д-р Сениша Стојаноски (член).

Комисијата, во наведениот состав, со внимание го прегледа и го оцени докторскиот труд и на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет му го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

Анализа на трудот

Докторскиот труд на кандидатката д-р **Брунилда Хаџиу**, со наслов: **Влијание на постоперативната радијациона терапија врз функцијата на тироидната жлезда кај пациенти со рак на дојка**, содржи 110 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со 1,5 проред и големина на букви 12, со 19 табели, 40 слики и 138 библиографски референци, меѓу нив научни трудови, статии, книги, национални прописи, меѓународни акти, монографии и интернет-ресурси. Користената литература е од понов датум, актуелна и релевантна за темата на докторскиот труд.

Трудот ги содржи сите неопходни структурни елементи на докторски труд: апстракт на македонски и англиски јазик, вовед, мотив, цели, материјал и методи, резултати, статистичка анализа, дискусија, заклучок и литература. Деловите се систематизирани во наслови и поднаслови, точки и потточки со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето.

Во **апстрактот** на трудот, изложени се теоретската рамка, предметот, целите, применетите методи и добиените резултати од истражувањето.

Воведниот дел е правилно структуриран и започнува со актуелните сознанија за проблемот на карциномот на дојката и последиците од адјувантната терапија. Кандидатката потенцира дека карциномот на дојка е еден од најчестите видови на карцином и е водечка причина за смрт поврзана со карцином кај жените во светот. Глобалното влијание на карцином на дојка е големо и расте. Во 2020 година се регистрирани 2,3 милиони нови случаи на карцином на дојка, а забележани се и половина милион смртни случаи во светот поради карцином на дојка. Се укажува дека и покрај сите нови сфаќања, напори и менаџмент во последните децении за карциномот на дојка, тој сè уште останува главен проблем на

јавното здравство во светот, со многу предизвици во заедницата на здравствените работници.

Понатаму, кандидатката ја дава поделбата на карциномот на дојката во четири главни поттипови, имено: луминален-А и луминален-Б карцином на дојка, базален карцином и ХЕР-2 карцином на дојка (хуман епидермален фактор на раст, рецептор 2). Подгрупите се разликуваат по присуство на естроген (ER) и прогестеронски рецептори (PR), присуство на ХЕР2 рецептори на туморот и пролиферативната активност на туморот. Базалниот канцер на дојка често се приближува кон тројниот негативен поттип на канцер на дојка. Добро е опишано дека поттиповите на молекуларниот канцер на дојка се поврзани со значителни разлики во прогнозата.

Кандидатката ги наведува и ги опишува тераписките можности – како оперативни техники, така и адјувантни протоколи, потенцирајќи ја улогата на адјувантната терапија со зрачење во намалувањето на локалните рецидиви. Укажува дека во текот на изминатите 30 години, преживувањето од карцином на дојка е значително подобро поради раното откривање и подобрените адјувантни терапии. Терапијата со зрачење, како една од клучните локални адјувантни терапии, и покрај придобивките, има свои несакани ефекти. Абнормалностите на тироидната жлезда предизвикани од радиотерапија остануваат потценети и недоволно пријавени. Овие секвенци може да вклучуваат примарен или централен хипотироизам, тироидитис, бенигни аденоми, мултинодуларна гушавост и карцином на тироидната жлезда предизвикан од зрачење. Новите техники на радиотерапија, како што се: стереотактичка радиохирургија, тродимензионално конформално зрачење, радиотерапија со модулиран интензитет и протонска терапија, овозможуваат, генерално, подобра дистрибуција на дозата со помала доза до нецелните органи.

Во вториот дел од воведот, кандидатката фокусирано се задржува на преглед на достигнувањата од литературата во научноистражувачкото поле тесно поврзано со предметот на истражувањето, укажувајќи на тироидната жлезда како важен дел од ендокриниот систем која лачи тироиден хормон (ТН), кој игра витална улога во растот, развојот и метаболизмот на клетките и ткивата. Бидејќи хипофизните хормони ги таргетираат ткивата на дојката и тироидната жлезда, може да има корелација помеѓу канцерот на дојка и нарушувањата на тироидната жлезда. Поврзаноста помеѓу канцер на дојка и функцијата на тироидната жлезда се дискутира од различни гледишта уште од пред еден век. Имено, Битсон во 1896 година забележал потреба од лекување на тироидната жлезда кај напреднат канцер на дојка. Многу студии покажуваат дека болестите на тироидната жлезда се чести кај жени со канцер на дојка.

Хипотироизмот е добро позната последица на радиотерапијата со надворешно зрачење на вратот, што опфаќа дел или цела тироидна жлезда и има значително влијание врз влошувањето на квалитетот на животот. Хипотироизмот индуциран од зрачење е чест доцен ефект по дефинитивната радиотерапија во пределот на вратот. Инциденцата на хипотироизам предизвикан од зрачење значително варира, но нивото на толеранција на тироидната жлезда е слабо дефинирано.

Во следната глава, кандидатката го изнесува **мотивот** за реализација на истражувањето во докторскиот труд. Мотивот во оваа проспективна кохортна студија е обид да се процени одговорот на тироидната жлезда на зрачење, со проценка на функцијата на тироидната жлезда кај пациентките со канцер на дојка пред зрачењето и во редовни интервали потоа, сè до две години по зрачењето.

Кандидатката јасно и концизно ги дефинира **целите** на научноистражувачката работа во докторскиот труд, кои се јасни, дефинирани, и тоа како примарна цел и секундарни цели.

Примарната цел е да се процени функцијата на тироидната жлезда кај пациентки со карцином на дојка изложени на надворешно терапевтско зрачење во супраклавикуларниот јазол (SCV). Зрачењето се препорачува кај повеќето пациентки со карцином на дојка кои имаат детектирано променети лимфни јазли испод и над клучната коска, како дел од адјувантната радиотерапија (RT) со зрачење на сидот на градниот кош или на дојката и надклучната јама. Фокусот ќе биде ставен на можни прогресивни промени и каква било поврзаност помеѓу инциденцата на примарен хипотироизам, времето потребно за да напредне во хипотироизам и факторите како што се хемотерапијата, хормонската терапија и имунотерапијата.

Секундарните цели се:

1. да се анализира инциденцата на примарен и супклинички хипотироидизам во однос на дозата на радиотерапијата и волуменот на тироидната жлезда кои добиваат 20 Gy, 30 Gy и 50 Gy (V20, V30, V50), како што е утврдено со дозиметриска евалуација;
2. да се утврди врската помеѓу хипотироидизмот и други терапевтски фактори, како што се: хемотерапија, хормонска терапија и имунотерапија;
3. да се процени хипотироидизмот кај молекуларни поттипови на рак на дојка (на пр., луминал А, луминал Б, HER2-позитивен и трипл-негативен поттипови);
4. да се испита влијанието на различни агли на SCV-поле (0 степени, 10 степени и 15 степени) врз распределбата на дозата на тироидната жлезда и последователната функција на тироидната жлезда;
5. да се процени временската прогресија на тироидната дисфункција во период на следење од 24 месеци по радиотерапијата.

Даден е детален опис на **материјалот и методите** кои се користени во истражувањето. Опишан е дизајнот на студијата. Прецизирани се местото и времето на изведување на студијата, како и која е испитуваната популација. Се работи за проспективна кохортна студија спроведена во терцијарен онколошки центар, вклучувајќи 100 жени пациентки со инвазивен рак на дојка во стадиум I–III. Пациентите биле следени 24 месеци по радиотерапијата.

Учесниците биле поделени во две групи:

- само зрачење на гради/граден сид (контролна група);
- група за зрачење на сидот на градите/граден сид и плус супраклавикуларна радијациска група.

Применувани биле строги критериуми за вклучување и исклучување. Пациенти со претходно постојна тироидна болест или претходна терапија со хормони за замена на тироидната жлезда биле исклучени.

Комисијата ја смета методолошката рамка за соодветна, научно оправдана и добро изведена.

Главна предност на дисертацијата е интеграцијата на сеопфатна дозиметриска анализа. Тироидната жлезда е таргетирана како орган во ризик (OAR) кај пациенти кои примаат супраклавикуларна ирадијација. Параметрите на доза – волумен, вклучувајќи ја просечната доза на тироидната жлезда и вредностите на V20, V30 и V50, се систематски оценети. Дополнително, студијата ги процени аглите на супраклавикуларни полиња (0°, 10°, 15°) и нивното влијание врз изложеноста на тироидната жлезда.

Комисијата ја смета оваа транслациона интеграција на радијациската физика и ендокринологијата за особено вредна, бидејќи обезбедува клинички применливи сознанија за планирање на радиотерапија.

Функцијата на тироидната жлезда била оценета преку сериски мерења на тироид-стимулирачки хормон (TSH), слободен тироксин (fT4) и слободен тријодотиронин (fT3). Мерењата се добиени на почетно ниво (пред радиотерапијата) и на 6, 12 и 24 месеци по завршувањето на третманот. Ова структурирано биохемиско следење е дизајнирано да ги фати и раните и одложените промени во функцијата на тироидната жлезда, препознавајќи дека ендокрините ефекти предизвикани од радијација можат постепено да се развиваат со текот на времето.

Посебно внимание било посветено на основната проценка, бидејќи тироидниот статус пред третманот претставува критична референтна точка за промени по зрачењето. Со исклучување на пациенти со позната тироидна болест, патологија на нодуларната тироидна жлезда или претходна терапија за замена на тироидни хормони, студијата ги минимизираше конфузните влијанија и ја зајакна причинско-последичната интерференција помеѓу изложеноста на радиотерапија и последователната дисфункција на тироидната жлезда.

Лонгитудиналната природа на биохемиското следење овозможило разликување помеѓу привремени хормонални флукуации и упорна тироидна дисфункција. Супклиничкиот хипотироидизам бил дефиниран според меѓународно прифатени биохемиски критериуми, додека отворениот хипотироидизам беше идентификуван преку комбинирани биохемиски абнормалности и клиничка индикација за третман. Овој двоен пристап ја одразува реалната клиничка одлука и ја зголемува транслационата релевантност на наодите.

Вклучувањето на мерења на fT3 и fT4, покрај TSH, овозможило понијансирана интерпретација на физиологијата на тироидната жлезда и избегна потпирање на еден биомаркер. Оваа сеопфатна ендокрина проценка ја зајакнува внатрешната валидност на студијата и поддржува робусна интерпретација на забележаните трендови.

Резултатите од студијата покажуваат дека 35 % од пациентите развиле хипотироидизам по 6 месеци по радиотерапијата, со мало намалување на 27 % по 12 месеци. Оваа времена стабилизација сугерира дека иако значителен дел од пациентите имаат акутна повреда на тироидната жлезда, дел од нив може да доживее делумно закрепнување со текот на времето, потенцијално поради решавање на воспаление и компромитирање на микроваскуларизацијата на жлездата.

Податоците открија статистички значајно зголемување на нивото на TSH во групата за супраклавикуларна радиотерапија (SC-RT) во споредба со контролната група. По 12 месеци, просечното ниво на TSH беше $3.96 \pm 2.2 \mu\text{IU/ml}$ во SC-RT групата, наспроти $2.77 \pm 0.9 \mu\text{IU/ml}$ во контролите ($p = 0.024$). Истовремено, нивото на fT3 беше значително пониско во групата SC-RT на 6 и 12 месеци. Овие наоди укажуваат на јасен биохемиски образец во согласност со дисфункција на тироидната жлезда предизвикана од радијација.

Дозиметриската анализа потврди јасна врска доза – волумен. Повисоките вредности на V20 и V30 беа значајно поповрзани со зголемени нивоа на TSH, што ја нагласува важноста на изложеноста на тироидната доза во развојот на дисфункција. Во однос на геометријата на снопот, иако статистичка значајност не беше постигната меѓу аглиите на поле од 0° , 10° и 15° ($p > 0.05$), описната анализа покажа дека предниот агол од 0° е поврзан со најголем процент на биохемиски абнормалности. Ова сугерира потенцијално геометриско влијание врз распределбата на дозата на тироидната жлезда.

Важен аспект на студијата беше евалуацијата на оштетувањата на тироидната жлезда кај молекуларни поттипови на рак на дојка. Не беше забележана статистички значајна поврзаност помеѓу молекуларниот поттип (луминал А, луминал Б, HER2-позитивен, тројнонегативен) и развојот на хипотироидизам ($p = 0.233$ на 6 месеци). Овие наоди ја поддржуваат интерпретацијата дека хипотироидизмот предизвикан од радијација претставува несакан ефект на зрачење, главно определен од распределбата на дозата и анатомските фактори, наместо од биологијата на туморот.

Резултатите од студијата покажуваат јасна и клинички значајна врска помеѓу постоперативната супраклавикуларна радиотерапија и развојот на тироидна дисфункција кај пациенти со рак на дојка. Пациентите кои примаат супраклавикуларна ирадијација покажаа значително повисоки нивоа на TSH во споредба со оние кои беа третирани само на сидот на градниот кош, односно дојката. Оваа поврзаност се задржа низ повеќе временски точки на следење, зајакнувајќи ја јачината и репродукцибилноста на наодите.

Инциденцата на новодијагностициран хипотироидизам, вклучувајќи и супклинички и клинички манифестни форми, беше значително повисока во групата со супраклавикуларна радиотерапија. Поголемиот дел од случаите беа идентификувани во првите 12 месеци по третманот, иако дополнителни случаи продолжија да се појавуваат и по 24 месеци. Оваа временска распределба сугерира дека дисфункцијата на тироидната жлезда предизвикана од радијација треба да се смета за ефект од рана до средна фаза, а не како долгорочна компликација.

Од клиничка гледна точка, доминацијата на супклиничкиот хипотироидизам е особено важна. Во отсуство на рутинско биохемиско следење, таквите случаи може да останат неоткриени, и покрај потенцијалните импликации врз квалитетот на животот, метаболичката регулација и кардиоваскуларниот ризик. Овие наоди ја нагласуваат потребата од структурирани стратегии за надзор, наместо да се потпираат исклучиво на евалуација базирана на симптоми.

Конзистентноста на резултатите преку повторени мерења дополнително ја поддржува биолошката веројатност за оштетување на тироидната жлезда предизвикана од радијација и е во согласност со воспоставените патофизиолошки механизми, вклучувајќи оштетување на фоликуларните клетки, васкуларна компрометација и прогресивни фиброзни промени во тироидното ткиво.

Наодите потврдуваат дека параметрите на дозата на зрачење, наместо биологијата на туморот или системската терапија, претставуваат главните детерминанти на дисфункцијата на тироидната жлезда.

Комисијата ги смета резултатите за клинички значајни и поддржани со соодветна статистичка анализа.

Статистичката обработка на податоците добиени во тек на истражувањето, односно статистичката анализа на податоците е направена во статистичкиот софтвер SPSS и R статистички софтвер. Статистичката анализа се состои од описна статистика за демографски и клинички карактеристики; корелациска анализа помеѓу параметрите за доза – волумен на тироидната жлезда и маркери за дисфункција на тироидната жлезда; анализа на Каплан-Мајер за проценка на времето до хипотироидизам; мултиваријантна регресија за идентификување на ризик-факторите за хипотироидизам.

Во **дискусијата** се дискутира за добиените резултати од истражувањето. Дискусијата опфаќа опсежна и критичка споредба на добиените резултати и сознанија со тие од досега објавените слични студии во достапната библиографија, како и толкувања на можните причини за сличностите и разликите во резултатите. Наодите се совпаѓаат со претходно објавени меѓународни студии кои го идентификуваат супраклавикуларното зрачење како главен детерминант на хипотироидизам предизвикан од радијација.

Перспективниот дизајн и интеграција на деталната дозиметрија обезбедуваат дополнителна научна вредност надвор од многу постојни ретроспективни студии.

Од докторскиот труд произлегле повеќе **заклучоци**, меѓу кои:

Оваа студија дава убедливи докази дека дисфункцијата на тироидната жлезда е честа рана токсичност по радиотерапијата со рак на дојка, особено во средини каде што супраклавикуларната радијација е вообичаена. Набљудуваната инциденца ја истакнува клиничката важност на проактивното следење и ја нагласува потребата од систематски промени во практиките за планирање на радиотерапија.

Недостатокот на поврзаност помеѓу молекуларниот поттип и RIN потврдува дека оштетувањето на тироидната жлезда е резултат на изложеност на радијација, а не од биологија на туморот, додека описните разлики меѓу аглите на SCV-поле ја нагласуваат потенцијалната техничка оптимизација дури и во рамките на конвенционалните 3D-CRT. Иако отсуството на DVH-податоци ги ограничува дефинитивните заклучоци за доза – одговор, долгорочните биохемиски шеми и блиската усогласеност со меѓународните докази силно ја поддржуваат валидноста на наодите.

Во поширокиот научен контекст, оваа студија го унапредува регионалното знаење, придонесува во глобалната литература за ендокрина токсичност и

претставува критична основа за развој на национални насоки. Како што преживувањето од рак на дојка продолжува да се подобрува, превенцијата, раното откривање и управувањето со дисфункцијата на тироидната жлезда поврзана со третманот мора да се препознаат како составни компоненти на висококвалитетната онколошка грижа.

Претставените податоци истакнуваат загрижувачки тренд на зголемен хипотироидизам кај пациентките со рак на дојка кои се подложуваат на радиотерапија, особено оние кои примаат SCV-зрачење. Наодите од студијата укажуваат дека значителен дел од пациентите може да имаат трајна тироидна дисфункција, што бара внимателно следење и управување. Со оглед на импликациите врз квалитетот на животот и општото здравје на пациентот, клучно е да се развијат протоколи кои вклучуваат редовни проценки на функцијата на тироидната жлезда и соодветни интервенции за погодените лица. Идните истражувања треба да се фокусираат на воспоставување упатства за ограничувања на дозата на тироидната жлезда за време на радиотерапија и истражување дополнителни заштитни мерки за намалување на ризикот од хипотироидизам кај пациентки со рак на дојка.

Оваа проспективна кохортна студија, која ги испитуваше развојот и детерминантите на хипотироидизам предизвикан од радијација (RIH) по регионална јазална ирирација (RNI) за рак на дојка, потврди дека дисфункцијата на тироидната жлезда е распространета рана токсичност кај оваа популација на пациенти. Главните наоди се сумирани на следниов начин:

- Инциденца и временски образец: Хипотироидизмот беше утврден како значајна компликација, јавувајќи се кај 35 % од пациентите по шест месеци и 27 % по дванаесет месеци по радиотерапијата. Иако намалувањето на инциденцата помеѓу двете временски точки не беше статистички значајно, оваа временска траекторија, карактеризирана со врв на инциденца по шест месеци, проследена со стабилизација, е во согласност со механистички теории кои опишуваат рано оштетување на фоликуларниот епител и микроваскуларна повреда проследена со делумно компензациско закрепнување.
- Биохемиско потврдување: Забележаната дисфункција беше, главно, супклиничка. Тироидно-стимулирачкиот хормон (TSH), најчувствителниот маркер, покажа значително зголемување во групата за супраклавикуларна радиотерапија (SC-RT) на 12 месеци (просек), во споредба со контролите. Понатаму, нивото на слободен тријодотиронин (fT₃) беше значително пониско во групата SC-RT, во споредба со контролните на шест месеци и дванаесет месеци.
- Неасоцијација со молекуларен поттип: Студијата дефинитивно заклучи дека молекуларниот поттип на рак на дојка (Luminal A/B, HER2-позитивен, трипл-негативен) статистички не влијае на ризикот од RIH (на 6 месеци; на 12 месеци). Ова го зајакнува консензусот дека токсичноста на тироидната жлезда се одредува од локалната доза на зрачење и геометрија на полето, наместо од внатрешната биологија на туморот.
- Влијание на радијациската геометрија: Иако статистичката значајност не беше постигната меѓу трите тестираните супраклавикуларни (SCV) агли на поле (0,15 ,30), описните трендови сугерираат клинички релевантен геометриски ефект. Пациентите третирани со (најпредната) ориентација на полето покажаа најголем процент на абнормален TSH и ниски вредности на fT₃. Ова

набљудување се совпаѓа со дозиметриските принципи кои сугерираат дека оптимизацијата на ангулацијата на снопот (–) може да ја намали дозата на тироидната жлезда.

- Контекстуален ризик: Високата инциденца на RИH делумно се објаснува со карактеристиките на кохортата на пациентите, бидејќи 68 % од пациентите биле дијагностицирани во напредни стадиуми (IIВ–IIIС), што бара регионална јазлова ирадијација која неизбежно ја зголемува изложеноста на тироидната жлезда.

Предмет на истражување

Предмет на истражување е влијанието на постоперативната надворешна радиотерапија врз функцијата на тироидната жлезда кај пациенти со рак на дојка, преку проценка на инциденцата на хипотироидизам, неговата поврзаност со дозиметриските параметри и идентификација на ризик-фактори кои придонесуваат за развој на тироидна дисфункција.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работен докторскиот труд

Ракот на дојката претставува најчестиот малигном кај женската популација и неговото лекување подразбира мултимодален пристап кој често вклучува постоперативна радиотерапија. Иако радиотерапијата значително го намалува ризикот од локорегионален рецидив и го подобрува вкупното преживување, ненамерното изложување на тироидната жлезда на јонизирачко зрачење може да доведе до радијациски индуциран хипотироидизам. Оваа компликација сè уште не е доволно препознаена и често останува недиагностицирана во клиничката практика.

Краток опис на применетите методи

Спроведена е ретроспективно-проспективна студија кај пациентки третирани со адјувантна радиотерапија поради рак на дојка. Податоците ги опфатија: клинички карактеристики, молекуларни поттипови, вид на хирургија, примена системска терапија, дозиметриски параметри за тироидната жлезда и биохемиски показатели (TSH, fT4). Пациентките биле следени најмалку 12 – 36 месеци по третманот. Анализата вклучувала споредба помеѓу групи (на пр., пациенти со/без супраклавикуларно вклучување), корелација меѓу дозата на зрачење и посттерапевтските хормонални промени, како и мултиваријантно моделирање за предикција на хипотироидизам.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Пациентите кои примале супраклавикуларно зрачење покажале значително поголема инциденца на супклинички и очигледен хипотироидизам во споредба со контролната група. Зголемувањето на TSH и намалувањето на fT4 силно корелирале со зголемување на дозата на тироидната жлезда, особено со средната доза и V30. Повисоките супраклавикуларни агли на полето биле поврзани со зголемена изложеност на тироидната жлезда. Ниту хемотерапијата, ниту хормонската терапија не покажале независна поврзаност со RИH, додека молекуларниот поттип не покажал значајно влијание. Повеќето случаи на RИH се развиле во рок од 12 до 24 месеци по третманот.

Студијата покажала статистички значајно зголемување на нивото на TSH и намалување на fT4 кај пациентките третирани со радиотерапија која го опфаќа супраклавикуларниот регион. Инциденцата на супклинички хипотироидизам беше повисока во фокус-групата во споредба со контролата. Високите вредности на средната доза на тироидната жлезда (Dmean) и обемите изложени на ≥ 20 Gy беа

идентификувани како независни ризик-фактори. Дополнително, молекуларните поттипови и видот на системската терапија не покажаа значајно влијание врз развојот на хипотироидизам.

Оцена на трудот

Комисијата оценува дека докторскиот труд со наслов: **Влијание на постоперативната радијациона терапија врз функцијата на тироидната жлезда кај пациенти со рак на дојка** од кандидатката д-р **Брунилда Хаџиу**, произлегува од самостојна научна работа.

Во докторскиот труд е обработена една исклучително значајна и актуелна тема од областа на онкологијата, прва од ваков вид во Косово. Изработката на овој докторски труд има за цел да го испита влијанието на постоперативната радиотерапија врз функцијата на тироидната жлезда кај пациентки со рак на дојка преку проценка на инциденцата на хипотироидизам, неговата поврзаност со дозиметриските параметри и идентификација на ризик-фактори кои придонесуваат за развој на тироидна дисфункција и ја дефинира основната придобивка од овој докторски труд, а тоа е воведување на рутински скрининг на тироидните хормони, поставување на внимателни дозиметриски ограничувања и индивидуализирање на плановите за третман што може да ја намали појавата на оваа компликација.

Докторскиот труд ги содржи сите елементи на научен труд со јасно дефинирани цели во согласност со мотивот на истражувањето, кои се во целост реализирани, прецизно се изложени материјалот и методите, и детално се прикажани статистички обработените резултати. Дискусијата и заклучоците се објективни и даваат прецизни одговори на поставените цели. Сумирајќи ги концизно резултатите од ова истражување и заклучоците кои произлегуваат од нив, кандидатката дава значаен придонес во унапредување и оптимизирање на третманот на една особено специфична популација со малигном на дојка. Наодите и препораките од овој докторски труд се очекува да имаат имплементација во секојдневната клиничка пракса.

Докторскиот труд е изработен во согласност со стандардите на научноистражувачката работа. Комисијата смета дека докторскиот труд ќе даде особен клинички и научен придонес во областа на онкологијата.

Докторскиот труд со наслов: **Влијание на постоперативната радијациона терапија врз функцијата на тироидната жлезда кај пациенти со рак на дојка** од кандидатката д-р **Брунилда Хаџиу**, 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 научноистражувачки трудови:

1. Haxhiu Profka Brunilda., Kondov Goran., Selimi Fesal., Kurtishi Ilir., Berberi Doriana., Gjonbalaj Naser., Kondov Borislav. Acad Med J 2025;5(1):45-52 February 28, 2025
2. Brunilda Profka Haxhiu., Goran Kondov., Luljeta Abdullahu., Fisnik Kurshumliu., Borislav Kondov., JMS2025; Vol8(1):63-71

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Д-р **Брунилда Хаџиу**, со спроведувањето на ова истражување и со своето искуство во научноистражувачката работа, како и со објавените научни трудови, ќе даде голем научен придонес во научноистражувачката работа. Преку понатамошен научен, стручен и академски ангажман на кандидатката, добиените резултати и стекнатите знаења од овој докторски труд можат да бидат пренесени на колегите кои се заинтересирани за проблематиката која ја обработува овој докторски труд.

Резултатите од овој докторски труд ќе имаат соодветна примена во секојдневната клиничка пракса, преку унапредување и оптимизирање на третманот на една особено специфична популација со малигном на дојка. Добиените резултати од истражувањето кое кандидатката го спроведе на Клиниката за онкологија, Универзитетски клинички центар на Косово, Република Косово, ги оправдува претпоставените цели и ја потврдуваат потребата од спроведување на понатамошни истражувања во оваа област, потребни за детерминирање на традиционалните и новите стратегии за третман на пациентите со карцином на дојка. Врз основа на анализата, Рецензентската комисија оценува дека докторскиот труд од кандидатката д-р **Брунилда Хаџиу, Влијание на постоперативната радијациона терапија врз функцијата на тироидната жлезда кај пациенти со рак на дојка**, ги исполнува бараните критериуми и претставува придонес во научноистражувачката и клиничко-медицинската дејност во Косово. Трудот ги содржи сите елементи со јасно дефинирани цели, материјал и методи, детално прикажани и статистички обработени резултати, дискусија и заклучоци кои даваат прецизни одговори на поставените цели.

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот совет да ја прифати позитивната оценка и да закаже одбрана на докторскиот труд **Влијание на постоперативната радијациона терапија врз функцијата на тироидната жлезда кај пациенти со рак на дојка**, од кандидатката **Брунилда Хаџиу**, и му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје да ја усвои рецензијата и да ѝ овозможи на кандидатката јавна одбрана на докторскиот труд.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Снежана Смичкоска (претседател), с.р.

Проф. д-р Горан Кондов (ментор), с.р.

Проф. д-р Виолета Кисаровска (член), с.р.

Проф. д-р Игор Стојковски (член), с.р.

Проф. д-р Синиша Стојаноски (член), с.р.

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „МОЗОЧНИ УДАРИ И НИВНА МАНИФЕСТАЦИЈА ВО ПОСТКОВИД-ПЕРИОД“, ОД МОНИКА ПЕТРОВСКИ, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на XXVIII редовна седница одржана на 12.2.2026 година, формираше Комисија за оцена на докторската дисертација со наслов:

Мозочни удари и нивна манифестација во постковид-период од кандидатката д-р спец. Моника Петровски, во состав: проф. д-р Анита Арсовска (претседател), проф. д-р Ники Матвеева (ментор), проф. д-р Емилија Цветковска (член), проф. д-р Гордана Китева Тренчевска (член) и проф. д-р Розалинда Исјановска (член).

Комисијата, во наведениот состав, со внимание го прегледа и го оцени докторскиот труд и на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје му го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

АНАЛИЗА НА ТРУДОТ

Докторскиот труд на кандидатката д-р спец. Моника Петровски, со наслов: „Мозочни удари и нивна манифестација во постковид-период“, содржи 172 страници компјутерски обработен текст и е поделена на следниве поглавја: вовед, мотив, цели на истражувањето, материјали и методи, резултати, дискусија, заклучоци и преглед на користена литература.

Деловите се систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето. Во трудот се наоѓаат вкупно: 39 табели и 44 графикони. Докторската дисертација содржи кратка содржина на македонски и англиски јазик.

Во **воведот** на трудот, изложени се предметот и целите на истражувањето, теоретската рамка и методите на истражувањето.

Кандидатката го обработува мозочниот удар како ентитет со сите свои особености, почнувајќи од патофизиолошките механизми, негова класификација и клиничките карактеристики. Посебно внимание е посветено на TOAST-класификацијата, патофизиолошките механизми, клиничката манифестација и епидемиологијата на мозочните удари. Даден е осврт на ризик-факторите за мозочен удар, кои детално се опишани во соодветните поделби. Во корелација со зафатениот крвен сад, дефинирани се нивните клинички манифестации.

Направен е и осврт на лабораториските иследувања на церебралните заболувања, анализирајќи ги поединечно општите и специфичните испитувања. Посебно внимание е посветено на вирусот COVID-19 и неговото влијание врз мозочните инсулти, како и патофизиолошките механизми, невролошките манифестации и инциденцата на мозочните удари поврзани со COVID 19. Инфекцијата со SARS-CoV-2 е значајно поврзана со појава на невролошки компликации, особено мозочен удар, при што пациентите со COVID-19 имаат повисок ризик од тромбоза и исхемичен мозочен удар во споредба со други сезонски вирусни инфекции, а инциденцата на цереброваскуларни болести се движи од 1 до 6 %. Патофизиолошката поврзаност е мултифакторна и вклучува хиперкоагулабилна состојба поради системска инфламација и „цитокинска бура“, венска стаза кај имобилизирани пациенти, хипервискозност на крвта, постинфективни автоимуни реакции, директно вирусно оштетување на ендотелот преку ACE-2 рецепторите и нарушување на крвно-мозочната бариера, што може да резултира со интрацеребрална хеморагија, хеморагична трансформација и PRES синдром, при што постарите лица се особено ранливи. Иако COVID-19 примарно го афектира респираторниот систем, кај тешките форми се манифестира како мултисистемска инфламаторна болест со чести невролошки манифестации како главоболка, аносмија, енцефалитис и цереброваскуларни настани. Кога мозочниот удар се јавува кај пациенти со COVID-19, тој често има тешка клиничка презентација и висок морталитет; најчесто станува збор за исхемични удари (околу 87,5 %), од кои најголем дел се оклузии на големи крвни садови, но се регистрирани и венски тромбози, интрапаренхимални и субарахноидални крварења, при што дел од засегнатите пациенти се помлади од 50 години, без класични ризик-фактори и со потешка клиничка слика, а чест поттип е криптогениот мозочен удар поврзан со хиперкоагулабилност.

Мотивот за истражувањето е јасно наведен. Мозочниот удар претставува значаен јавноздравствен и социјален проблем, чија релевантност дополнително се нагласи по пандемијата со COVID-19 и потенцијалното влијание на SARS-CoV-2 врз неговата инциденца, клиничка презентација и исход. Ова истражување има за цел да ги утврди преваленцата и карактеристиките на мозочниот удар во постковид-периодот во Охридскиот Регион, со посебен осврт на поврзаноста со претходна COVID-19 инфекција. Преку анализа на пациенти со првпат дијагностициран мозочен удар, со или без позитивна COVID-19 анамнеза во последните шест месеци, трудот има за цел да обезбеди релевантни податоци за унапредување на превенцијата, раната детекција, терапевтските протоколи и организацијата на здравствениот систем кај оваа ранлива популација.

Опис на целите на докторската студија

Наведени се целите на докторскиот труд: главната цел на истражувањето е сеопфатна анализа на ризик-факторите, претходните заболувања, коморбидитетите, почетните симптоми, клиничката презентација, типот на мозочниот удар и степенот на невролошки дефицит кај пациенти првпат хоспитализирани со дијагноза мозочен удар во Општата болница во Охрид. Дополнително, трудот ја испитува поврзаноста на овие параметри со краткорочните болнички исходи, со посебен осврт на влијанието на претходна или актуелна COVID-19 инфекција во период од шест месеци пред хоспитализацијата.

Од главната цел произлегуваат специфични задачи насочени кон идентификација и споредбена анализа на најчестите ризик-фактори, почетни симптоми, минати заболувања и

актуелни коморбидитети кај пациенти со мозочен удар, во зависност од нивниот COVID-19 статус во период од шест месеци пред хоспитализацијата. Дополнително, истражувањето ја проценува клиничката презентација, степенот на невролошки дефицит, лабораториските параметри и најчестиот тип на мозочен удар утврден со КТ-дијагностика, со цел да се испита нивната меѓусебна поврзаност и влијание врз краткорочните болнички исходи кај оваа популација пациенти.

Краток опис на применетите методи

Истражувањето е дизајнирано како проспективна кохортна студија спроведена во текот на 2023 година во ЈЗУ Општа болница – Охрид, во која се вклучени пациенти со првпат дијагностициран мозочен удар. Испитаниците се распределени во четири групи:

Група 1: Пациенти со првпат поставена дијагноза мозочен удар, со негативна анамнеза за COVID-19 инфекција при прием и во претходните шест месеци.

Група 2: Пациенти со првпат поставена дијагноза мозочен удар, со позитивна анамнеза за COVID-19 инфекција при прием, но негативна анамнеза за инфекција во претходните шест месеци.

Група 3: Пациенти со првпат поставена дијагноза мозочен удар, со негативна анамнеза за COVID-19 инфекција при прием, но позитивна анамнеза во претходните шест месеци.

Група 4: Пациенти со првпат поставена дијагноза мозочен удар, со позитивна анамнеза за COVID-19 инфекција и при прием и во претходните шест месеци.

Пациентите се споредуваат според должината на болничкиот третман (класифицирана во две категории: 1 – 7 дена, повеќе од 7 дена) и краткорочниот исход, проценет со модифицираната Rankin-ова скала, како валидиран инструмент за евалуација на степенот на инвалидитет и функционалната независност по мозочен удар (оздравен, без симптоми; нема значителна попреченост; и покрај симптомите, ги извршува сите вообичаени активности; лесна попреченост; не може да ги извршува сите претходни активности, но е самостоен во личната грижа; умерена попреченост; потребна е помош за дел од активностите, но пациентот може да оди без помош; тешка попреченост; не може да оди без помош и не може самостојно да се грижи за основните телесни потреби; починат.) Студиската популација опфаќа 142 пациенти првпат хоспитализирани со дијагноза на мозочен удар, класифицирана според ICD-10 (I68, I63.3, I69, I61 и G45.9), кои ги исполнуваат дијагностичките критериуми согласно со препораките на Советот за мозочни удари при Американската асоцијација за мозочен удар. Истражувањето е спроведено во Невропсихијатриското одделение при ЈЗУ Општа болница – Охрид, во периодот од јануари до декември 2023 година.

Пред вклучување во студијата, од сите свесни и комуникативни пациенти е побарана писмена информирана согласност по детално објаснување на целта и обемот на истражувањето, додека кај пациенти со нарушена свест, согласноста е одложена до воспоставување соодветно ниво на разбирање; оние со перзистентно нарушена свест не се вклучени во анализата. Истражувањето е спроведено согласно со етичките стандарди и со

одобрение од надлежните институционални тела, вклучително и Етичката комисија при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“, со што се обезбедува почитување на принципите на автономија и правичност.

Од истражувањето се исклучени пациенти кои одбиваат учество или имаат перзистентно нарушена свест, пациенти со претходен или повторен мозочен удар, мозочен удар настанат за време на тековна хоспитализација, одложено јавување по појава на симптомите, случаи без потврдена цереброваскуларна етиологија, како и пациенти кај кои не е можно прибирање на валидни анамнестички податоци.

Истражувањето е спроведено во постковид-периодот, во текот на 2023 година, по завршувањето на последниот бран на COVID-19 во Република Северна Македонија, регистриран според податоците на Светска здравствена организација. Студијата е реализирана на Одделот за невропсихијатрија при ЈЗУ Општа болница – Охрид, во услови на нормализирани организациски и кадровски капацитети по претходната реорганизација на здравствениот систем за време на пандемијата.

Истражувачката средина располага со целосно воспоставена инфраструктура за дијагностика и третман на акутен мозочен удар, вклучувајќи 24-часовна КТ-достапност, стандартизирани протоколи за итен третман, мултидисциплинарен тим, невросонолошка и кардиолошка дијагностика, комплетни лабораториски анализи и континуиран мониторинг на виталните параметри, што обезбедува методолошка валидност и клиничка релевантност на добиените резултати.

Истражувањето користи структурирана методологија со анкетен прашалник за собирање демографски и анамнестички податоци од пациенти кои ги исполнуваат критериумите за учество и дале писмена согласност. Прашалникот е дводелен: првиот дел опфаќа општи и социодемографски информации, здравствени состојби, животни навики и претходна SARS-CoV-2 инфекција, додека вториот дел се однесува на почетни симптоми, фармаколошка анамнеза и минати заболувања, со можност за пополнување преку придружник на пациентот за поточна анамнеза.

Дијагностичкиот процес е систематски структуриран, вклучувајќи анамнеза, комплетен невролошки преглед, процена на невролошки дефицит преку NIH Stroke Scale (NIHSS), лабораториски испитувања и невровизуализација (КТ и/или МР). КТ се користи за брза диференцијација на исхемичен од хеморагичен мозочен удар, селекција на кандидати за тромболиза и исклучување на други етиологии, додека МР овозможува детекција на рани исхемични промени, проценка на пенумбрата и идентификација на супклинички инфаркти.

Мозочниот удар се класифицира според типот (акутен исхемичен, акутен хеморагичен, интрацеребрална или субарахноидална хеморагија) и, во случај на исхемичен удар, според TOAST-критериумите (атеросклероза на големи крвни садови, болест на мали крвни садови, кардиоемболски, друга одредена или неодредена етиологија). Транзиторните исхемични атаки (ТИА) се евалуираат слично како акутен исхемичен мозочен удар, со хоспитализација индиректирана кај пациенти со високи ризици, прогресивен невролошки дефицит или чести епизоди.

Овој систематски пристап обезбедува точна дијагноза, безбедно идентификување на терапевтски опции и навремена интервенција, вклучувајќи тромболитичка и други реперфузиски терапии.

Статистичката обработка на податоците е извршена со користење на софтверските пакети STATISTICA 7.1 и SPSS 17.0, примарно со примена на дескриптивни, аналитички и инференцијални методи. Атрибутивни (категорички) серии: Обработката вклучува пресметка на фреквенции, пропорции и коефициенти, со тестирање на статистичката значајност на разликите помеѓу групите користејќи соодветни тестови за разлики. Нумерички (континуирани) серии: Се користат мерки на централна тенденција (просек, медијана, IQR) и варијабилност (стандардна девијација). Анализа на варијанса (ANOVA) е применета за споредба на три или повеќе групи, а Tukey HSD тест е користен како пост-хок анализа за идентификација на специфични парови на групи со значајни разлики. Student's t-тест е применет за споредба на две групи. За нумерички податоци кои следат нормална дистрибуција, се користат параметарски тестови. Корелативна и асоцијативна анализа: Асоцијативни односи меѓу категорички варијабли се испитувани со Pearson Chi-square тест, а ризикот е оценет преку Odds Ratio (OR). Тестирање на нормалноста: Shapiro-Wilk тест е применет за утврдување на распределбата на нумеричките варијабли и одредување дали податоците се параметарски или непараметарски. Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$, со пресметка на 95 % интервали на доверба (95% CI). Презентација на резултатите: Резултатите се прикажани табеларно и графички за прегледност и лесна споредливост.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Студијата опфаќа 142 пациенти со прв пат настанат мозочен удар (МУ), хоспитализирани во ЈЗУ Општа болница – Охрид, во периодот јануари – декември 2023 година. Пациентите се поделени во 4 групи:

- КГ – без COVID-19 (78; 54,9%)
- Група I – COVID-19 позитивни при прием (17; 12,0%)
- Група II – COVID-19 негативни при прием, позитивни претходни 6 месеци (33; 23,2%)
- Група III – COVID-19 позитивни при прием и претходни 6 месеци (14; 9,8%)

Група II (23,2 %) е значително повисока од I и III ($p=0,01$). Вкупно 64 пациенти (45,1 %) имаат позитивна анамнеза за COVID-19.

Демографски и социодемографски карактеристики:

- Пол: Доминира машкиот пол во сите групи; COVID-19 позитивни: 68,7% мажи. Машкиот пол го зголемува ризикот за МУ кај COVID-19 пациенти $\approx 2\times$ (OR=2,09; $p=0,035$).
- Возраст: Над 60 години е доминантна во сите групи; COVID-19 позитивни: 85,9%. Возраст >60 го зголемува ризикот за МУ $\approx 2,4\times$ (OR=2,40; $p=0,042$).
- Место на живеење, брачен статус, образование и професија: Без сигнификантна поврзаност со COVID-19 ($p>0,05$).
- Животни навики:

- Пушење: значајно поврзано со COVID-19 (OR \approx 2,4; p=0,032).
- Алкохол и физичка активност: без значајни разлики (p>0,05).
- БМИ: Повисок процент на обесност во COVID-19 групите, без статистичка поврзаност со инфекцијата (p=0,1474).

Коморбидитети и фамилијарна анамнеза:

- Најчеста коморбидитет: хипертензија – сигнификантно поврзана со COVID-19 (OR \approx 2,6; p=0,039).
- Други: срцеви заболувања, дијабетес, хиперлипидемија, БПХ – без значајни разлики.
- Фамилијарна анамнеза: Позитивна фамилијарна анамнеза го зголемува ризикот за МУ кај COVID-19 позитивни \approx 2 \times (OR=2,06; p=0,0345).

Почетни симптоми и терапија

- Најчести симптоми: слабост/парализа (72 – 86 %), тешкотии во говор (29 – 53 %), губиток на свест (повеќе кај II и III група).
- Хронична терапија: антихипертензивна доминира во КГ, II, III; антиагрегациона во I група. Антилипемична и антидијабетична терапија присутни особено кај COVID-19 групите.

Тежина на мозочен удар

- NIHSS: Тежок и многу тежок МУ доминира кај COVID-19 позитивни (OR \approx 2,7; p=0,014).
- Тип на МУ: Ишемичен МУ најчест во сите групи, без значајна поврзаност со COVID-19 (p=0,793).
- Локализација: Лев париетален, десен темпорален, окципитални региони и церебелум; без специфичен COVID-19 „патерн“.

Должина на хоспитализација и исход (mRS)

- COVID-19 позитивни: поголем дел престој >7 дена (OR \approx 2,08; p=0,033).
- Излезен исход (mRS): COVID-19 значајно ја зголемува смртноста \approx 2,65 \times (p=0,009).

Биохемиски параметри

COVID-19 позитивни пациенти покажуваат поголема честота на хипергликемија, лимфопенија, леукоцитоза, покачен CRP и D-димери (p<0,01). Холестерол, LDL, уреа, креатинин, Fe – без значајни разлики.

Од резултатите се доаѓа до заклучок дека COVID-19 инфекцијата кај пациенти со мозочен удар е поврзана со поголем ризик за тежок мозочен удар, подолг болнички престој (>7 дена), поголема смртност (mRS), повисоки инфламаторни и протромботски маркери (CRP, D-димери, леукоцити, лимфоцити, гликемија, Se). Машки пол, возраст >60 години, пушење, хипертензија и позитивна фамилијарна анамнеза го зголемуваат ризикот за мозочен удар кај COVID-19 позитивни пациенти.

COVID-19 не влијае на типот (исхемичен/хеморагичен) или локализацијата на мозочниот удар, ниту на останатите лабораториски параметри како холестерол, LDL, уреа, креатинин и Fe.

Споредбена анализа на докторскиот труд со резултатите од литературата

Резултатите од ова истражување јасно покажуваат дека COVID-19 има значајна, независна и мултифакторска улога во ризикот, тежината и исходот на мозочниот удар. Во оваа кохорта, 45,1 % од пациентите со мозочен удар имале позитивен COVID-19 статус при прием и/или во претходните шест месеци, што е значително повисоко од очекуваната базична популациска стапка на инфекција за истиот период. Ова укажува дека ефектите од SARS-CoV-2 можат да траат подолго од акутната фаза, создавајќи пост-COVID или long-COVID цереброваскуларен фенотип, што се потврдува и во студиите на Nannoni и соработници (2022), Katsanos et al. (2023) и Xiong et al. (2021).

COVID-19 ја засилува класичната ранливост на лицата над 60 години, при што ризикот за мозочен удар е дури 2,4 пати поголем кај постари пациенти со COVID-19 во споредба со помладите. Мажите, кои доминирале во COVID-позитивните групи, покажале потежок клинички тек и повисок морталитет, што е во согласност со Peckham et al. (2020), Jin et al. (2020) и Haitao et al. (2020), кои укажувале на поизразен имуновоспалителен и коагулопатиен одговор кај машкиот пол.

Интегрирањето на класичните ризик-фактори со COVID-19 дополнително ја потенцира комплексноста на механизмите. Хипертензијата, како најзначаен ризик-фактор за мозочен удар, во присуство на COVID-19 дополнително ја нарушувала цереброваскуларната хемодинамика, што се совпаѓа со наодите на Lackland (2013). Пушењето ја зголемувало веројатноста за COVID-поврзан удар речиси двојно, а позитивната фамилијарна анамнеза дополнително ја зголемувала ранливоста. Интересно, оваа студија покажува дека дијабетесот, дислипидемијата и ВМІ не се значајно поврзани со COVID-19 статусот, што укажува дека вирусот може да индуцира мозочен удар дури и кај пациенти без класични метаболни predispozicii.

Најсилниот ефект на COVID-19 се гледа врз тежината на ударот, измерена преку NIHSS, при што веројатноста за тежок мозочен удар е повеќе од два и пол пати поголема, што се објаснува со системска хиперкоагулабилност, цитокинска бура, оштетување на ендотелот, нарушена микроциркулација и хипоксија. Овој наод е во согласност со Merkle et al. (2020), Dogra et al. (2020) и Marcus et al. (2021), кои опишуваат дека COVID-19 создава услови за потежок невролошки исход.

Лабораториските параметри ја потврдуваат улогата на воспаление и тромботски ризик. CRP, леукоцитите и SE се значително повисоки кај COVID-позитивните пациенти, додека D-димерите, како најсилен биомаркер за тромбоза, се поврзани со тежината на МУ, должината на хоспитализацијата и морталитетот. Ова се совпаѓа со студиите на Xiong et al. (2021), Nannoni et al. (2022) и AHA/ASA Stroke Council Update (Qureshi et al., 2020). Лимфопенијата се јавува особено често кај пациентите со двојна COVID-изложеност и е индикатор за тежок COVID и послаб функционален исход.

Во студијата, исхемичниот мозочен удар доминира кај сите групи – и кај пациенти со COVID-19 и кај оние без инфекција ($\approx 75 - 88\%$). Иако процентот на исхемични удари е нешто повисок кај COVID-позитивните пациенти, не се утврди статистички значајна поврзаност помеѓу типот на мозочниот удар (исхемичен vs. хеморагичен) и COVID-19 ($p=0.79$). Ова укажува дека COVID-19 не го менува основниот тип на мозочниот удар, туку се вклопува во веќе познатиот епидемиолошки модел (80 – 90 % исхемични, 10 – 15 % хеморагични). Меѓународните студии потврдуваат дека и кај COVID-19 асоцираните удари доминира исхемичниот тип, додека инциденцата на хеморагични удари не е зголемена.

Во однос на анатомската локализација, и кај COVID и кај не-COVID пациентите најчесто се зафатени кортикалните региони во територијата на средната мозочна артерија (MCA) – париетален, темпорален и фронтален лобус – како и окципиталниот лобус и церебелумот.

Кај акутна COVID-19 инфекција почесто се регистрираат кортикални инфаркти (особено фронтални и окципитални), што се поврзува со хиперкоагулабилност и тромбоза на големи садови. Кај пост-COVID групата, почести се перивентрикуларни и лакунарни инфаркти, што укажува на микроваскуларно оштетување. Комбинираната група (акутна + претходна инфекција) покажува најширока територијална зафатеност, што се објаснува со перзистентно воспаление и ендотелна дисфункција.

Збирно, COVID-19 не создава нов анатомски модел на мозочен удар, но го потенцира тромбоемболискиот механизам, со почеста појава на кортикални, мултифокални и понекогаш задноциркулациски инфаркти. Овие наоди се усогласени со големите меѓународни регистри и мета-анализи.

Анализата на функционалниот исход според модифицираната Rankin-ова скала покажува дека COVID-19 инфекцијата е значајно поврзана со полош исход и повисока смртност кај пациентите со мозочен удар. Во контролната група (без COVID-19) најчести се лесна до умерена попреченост, со очекувана смртност од околу 15 – 20 %. Кај пациентите со акутна COVID-19 (група I) доминира тешка попреченост и повисока смртност. Во пост-COVID групата (група II) се регистрира уште повисока смртност (33,3 %) и значајна застапеност на тешка инвалидност, што укажува на продолжено негативно влијание на инфекцијата. Најлош исход има група III (акутна + претходна инфекција), со екстремно висока смртност од 71,4 %, што ја прави најтешка подгрупа во студијата.

Комбинираната анализа покажува дека COVID-19 е силен независен предиктор за смртен исход и тешка инвалидност, при што ја зголемува веројатноста за смрт 2,65 пати ($OR=2.65$; 95% CI: 1.26–5.57). Резултатите се во согласност со меѓународни студии кои потврдуваат дека COVID-поврзаните мозочни удари се асоцирани со повисок NIHSS, поголема смртност и полош функционален исход.

Анализата покажува дека пациентите со мозочен удар и COVID-19 имаат значително подолг болнички престој во споредба со пациентите без инфекција. Додека во контролната група престојот е речиси рамномерно распределен (53,8 %, 1 – 7 дена, 46,2 % >7 дена), кај COVID-позитивните пациенти доминира хоспитализација подолга од 7 дена: 70,6 % кај

акутна инфекција, 57,6 % кај неодамнешна инфекција и 71,4 % кај комбинирана акутна + пост-COVID состојба.

Статистичката анализа потврдува значајна разлика ($\chi^2=4.54$; $p=0.033$), при што COVID-19 ја зголемува веројатноста за престој подолг од 7 дена двојно (OR=2.08; 95% CI: 1.06–4.09).

Продолжениот престој се објаснува со потежок невролошки дефицит, воспалителни и респираторни компликации, кардиолошки нарушувања, пост-COVID слабост и потреба од изолација и дополнителен мониторинг. Резултатите се во согласност со повеќе меѓународни студии кои покажуваат дека COVID-19 е независен предиктор за подолга хоспитализација кај пациенти со мозочен удар.

Морталитетот е највисок кај пациентите со активна и неодамнешна COVID-инфекција – 71,4 %, а вирусот ја зголемува веројатноста за смртен исход 2,65 пати. Овие резултати се компатибилни со студиите на Marcus et al. (2021), Fridman et al. (2020), Reddy et al. (2022). Овие наоди ја потенцираат потребата за агресивна терапија, рана антикоагулантна интервенција и внимателно следење кај високоризичните пациенти.

Оваа докторска дисертација претставува сеопфатна анализа на пациентите со првпат настанат мозочен удар во пост-COVID периодот, со споредба помеѓу пациенти со и без SARS-CoV-2 инфекција. Резултатите јасно покажуваат дека COVID-19, без разлика дали е активна или мината, значајно влијае врз појавата, клиничката слика, тежината и исходот на мозочниот удар.

COVID-19 ја менува профилната структура на пациентите, при што возраста, полот и хипертензијата се важни модификатори на ризик. Пушењето, фамилијарната анамнеза и дебелината дополнително го засилуваат ризикот кога се комбинираат со инфекцијата. Кај COVID-позитивните пациенти се регистрира потежок клинички тек, повисок NIHSS, поизразени радиолошки промени, подолга хоспитализација, полош функционален исход и повисока смртност.

Лабораториските параметри (хипергликемија, лимфопенија, леукоцитоза, покачен CRP, седиментација и D-dimers) ја потврдуваат изразената воспалителна и хиперкоагулабилна состојба, особено кај пациенти со активна инфекција.

Заклучно, COVID-19 претставува независен и силен фактор на ризик за појава, тежина и морталитет кај мозочниот удар, со долготрајни васкуларни и инфламаторни последици. Истражувањето ја нагласува потребата од рана детекција, поинтензивен мониторинг и мултидисциплинарен пристап, со цел подобрување на превенцијата и третманот кај оваа популација пациенти.

Иако студијата има ограничувања – едноцентрална е, со релативно мал примерок за групата со двојна COVID-изложеност, без долгорочен исход по 90 дена и без анализа на различни соеви на SARS-CoV-2 или терапевтски протоколи – резултатите претставуваат значаен придонес во разбирањето на постковид-цереброваскуларната патологија, обезбедувајќи практични насоки за клиничка грижа и интервенција кај високоризични пациенти.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторскиот труд со наслов: „Застапеност на мозочните инсулти и нивна манифестација во постковид-период“ од кандидатката д-р Моника Петровски, претставува истражување во областа на неврологијата.

Трудот е изработен по сите принципи на едно научно истражување. Целите се прецизно дефинирани, научниот пристап е оригинален и внимателно избран, а методологијата е современа. Резултатите се прегледни и систематично прикажани и дискутирани, а од нив се изведени соодветни заклучоци.

Докторскиот труд со наслов: „Застапеност на мозочните инсулти и нивна манифестација во постковид-период“ од кандидатката д-р Моника Петровски, 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 (како прв автор, во меѓународни научни списанија или еден труд во списание со импакт-фактор) следниве рецензирани истражувачки трудови:

- Monika P., Matveeva N., Miloshevski .P, RISK FACTORS IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH STROKE POSITIVE ON SARS-COV-2-INFECTION, JMS 2023;Vol6 (2):189-197.
- Monika P., Matveeva N. NEUROLOGICAL PROFILE IN PATIENTS WITH STROKE: POSITIVE AND NEGATIVE FOR SARS-COV-2 INFECTION - A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY, JMS 2025; Vol 8(2):18-29.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Изработката на темата на овој докторски труд претставува оригинален научен придонес и, воедно, ова е прва студија која на наша популација ги испитувала ефектите на COVID-19 врз мозочните инсулти. Оваа докторска дисертација претставува сеопфатна, аналитичка и мултидимензионална обработка на карактеристиките на пациентите со првпат настанат мозочен удар во постковид-периодот, со фокус на споредбата помеѓу пациентите со и без анамнеза за SARS-CoV-2 инфекција при прием и/или во претходните шест месеци. Анализата на демографските, клиничките, радиолошките, лабораториските и исходните параметри недвосмислено покажа дека COVID-19, без разлика дали е активен или минат, значајно ги менува ризикот, текот и прогнозата на мозочниот удар. Со оваа студија се добиени информации кои ќе помогнат во клиничката работа и отвора простор за понатамошни истражувања, подобри клинички протоколи и поефикасни стратегии за превенција и третман.

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: „Застапеност на мозочните инсулти и нивна манифестација во постковид-период“ од кандидатката д-р Моника Петровски.

КОМИСИЈА

1. Проф. д-р Анита Арсовска, претседател, _____
с.р.
2. Проф. д-р Ники Матвеева, ментор, с.р. _____
3. Проф. д-р Емилија Цветковска, член, с.р. _____
4. Проф. д-р Гордана Китева Тренчевска, _____
член, с.р.
5. Проф. д-р Розалинда Исјановска, член, с.р. _____

РЕЦЕНЗИЈА
ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „ЕВАЛУАЦИЈА НА
ДЕСНОКОМОРНАТА СРЦЕВА ФУНКЦИЈА КАЈ ПОЛИТРАУМАТИЗИРАНИ
ПАЦИЕНТИ СО БЕЛОДРОБНИ КОНТУЗИИ, СО И БЕЗ ПОТРЕБА ОД
МЕХАНИЧКА ВЕНТИЛАЦИЈА“ ОД Д-Р ФИЛИП НАУМОВСКИ, ПРИЈАВЕНА
НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата XXVIII редовна седница одржана на 12.2.2026 година, а по предлог на Советот на студиската програма на трет циклус студии – докторски студии по медицина, врз основа на член 73 од Статутот на Медицинскиот факултет во Скопје, во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник бр. 458/2019 и бр. 458/2021 – анекс), член 275 од Статутот на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (бр. 425 од 28.6.2019) 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), формираше Комисија за одбрана на докторскиот труд на кандидатот д-р Филип Наумовски, со наслов: „Евалуација на деснокоморната срцева функција кај политрауматизирани пациенти со белодробни контузии, со и без потреба од механичка вентилација“, во состав: проф. д-р Андријан карталов (претседател), проф. д-р Мирјана Шошолчева (ментор), проф. д-р Билјана Кузмановска (член), проф. д-р Атанас Сивевски (член) и проф. д-р Ристо Чоланчески (член).

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

ИЗВЕШТАЈ

АНАЛИЗА НА ТРУДОТ

Докторскиот труд на кандидатот д-р Филип Наумовски, со наслов: „Евалуација на деснокоморната срцева функција кај политрауматизирани пациенти со белодробни контузии, со и без потреба од механичка вентилација“, содржи 186 страници компјутерски обработен текст во фронт Times New Roman, со 1,0 проред и големина на букви 12 и со 239 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии, книги, национални прописи, меѓународни акти и интернет-ресурси.

Трудот е структуриран во 11 глави, и тоа: вовед, истражувачка хипотеза, мотив, цели на студијата, материјал и методи на истражувањето, статистичка обработка на резултатите, резултати, дискусија, ограничувања и предности, заклучни согледувања и клинички импликации. Трудот завршува со користена литература која е од понов датум, актуелна и релевантна за темата на докторскиот труд. Текстот е збогатен со 70 табели, 48 графикони и 4 слики. На почетокот е приложена листа на кратенки и апстракт на македонски и англиски јазик.

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 докторскиот труд претставува **Вовед**, кој е правилно структуриран и започнува со епидемиологија и морталитет на траумата која е трета водечка причина за смрт во светот со висока стапка на морталитет. Посебно внимание е посветено на патофизиолошките механизми кои настануваат по тапата торакална траума, при што јасно се разграничуваат примарната механичка повреда и секундарната, имунолошки посредувана белодробна повреда. Докторандот детално се осврнува на системскиот инфламаторен одговор и улогата на

проинфламаторните медијатори во прогресијата на оштетувањето на белодробниот паренхим. Јасно се потенцира поврзаноста помеѓу белодробната контузија и развојот на акутна белодробна повреда и акутниот респираторен дистрес синдром, со што се поставува клиничката тежина на проблемот во соодветен контекст. Од особено значење е делот во кој докторандот ги разработува базичните патофизиолошки механизми на белодробната повреда и еволутивниот развој на белодробните контузии, со детално познавање на нејзините молекуларни и клеточни механизми. Сеопфатно е разработено и влијанието на хипоксичната пулмонална вазоконстрикција и механичката вентилација врз хемодинамиката на малата циркулација, при што дополнително прецизно се објаснува интеракцијата помеѓу белодробната повреда, порастот на пулмоналниот васкуларен отпор и зголеменото постоптоварување на десната комора. Со тоа логично се воведува концептот на деснокоморна дисфункција како важна компликација кај овие пациенти.

Во делот за дефиниција на деснокоморната дисфункција и нејзино значење во секојдневната клиничка пракса кај критично болни пациенти, детално е обработено влијанието на механичката вентилација и патофизиолошките механизми при акутна белодробна повреда во развојот на деснокоморна дисфункција. Особено значење се посветува на потребата од навремено дијагностицирање според препораките на Европското и Американското здружение на кардиолози, при што се препорачува ехокардиографската проценка на деснокоморната функција преку мерење и следење на барем два маркера за десно коморна систолна функција и тоа: анализа на фракционата промена на површината на десната комора (RV FAC) и анализа на трансануларната систоличка екскурзија (TAPSE) заедно со маркерот за десно коморна дилатација претставен како десно коморен/левокоморен (ДК/ЛК) сооднос. Притоа, вредностите за RV FAC < 35%, за TAPSE < 17 mm и за ДК/ЛК соодносот поголеми од 1 се сметаат за патолошки.

Во сегментот за оправданоста на употребата на ултразвукот во дијагнозата и следењето на еволуцијата на белодробните контузии, докторандот аналитички ги објаснува предностите на ултрасонографијата во однос на рендгенграфијата со повисока дијагностичка точност, сензитивност и специфичност. Дополнително се објаснети предностите на ултрасонографијата како супериорна безбедна и повторлива bedside-метода која овозможува динамично следење на белодробните контузии. Посебна вредност на текстот претставува анализата на корелацијата помеѓу ултрасонографијата и компјутеризираната томографија, со што се потврдува валидноста на ултрасонографијата на белите дробови (LUS) како дијагностичка и семиквантитативна алатка. Докторандот аргументирано го нагласува значењето на LUS скорирањето како метод за проценка на екстензивноста на контузионите промени, но и како потенцијален прогностички индикатор кај пациентите со акутна белодробна повреда. Дополнително, оправданоста за изборот за ултрасонографијата докторандот ја поткрепува со повикување на современите препораки од релевантни европски здруженија, а со тоа дава дополнителна научна тежина на предложената методологија.

Во последниот дел од воведот, докторандот ја елаборира оправданоста на ехокардиографијата во евалуација на деснокоморната дисфункција кај критично болните пациенти со белодробна повреда и значењето на нејзината комбинација со ултразвучниот преглед на белодробниот паренхим. Тој аргументирано ја образложува оправданоста на употребата на ехокардиографијата како клучна bedside метода за проценка на деснокоморната функција кај критично болни пациенти со белодробна повреда. Со повикување на релевантни меѓународни препораки, јасно се нагласува дека евалуацијата на десната комора е неопходен дел од современиот хемодинамски мониторинг. Докторандот систематски ги презентира најзначајните ехокардиографски параметри за проценка на деснокоморното попуштање, при што ги потенцира препораките на Европското и Американското здружение на кардиолози за мерење на барем еден од параметрите за следење на радијалната систолна функција и најмалку еден параметар за следење на

лонгитудиналната систолна функција на десната комора во евалуацијата на деснокоморната функција.

Особено внимание се посветува на концептот на комбиниран ултразвучен пристап на срце и бели дробови, преку кој се овозможува интегрирана проценка на интеракцијата срце – бел дроб во услови на акутна белодробна повреда и механичка вентилација. Докторандот јасно ја потенцира поврзаноста помеѓу белодробната деаерација, зголемениот пулмонален васкуларен отпор и порастот на деснокоморното постоптоварување, што претставува патофизиолошка основа за развој на акутно десносрцево страдание. Дополнително, се нагласува значењето на раната и повторлива ехокардиографска проценка, особено во првите денови од механичката вентилација, кога ризикот за деснокоморна дисфункција е најизразен.

Со потврда од релевантни студии, докторандот убедливо ја оправдува вклученоста на ехокардиографијата во методологијата на докторската теза како неопходна алатка за прецизна хемодинамска проценка и навремено терапевтско насочување кај пациенти кои немаат знаци за десносрцево страдание и се хемодинамски стабилни, но и кај хемодинамски нестабилни пациенти кои може, но и не мора да имаат ехокардиографски знаци за десно срцево страдание.

Втората глава ја содржи **истражувачката хипотеза**, во која се наведува дека употребата на механичката вентилација кај политрауматизирани пациенти со белодробни контузии е асоцирана со развој на деснокоморна дисфункција.

Третата глава го анализира **мотивот** за изработка на докторскиот труд, каде што кандидатот образложува дека досегашните истражувања потврдуваат за јасна врска помеѓу акутната белодробна повреда, односно и развојот на деснокоморната дисфункција, но евалуацијата на деснокоморната функција е испитувана кај хетерогена група на пациенти со акутна белодробна повреда со различна етиологија без притоа тапата торакална траума и контузионата повреда на белите дробови да биде разгледана како посебен ентитет. Тргувајќи од фактот дека политрауматизираниите пациенти со белодробни контузии и тапа торакална траума како модел на акутна белодробна повреда се со висок морталитет, се наложува неопходноста за евалуација на деснокоморната функција кај овие пациенти.

Фактот дека белодробната повреда и хипоксемијата водат до пулмонална хипоксична вазоконстрикција, која заедно со употребата на механичката вентилација со позитивен притисок може да има делетериозни ефекти врз деснокоморниот миокард, високата преваленца на деснокоморна дисфункција кај критично болните пациенти воопшто, како и репортираната висока стапка на смртност поврзана со деснокоморна дисфункција, претставува мотив за докажување на хипотезата на овој докторски труд. Имено, ова истражување ќе биде прво од ваков карактер каде што ќе се врши евалуација на деснокоморната функција кај хомогена група на пациенти кај кои моделот на белодробната повреда е од трауматски карактер и кај кои деснокоморната функција досега не е иследувана. Навремената детекција на деснокоморната дисфункција би можела да помогне во рано преземање на терапевтски мерки и стратегии во спречување на нејзината транзиција во деснокоморна слабост, а со тоа и како и намалување на стапката на смртност во единиците за интензивна нега. Дополнителен мотив на оваа теза е и воспоставување на протокол за рано препознавање на деснокоморна дисфункција кај критично болните пациенти со можност за преземање на терапевтски стратегии во насока на оптимизација на пациентот. Утврдувањето на постоење на асоцираност помеѓу јавувањето на десно коморната дисфункција кај политрауматизирани пациенти со белодробни контузии и потребата од механичка вентилација би можело да влијае врз терапевтскиот пристап и текот на лекувањето поради навремено дијагностицирање и третирање на десно срцевото страдание со примена на протективни режими на вентилација од страна на интензивистот.

Во **четвртата глава** се дефинирани **целите на истражувањето**. Примарна цел на овој докторски труд е да се утврди дали постои поврзаност помеѓу потребата од механичката вентилација и развојот на десно коморна дисфункција кај политрауматизирани пациенти со белодробни контузии. Следат дополнителните цели: да се утврди вкупната преваленција на деснокоморната дисфункција кај политрауматизирани пациенти со белодробни контузии, како и преваленцијата на истата кај пациентите кои ќе бидат третирани со механичка вентилација наспроти оние кои ќе бидат третирани без механичка вентилација, да се утврди влијанието на иницијалната тежина на белодробната повреда врз развојот на деснокоморната дисфункција кај пациентите третирани со и без механичка вентилација, да се евалуира еволутивниот развој на белодробните контузии во функција на време кај пациенти третирани со и без механичка вентилација, да се евалуира влијанието на еволутивниот развој на белодробните контузии врз појавата на деснокоморната дисфункција, да се утврди влијанието на механичката вентилација врз пулмоналната хемодинамика, да се утврди временската рамка на миокардна вулнерабилност кога ризикот за развој на деснокоморната дисфункција е најголем во обете испитувани групи, да се евалуира гасната размена кај политрауматизирани пациенти со белодробни контузии третирани со и без механичка вентилација, да се утврди дали постои корелација помеѓу параметрите од ацидо-базниот статус и ехокардиографски мерените вредности за пулмоналните притисоци, да се утврди дали потребата од механичка вентилација е асоцирана со употреба на вазопресори и инотропи кај политрауматизирани пациенти со белодробни контузии, да се утврди дали постои асоцијација на појавата на деснокоморната дисфункција со потребата од примена на вазопресори и инотропи, да се утврди влијанието на 24-часовниот биланс на течности врз појавата на деснокоморната дисфункција, да се утврди морталитетот во обете испитувани групи и да се евалуира неговата асоцијација со потребата од механичка вентилација, да се анализира морталитетот кај пациентите кои ќе развијат наспроти оние кои нема да развијат деснокоморната дисфункција и да се анализираат параметрите од механичката вентилација кај пациентите кои ќе развијат деснокоморната дисфункција наспроти оние кои нема да ја развијат и со тоа да се открие постоење на евентуална поврзаност помеѓу некои од анализираниите параметри на механичката вентилација со развојот на деснокоморната дисфункција. Конечни цели се да се одредат должината на болничкиот престој, должината на престој во оддел за интензивна нега кај обете испитувани групи, да се утврди бројот на денови минати без потреба од механичка вентилација во групата на пациенти третирани со механичка вентилација кои ќе развијат деснокоморната дисфункција, наспроти оние кои нема да ја развијат, со мултиваријантна логистичка регресиона анализа да се утврдат параметрите кои претставуваат независни предиктори за развој на деснокоморната дисфункција и да се утврди корисноста на комбинираниот ултразвучен преглед на бели дробови и срце покрај креветот на пациентот и истиот да се имплементира во секојдневната пракса на интензивистот.

Во **петтата глава** се презентирани **материјалот и методите** кои се примениле во истражувањето. Истражувањето е спроведено на УК за ТОАРИЛУЦ во ОЕ Клиника за анестезија, реанимација и интензивно лекување во проспективна, кохортна и обсервациска студија во која се вклучени 80 пациенти со белодробни контузии за кои е обезбедена потпишана информирана согласност и кои ги исполнуваат инклузионите критериуми. Студијата е одобрена од Етичкиот комитет на Медицинскиот факултет во Скопје и Етичката комисија при Катедрата за анестезиологија, реанимација и интензивно лекување при УКИМ. Сите пациенти се прегледани во четири унифицирани временски точки и тоа првиот преглед е обавен 24 часа по приемот на пациентот (T1), вториот преглед на 4-тиот ден од хоспитализацијата (T2), третиот преглед на 7-миот ден од хоспитализацијата (T3), а четвртиот преглед на 14-тиот ден од приемот на пациентот (T4). Следени се времињата на болнички престој, престојот во Единицата за интензивно лекување (ЕИЛ), а за цело време на хоспитализацијата и една година по исписот на пациентот следен е морталитетот.

Кај сите пациенти се направени ултрасонографски преглед на белите дробови, ехокардиографија, стандардни лабораториски анализи, ацидобазен статус, а се нотирани и виталните параметри и параметрите од механичката вентилација.

Пациентите се поделени во две групи и тоа: група на пациенти кои се третирани со механичка вентилација (МВ) и група на пациенти кои се третирани без механичка вентилација (Нон-МВ). Поставувањето на пациентите на механичка вентилација е извршено според општо прифатените критериуми за интубација и механичка вентилација при што истражувачот не учествувал во поставувањето на индикацијата за отпочнување на механичка вентилација ниту пак учествувал во ординирањето на параметрите на механичката вентилација.

Ултрасонографскиот преглед е реализиран според BLUE Protocol-от, додека белодробната повреда е стратифицирана според Lung Ultrasound Severity Score-от (LUSS). Кај пациентите се евалуирани обете белодробни крила, топографски поделени на 12 сегменти, при што се разликувани нормални од патолошки наоди. За нормален наод е земена појавата на А-линии и плеврално лизгање, додека сите останати се сметале за патолошки наоди. Се детектирала појавата на консолидација на белодробниот паренхим и таа се следела.

Ултразвучниот наод на белодробниот паренхим е интерпретиран и класифициран на следниов начин: постоењето на А-линии што упатува на нормално аерирано белодробие е бодувано со 0 поени, постоењето на 3-5 Б-линии (кои се јавуваат како артефакт) се бодувани со 1 поен, а мултипли Б-линии или нивно конфлуирање е бодувано со 2 поена, и конечно, постоењето на јасно ограничени белодробни консолидации е бодувано со 3 поени. Минималниот број за вкупниот LUS Score изнесува 0 поени и означува комплетно очувана белодробна аерација и структура додека максималниот број на поени за LUS Score може да изнесува 36 поени што упатува на сериозна белодробна повреда и засегање на паренхимот кое води до негова комплетна деаерација. Според максимално измерениот LUS белодробната повреда се стратифицирала како лесна (LUS 1-5), умерена (LUS >5-15) и тешка (LUS >15-36). Белодробниот паренхим е евалуиран со ултразвучен апарат Canon Xario100G ултрасонограф.

Ехокардиографскиот преглед е прецизно опишан, при што кај сите пациенти е спроведен сериски ехокардиографски преглед со фокус на десносрцевата морфологија и функција во четирите временски точки: по првите 24 часа од приемот (Т1), на 4-тиот (Т2), 7-миот (Т3) и 14-тиот ден (Т4). Користени се стандардни ехокардиографски прозорци (апикален четириккоморен, парастернална долга и кратка оска и субкостален пристап). Евалуацијата е спроведена согласно со актуелните меѓународни препораки и консензусни водичи за проценка на срцевите кавитети и деснокоморната функција. За да се исклучи претходно левокоморно страдание, пред вклучување во студијата е пресметана левокоморната фракциона промена на површина (LV FAC), при што пациентите со вредности < 35% се исклучени. Понатамошната анализа е насочена кон детална морфолошка и функционална проценка на десната комора, вклучувајќи мерење на нејзините димензии, дебелина на слободниот ѕид, како и деснокоморно истечен тракт (RVOT). Радијалната систолна функција е проценета преку фракционата промена на површината на десната комора (RV FA), а лонгитудиналната преку TAPSE, додека RV/LV соодносот е користен како дополнителен индикатор за дилатација и дисфункција.

Дополнително, евалуирани се присуството и степенот на трикуспидната и пулмоналната регургитација, а пресметани се и систоличниот пулмонален артериски притисок (sPAP), дијастолниот притисок во пулмоналната циркулација (dPAP) и средниот пулмонален артериски притисок (mPAP). Анализирани се и дијастолната функција како и ткивниот доплер (резултатот е евидентиран како E/A и E/E' сооднос), со индиректна проценка на притисоците во преткоморите.

Покрај ултрасонографските параметри, во студијата се следени и клучни клинички исходи, вклучувајќи морталитет, должина на болничко лекување (LOS), должина на престој во единица за интензивна нега (ICU LOS) и број на денови без механичка вентилација. Кај сите пациенти

континуирано се евидентирани основните витални параметри – артериски притисок, среден артериски притисок (MAP), срцева фреквенција и кислородна сатурација (SpO₂), како и централниот венски притисок, директно или индиректно преку проценка на вена кава инфериор.

Во претходно дефинираните временски точки пресметувани се APACHE II и SOFA скорот, како и PaO₂/FiO₂ соодносот како показател за тежината на респираторната инсуфициенција. Земени се стандардни лабораториските анализи, додека нивото на тропонин I/T е одредуван еднократно во првите 24 часа со цел исклучување или потврдување на кардијална контузија. При секоја евалуација е анализиран и ацидобазниот статус.

Кај пациентите на механичка вентилација се бележени сите релевантни респираторни параметри, вклучувајќи PEEP, tidal volume, Ppeak, Pplat, FiO₂, динамичка комплијанса и отпор во дишните патишта. Дополнително се пресметани driving pressure (ΔP) и статичката комплијанса (Cstat), со цел интегрирана проценка на респираторната механика и нејзината поврзаност со деснокоморната функција.

Во **шестата глава**, докторандот ги прикажува **статистичките методи** применети во истражувањето. Статистичката анализа на податоците е направена во статистичкиот програм IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM, Somers, NY). За обработка на податоците се користени стандардни дескриптивни и аналитички методи, а добиените резултати се претставени табеларно и графички. Статистичката сигнификантност е дефинирана на ниво на $p < 0.05$, $p < 0.01$ и $p < 0.001$.

Во **седмата глава** се прикажани резултатите од истражувањето, при што заради систематичност и јасност, резултатите се организирани во тематски потпоглавја кои ја следат логиката на поставените цели: дескриптивна анализа на кохортата, влијанието на механичката вентилација врз деснокоморната функција, улогата на тежината на белодробната повреда, анализата на респираторната механика и пулмоналната циркулација, како и асоцијацијата со клиничките исходи. Во дескриптивна статистичка обработка на испитаната кохорта е прикажано дека од иницијално скринирани 97 пациенти, 16 биле исклучени согласно со ексклузионите критериуми, а во финалната анализа биле вклучени 81 пациент. Машкиот пол бил доминантен (80,2 %), а просечната возраст изнесувала 41,7 години (18 – 77 години). Механичка вентилација била применета кај 37 пациенти (45,6 %), додека 44 пациенти биле третирани без механичка вентилација. Не е утврдена статистички сигнификантна разлика во возраста ($p=0,38$) ниту во половата дистрибуција ($p=0,86$) помеѓу групите, што укажува на нивна базична компарабилност. Во делот на влијанието на механичката вентилација врз деснокоморната функција, прикажано е дека деснокоморна дисфункција (ДКД) е детектирана кај 49,4 % од вкупната кохорта. Кај пациентите изложени на механичка вентилација ДКД е регистрирана значајно почесто (70,3%) во споредба со пациентите без механичка вентилација (31,8 %) (RR 2,21; $p=0,001$). Радијалната систолна функција (RV FAC) била засегната двапати почесто од лонгитудиналната (TAPSE), со статистички висока сигнификантност ($p < 0,001$). Кај пациентите на механичка вентилација бил утврден зголемен ризик и за радијална (RR 2,11; $p=0,002$) и за лонгитудинална дисфункција (RR 5,95; $p=0,00016$). Временската динамика покажува дека најголем број случаи на ДКД се регистрираа на 4-тиот ден по приемот, особено кај пациентите изложени на механичка вентилација. RV FAC не покажала разлика во првите 4 дена, но на 7-миот и 14-тиот ден вредностите биле сигнификантно пониски кај пациентите на механичка вентилација ($p=0,0005$ и $p=0,004$). Сличен тренд бил утврден и за RV/LV соодносот, кој станал сигнификантно повисок кај вентилираните пациенти на 7-миот и 14-тиот ден. TAPSE бил сигнификантно понизок кај пациентите на механичка вентилација уште во првите 24 часа ($p=0,001$), а разликата се одржувала и на 4-тиот и 7-миот ден. Во однос на параметрите на механичката вентилација е најдено дека пациентите со деснокоморна дисфункција биле вентилирани со сигнификантно повисоки Ppeak и Pplat во сите временски точки ($p < 0,05$). Логистичката регресија го идентификувала Ppeak како независен предиктор за деснокоморна

дисфункција на 14-тиот ден (OR 1,33; $p=0,039$), додека Pplat не бил независен предиктор. Повисоки дишни волумени биле силно асоцирани со развој на деснокоморна дисфункција. Во мултиваријантен модел, волуменот останал како независен предиктор (OR 4,36; $p=0,017$), што укажува на четирикратно зголемен ризик при повисока волумска експозиција. PEEP и driving pressure (ΔP) биле повисоки кај пациентите со деснокоморна дисфункција, но не се идентификувани како независни предиктори. Повисоки вредности на FiO₂ се независен предиктор за деснокоморна дисфункција од 4-тиот ден натаму, при што секое зголемување од 1% ја зголемува веројатноста за деснокоморна дисфункција за 3–6%, особено при продолжена експозиција.

Во делот каде што се резултатите од влијанието на тежината на белодробната повреда врз деснокоморната функција е покажано дека иницијалниот LUSS не се разликува помеѓу групите 24 часа по приемот ($p=0,23$), што укажува дека почетната тежина на белодробната повреда не била различна. Сепак, на 7-миот и 14-тиот ден LUSS се презентира како сигнификантно повисок кај пациентите изложени на механичка вентилација ($p=0,0056$ и $p=0,00001$), што укажува на различна еволуција на белодробната повреда. Кај пациентите со деснокоморна дисфункција, LUSS е сигнификантно повисок во сите подоцнежни временски точки ($p<0,05$), што укажува дека прогресијата на белодробната повреда е асоцирана со развој на деснокоморна дисфункција. Корелационата анализа покажува дека иницијалниот LUSS не корелира со пулмоналните притисоци, но на 7-миот и 14-тиот ден е утврдена умерена до силна позитивна корелација помеѓу LUSS и sPAP, dPAP и mPAP ($\rho=0,34-0,62$; $p<0,01$), што упатува на поврзаност помеѓу еволуцијата на белодробната повреда и развојот на пулмонална хипертензија.

Следат резултатите од анализата на деснокоморната геометрија и пулмоналната хемодинамика при што анализата на деснокоморната геометрија покажува дека пациентите третирани со механичка вентилација имаат статистички сигнификантно повисоки вредности за базалниот и средниот дијаметар на десната комора, дијаметарот на деснокоморниот истечен тракт, како и дијаметрите на десната преткомора и дебелината на слободниот сид на десната комора, особено на 7-миот и 14-тиот ден од лекувањето ($p < 0.05$). Лонгитудиналниот дијаметар на десната комора не покажал сигнификантна разлика помеѓу групите во ниту една временска точка. Кај пациентите кои развиле деснокоморна дисфункција се измерени повисоки вредности за повеќето геометриски параметри, при што базалниот и средниот дијаметар на десната комора, како и дебелината на слободниот сид, покажале статистички значајно зголемување во текот на следењето. Овие наоди укажуваат на прогресивна ремоделација и волуменско/притисочно преоптоварување на десната комора кај пациентите со деснокоморна дисфункција. Од друга страна, пак, пациентите изложени на механичка вентилација имаа сигнификантно поголеми вредности на максималниот и минималниот дијаметар на долната шуплива вена, особено на 7-миот и 14-тиот ден ($p < 0.001$), што дополнително говори за покачен деснокоморен притисок и нарушена венска дренажа. Сличен тренд бил регистриран и кај пациентите со деснокоморна дисфункција, при што минималниот дијаметар на долната шуплива вена се покажал како поосетлив показател. Дијаметарот на пулмоналната артерија бил статистички сигнификантно поголем кај пациентите на механичка вентилација и кај пациентите со деснокоморна дисфункција во повеќе временски точки, што укажува на поврзаност помеѓу механичката вентилација, покачениот пулмонален васкуларен отпор и развојот на деснокоморна дисфункција.

Анализата на пулмоналната циркулација покажала дека систолниот, дијастолниот и средниот пулмонален артериски притисок (sPAP, dPAP, mPAP) биле значајно повисоки кај пациентите третирани со механичка вентилација, особено на 4-тиот, 7-миот и 14-тиот ден ($p < 0.01$). Највисоки вредности биле регистрирани на 7-миот ден. Пулмонална артериска хипертензија била значајно почеста кај пациентите на механичка вентилација (62,1 % наспроти 27,2 %; $p = 0.0015$), со пик инциденца на 7-миот ден. Кај пациентите со деснокоморна дисфункција биле измерени статистички сигнификантно повисоки вредности за sPAP, dPAP и mPAP во повеќе временски точки,

додека пулмоналниот капиларен wedge притисок (PCWP) покажал ограничена статистичка значајност. Ова укажува дека развојот на деснокоморна дисфункција е доминантно поврзан со пулмонално васкуларно, а не со левосрдечно преоптоварување. Следат резултатите од анализата на гасната размена, при што е најдено дека пациентите на механичка вентилација имаа пониски вредности на рН во раните фази, а прогресивната ацидоза од 4-тиот ден па натаму се покажала како силен независен предиктор за развој на деснокоморна дисфункција. Зголемувањето на PaCO₂ било независен и прогресивно засилувачки ризик-фактор за деснокоморна дисфункција од 4-тиот ден натаму, со значајно зголемување на odds ratio-то во текот на следењето. Конечно, PaO₂ не бил конзистентен предиктор, иако на 7-миот ден повисоките вредности биле асоцирани со намален ризик за деснокоморна дисфункција. И покрај тоа што лактатите биле повисоки кај пациентите на механичка вентилација, тие не се покажале како независен предиктор за деснокоморна дисфункција.

Со анализа на системската хемодинамика, потврдено е дека пациентите третирани со механичка вентилација имале статистички значајно повисоки вредности за централниот венски притисок (CVP) од 4-тиот ден по приемот, со прогресивно изразена разлика на 7-миот и 14-тиот ден ($p < 0.00001$). Највисоки вредности за CVP биле регистрирани на 4-тиот и 7-миот ден кај пациентите на механичка вентилација, што укажува на зголемено деснокоморно притисочно оптоварување. Иако CVP не покажал конзистентна корелација со RV FAC, на 14-тиот ден кај пациентите на механичка вентилација е утврдена умерена позитивна корелација со RV/LV соодносот ($p = 0.56$; $p = 0.005$), како и умерена негативна корелација со TAPSE на 7-миот и 14-тиот ден ($p \approx -0.45$; $p < 0.05$). Овие наоди укажуваат дека покачениот CVP е поврзан со структурна дилатација и намалена лонгитудинална контрактилност на десната комора. Средниот артериски притисок (MAP) бил сигнификантно понизок 24 часа по приемот кај пациентите на механичка вентилација ($p < 0.001$), но во понатамошните временски точки не се утврдени разлики ниту корелација со маркерите за деснокоморна дисфункција. Во однос на вазоактивна поддршка, потребата од вазопресорна и/или инотропна поддршка била екстремно сигнификантно поврзана со употребата на механичка вентилација (70,2 % vs 4,5 %; $p < 0.00001$). Иако вазоактивно-инотропниот скор (VIS) е најдено дека е повисок кај пациентите на механичка вентилација, разликата не достигнала статистичка значајност. Кај пациентите со деснокоморна дисфункција е регистрирана повисока фреквенција на употреба на вазоактивни лекови (45 % vs 24,3 %), со гранична статистичка значајност ($p = 0.051$; OR 1.84), што укажува на тенденција кон поголема хемодинамска нестабилност кај оваа група. 24-часовниот позитивен воден биланс бил екстремно сигнификантно повисок во сите временски точки кај пациентите на механичка вентилација ($p < 0.0001$), но не се покажал како независен предиктор за развој на деснокоморна дисфункција ($p > 0.05$), што сугерира дека акумулацијата на течности е повеќе рефлексивна на тежината на клиничката состојба отколку директен механизам за деснокоморната дисфункција. Анализата на деснокоморна дијастолна функција покажува дека дијастолна деснокоморна дисфункција била детектирана кај 49,3% од вкупната кохорта, без значајна разлика помеѓу пациентите со и без механичка вентилација ($p = 0.57$). Пациентите на механичка вентилација имале повисоки вредности за E/A соодносот, со статистичка значајност на 7-миот ден ($p < 0.001$), како и повисоки вредности за времето на децелерација (DT) во повеќе временски точки. Овие наоди укажуваат на присуство на релаксациско нарушување и изменета деснокоморна дијастолна динамика кај пациентите изложени на МВ.

Следат резултатите од истражувањето на морталитетот и асоцијацијата со деснокоморната дисфункција. Вкупната стапка на морталитет изнесувала 29,6 %, со екстремно сигнификантно повисока смртност кај пациентите на механичка вентилација (59,5 % vs 4,5 %; $p < 0.00001$). Kaplan–Meier-анализата покажала драматично намалена веројатност за преживување кај пациентите на механичка вентилација, со најголем ризик во првите 2 – 4 недели, а разликата останала значајна до 1 година. Развојот на деснокоморна дисфункција е најдено дека е силно асоциран со смртен исход

(45% vs 16,4%; OR 4.77; $p = 0.003$), при што ризикот бил најизразен во првите 28 дена. Kaplan–Meier анализата потврдила значително пониска стапка на преживување кај пациентите со деснокоморна дисфункција во сите временски точки.

Конечно, во однос на тежината на болеста, најдено е дека APACHE II и SOFA-скорот биле екстремно сигнификантно повисоки кај пациентите на механичка вентилација и кај пациентите кои развиле деснокоморна дисфункција ($p < 0.00001$). Динамичката анализа покажала дека APACHE II станува независен предиктор за деснокоморна дисфункција од 4-тиот ден (OR 1.10 \rightarrow 1.23), додека SOFA-скорот покажал уште посилен предиктивна моќ (OR 1.17 \rightarrow 1.55), особено на 7-миот и 14-тиот ден. Овие наоди укажуваат дека прогресивната мултиорганска дисфункција има централна улога во патогенезата на деснокоморна дисфункција. Пациентите со деснокоморна дисфункција имале сигнификантно подолг престој во ICU ($p = 0.014$), но не и значајно подолг вкупен болнички престој.

Во **осмата глава**, во обемната **дискусија** која ги опфаќа сите сегменти од истражувањето, докторандот ги коментира резултатите од сопственото истражување кои се концизно и јасно објаснети. Добиените резултати истовремено ги споредува со веќе објавени резултати во литературата од таа област.

Во оваа проспективна студија биле вклучени 81 политрауматизиран пациент со белодробни контузии, при што деснокоморна дисфункција била детектирана кај 49,4 % од испитаниците. Оваа преваленца е повисока од просечните вредности пријавени во мета-анализите за APDC, сепса и КОВИД-19, но останува во широкиот опсег опишан во литературата. Можно објаснување за тоа е примената на мултипараметарски пристап (TAPSE, RV FAC и RV/LV), како и проспективниот дизајн со четири униформирани временски точки на евалуација, што овозможило детекција на динамични промени во деснокоморната функција. Механичката вентилација била силно асоцирана со развој на деснокоморна дисфункција, при што 70 % од вентилираните пациенти развиле дисфункција, наспроти 31 % од оние без механичка вентилација. Ризикот за деснокоморна дисфункција бил двојно повисок кај пациентите изложени на механичка вентилација, со доминантно нарушување на радијалната систолна функција. Времетраењето на вентилацијата, како и повисоките вредности на Ppeak, Pplat, ΔP , дишен волумен, PEEP и FiO₂, се идентификувале како значајни фактори поврзани со појавата и прогресијата на деснокоморната дисфункција, дури и во рамки на протективни режими на вентилација. Иницијалната тежина на белодробната повреда не покажала значајна корелација со појавата на деснокоморна дисфункција, но еволутивниот тек и компликациите на контузиите, особено кај вентилираните пациенти, биле поврзани со повисоки пулмонални притисоци и поголем ризик за дисфункција. Дополнително, кај пациентите на механичка вентилација биле детектирани зголемени радијални димензии и задебелување на слободниот ѕид на десната комора, што укажува на притисочно оптоварување и адаптивно ремоделирање. Овие наоди потврдуваат дека интеракцијата помеѓу белодробната повреда и механичката вентилација претставува клучен механизам во патогенезата на деснокоморната дисфункција кај политрауматизираните пациенти.

Во **деветтата глава** се претставени ограничувањата и предностите на студијата, при што како фактори за ограничување се малиот број на испитаници и отсуството на мултицентричност на студијата. Но сепак, се напоменува дека и покрај малиот број на пациенти вклучени во студијата, статистичката анализа на податоците не донела до бројни заклучоци базирани на висока до екстремно висока статистичка сигнификантност. Дополнително, најголем број од студиите кои ја обработуваат дисфункција како проблематика имаат сличен, а многу често и помал број на пациенти, па оттука дека бројот на пациенти вклучени во студијата претставува лимитација, треба да биде разгледано со резерва. Отсуството на мултицентричност при изведување на студијата навистина може да претставува лимитација бидејќи на тој начин за ист временски период веројатно би биле вклучени и анализирани поголем број на пациенти со можност за добивање на резултати со поголема релевантност и статистичка значајност. Најверојатно, најважното ограничување во оваа

студија е отсуството на анализиата на деснокоморното напрегање (RV strain) преку примена на speckle-tracking ехокардиографијата кој се смета за најточен маркер за анализа на деснокоморната систолна функција. Имено, вредностите за RV FWLS (RV Free Wall longitudinal Strain) се супериорни во споредба со TAPSE и RV FAC кога станува збор за проценка на систолната функција на десната комора и ја откриваат деснокоморната дисфункција уште во нејзината субклиничка форма кога вредностите за TAPSE и RV FAC се нормални. Отсуството на соодветна опрема, софтвер и едукација за евалуација на овој параметар се главните причини поради кои тој не е употребен во студијата, а евалуацијата на деснокоморната функција се базира на мерење на традиционални параметри пропишани од страна на професионалните здруженија.

Како предност на ова истражување може да се смета дизајнот на студијата и студискиот протокол каде што репетитивното иследување на деснокоморната функција, досега неприменето кај пациенти со трауматска повреда на белите дробови, создава можност за евалуација на деснокоморната во континуитет. Следењето на деснокоморната функција динамички, прецизно и унифицирано за секој пациент во точно пропишано време отвора можност за објективизација на резултатите и следење на еволуцијата на белодробната болест во функција на време, а со тоа и доаѓање до нови и значајни сознанија за патогенезата на белодробните контузии и деснокоморна дисфункција што можеби во иднина ќе го сменат клиничкиот пристап и ќе овозможат подобар исход. Неинванзивната евалуација на притисоците во пулмоналната циркулација треба да се смета за сериозна предност на оваа студија бидејќи инванзивниот мониторинг не само што не е секогаш достапен и рутински применлив кај критично болните пациенти, туку е препознаен од страна на бројни автори како ризик за развој на сериозни компликации.

Во **десеттата глава**, докторандот ги претставува **заклучните согледувања** кои се коректно формулирани и ги потврдуваат појдовните цели на истражувањето. Врз основа на добиените резултати од ова истражување се заклучува дека деснокоморната дисфункција се јавува кај 49,4 % од политрауматизираните пациенти со белодробни контузии и дека појавата на ДКД е асоцирана со потребата од механичка вентилација. Се потврдува дека кај 70 % од пациентите третирани со механичка вентилација и кај 3 % од пациентите третирани без механичка вентилација е детектирана деснокоморната дисфункција. Кај политрауматизираните пациенти со белодробни контузии со деснокоморната дисфункција предоминантно е нарушена радијалната систолна функција, додека лонгитудиналната систолна функција е генерално презервирана. Потврдено е дека деснокоморната систолна функција е најчесто засегната на седмиот ден кај пациентите третирани со механичка вентилација, односно на на четвртиот ден по приемот кај пациентите третирани без механичка вентилација. Се заклучува дека пациентите изложени на механичка вентилација имаат двојно поголем ризик за развој на деснокоморната дисфункција во споредба со пациентите третирани без механичка вентилација, а исто толку е поголем ризикот за развој на радијална систолна дисфункција споредбено со лонгитудинална систолна дисфункција, како и дека дишниот волумен, Рреак-от и инспираторната концентрација на O₂ на која се изложени пациентите кои се третирани со механичка вентилација се идентификувани како ризик фактори за развој на деснокоморната дисфункција. Следат заклучоци дека иницијалната белодробна повреда не се разликува значајно помеѓу обете групи и не е асоцирана со развојот на деснокоморна дисфункција, дека примената на механичката вентилација го менува еволутивниот развој на белодробните контузии како и нивната резолуција, како и тоа дека белодробните контузии кај пациентите третирани без механичка вентилација заздравуваат помеѓу 4-тиот и 7-миот ден, а пациентите изложени на механичка вентилација заздравуваат за најмалку 14 дена. Дополнително, се заклучува дека еволутивниот развој на белодробните контузии, независно од потребата на МВ, корелира со развојот на деснокоморната дисфункција, а неинванзивно мерените притисоци во пулмоналната циркулација корелираат со еволутивниот развој на белодробната повреда. Дополнително, се заклучува дека примената на механичка вентилација е асоцирана со

ремоделирање на десната комора кое ехокардиографски ќе стане детектабилно по 4 дена од отпочнување на механичката вентилација со тенденција на прогресија во зависност од времетраењето на механичката вентилација. Кај пациентите изложени на механичка вентилација и кај пациентите со детектирана деснокоморна дисфункција се измерени зголемени вредности за базалниот и средниот дијаметар на десната комора, зголемени дијаметри на десната преткомора, долната шуплива вена, пулмоналната артерија и поголеми вредности за дебелината на слободниот сид на десната комора. Кај пациентите, пак, кои се изложени на механичка вентилација и кај оние со деснокоморна дисфункција се измерени повисоки вредности за притисоците во белодробната циркулација и ова корелира со развојната динамика на белодробната повреда. Следат заклучоци дека кај пациентите третирани со механичка вентилација се најдени пониски вредности за pH, PaO₂ и PaO₂/FiO₂ односно повисоки вредности за PaCO₂ и лактатот споредено со пациентите третирани без MB, а, пак, ацидозата, понискиот PaO₂ и PaO₂/FiO₂, како и повисоките вредности за PaCO₂ се идентификувани како независни предиктори за развој на деснокоморната дисфункција. Понатаму се заклучува дека повисок централен венски притисок, понизок среден артериски притисок и повисок позитивен биланс на течности, како и поголема потреба од инотропи и вазопресори е најдена кај пациентите третирани со механичка вентилација, дека дијастолната дисфункција на десната комора не е асоцирана со механичка вентилација, дека смртноста на политрауматизираните пациенти со белодробни контузии е силно асоцирана со механичка вентилација и деснокоморна дисфункција, како и тоа дека повисоките вредности за APACHE II и SOFA-скорот се асоцирани со примената на механичка вентилација, појавата на деснокоморна дисфункција, но и со зголемен морталитет. Конечно, се заклучува дека пациентите изложени на механичка вентилација имале подолг болнички престој и престој во ЕИЛ, споредбено со пациентите третирани без механичка вентилација, како и тоа дека деснокоморната дисфункција е асоцирана со подолг болнички престој и престој во ЕИЛ, но и со подолга потреба од механичка вентилација.

Единаесеттата глава ги содржи клиничките импликации кои укажуваат на тоа дека деснокоморната функција треба да се иследува рутински во клиничката пракса кај сите политрауматизирани пациенти со белодробни контузии. Студискиот протокол за секојдневна, редовна евалуација на деснокоморната функција и откривање на нејзината дисфункција пред да помине во коморна слабост, може да доведе до значајни промени во терапевтскиот пристап кај овие пациенти, а со тоа и да ја намали преваленцата на деснокоморната дисфункција, како и смртноста во единиците за интензивна нега.

На крајот, докторскиот труд ја содржи приложената литература, која е обемна, прегледна и коректно цитирана по прифатените стандарди.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторскиот труд на кандидатот д-р Филип Наумовски, со наслов: „Евалуација на деснокоморната срцева функција кај политрауматизирани пациенти со белодробни контузии, со и без потреба од механичка вентилација“, претставува оригинално и систематски спроведено научно истражување од областа на анестезиологијата и интензивното лекување.

Темата е високо актуелна и клинички релевантна, со оглед на високата застапеност на политраумата и белодробните контузии, како и значајното влијание на деснокоморната дисфункција врз исходот кај критично болните пациенти. Резултатите од истражувањето придонесуваат кон продлабочување на сознанијата за патофизиолошката поврзаност помеѓу белодробната повреда, механичката вентилација и развојот на деснокоморна дисфункција.

Од научното истражување произлегуваат јасни препораки за рутинска примена на ултрасонографија и стандардиран ехокардиографски протокол кај политрауматизирани пациенти со белодробни контузии, со цел рана детекција на деснокоморна дисфункција и оптимизација на

хемодинамскиот и респираторниот менаџмент. Овие наоди претставуваат реална основа за подобрување на клиничките протоколи и за унапредување на исходот од лекувањето во единиците за интензивна нега. Докторскиот труд отвора можности за понатамошни клинички и мултицентрични истражувања, како и за интеграција на ехокардиографските параметри во алгоритмите за процена на ризик кај критично болните пациенти.

Докторскиот труд на кандидатот д-р Филип Наумовски, со наслов: „Евалуација на деснокоморната срцева функција кај политрауматизирани пациенти со белодробни контузии, со и без потреба од механичка вентилација“, 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

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]. Filip Naumovski, “RIGHT VENTRICULAR PERFORMANCE IN MECHANICALLY VENTILATED POLYTRAUMATIZED PATIENTS BASED ON ASSESSMENT OF TRICUSPID ANNULAR PLANE SYSTOLIC EXCURSION AND RIGHT VENTRICULAR FRACTIONAL AREA CHANGE објавен: MJA Vol. 9 No 1, March 2025
- [2]. Filip Naumovski: „ ECHOCARDIOGRAPHIC ESTIMATION OF PULMONARY CAPILLARY WEDGE PRESSURE LEVELS IN MECHANICALLY VENTILATED VERSUS SPONTANEOUSLY BREATHING PATIENTS WITH PULMONARY CONTUSIONS “, објавен: MJA Vol.9 No.2, May 2025.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Главни научни придонеси на кандидатот се: систематска евалуација на деснокоморната функција кај политрауматизирани пациенти со белодробни контузии преку стандардиран ехокардиографски протокол; потврдување на поврзаноста помеѓу механичката вентилација и развојот на деснокоморна дисфункција; идентификација на деснокоморната дисфункција како значаен прогностички фактор за понеповолен клинички исход; афирмирање на раната bedside ехокардиографија како клучна алатка во хемодинамската проценка и стратификацијата на ризик.

Подрачје на примена и ограничувања. Резултатите имаат директна применливост во единиците за интензивно лекување, со можност за подобрување на раната дијагностика, индивидуализација на терапијата и оптимизација на механичката вентилација. Ограничувања претставуваат едноцентарскиот дизајн и големината на примерокот.

Можни понатамошни истражувања. Потребни се мултицентрични студии со поголем број испитаници, како и развој на интегрирани прогностички модели кои ќе ги комбинираат ехокардиографските, клиничките и лабораториските параметри со цел унапредување на исходот кај оваа популација пациенти.

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот на Медицинскиот факултет да ја прифати позитивната оценка и да закаже одбрана на докторскиот труд на кандидатот **д-р Филип Наумовски** со наслов: „Евалуација на деснокоморната срцева функција кај политрауматизирани пациенти со белодробни контузии, со и без потреба од механичка вентилација“.

КОМИСИЈА

Проф. д-р Андријан Карталов, претседател, с.р.

Проф. д-р Мирјана Шошолчева, с.р.

Проф. д-р Билјана Кузмановска, член, с.р.

Проф. д-р Атанас Сивевски, член, с.р.

Проф. д-р Ристо Чоланчевски, член, с.р.

РЕЦЕНЗИИ
ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКИ ДИСЕРТАЦИИ ПО
ПО ЈАВНО ЗДРАВСТВО ОД ДОКТОРАНДИ НА НА ШКОЛАТА ЗА
ДОКТОРСКИ СТУДИИ ПРИ УКИМ

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „УПОТРЕБА НА СОМ-В МОДЕЛ ЗА ПРОЦЕНКА НА ВЛИЈАНИЕТО НА ЗДРАВСТВЕНАТА ЕДУКАЦИЈА ВРЗ ПРОЦЕСОТ НА ИМУНИЗАЦИЈА ВО ПОДРАЧЈЕТО НА ОПШТИНА ТУТИН“ ОД СПЕЦ. Д-Р МЕД. МИТХАТ Е. ЕМИНОВИЌ, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, на својата редовна седница одржана на 12.2.2026 година, формираше Комисија за оцена на докторската дисертација на кандидатот спец. д-р мед. Митхат Е. Еминовиќ со наслов: „Употреба на СОМ-В модел за проценка на влијанието на здравствената едукација врз процесот на имунизација во подрачјето на Општина Тутин“, во состав: проф. д-р Весна Велиќ Стефановска (претседател), проф. д-р Елена Косевска (ментор), проф. д-р Моме Спасовски (член), проф. д-р Билјана Зафирова (член) и проф. д-р Ирена Кондова Топузовска (член). Комисијата, во наведениот состав, ја разгледа докторската дисертација и на Наставно-научниот совет му го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

АНАЛИЗА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на спец. д-р мед. Митхат Е. Еминовиќ претставува оригинален и самостоен научен труд од областа на јавното здравство, фокусиран на анализа на детерминантите на имунизациското однесување преку примена на современ теоретски модел за промена на однесувањето – СОМ-В (Capability, Opportunity, Motivation → Behaviour), односно анализа на капацитетите, можностите и мотивацијата кои водат кон промена на однесувањето.

Трудот е напишан на 126 страници компјутерски обработен стручен текст, структуриран во 13 поглавја: вовед, преглед на литературата, предмет на истражувањето, мотив, цели, хипотези, материјали и методи, резултати, дискусија, препораки, заклучоци, литература и прилози. Содржи јасно дефинирана структура, соодветна научна аргументација, табеларни и графички прикази и обемна литература релевантна за темата, со вкупно 129 правилно цитирани референци.

Апстрактот е изработен на македонски и англиски јазик и ги содржи сите неопходни елементи: вовед, цел, материјали и методи, резултати и заклучок.

Во **воведот**, кандидатот јасно ја поставува проблематиката на детската имунизација како сложен процес на донесување одлуки, кој е посредуван од повеќеслојни бариери во однесувањето и се разликува според видот на вакцината и карактеристиките на популацијата. Притоа се нагласува дека за да се развијат решенија кои реално ќе го

зголемат прифаќањето на вакцините, интервенциите мора да бидат приспособени кон специфичните бариери во целната заедница и систематски да се мапираат факторите што го условуваат однесувањето.

Во продолжение, во рамки на поднасловот **Болести кои можат да се спречат со вакцини**, даден е обемен и стручно аргументиран преглед на клучни вакцино-превентабилни заболувања, со акцент на нивната епидемиолошка важност, можните компликации и значењето на вакциналната заштита. Со ваквиот пристап се зацврстува јавноздравствениот контекст на трудот и се поткрепува тезата дека имунизацијата претставува една од најефикасните мерки за превенција на морбидитет и морталитет во популацијата.

Во поднасловот **Имунизација**, кој е поделен на 2 целини: **Ризици од пад на опфатот со вакцинација и ММП-вакцина и аутизам: научни докази**, кандидатот го обработува феноменот на намалување на вакциналниот опфат и последиците во вид на повторна појава на епидемии, како и улогата на дезинформациите и недовербата во поткопувањето на имунизационите програми. На овој начин, воведот не останува само на дескриптивно ниво, туку ја нагласува потребата од **интервенции засновани на докази** и од систематско разбирање на причините за вакцинална колебливост.

Посебна вредност на воведниот дел е што се дава детална карактеризација на **локалниот контекст на Општина Тутин**, вклучувајќи ги географските и демографските специфики, како и развојот и актуелната организација на **здравствениот и образовниот сектор**. Описот на расфрланите населби, сезонската ограничена пристапност и организациските капацитети на здравствените и училишните служби создава јасна основа за разбирање на логистичките и социјалните бариери што можат да влијаат врз навременоста и опфатот на имунизацијата, како и за идентификација на канали преку кои може да се спроведат интервенции во заедницата.

Конечно, во воведот се поставува **теориската рамка СОМ-В** и нејзината поврзаност со **Behaviour Change Wheel (BCW)** како современ и применлив модел за анализа и планирање интервенции насочени кон промена на однесување. Кандидатот аргументира дека СОМ-В овозможува систематско разграничување на домените **Капацитет, Можности и Мотивација**, што е особено релевантно за рурални/планински средини како Тутин, каде што одлуката за вакцинација е условена и од знаење и ставови, но и од пристапност, организација на услугите и социјални норми. Во таа насока, воведниот дел логично води кон формулирање на **целите, истражувачките прашања и хипотезите**, со јасна ориентација кон СОМ-В-информирани, изводливи и мерливи интервенции за подобрување на прифатливоста и навременоста на редовната имунизација во Општина Тутин.

Во второто поглавје, **Преглед на литературата**, кандидатот дава систематски и релевантен приказ на современите научни сознанија поврзани со глобалните трендови во имунизацијата, улогата на здравствената едукација и бихевиоралните модели за анализа на однесувањето.

Во делот за глобалните трендови се истакнува дека имунизацијата претставува една од најефикасните јавноздравствени интервенции, но дека во последната декада се забележува стагнација или пад на опфатот, предизвикан од недоверба, дезинформации, ограничен пристап до услуги и намалена перцепција за ризик. Притоа, се повикува на стратешките документи на СЗО, особено Immunization Agenda 2030, со што се обезбедува јасна меѓународна рамка на истражувањето.

Посебно значаен е делот посветен на СОМ-В моделот, кој е претставен како научно заснована рамка за систематско идентификување на бариерите и олеснувачите на вакцинацијата и нивно поврзување со конкретни интервенции преку Behaviour Change Wheel. На тој начин, литературата не е само дескриптивна, туку директно функционална во однос на истражувачката цел.

Во поглавјата за вакциналната колебливост и социјалните фактори се нагласува мултифакторската природа на недовербата во вакцините и значењето на емпатичната и транспарентна комуникација. Дополнително, преку примери од европски земји и национални извештаи од Србија, се потврдува потребата од локално приспособени едукативни интервенции, особено во заедници со варијабилен опфат со имунизација.

Во целина, прегледот на литературата обезбедува солидна теоретска и емпириска основа за истражувањето и логично го оправдува изборот на СОМ-В рамката како методолошка алатка за анализа и интервенција во Општина Тутин.

Во третото поглавје, **Предмет на истражувањето**, кандидатот го разработува предметот на истражувањето преку концептот на здравствена едукација како клучна алатка за постигнување бихевиорални промени. Здравственото воспитание се прикажува како динамична и интердисциплинарна област која еволуирала од информативен и пропаганден пристап кон современ модел на промоција на здравјето, интегрирајќи медицински, општествени и бихевиорални науки.

Авторот систематски ги прикажува развојните фази на здравственото воспитание, нагласувајќи го преминот од едноставно пренесување информации кон процес на активно учење и јакнење на индивидуалната и колективната одговорност за здравјето. Посебно се истакнуваат когнитивните, афективните, бихевиоралните и социјалните цели, со што се создава јасна теоретска основа за поврзување на здравствената едукација со домените на СОМ-В моделот.

Дополнително, кандидатот ги анализира индивидуалните, групните и масовните методи на здравствено воспитание, нагласувајќи дека изборот на метод зависи од контекстот и целната група. Особено се потенцира ефективноста на групната работа во процесот на промена на ставови и однесување, што има директна применливост во училишната и заедничката средина во Општина Тутин.

Со ова поглавје се поставува цврста теоретска основа за здравствената едукација како структурирана, научно заснована интервенција, која во рамките на СОМ-В моделот

може да придонесе кон подобрување на прифатливоста и навременоста на редовната имунизација.

Во четвртото поглавје, **Мотив за изработка на студијата**, кандидатот јасно и аргументирано го образложува мотивот за изработка на студијата, потпирајќи се на официјални податоци од Институтот за јавно здравје на Србија, кои укажуваат дека во 2022 година опфатот со задолжителни вакцини е под препорачаните 95 % во речиси сите окрузи.

Авторот дава преглед на законската рамка и календарот на имунизација во Република Србија, при што ги наведува задолжителните вакцини и актуелните проценти на покриеност. Особено загрижувачки се податоците за ММР-вакцинацијата (81,3 %) и ревакцинацијата, како и за пневмококната вакцина, каде што целната покриеност е постигната во мал број области.

Дополнително, кандидатот ги анализира факторите кои придонесуваат кон ваквата состојба: последиците од COVID-19 пандемијата, влијанието на антивакциналните движења и постоењето на нормативен судир меѓу Законот за правата на пациентите и Законот за заштита на населението од заразни болести.

Посебно значајна е локалната анализа, каде што се истакнува дека состојбата во Рашкиот округ, а особено во Општина Тутин, е уште понеповолна, со исклучително ниска покриеност кај одредени ревакцинации (на пример, 28,7 % за DTap-IPV-Hib во Тутин). Овие податоци укажуваат на сериозен ризик за нарушување на колективниот имунитет и појава на спорадични или епидемски форми на вакцино-превентабилни болести.

Врз основа на изнесените факти, кандидатот логично заклучува дека постои потреба од итна, систематска и научно заснована интервенција насочена кон зголемување на опфатот со вакцинација. Како главен мотив на истражувањето се наведува придонес кон подобрување на вакциналната покриеност преку мапирање на структурните и атитудните бариери во рамките на СОМ-В домените, што претставува јасна поврзаност меѓу емпириските податоци и избраната теоретска рамка.

Во петтото поглавје, кандидатот јасно ги дефинира **општата и специфичните цели** на истражувањето, во согласност со теоретската рамка и практичната насоченост на студијата.

Општата цел е насочена кон проценка на влијанието на здравствената едукација врз процесот на имунизација во училиштата во Општина Тутин, со примена на СОМ-В моделот како аналитичка рамка за факторите што го обликуваат однесувањето поврзано со вакцинацијата.

Специфичните цели опфаќаат квантифицирање на ефектот од едукативната интервенција врз опфатот и навременоста на имунизацијата, изработка на применлив модел на здравствено-воспитна работа и идентификација на клучните бариери и

олеснувачи кај родители, наставници и здравствени работници според домените на СОМ-В.

Поставените цели се јасни, методолошки усогласени и обезбедуваат солидна основа за реализација и практична примена на резултатите од истражувањето.

Во шестото поглавје, кандидатот јасно ја формулира **главната хипотеза**, според која континуирана и СОМ-В-информирана здравствено-воспитна работа во училиштата ќе доведе до подобрување на опфатот и навременоста на редовната имунизација во Општина Тутин.

Посебните хипотези се логично поврзани со трите домени на СОМ-В моделот. Се претпоставува дека пониската здравствена писменост (Капацитет), ограничената физичка пристапност (Можности) и пониската доверба и негативните ставови (Мотивација) се поврзани со одложување или одбивање на вакцинацијата. Дополнително, се поставува хипотеза дека примената на СОМ-В-информиран едукативен модел ќе резултира со мерливо подобрување на знаењата, ставовите и практиките кај наставниците и родителите.

Хипотезите се јасно операционализирани, теоретски засновани и усогласени со поставените цели на истражувањето.

Материјали и методи – истражувањето е дизајнирано како ретроспективно-проспективна, комбинирана (mixed-methods) студија базирана на СОМ-В моделот, со цел проценка на влијанието на здравствената едукација врз имунизацијата во Општина Тутин. Дизајнот опфаќа три комплементарни компоненти: ретроспективна анализа на опфатот со вакцинација, квантитативна пред-и-по евалуација кај ученици по едукативна интервенција и квалитативна анализа преку фокус-групи со родители, здравствени и просветни работници.

Квантитативниот дел е реализиран со САР-прашалник и статистичка обработка (SPSS), додека квалитативните податоци се анализирани со тематска анализа (Braun & Clarke) и софтвер NVivo, со стратификација според домените на СОМ-В (Капацитет, Можности, Мотивација). Интеграцијата на податоците е извршена преку triangulation пристап, што ја засилува валидноста на резултатите.

Истражувањето е спроведено во согласност со етичките стандарди (Декларација од Хелсинки, GDPR), со информирана согласност и заштита на малолетните учесници. И покрај ограничувањата поврзани со примерокот и локалниот контекст, методолошкиот пристап е конзистентен, аналитички прецизен и со висока интерпретативна вредност.

Резултатите се презентирани конзистентно со СОМ-В рамката и се базираат на интеграција на ретроспективни, квантитативни и квалитативни извори (triangulation), што овозможува холистичко толкување на факторите кои го обликуваат однесувањето поврзано со имунизацијата во Општина Тутин.

Ретроспективната анализа (2019 – 2022) јасно покажува изразени регионални нееднаквости и критично низок опфат во Тутин, особено кај ревакцинацијата DTaP-IPV-Hib (28,7 % во 2022), како и недоволна покриеност со MMR, HepB и PCV во споредба со националните вредности и препорачаните WHO-прагови. Ова упатува на зголемен ризик за појава на вакцино-превентабилни епидемии и ја оправдува потребата од таргетирани локални интервенции.

За потребите на квантитативното проспективно истражување, користен е анкетен прашалник со 11 прашања од затворен тип, кој го пополниле 52 ученици на возраст од 14 и 15 години. Прашањата ги опфатиле темите за значењето на вакцинацијата, механизмите на нејзиното дејствување, критериумите за одложување, несаканите ефекти и колективниот имунитет.

Анкетата се спровела двапати – пред и по едукативната интервенција, за да се утврди ефектот на образовната активност врз нивото на знаење. Едукативната интервенција траела еден месец, со часови од 45 минути, еднаш неделно, и вклучувала:

- усни предавања со PowerPoint презентации,
- интерактивни дискусии,
- активности на дигиталната платформа Immune Patrol,
- анализа на митови и факти за вакцините,
- студии на случаи со примери на успешни имунизациони програми.

Квантитативното истражување демонстрира статистички значајно подобрување на знаењето по едукативната интервенција, со пораст на вкупниот скор од 56,7 на 85,3 % ($p < 0,001$) и висок ефект (Cohen's $d = 1,42$).

Најизразено подобрување е забележано кај концептите со најниско почетно знаење (колективен имунитет, критериуми за одложување, несакани реакции), што ја потврдува ефикасноста на интерактивниот пристап и дигиталната алатка Immune Patrol во доменот „Капацитет“.

За спроведување на квалитативното истражување биле формирани четири фокус-групи со вкупно 32 учесници:

- две групи со просветни работници (по 8 учесници од две основни училишта),
- една група со здравствени работници (7 учесници – лекари и медицински сестри),
- една група со родители (9 учесници – родители на деца под 7 години кои не биле целосно вакцинирани).

Секоја група одржала по две сесии во траење од 60 до 90 минути, во периодот 1 април – 30 мај 2024 година. Дискусиите се воделе во живо, според модерирани водич, и биле аудиоснимени и транскрибирани.

Теми на дискусија

- Родители: доверба во здравствениот систем, извори на информации, причини за избегнување вакцинација, можности за подобра комуникација со здравствени работници.
- Здравствени работници: организациски и комуникациски бариери, предлози за подобрување на опфатот, улога на образованието и медиумите.
- Просветни работници: улогата на училиштето во промоцијата на имунизацијата, познавањето на учениците, потребата од воведување на предметот Здравствено образование.

Квалитативните наоди од фокус-групите ја дополнуваат сликата: кај родителите доминира ограничена здравствена писменост и изложеност на неформални извори; во доменот „Можности“ се истакнуваат логистички и организациски бариери (пристап, транспорт, теренски тимови, координација), додека доменот „Мотивација“ е силно зависен од довербата и квалитетот на комуникацијата со здравствените работници. Сите групи ја препознаваат школската средина како клучна за одржливи едукативни активности и градење доверба.

Сумирано, синтезата според СОМ-В покажува дека интервенцијата најдиректно го засилува доменот „Капацитет“, додека одржливото подобрување на опфатот ќе зависи од паралелни мерки за унапредување на „Можности“ (организација и пристап) и „Мотивација“ (доверба, транспарентна и емпатична комуникација).

Во поглавјето **Дискусија**, авторот зрело и аргументирано ги толкува добиените резултати низ логиката на СОМ-В моделот, при што јасно покажува дека капацитетот, можностите и мотивацијата функционираат како меѓусебно зависни детерминанти на однесувањето поврзано со имунизацијата. Посебно е истакнато дека доменот „Капацитет“ е најдиректно изменлив преку едукативни интервенции, што се потврдува со значајниот пораст на знаењето кај учениците, како и со подобрување на разбирањето на клучни концепти (колективен имунитет, однос ризик–бенефит). Воедно, дискусијата е добро поткрепена со споредба со меѓународни искуства и стратегиски документи, особено во насока на улогата на здравствената писменост и школските програми.

Во доменот „Можности“, авторот јасно ги идентификува структурните и логистичките бариери типични за рурални средини: пристапност, организација на услуги, недостиг на теренски тимови и институционална координација. Важно е што дискусијата аргументира дека и при постоење позитивни ставови, однесувањето може да остане непроменето доколку не се подобрат реалните услови за вакцинација. Дополнително, школото е препознаено како „олеснувачки контекст“ и клучен посредник меѓу здравствениот систем и заедницата, што претставува практично важен заклучок за планирање интервенции.

Мотивацијата е обработена како централна оска на одлучувањето, при што довербата во здравствените работници и квалитетот на комуникацијата се нагласени како критични фактори. Авторот соодветно ја разликува рефлексивната и автоматската мотивација и убедливо покажува дека емпатичната, трпелива и транспарентна комуникација има суштинско влијание врз конечната одлука кај родителите. Интегративниот осврт логички ја заокружува синергијата на трите компоненти, потврдувајќи ја применливоста на СОМ-В/BCW за дизајн на мултикомпонентни интервенции во заедници со низок опфат.

Во продолжение, авторот ја разгледува улогата на здравствената едукација како практичен механизам за промена на однесувањето и ја нагласува вредноста на интерактивните и дигиталните алатки (како Immune Patrol) во зголемување на ангажманот, критичкото мислење и отпорноста на дезинформации. Посебно корисен е делот за интерсекторска соработка, каде што се потенцира дека партнерството здравство – образование е клучно за градење доверба, во согласност со IA2030.

Дискусијата соодветно ги обработува социјалните детерминанти и културниот контекст, нагласувајќи дека во традиционални и колективистички средини одлуките за вакцинација често се „колективни“, со силно влијание на семејството и локалните авторитети. Ова води кон логичен заклучок дека интервенциите мора да бидат културно чувствителни, локално приспособени и партнерски ориентирани, со вклучување на локални актери како медијатори на довербата.

Методолошките ограничувања се наведени коректно и реалистично (локален контекст, самопријавување, релативно мал примерок, недостиг на долгорочен follow-up), при што авторот дава балансирана процена дека ограничувањата ја намалуваат генерализабилноста, но не ја нарушуваат аналитичката вредност на наодите. Во делот за научен и практичен придонес, убедливо се истакнува оригиналноста на примената на СОМ-В во Тутин и корисноста на triangulation пристапот, а практичните импликации се формулирани јасно: институционално јакнење на комуникациските компетенции на здравствени работници, систематизирање на здравственото образование во училиштата и развој на теренски/мобилни модели за рурални средини. Препораките за идни истражувања се логични, применливи и добро насочени кон проширување на примерокот, воведување контролни групи и долгорочно следење, како и кон подетално испитување на улогата на социјалните медиуми и неформалните лидери.

Севкупно, дискусијата е концептуално јасна, методолошки усогласена со поставената рамка и практично релевантна за јавното здравје, со добра поврзаност меѓу резултатите, литературата и препораките за политика и пракса.

Препораки. Врз основа на резултатите и СОМ-В рамката, се предлага пакет мерки насочени кон подобрување на **пристапноста (Opportunity)**, **здравствената писменост (Capability)** и **довербата/мотивацијата (Motivation)**, со интерсекторска и одржлива примена.

Локално ниво – Општина Тутин

- Подобрување на логистиката за вакцинација во рурални средини (транспорт, термини, пунктови).
- Финансиска/организациска поддршка за превентивни програми во училишта и здравствени установи.
- Формирање и поддршка на мобилни тимови за тешко достапни населени места.
- Мултисекторски совет (здравство – образование – локални лидери/верски заедници) за координирана промоција.

Локални здравствени установи

- Редовна структурирана соработка со училиштата (едукативни сесии, „отворени денови“, средби со родители).
- Обуки за комуникација и практична примена на СОМ-В/BCW за таргетирање бариери.
- „Училишни амбасадори за вакцинација“ (мултидисциплинарен тим).
- Културно и јазично приспособени материјали за мултиетничка средина.

Училишта во Тутин

- Годишни модули за имунизација и здравствена писменост.
- Дигитални алатки/симулации за критичко мислење и препознавање дезинформации.
- Родителски форуми со здравствени работници за градење доверба.
- Мултилингвална комуникација и материјали.

Министерство за здравство

- Интеграција на едукација за имунизација во национални програми.
- Континуирани обуки за здравствени работници (комуникациски вештини и доверба).
- Зајакнување на теренски/мобилни тимови во руралните средини.
- Скалирање дигитални платформи (на пр., Immune Patrol).
- Систем за следење на здравствената писменост кај младите.

Министерство за образование и наука

- Вклучување содржини за имунизација во наставните програми.
- Обука на наставници за критичко проценување на здравствени информации.
- Усогласување материјали со WHO/UNESCO-стандарди.
- Поддршка на интерактивни дигитални методи (вкл. гамификација).

Научна/стручна јавност

- Продолжување и проширување на СОМ-В/BCW пристапот во слични контексти.
- Регионални бази на податоци и компаративни студии.
- Академски и меѓународни партнерства (WHO/UNICEF/универзитети).

Заклучоци. Истражувањето потврди дека здравствената едукација, структурирана според СОМ-В моделот, претставува ефективна рамка за анализа и унапредување на однесувањето поврзано со имунизацијата во заедници со низок опфат. Капацитетот (здравствена писменост), можностите (пристап и организација) и мотивацијата (доверба и ставови) се покажаа како меѓусебно зависни детерминанти на одлуките за вакцинација.

Едукативната интервенција доведе до значајно подобрување на знаењето и ставовите кај учениците, како и до позитивни перцептивни поместувања кај родителите и наставниците. Иако реалниот пораст на опфатот не беше директно квантифициран, подобрувањето на клучните бихевиорални детерминанти претставува силен предуслов за долгорочно зголемување на навременоста и покриеноста со вакцинација.

Верификација на хипотезите

- **Главна хипотеза** – делумно потврдена: значајно подобрување на знаење, ставови и доверба, но без директно мерење на опфатот.
- **X1 (Капацитет)** – потврдена/делумно потврдена: пониската здравствена писменост е поврзана со одложување на вакцинација.
- **X2 (Можности)** – потврдена: логистички и структурни бариери се јасни предиктори на ненавремена вакцинација.
- **X3 (Мотивација)** – потврдена: довербата и ставовите имаат централна улога во одлуката за имунизација.
- **X4 (Ефект на интервенцијата)** – делумно потврдена: јасно подобрување кај учениците; позитивни, но претежно квалитативно утврдени промени кај родителите и наставниците.

Специфични заклучоци по СОМ-В домени

- **Капацитет:** Здравствената едукација значително ја зајакна здравствената писменост и разбирањето на концептот на колективен имунитет.
- **Можности:** Пристапноста и организацијата на услугите остануваат критични фактори, особено во рурални средини.
- **Мотивација:** Довербата, емпатичната комуникација и директниот контакт со здравствени работници се клучни двигатели на прифаќање на вакцинацијата.

Научен и општествен придонес

Студијата претставува прв систематски обид за примена на СОМ-В моделот во локален контекст во Србија, со интеграција на квантитативни и квалитативни податоци во единствен аналитички модел. Таа демонстрира дека училиштето може да функционира како стратешки посредник помеѓу здравствениот систем и заедницата, создавајќи основа за развој на политики засновани на докази.

Насоки за понатамошни истражувања

Потребни се мултицентрични и долгорочни студии со директно мерење на опфатот и навременоста на вакцинацијата, како и проширување на примената на СОМ-В моделот во други области на превентивната медицина. Развојот на дигитални едукативни алатки и регионална соработка претставуваат дополнителни перспективи за унапредување на јавноздравствената практика.

Предмет на истражувањето

Предмет на ова докторско истражување е проценката на влијанието на здравствената едукација врз однесувањето поврзано со имунизацијата во училишната средина во Општина Тутин, анализирано преку теоретската рамка на СОМ-В моделот (Capability, Opportunity, Motivation – Behaviour). Истражувањето се фокусира на идентификување на бихевиоралните, организациските и социјалните фактори кои го обликуваат процесот на донесување одлуки за вакцинација кај учениците, родителите и просветните работници.

Предметот на истражувањето опфаќа три меѓусебно поврзани аспекти: (1) нивото на здравствена писменост и знаење за имунизацијата (Капацитет), (2) структурните и логистичките услови кои влијаат врз пристапноста до вакцинација (Можности) и (3) ставовите, довербата и мотивациските детерминанти кои ја насочуваат конечната одлука за примање или одложување на вакцина (Мотивација).

Истражувањето е позиционирано во контекст на општина со хронично низок опфат со имунизација, што му дава висока јавноздравствена релевантност. Со примена на комбиниран методолошки пристап (ретроспективна анализа, квантитативна евалуација на едукативна интервенција и квалитативни фокус-групи), предметот е разработен на систематичен и аналитички конзистентен начин.

Комисијата оценува дека предметот на истражувањето е јасно дефиниран, актуелен и научно оправдан, со значајна теоретска и практична вредност. Тој кореспондира со современите глобални приоритети во јавното здравје, особено во делот на јакнење на довербата во вакцините и подобрување на опфатот преку бихевиорално информирани интервенции.

Податоци за состојбата на подрачјето каде се работи дисертацијата

Имунизацијата претставува една од најефективните и најисплатливите јавноздравствени интервенции, со значаен придонес во намалување на морбидитетот и морталитетот од заразни болести на глобално ниво. Сепак, во последната деценија се забележува стагнација, а во одделни региони и пад на опфатот со вакцинација, што Светската здравствена организација го поврзува со појавата на „вакцинално двоумење“ како комплексен бихевиорален феномен.

Во европскиот регион, и покрај воспоставените национални програми за имунизација, постојат изразени нееднаквости во опфатот, особено во рурални и социоекономски ранливи средини. Податоците за Република Србија укажуваат на флукуации во опфатот со задолжителна имунизација, со пониски вредности во одредени управни окрузи. Општина Тутин континуирано се издвојува со понизок опфат во однос на националниот просек, особено кај ревакцинацијата, што укажува на потреба од дополнителни системски и едукативни интервенции.

Во научната литература постојат бројни студии за факторите поврзани со прифаќањето на вакцинацијата, но примената на интегрирани бихевиорални модели, како што е СОМ-В рамката, сè уште е ограничена во регионалниот контекст. Особено недостигаат истражувања кои комбинираат квантитативни и квалитативни методи со цел систематско идентификување на капацитетите, можностите и мотивациските фактори што влијаат врз однесувањето поврзано со имунизацијата во локални заедници.

Оттука, предметната дисертација се надоврзува на актуелните глобални и национални предизвици во областа на имунизацијата и претставува научно оправдан обид за анализа на бихевиоралните детерминанти во специфичен рурално-мултикултурен контекст, со потенцијал за практична примена на добиените резултати.

Краток опис на применетите методи

Истражувањето е дизајнирано како ретроспективно-проспективна студија базирана на СОМ-В бихевиоралниот модел (Capability, Opportunity, Motivation → Behaviour), со примена на комбиниран квантитативно-квалитативен пристап.

Во првата фаза беше спроведена ретроспективна анализа на податоците за опфатот со задолжителна имунизација во Република Србија, со посебен осврт на Општина Тутин, користејќи официјални извештаи и достапни национални бази на податоци.

Во втората фаза беше реализирано квантитативно истражување преку анкетен прашалник со пред-и-по дизајн кај ученици од средно медицинско училиште, со цел проценка на ефектот од здравствено-едукативната интервенција врз знаењата и ставовите

поврзани со имунизацијата. Податоците беа статистички обработени со примена на дескриптивна статистика и тестови за споредба на зависни примероци.

Третата фаза опфати квалитативно истражување преку фокус-групи со родители, здравствени и просветни работници. Дискусиите беа структурирани согласно со домените на СОМ-В моделот, аудиоснимени, транскрибирани и анализирани со тематска анализа.

Интеграцијата на квантитативните и квалитативните наоди беше извршена преку методолошка триангулација, со цел сеопфатно идентификување на капацитетите, можностите и мотивациските фактори што влијаат врз однесувањето поврзано со имунизацијата.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Резултатите од истражувањето укажуваат на постоење на повеќеслојни бихевиорални и структурни детерминанти кои влијаат врз опфатот и навременоста на имунизацијата во Општина Тутин.

Ретроспективната анализа потврди понизок опфат со одделни вакцини во однос на националниот просек, особено во доменот на ревакцинацијата, што укажува на хроничен јавноздравствен предизвик во локалниот контекст.

Квантитативниот дел од истражувањето покажа статистички значајно подобрување на знаењата и позитивна промена на ставовите кај учениците по спроведената здравствено-едукативна интервенција, што укажува на ефективност на применетиот образовен модел.

Квалитативната анализа идентификуваше клучни бариери во рамките на СОМ-В домените: пониска здравствена писменост и несигурност во разбирањето на информациите (Cepability), логистички и организациски ограничувања во пристапот до услуги (Opportunity), како и варијабилна доверба во институциите и влијание на социјалното окружување врз одлуките за вакцинација (Motivation).

Интеграцијата на наодите потврдува дека интервенции насочени кон јакнење на здравствената писменост, подобрување на пристапноста и унапредување на комуникацијата со заедницата имаат потенцијал да придонесат кон одржливо подобрување на опфатот со имунизација.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација претставува методолошки конзистентно, теоретски засновано и јавноздравствено релевантно истражување, кое обработува актуелна и општествено значајна тема – влијанието на здравствената едукација врз однесувањето поврзано со имунизацијата.

Трудот се одликува со јасно дефиниран истражувачки проблем, прецизно поставени цели и хипотези, како и со соодветен избор на методолошки пристап. Примената на СОМ-В моделот како аналитичка рамка претставува современ и научно оправдан пристап за интерпретација на бихевиоралните детерминанти на вакцинацијата. Комбинирањето на квантитативни и квалитативни методи овозможува сеопфатна анализа и ја зголемува валидноста на добиените резултати.

Резултатите се логично презентирани и критички интерпретирани во контекст на релевантната меѓународна литература. Трудот покажува теоретска зрелост, аналитичка способност и практична ориентираност, со јасни импликации за унапредување на здравствената едукација и имунизационите политики во локален и поширок контекст.

Вкупно земено, дисертацијата претставува оригинален и научно вреден придонес во областа на превентивната медицина и јавното здравје.

ИСПОЛНЕТОСТ НА ЗАКОНСКИТЕ УСЛОВИ ЗА ОДБРАНА НА ТРУДОТ

Кандидатот, пред одбраната на докторската дисертација, има објавено рецензирани научни трудови кои тематски и содржински се директно поврзани со предметот на истражувањето, со што ги исполнува законските услови за пристапување кон јавна одбрана.

Објавени се следниве трудови:

1. Еминовиќ М, Куртовиќ Н, Синановиќ Ш, Милиќ МК. *Улогата на просветните работници во промоцијата на имунизацијата: квалитативна анализа во училиштата во општина Тутин*. *Medicus*. 2025;30(2):262–267.
2. Eminović M, Habibović S. *Opinions and attitudes of parents and healthcare workers on health education and immunization in Tutin municipality*. *Arch Public Health*. 2025;17(1). doi:10.3889/aph.2025.6157.

Со наведените публикации, кандидатот го исполнува условот за објавени научни трудови од областа на дисертацијата, согласно со важечките универзитетски и законски прописи.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Докторската дисертација претставува научно засновано, методолошки конзистентно и општествено релевантно истражување кое обработува актуелна тема од областа на превентивната медицина и јавното здравје – влијанието на здравствената едукација врз процесот на имунизација во локален контекст.

Примената на СОМ-В моделот како теоретска и аналитичка рамка овозможува систематско разбирање на бихевиоралните детерминанти на вакцинацијата, со што трудот придонесува кон современите пристапи во дизајнирање интервенции засновани на докази. Интеграцијата на квантитативни и квалитативни методи обезбедува сеопфатна анализа и ја зголемува валидноста на добиените наоди.

Резултатите од истражувањето имаат јасна практична вредност за унапредување на здравствената едукација, подобрување на комуникацијата со заедницата и јакнење на довербата во имунизациониот систем, особено во рурални и мултикултурни средини. Трудот претставува оригинален научен придонес во примената на бихевиорални модели во анализата на имунизацијата во регионален контекст.

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет да ја прифати позитивната оценка и да закаже јавна одбрана на докторската дисертација на кандидатот спец. д-р мед. Митхат Е. Еминовиќ со наслов:

Употреба на СОМ-В модел за проценка на влијанието на здравствената едукација врз процесот на имунизација во подрачјето на Општина Тутин.

КОМИСИЈА

Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска, претседател, с.р.

Проф. д-р Елена Косевска, ментор, с.р.

Проф. д-р Моме Спасовски, член, с.р.

Проф. д-р Билјана Зафирова, член, с.р.

Проф. д-р Ирена Кондова Топузовска, член, с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД НАСТАВЕН ОДБОР

Наставниот одбор на Наставно - научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, одржа седница на ден 8.4.2026 година, со следниов дневен ред:

1. Разгледување на теми и комисии за одбрана на дипломски работи за академските студии за логопеди
2. Разгледување барања од катедри
3. Известувања за наставата
4. Разно

На состанокот беа присутни 20 члена на Наставниот одбор.

1. Разгледување на теми и предлог-комисии за одбрана на дипломски работи за академските студии за логопеди.

Разгледани беа следните теми за изработка на дипломски работи:

Доц. др Весна Лазаровска

1. Диференцијална разлика помеѓу аутизам и „лажен аутизам“ – екранизам
2. Влијанието на екранизмот врз вербалната комуникација кај школски деца
3. Влијанието на екранизмот врз вербалната комуникација кај предшколски деца
4. Видови пелтечења и логопедски третман
5. Говорен апарат и артикулација на гласови
6. Бенефит од кохлеарен имплант и слушен амплификатор
7. Билингвизам и говорно-јазичен развој
8. Аспергер синдром и потешкотии на функционално ниво во социјалниот живот
9. Улогата на логопедот и третман кај лица со дизартрија
10. Социјалната когниција и нејзината улога во комуникациско-јазичниот развој

Проф. др Татјана Георгиевска Јанческа

1. Информациско-комуникациска технологија во логопедска терапија
2. Јазични игри и вежби на деца со потешкотии во говорно-јазичниот развој
3. Логопедската превентива и правилниот развој на говорот кај детето
4. Назалност и неговото влијание врз развојот на говорот
5. Примена на телетерапија во логопедија
6. Улога на логопедот во рехабилитација на пациенти со потешкотии во голтање
7. Логопедска работа во градинките и училиштата
8. Говорно јазични нарушувања кај лица со лесно оштетување на слухот
9. Рани знаци на отстапување во комуникацијата, јазикот и говорот
10. Логопедска протетика и нејзина примена

Разгледани беа следните предлози за комисии за одбрана на дипломски работи:

1. Теа Тасевска (бр.индекс 800222/ДЛ14)

Тема: Аудиолошки профил на деца со расцеп на непце

Ментор: Проф. д-р Татјана Георгиевска Јанческа

Предлог на членови за рецензентска комисија:

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

2. Верица Милева (бр.индекс 800246/ДЛ4)

Тема: Дисфагија (етиологија, клиничка слика и третман)

Ментор: Проф. д-р Анита Арсовска

Предлог на членови за рецензентска комисија:

1. Проф. д-р Анита Арсовска
2. Проф. д-р Јулија Живадиновиќ Богдановска
3. Проф. д-р Билјана Ширгоска

3. Христина Недева (бр.индекс 80051/ДЛ4)

Тема: Физичка активност – популациски препораки и здравствена корист

Ментор: Проф. д-р Биљана Зафировска

Предлог на членови за рецензентска комисија:

1. Проф. д-р Игор Спироски
2. Проф. д-р Мирјана Димовска
3. Проф. д-р Сашо Столески
4. Елеонора Трајковска (бр.индекс 800239/ДЛ4)

Тема: Логопедски пристап во третманот на орофарингеална дисфагија од различна етиологија

Ментор: Проф. д-р Наталија Долненец - Банева

Предлог на членови за рецензентска комисија:

1. Проф. д-р Наталија Долненец - Банева
2. Проф. д-р Драгана Петровска Цветковска
3. Доц. д-р Весна Лазаровска

Темите и предлог-комисиите беа едногласно донесена од членовите на Наставниот одбор.

2. **Разгледување барања од катедри.** Барањето од Катедрата за фармакологија беше повлечено.

3. **Известувања за наставата.** Членовите на наставниот одбор беа известени за состанокот одржан со проректорот за настава, на кој се зборување за забелешките на студентите во однос на ненавремено објавување на распоредите за испити, за термините за испити во сесија и за барањето казнена сесија. Се донесе заклучок дека распоредот за испитните сесии ќе се објавува на почетокот од секој семестар, соодветно. Повторно беше потенцирано дека катедрите кои имаат и писмени и усмени делови од испитите треба да предвидат и побараат повеќе термини во сесијата и дека треба да се внимава да не се преклопуваат датите на испитите кои се предоговараат со студентите. Ставот за

казнена сесија остана непроменет, членовите на одборот не се согласија за воведување казнена сесија.

Членовите на наставниот одбор беа известени дека ќе почне да се прави распоредот за теоретска и практична настава за академската 2026/27, според реакредитираната студиска програма. Заради измените во програмата, во изработка на распоредот за прва година ќе биде потребна соработка со раководителите на катедрите од предметите кои се слушаат во прв семестар.

4. **Разно.** Едногласно се усвои барањето од проф. д-р Лазар Тодоровиќ неговиот избран предмет „ Спортски трауматизам во детска возраст “ да влезе во студиската програма за општа медицина за студентите кои ќе се запишат на Медицинскиот факултет во академската 2026/27 година.

Продекан за настава
Проф. д-р Јулија Живадиновиќ Богдановска, с.р.

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

Советот на студиската програма за трет циклус академски студии-докторски студии по медицина на Медицинскиот факултет во Скопје, одржа седница на ден **03.04.2026** година и по предложените точки на дневниот ред заведе став:

1. Формирање на комисии за оцена/одбрана на докторска дисертација од:

- д-р **Марија Ташковска** на тема: **"Евалуација на влијанието на молекуларното тестирање на трансфузиски трансмисивни инфекции врз безбедноста на крвта"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Емилија Велкова, претседател
2. Проф. д-р Татјана Макаровска Бојациева, ментор
3. Проф. д-р Миленка Благовеска, член
4. Проф. д-р Марија Цветановска, член
5. Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска, член

- д-р **Даниел Милковски** на тема: **„Примена на p16 и Ki67 двојно цитолошко бојење кај преканцерозни лезии и цервикален карцином“**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Марјан Стојовски, претседател
2. Проф. д-р Весна Јаневска, ментор
3. Проф. д-р Викторија Јовановска, член
4. Проф. д-р Игор Алулоски, член
5. Проф. д-р Славица Костадинова Куновска, член

- д-р **Леарта Аљили Адеми** на тема: **„Електро-клинички карактеристики на епилепсијата во детската возраст кај деца со мали хромозомски промени (CNVs)“**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Филип Дума, претседател
2. Проф. д-р Елена Шукарова Ангелковска, ментор
3. Проф. д-р Аспазија Софијанова, член
4. Проф. д-р Николина Здравеска, член
5. Проф. д-р Александар Петличковски, член

- д-р **Блерим Адеми** на тема: **„Дијагностички вредности на серумското ниво на протеин S100 β кај болеста на церебралните мали крвни садови што доведува до когнитивно нарушување“**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Арбен Таравари, претседател
2. Проф. д-р Светлана Цековска, ментор
3. Проф. д-р Емилија Цветковска, член
4. Проф. д-р Анита Арсовска, член
5. Проф. д-р Ицко Ѓоргоски, член

- д-р **Катерина Мацункова** на тема: **„Дали постои плацентарен микробиом кај здрава терминска бременост?“**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Ана Данева Маркова, претседател
2. Проф. д-р Марјан Стојовски, ментор
3. Проф. д-р Викторија Јовановска, член
4. Проф. д-р Миле Тантуровски, член
5. Проф. д-р Гордана Јанкоска, член

- д-р **Оливера Јорданова** на тема: **„Серум цистатин Ц и уринарни биомаркери во евалуација на хронична бубрежна болест во детска возраст“**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Светлана Цековска, претседател
2. Проф. д-р Велибор Тасиќ, ментор
3. Проф. д-р Катерина Тошеска Трајковска, член
4. Проф. д-р Соња Топузовска, член
5. Проф. д-р Александра Јанчевска, член

- д-р **Ќемал Рушити** на тема: **„Микросателитски нестабилни споредени со микросателитски стабилни карциноми кај пациенти оперирани од карцином на дебело црево, во однос на клиничките и патолошките карактеристики“**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Светозар Антовиќ, претседател
2. Проф. д-р Никола Јанкуловски, ментор
3. Проф. д-р Реџеп Сељмани, член
4. Проф. д-р Гордана Петрушевска, член
5. Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска, член

2. Информација за извештај од комисији за оцена на предлог-докторски проект за изработка на докторски труд од:

- д-р **Емирјета Бајрами** на тема: **“Фекален калпротектин кај доенчиња на возраст од 0 – 6 месеци и корелација со различни начини на исхрана и појава на инфантилна колика”**,

- д-р Арбана Балоку Зејнулаху на тема: **"Квантификација на круговите на ексцизија на Т – клетките и круговите на ексцизија на рекомбинацијата со капа – делетирање како индикатори за имунолошка депресија кај деца со новодијагностицирана акутна лимфобластна леукемија во Косово"**,

- д-р Елиф Врајнко на тема: **"Ехокардиографска процена на постоење и прогностичко значење на деснокоморна дисфункција кај пациенти по прележување на акутна белодробна емболија"**,

- д-р Грегор Крстевски на тема: **"Вредноста на PIVKA – II во дијагнозата на хепатоцелуларниот карцином"**,

- д-р Мица Кимовска Христова на тема: **"Преваленција, тренд и фактори на ризик за астма кај школски деца во Скопје"**,

- д-р Ринор Бејиќи на тема: **"Евалуација на напрег на десната срцева комора кај пациенти по комплетна поправка на Тетралогичка на фалот користејќи Speckle Tracking Imaging"**,

- д-р Лабинот Бектеши на тема: **"Намалено ниво на тестостерон како ризик фактор за фрактури во предел на колкот кај мажи над 65 годишна возраст"**,

- д-р Моника Тушевска Митковска на тема: **"Значење на биолошките маркери во евалуација на акутни егзацербации кај пациенти со опструктивни болести на дишните патишта"**,

- д-р Ангелина Крстева на тема: **"Профилактичка примена на една наспроти две дози транексемична киселина кај хируршки третирани пациенти со пертрохантерни и субтрохантерни фрактури на фемур"**,

- д-р Ристо Пејков на тема: **"Компаративна студија меѓу пневматски литотриптор и тулиум ласер со оптичко влакно во третманот на уролитијазата"**.

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

- д-р Билјана Петреска (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1348 од 1.3.2026) на тема: **„Метаболен синдром кај лица со ХИВ инфекција во Република Северна Македонија – преваленца и асоцирани ризик-фактори“**,

- д-р Ева Созовска Белчовска (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1348 од 1.3.2026) на тема: **„Апликативна вредност на различни режими на медикаментозен прекин на бременоста во прв триместар и дијагностички параметри за одредување на неговата ефикасност“**,

- д-р Марија Јоксимовиќ (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1348 од 1.3.2026) на тема: „Имунохистохемиско тестирање на ендометријалниот ендометроиден аденокарцином од низок градус за MMR, p53, PD-L1 И CD44 и поврзаност со клиничко-патолошките карактеристики и исходот на болеста во ера на молекуларна класификација на ендометријалниот карцином“,

- д-р Брунилда Хациу (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1349 од 15.3.2026) на тема: „Влијание на постоперативната радијациона терапија врз функцијата на тироидната жлезда кај пациенти со рак на дојка“,

- д-р Моника Петровски (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1349 од 15.3.2026) на тема: „Застапеност на мозочните инсулти и нивна манифестација во постковид-период“,

- д-р Филип Наумовски (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1349 од 15.3.2026) на тема: „Евалуација на деснокоморната срцева функција кај политрауматизирани пациенти со белодробни контузии, со и без потреба од механичка вентилација“.

Раководител на
Советот на Трет циклус академски студии-
докторски студии по медицина
Проф. д-р Марија Вавлукис с.р.

Извештај

Од Седница на Одбор за Меѓународна соработка, одржана на ден 08.04.2026 година

Присутни членови на одборот:

1. Проф. д-р Рубенс Јовановиќ
2. Проф. д-р Тони Ристески
3. Проф. д-р Саша Јовановска Мишевска
4. Проф. д-р Смиља Туџарова Ѓоргова
5. Проф. д-р Стојан Бајрактаров
6. Д-р Александра Стаменова замена за проф. д-р Фимка Тозија

Спреченост да присуствуваат на Седницата на Одборот за меѓународна соработка најавија проф. д-р Билјана Кузмановска, проф. д-р Соња Бојаџиева, проф. д-р Горан Димитров, проф. д-р Габриела Новотни, проф. д-р Симонида Црвенкова, проф. д-р Јасмина Тројачанец кои се согласни со точките од дневниот ред и содржината.

1. Извештај за прогресот во имплементацијата на Меморандумот за соработка со Медицинскиот факултет на Универзитетот во Мичиген, САД.

Во периодот од 30. Март до 2. Април имавме посета висока делегација од Универзитетот во Мичиген, САД, сочинета од Проф. д-р Жанета Николовска Чолеска, продекан за додипломска и постдипломска настава на Медицинскиот факултет во Мичиген, проф. д-р Ендрју Либерман, Проф. Чад Бренер и Проф. Сету Пичаја. Во тек на посетата се остварија состаноци со Ректорката и проректорите на Универзитетот Св. Кирил и Методиј во Скопје, со Деканот и продеканите на Медицинскиот факултет, голем број раководители на Катедри, како и средби со претставници од Амбасадата на САД во РСМ, Министерката за образование и наука на РМ. Во тек на разговорите се потврди поддршката за научно-истражувачка соработка со Универзитетот во Мичиген и се договори акциски план за реализација. Според планот во тек на мај-јуни оваа година, ќе се објави конкурс за избор на 2-3 кандидати на докторски студии кои дел од своите истражувања би ги спровеле на Универзитетот во Мичиген во траење од 3 месеци, со можност за пролонгирање на престојот за уште 3 месеци. Се одржа и наменски состанок за вмрежување со докторанди на Медицинскиот факултет, на кој се претставија 20тина докторанди и ги изложија своите идеи за заеднички научно-истражувачки проекти. Делегацијата изрази спремност и за назначување ментори за одредени докторски проекти, објавување заеднички научно-истражувачки трудови, како и целосно покривање на трошоците за истражувањата вклучувајќи ги истражувачките капацитети на лабораториите на Медицинскиот факултет во Мичиген, додека обврска на нашиот факултет и Универзитетот Св. Кирил и Методиј би било обезбедување средства за пат и престој во Ан Арбор, Мичиген. Се очекува и административна поддршка од Амбасадата на САД за реализација на проектот. Со овој

проект се предвидува испраќање на 2-3 докторанди годишно во Ан Арбор, Мичиген, но во проектот може да бидат вклучени и млади истражувачи кои веќе докторирале, а имаат одржливи и престижни предлози за научно-истражувачки проекти. Со ова започна практична реализација на Меморандумот за соработка потпишан минатата година со Универзитетот во Мичиген.

Извештајот е едногласно усвоен

- 2. Согласност за учество на Катедрата за Медицина на труд како партнер во предлог-проектот “Building European Anticipation Mechanisms for Climate-related health Outcomes and Needs” (BEACON), во рамките на HORIZON-HLTH-2026-01-ENVHLTH-01, Horizon Europe Framework (во прилог).**

Предлогот е едногласно прифатен

- 3. Информација за одржано предавање од визитинг предавач д-р Игор Тулевски**

На 7.04.2026 година, во амфитеатарот на Деканатот на Медицинскиот факултет, д-р Игор Тулевски, визитинг предавач на Катедрата за Интерна медицина, одржа предавање на тема: “Beyond the bedside: Navigating clinical decision-making in the virtual ward”

- 4. Разно**

08.04.2026
Скопје

Продекан за меѓународна соработка
Проф. д-р Рубенс Јовановиќ, с.р.

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

Советот на студиската програма за трет циклус академски студии-докторски студии по јавно здравство на Медицинскиот факултет во Скопје, одржа седница на ден **06.04.2026** година и по предложените точки на дневниот ред заведе став:

1. Формирање на комисии за оцена/одбрана на докторска дисертација од:

- д-р **Фитим Бадали** на тема: **"Јавно здравје и влијание на артроскопија со мезенхимални матични клетки и физиотерапија кај пациенти со остеоартрит на колено"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Биљана Митревска, претседател
2. Н. сов. Тајјана Зорчец, ментор
3. Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска, член
4. Проф. д-р Валентина Коевска, член
5. Проф. д-р Сашо Столески, член

- д-р **Афердита Курти** на тема: **„Проценка на ризик и водење на COVID 19 во Косово“**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска, претседател
2. Проф. д-р Фимка Тозија, ментор
3. Проф. д-р Розалинда Исјановска, член
4. Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска, член
5. Проф. д-р Јордан Минов, член

2. Информација за извештаи од комисии за оцена/одбрана на докторска дисертација од:

- д-р **Митхат Еминовиќ** (*објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1349 од 15.3.2026*) на тема: **„Употреба на СОМ-В модел за проценка на влијанието на здравствената едукација врз процесот на имунизација во подрачјето на Општина Тутин“**.

Раководител на
Советот за Трет циклус академски студии-
докторски студии по јавно здравство

проф. д-р Весна Велиќ Стефановска с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД НАСТАВНО НАУЧЕН КОЛЕГИУМ ПО ЈАВНО ЗДРАВСТВО

Наставно – научниот колегиум по јавно здравство на Медицинскиот факултет во Скопје одржа состанок на **08.04.2026** година преку средствата за електронска (reply all) комуникација.

По однос на предложените точки од дневниот ред, Наставно – научниот колегиум по јавно здравство по извршеното гласање (reply all), на Наставно-научниот совет го предлага следното:

1. Формирање на комисија за оценка на магистерски труд по пријава од:

а) Гордана Вељковиќ-Костова на тема: „Мапирање на ризиците во јавните набавки во Јавните здравствени установи во Република Северна Македонија“ Се предлага комисија во состав:

1. Проф.д-р Јасмина Плуњевиќ-Глигоровска-член
2. Проф. д-р Жаклина Цековска -член
3. Проф. д-р Фимка Тозија-ментор

2. Усвојување на извештај од комисија за оцена на магистерски труд од:

а) Кристина Манолчева на тема: „Јавноздравствени аспекти на мускулноскелетните нарушувања кај здравствените работници поврзани со работа“.

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оценка на магистерски труд е позитивна и Наставно – научен колегиум по јавно здравство едногласно ја прифати.

3. Формирање на комисија за одбрана на магистерски труд по пријава од:

а) Кристина Манолчева на тема: „Јавноздравствени аспекти на мускулноскелетните нарушувања кај здравствените работници поврзани со работа“, се предлага комисија во состав:

1. Проф.д-р Драган Мијакоски-претседател
2. Проф. д-р Ирина Павловска-член
3. Проф. д-р Сашо Столески-ментор

Претседател на
Наставно научен колегиум за јавно здравство
Проф д-р Фимка Тозија с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД ОДБОРОТ ЗА ИЗДАВАЧКА ДЕЈНОСТ

Членовите на Одборот за издавачка дејност на Медицинскиот факултет одржа состанок на ден **6.04.2026** година, преку средствата за електронска комуникација (e-mail), произнесувајќи се по точките од дневниот ред, го донесе следниов извештај кој го доставува до членовите на ННС:

1. Формирање на рецензентски комисии за:

а) Монографија со наслов: „Исхемична болест на миокард кај деца“ автор: проф.д-р Христина Манџуковска, од Катедрата за педијатрија. Одборот за издавачка дејност на ННС му ја предлага следната Рецензентска комисија во состав:

1. Проф.д-р Констандина Кузевска Манева

2. Проф.д-р Сашко Јовев

б) Учебник со наслов: „Рехабилитација во кардиологија и пулмологија“ наменет за задолжителниот предмет Физиотерапија во кардиологија и пулмологија за студентите на тригодишните стручни студии за студиската програма за дипломиран физиотерапевт. Уредници на учебникот се проф.д-р Елизабета Србиновска Костовска и проф.д-р Дејан Докиќ, додека автори се проф.д-р Елизабета Србиновска Костовска, проф.д-р Љубица Георгиевска Исмаил, проф.д-р Силвана Јованова, проф.д-р Маријан Бошевски, проф.д-р Марија Вавлукис, проф.д-р Христо Пејков, проф.д-р Лидија Попоска, проф.д-р Јорго Костов, проф.д-р Антонио Георгиев, вонр.проф.д-р Оливер Калпак, доц.д-р Биљана Зафировска Талеска, проф.д-р Дејан Докиќ, проф.д-р Сава Пејковска, проф.д-р Димитар Каркински, доц.д-р Ирина Ангеловска, д-р Бојан Стошевски, д-р Весна Пачоска Стојчевска, д-р Сања Петковска Цветковски и д-р Иван Петровски. Одборот за издавачка дејност на ННС му ја предлага следната Рецензентска комисија во состав:

1. Проф.д-р Сашко Кедев

2. Проф.д-р Бисерка Каева

в) Учебник со наслов: „Геријатрија“ наменет за задолжителните предмети Геријатриска медицина, Геронтологија и Здравствена нега на возрасни во геронтологијата за студентите на тригодишните стручни студии за медицински сестри техничари, за студентите на четригодишните академски студии за логопеди, за студентите на тригодишните стручни студии за физиотерапевти, како и за супспецијализантите по Геријатриска медицина. Уредник на учебникот е проф.д-р Бети Тодоровска, додека автори се проф.д-р Дејан Докиќ, проф.д-р Деска Димитриевска, проф.д-р Јагода Стојковиќ, вонр.проф.д-р Димитар Каркински, вонр. проф.д-р Сава Пејковска, доц.д-р Ирина Ангеловска, доц.д-р Марија Здравеска, доц.д-р Дејан Тодевски, доц.д-р Ирфан Исмаили, проф.д-р Љубица Георгиевска Исмаил, проф.д-р Елизабета Србиновска Костовска, проф.д-р Силвана Јованова, проф.д-р Маријан Бошевски, проф.д-р Марија Вавлукис, проф.д-р Христо Пејков, вонр.проф.д-р Јорго Костов, вонр.проф.д-р Лидија Попоска, вонр.проф.д-р Емилија Антова, вонр.проф.д-р Антонио Георгиев, вонр. проф.д-р Оливер Калпак, доц.д-р Билјана Зафировска Талеска, в.н.сор.д-р Ирена Митевска, в. н.сор.д-р Валентина Андова, н.сор.д-р Јане Талески, насл.доц.д-р Жан Зимбаков, насл.доц.д-р Советка Палџошковска Јорданова, насл.доц.д-р Саша Каева, проф.д-р Магдалена Генадиева Димитрова, проф.д-р Калина Гривчева Старделова, проф.д-р Горѓи Дерибан, вонр.проф.д-р Владимир Андреевски, вонр.проф.д-р Бети Тодоровска, вонр.проф.д-р Дафина Николова, вонр.проф.д-р Фани Личоска Јосифовиќ, в.н.сор.д-р Елена Цуракова, проф.д-р Светозар

Антовиќ, н.сор.д-р Емилија Николовска Трпчевска, н.сор.д-р Анче Волкановска, проф.д-р Игор Николов, вонр.проф.д-р Павлина Цекова Видимлиски, вонр.проф.д-р Ирена Рамбабова Бушљетиќ, вонр.проф.д-р Лада Трајческа, в.н.сор.д-р Галина Северова Андреевска, н.сор.д-р Светлана Павлеска-Кузманоска, в.н.сор.д-р Владимир Пушевски, н.сор.д-р Звездана Петронијевиќ, н.сор.д-р Никола Ѓорѓиевски, проф.д-р Татјана Миленковиќ, проф.д-р Снежана Марковиќ, вонр.проф.д-р Саша Јовановска Мишевска, вонр.проф.д-р Искра Битоска, вонр.проф.д-р Ирфан Ахмети, проф.д-р Соња Генадиева Ставриќ, проф.д-р Александра Пивкова Велјановска, проф.д-р Сања Трајкова, вонр.проф. д-р Светлана Крстевска Балканов, насл.вонр.проф. д-р Газменд Амзаи, н.сор.д-р Лазар Чадиевски, проф.д-р Дејан Спасовски, вонр.проф.д-р Емилија Секулоска, доц.д-р Маја Бојациоска, доц.д-р Филип Гучев, проф.д-р Андон Чибишев, проф.д-р Жанина Переска, насл.вонр.проф. д-р Наташа Симоновска и н.сор. д-р Александра Бабуловска. Одборот за издавачка дејност на ННС му ја предлага следната Рецензентска комисија во состав:

1. Проф.д-р Јулија Живадиниовќ Богдановска

2. Проф.д-р Марија Цветановска

г) Учебник со практични задачи на англиски јазик со наслов „Health Promotion Textbook“ по предметот Health promotion за студентите на студиската програма интегрирани студии прв и втор циклус по општа медицина настава на англиски јазик. Главен уредник проф.д-р Фимка Тозија, уредници и автори: проф.д-р Фимка Тозија, в.н.сор.д-р Данче Гудева Никовска и д-р Александра Стаменова, автори: ас.д-р Моника Стојчевска и м-р д-р Иван Панговски, од Катедрата за социјална медицина. Одборот за издавачка дејност на ННС му ја предлага следната Рецензентска комисија во состав:

1. Проф.д-р Моме Спасовски

2. Проф.д-р Бети Зафирова Ивановска

2. Донесување на Одлука за утврдување на цена на чинење на печатениот практикум „Инфектологија за студентите по стоматологија“ во издание на Медицинскиот факултет во Скопје.

- Одборот за издавачка дејност му предлага на ННС да ја усвои следната цена на чинење на печатениот практикум „Инфектологија за студентите по стоматологија“ во издание на Медицинскиот факултет во Скопје од **365,00 денари.**

3. Донесување на Одлука за утврдување на цена на чинење на фотокопираниот практикум „Микробиологија и имунологија за студентите по дентална медицина“ во издание на Медицинскиот факултет во Скопје.

- Одборот за издавачка дејност му предлага на ННС да ја усвои следната цена на чинење на фотокопираниот практикум „Микробиологија и имунологија за студентите по дентална медицина“ во издание на Медицинскиот факултет во Скопје од **495,00 денари.**

4. Донесување на Одлука за утврдување на цена на чинење на фотокопираниот практикум „Микробиологија и паразитологија за студентите по фармација“ во издание на Медицинскиот факултет во Скопје.

- Одборот за издавачка дејност му предлага на ННС да ја усвои следната цена на чинење на фотокопираниот практикум „Микробиологија и паразитологија за студентите по фармација“ во издание на Медицинскиот факултет во Скопје од **605,00 денари.**

5. Донесување на Одлука за утврдување на цена на чинење на фотокопираниот практикум „**Медицинска статистика за тригодишните стручни студии**“ во издание на Медицинскиот факултет во Скопје.

- Одборот за издавачка дејност му предлага на ННС да ја усвои следната цена на чинење на фотокопираниот практикум „**Медицинска статистика за тригодишните стручни студии**“ во издание на Медицинскиот факултет во Скопје од **540,00 денари**.

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

Одборот за издавачка дејност му предлага на ННС да донесе одлуки за печатење на учебникот со наслов: „**Храна, исхрана и јавно здравје**“ од авторите: проф.д-р Гордана Ристовска и проф.д-р Игор Спироски од Катедра за хигиена во **тираж од 200 примероци**.

Претседател на
Одборот за издавачка дејност
Проф. д-р Сања Манчевска с.р.

РЕЦЕНЗИИ - ДЕМОНСТРАТОРИ

Примено: **13-03-2026**

Орг. Един.	Број:	Прилог:	Вредност:
02	126511		

ИЗВЕШТАЈ

ЗА ИЗБОР НА ДЕМОНСТРАТОРИ ПО ПРЕДМЕТИТЕ ПАТОЛОШКА ФИЗИОЛОГИЈА И НУКЛЕАРНА МЕДИЦИНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Врз основа на член 182 од Законот за високото образование (Службен весник на Република Македонија бр.82/2018 и Службен весник на Република Северна Македонија бр.178/2021), член 73 од Статутот на Медицинскиот факултет-Скопје во состав на Универзитетот „Св.Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник бр.458/2019 и 458/2021-анекс) и член 53 од Правилникот за посебните услови и постапки за избор во наставно-научни, наставно-стручни и соработнички звања и демонстратори на Универзитетот „Св.Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник бр.411/2018 и 426/2019), а по предлог од Кадровскиот одбор на факултетот, Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет-Скопје во состав на Универзитетот „Св.Кирил и Методиј“ во Скопје, на својата XXVIII редовна седница одржана на 12.02.2026 година, донесе одлука за формирање на Комисија за избор на два демонстратори на Катедрата по патолошка физиологија и Катедрата по нуклеарна медицина за предметите Патолошка физиологија и Нуклеарна медицина, за академската 2025/2026 година во состав:

1. Проф. д-р Венјамин Мајсторов
2. Проф. д-р Невена Маневска
3. Проф. д-р Тања Маказлиева

На објавениот конкурс за избор на два демонстратори по предметите Патолошка физиологија и Нуклеарна медицина се пријавија два кандидати. Комисијата ги разгледа документите од пријавените кандидати, од кои еден кандидат е редовен студент на интегриран прв/втор циклус на академски студии по медицина, со освоени најмалку 180 ЕКТС кредити: Борјан Чушков, и еден кандидат е од трет циклус на академски студии д-р Николина Коловчевска Божиновска.

Комисијата детално ги анализираше доставените материјали со сите податоци наведени од кандидатите за личните карактеристики, вештини и постигнатите успеси во досегашниот едукативен процес. Комисијата дополнително ги повика пријавените кандидати на интервју за понатамошна евалуација. Врз основа на доставените документи на кандидатите и темелната анализа на истите, комисијата го поднесува следниот

ИЗВЕШТАЈ

1. Борјан Чушков

Биографски податоци

Студентот Борјан Чушков, со бр. на индекс 20290 е редовен студент на 4-та година на студиската програма по општа медицина, на Медицинскиот факултет-Скопје при УКИМ Скопје. Државјанин е на Република Северна Македонија. Средно образование завршил во СУГС „Орце Николов“ – Скопје, насока природно математичка Б. Студентот досега има положено 37 задолжителни и 3 изборни предмети, со среден успех 9,30 и освоени 192 кредити. Од своите досегашни активности сврзано со едукативниот процес и практикување на стекнатите здравствени и медицински вештини, студентот наведува повеќе учествата на меѓународни конгреси, како и волонтерство во Црвениот крст. Од своите позначајни квалитети студентот ги наведува посветеноста за учење и интересот за примена на нови технологии за унапредување на современата медицина.

2. Николина Коловчевска Божиновска

Биографски податоци

Д-р Николина Коловчевска Божиновска е вработена на Институтот по патофизиологија и нуклеарна медицина, студент на трет циклус академски студии-докторски студии по медицина запишана во академската 2020/21 година, асистент на Катедрата по патофизиологија и Катедрата по нуклеарна медицина во два наврати во периодот од 2020год. до денес и специјалист по нуклеарна медицина од 2018 година. Државјанин е на Република Северна Македонија. Веќе поседува големо искуство во одржување на практичната настава на двете катедри. Учесник е на повеќе стручни конгреси и тренинг курсеви, како и автор и коавтор на 7 публикации.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата имаше чест и задоволство при анализа на доставените материјали да се запознае со биографските податоци и успехите во академското образование на пријавените кандидати, редовни студенти интегриран прв/втор циклус студии по општа медицина и трет циклус академски студии на Медицинскиот факултет, Универзитет „Св.Кирил и Методиј“ во Скопје. При донесување одлука за избор на два демонстратори комисијата констатира дека пријавените кандидати формално ги задоволуваат условите за избор во демонстратор, пропишани со член 182 од Законот за високото образование (Службен весник на РМ 82/2018 и Службен весник на РСМ 178/2021) и Правилникот за посебните услови и постапки за избор во наставно-научни, наставно-стручни и соработнички звања и демонстратори на Универзитетот „Св.Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник бр.411/2018 и 426/19).

Имајќи предвид дека улогата на демонстраторот на катедрата е неговото активно вклучување во процесот на практичната настава, за што е потребна солидна и поширока теоретска подготвеност, при донесувањето на одлуката за избор на демонстратор, комисијата го вреднуваше постигнатиот успех по сите предмети (достапен од Уверението за положени испити), како и просечниот успех по предметите Патофизиологија и Нуклеарна медицина и групата предмети кои се во директна интердисциплинарност со нив. Покрај тоа, Комисијата особено

внимание посвети на спроведеното интервју каде имаше можност лично да ги запознае кандидатите и да ги процени нивните комуникациски вештини, афинитети, мотивираност и размислувања. Ваквиот пристап и критериум за избор, комисијата го смета за потребен за да може да даде објективна оценка за подготвеноста на избраниот демонстратор за изведување на практичната настава.

Согласно наведеното, комисијата заклучи дека д-р Николина Коловчевска Божиновска, која веќе има стекнато богато искуство како асистент на нашите катедри во изминатите години, а поради неможност повторно да биде избрана во звањето асистент, целосно ги исполнува уловите да биде избрана за демонстратор. Кандидатот Борјан Чушков покрај исполнувањето на формалните услови, остави многу позитивен впечаток од спроведеното интервју и покажаните комуникациски вештини.

Врз основа на изнесеното, Комисијата заклучува дека кандидатите д-р Николина Коловчевска Божиновска и студентот Борјан Чушков формално и суштински ги исполнуваат условите за демонстратори на Катедрата по патофизиологија и Катедра по нуклеарна медицина, по предметите Патофизиологија и Нуклеарна медицина. Со нивното воведување во изведување на практичната настава очекуваме да се поттикне интерактивноста во едукацијата на студентите, самостојноста и ефективноста во работата на студентот, што ќе резултира со подобар индивидуален, но и општ успех на студентите во стекнување нови знаења по предметите водени од нашите катедри. Поради сето наведено, Комисијата му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје да ги избере д-р Николина Коловчевска Божиновска и Борјан Чушков за демонстратори по предметите Патофизиологија и Нуклеарна медицина на Катедрата по патофизиологија и Катедрата по нуклеарна медицина.

Скопје, 10.3.2026

Комисија

1. Проф. д-р Венјамин Мајсторов

2. Проф. д-р Невена Маневска

3. Проф. д-р Тања Маказлиева

