

Република Северна Македонија
Универзитет „Св.Кирил и Методиј“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
Бр.02-3215/1
Дата 15.05.2026 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**, XXXI редовна седница на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет при УКИМ во Скопје, на ден **20.05.2026** година (**среда**) со почеток во **13:00 часот** во Амфитеатарот во деканатот на Факултетот со следниов

ДНЕВЕН РЕД

1. Усвојување на записникот од XXX редовна седница на Наставно-научниот совет одржана на ден 15.04.2026.

2. Соопштенија на деканот.

3. Избор на членови на Универзитетскиот сенат на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје. *Изборот се врши со тајно гласање.*

4. Извештаи по рецензии.

а) Извештај од комисија за рецензија на ракопис за:

1. Ракописот со наслов: „Практикум по офталмологија“ од авторите: проф.д-р Емилија Гошевска Даштевска, доц.д-р Наташа Шекеринов, н.сор.д-р Ирина Богданова, насл.доц.д-р Христиан Дума, насл.доц.д-р Игор Исјановски, ас.д-р Ана Трпеска Бошкоска, ас.д-р Андријана Петрушевска и д-р Стефан Пандилов, Билтен на УКИМ бр. 1351 од 15.04.2026 година, стр.109-113.

2. Ракописот со наслов: „Исхемична болест на миокардот кај деца“ од авторот проф.д-р Христина Манцуковска, Билтен на УКИМ бр. 1352 од 01.05.2026 година, стр. 85-89.

3. Ракописот со наслов: „Геријатрија“ од авторите: 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 Ѓорѓи 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 Џекова 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 Јанина Переска, насл.вонр.проф. д-р Наташа Симоновска и н.сор. д-р Александра Бабуловска, Билтен на УКИМ бр. 1352 од 01.05.2026 година, стр.90-97.

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. Д-р Елена Ѓорѓиевска Николовска на тема: „Влијание на пренатално ментално здравје на бремени жени врз перинаталниот исход”.

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

1. 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”, Билтен на УКИМ бр. 1350 од 01.04.2026 година, стр. 91-103.

2. Д-р Нора Емини на тема: „Клинички, биолошки, генетски и прогностички аспекти на хематурија во детска возраст”, Билтен на УКИМ бр. 1350 од 01.04.2026 година, стр. 104-112.

3. Д-р Дарко Марковски на тема: „Биполарна трансуретрална ресекција на симптоматска сквамозна кератинизирачка метаплазија на мочниот меур кај жени”, Билтен на УКИМ бр. 1350 од 01.04.2026 година, стр. 113-122.

4. 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”, Билтен на УКИМ бр. 1350 од 01.04.2026 година, стр. 123-132.

5. 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,, Билтен на УКИМ бр. 1351 од 15.04.2026 година, стр. 114-126.

6. 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”, Билтен на УКИМ бр.1351 од 15.04.2026 година, стр. 127-137.

7. Д-р Наташа Недеска Минова на тема: „Асоцираност на FGF23 со микроваскуларните и макроваскуларните компликации, коскено-минералниот метаболизам и со степенот на бубрежно оштетување кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 во раниот стадиум на хроничната бубрежна болест“, Билтен на УКИМ бр. 1351 од 15.04.2026 година, стр. 138-146.

8. Д-р Дефрим Кочинај на тема: „Проспективна студија на постоперативно следење со прашалници по оперативен третман на хипоспадија,..“ Билтен на УКИМ бр. 1351 од 15.04.2026 година, стр. 147-157.

9. Д-р Даниел Милковски на тема: „Примена на p16 и Ki67 двојно цитолошко боене кај преканцерозни лезии и цервикален карцином“, Билтен на УКИМ бр. 1352 од 01.05.2026 година, стр. 98-110.

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

1. Д-р Билјана Ѓорѓеска на тема: „Социоемоционално функционирање на деца и адолесценти со кохлеарен имплант во Република Северна Македонија“.

5. Извештаи од одбори, наставно-научни колегииуми, совети и комисији

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

6. Избори по билтени

Избор во наставно-научни и научни звања на Медицинскиот факултет, а според Билтен на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, Билтен на УКИМ бр. 1350 од 01.04.2026.

I. Избори по билтен бр. 1350

а) Избор на виш научен соработник по предметите од научната област неврологија врз основа на рецензија, а по пријава н.сop.д-р Бојан Бошковски (*предложен за избор*), стр. 72-81.

б) Избор на вонреден професор по предметите од наставно-научните области: психијатрија и медицинска психологија врз основа на рецензија, а по пријава на доц.д-р Ана Филипче (*предложена за избор*), стр. 82-90.

Напомени:

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 XXX редовна седница на ден **15.04.2026** година на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет-Скопје, со почеток во **12** часот, во просториите на амфитеатарот во деканатот.

Од вкупно 150 членови на Наставно-научниот совет, по предложениот дневен ред на седницата се изјасниле 104 членови од кои (93 наставници и 12 студенти) и тоа: Светозар Антовиќ, Марија Вавлукис, Јулија Живадиновиќ Богдановска, Симон Трпески, Светлана Цековска, Аце Додевски, Билјана Трпковска, Катерина Тошеска Трајковска, Ирена Костовска, Лена Какашева Маженковска, Јасмина Плуњевиќ Глигороска, Бети Дејанова, Иванка Караѓозова, Гордана Јанкоска, Маја Јурхар Павлова, Славица Костадинова Куновска, Магдалена Богдановска Тодоровска, Невена Маневска, Круме Јаќовски, Мери Киријас, Бети Зафирова Ивановска, Фимка Тозија, Александар Станков, Горан Павловски, Златко Јаќовски, Вењамин Мајсторов, Елизабета Стојовска Јовановска, Петар Јаневски, Соња Николова, Елизабета Србиновска Костовска, Јорго Костов, Антонио Георгиев, Оливер Калпак, Гоце Спасовски, Павлина Цекова Видимлиски, Злате Стојаноски, Александра Пивкова Велјановска, Лидија Петковска, Жанина Переска, Калина Гривчева Старделова, Бети Тодоровска, Мери Трајковска, Саша Јовановска Мишевска, Марија Здравеска, Светлана Кочева, Силвана Наунова Тимовска, Христина Манџуковска, Данило Нонкуловски, Валентина Цвејоска Чолаковска, Ирена Кондова Топузовска, Марија Цветановска, Марија Димзова, Гордана Китева Тренчевска, Игор Петров, Емилија Цветковска, Славица Арсова Хаџи-Анѓелковска, Лилјана Игњатова, Зоја Бабинкостова, Димитар Боневски, Виолета Клисаровска, Игор Стојковски, Силвија Дума, Христина Брешковска, Илир Вела, Огнен Костовски, Ѓорѓи Трајковски, Андреја Гавриловски, Марко Спасов, Лазар Тодоровиќ, Шабан Мемети, Софија Пејкова, Александра Гавриловска Димовска, Оливер Станков, Зоран Божиновски, Даниела Георгиева, Роза Џолева Толевска, Емилија Гошевска Даштевска, Горан Димитров, Ана Данева Маркова, Сашо Стојчевски, Елена Цикова, Ирена Алексиоска Папестиев, Иво Каев, Анета Сима, Кристина Скепаровска, Андријан Карталов, Билјана Кузмановска, Марија Јовановски Срцева, Ериета Николиќ Димитрова, Валентина Коевска, Јордан Минов, Катарина Ставриќ и Томислав Станковски. *Студенти:* Јован Костадиновски, Андреа Поп Ангелова, Миа Чичкариќ, Филип Калаџиски, Кала Дренковска, Анастасија Стевкова, Панче Ангелов, Магдалена Лазевска, Александар Недев, Дијана Кока Џемаили, Марија Совиновска и Анамарија Паункоска.

Најавени отсуства на седницата: Рубенс Јовановиќ, Биљана Зафирова, Елена Трајковска Докиќ, Димче Зафиров, Јасмина Тројачанец Павловска, Билјана Герасимовска Китановска, Лада Трајческа, Сава Пејковска, Емилија Секулоска, Маја Бојациоска, Снежана Марковиќ, Дејан Докиќ, Констандина Кузевска Манева, Соња Бојациева, Наталија Долненец Банева, Анита Арсовска, Антони Новотни, Ристо Чоланчески, Јане Нетковски, Миле Тантуровски, Ива Малахова Ѓореска, Гордана Ристовска, Марија Гоцевска, Татјана Макаровска Бојациева и Александар Петличковски. *Студенти:* Дарко Јано, Јован Маркоски и Теодора Андоновска.

Отсутни членови на седницата: Наташа Битољану, Синиша Стојаноски, Маја Јакимовска Димитровска, Христо Пејков, Дафина Николова, Реџеп Сељмани, Илир Хасани, Васил Папестиев, Александар Чапароски, Сашо Дохчев, Игор Алулоски, Катерина Николоска. *Студенти:* Едис Еминовски, Виктор Трајковски, Теодора Блажеска, Ива Дерибабова и Владимир Аневски.

Материјалите за седницата на членовите на ННС им беа доставени на 08.04.2026 година.

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

Членовите на ННС се изјаснуваа по следниов

Д Н Е В Е Н Р Е Д

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 Бејиќи 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 Тушевска Митковска на тема: „Значење на биолошките маркери во евалуација на акутни егзацербации кај пациенти со опструктивни болести на дишните патишта“.
9. д-р Ангелина Крстева на тема: „Профилактичка примена на една наспроти две дози транексемична киселина кај хируршки третираните пациенти со пертрохантерни и субтрохантерни фрактури на фемур“.
10. д-р Ристо Пејков на тема: „Компаративна студија меѓу пневматски литотриптор и тулиум лазер со оптичко влакно во третманот на уролитијазата“.

б) Извештаи од комисии 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 веговата ефикасност“, Билтен на УКИМ бр. 1348 од 1.03.2026 година, стр. 224-235.

4. Д-р Брунилда Хаџиу 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: Патолофизиологија 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.

Ад-1. Усвојување на записникот од XXIX редовна седница на Наставно-научниот совет одржана на ден 12.03.2026 година.

ННС едногласно го усвои записникот од XXIX редовна седница на Наставно-научниот совет одржана на ден 12.03.2026 година.

Ад-2. Сооптенија на Деканот

Деканот ги извести членовите на Наставно-научниот совет дека со зголемувањето на минималната плата, ќе се зголемат платите на вработените на Медицинскиот факултет со тоа што зголемувањето ќе се однесува на делот од платата кој го добиваме од Министерството за образование и наука.

Ад-3. Донесување на Одлука за избор на членови и нивни заменици на комисијата на Медицински факултет-Скопје, за избор на ректор на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје. (Изборот се изврши со тајно гласање).

По спроведеното тајно гласање од страна на членовите на Наставно-научниот совет, се донесе следнава

О Д Л У К А

за избор на членови и нивни заменици на комисијата на Медицинскиот факултет во Скопје за избор на ректор на УКИМ за мандатен период од 16 септември 2026 до 15 септември 2029 година

1. Се избраа следниве членови и заменици на комисијата на Медицинскиот факултет во Скопје за избор на ректор на УКИМ за мандатен период од 16 септември 2026 до 15 септември 2029 година:

1. Проф.д-р Даниела Георгиева, член
2. Проф.д-р Аце Додевски, член
3. Проф.д-р Валентина Коевска, член
4. Проф.д-р Јасмина Плуницевиќ Глигороска, член
5. Проф.д-р Христо Пејков, член.

1. Проф.д-р Катерина Тошеска Трајковска, член
2. Проф.д-р Томислав Станковски, заменик член
3. Проф.д-р Шабан Мемети, заменик член
4. Проф.д-р Татјана Макаровска Бојациева, заменик член

5. Проф.д-р Соња Бојациева, заменик член.

2. Одлуката влегува во сила со денот на донесувањето.

Образложение

Согласно член 175 од Статутот на Универзитетот „Св.Кирил и Методиј“ во Скопје, претседателот на Универзитетската изборна комисија проф.д-р Димитар Гелев со писмен допис до единиците број 02-544/5 од 25.03.2026 година извести дека е потребно единиците да формираат изборни комисии за избор на ректор на УКИМ за мандатен период 2026-2029 година.

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје го сочинуваат 150 членови. На седницата на која се избраа членовите и замениците на изборната комисија на Медицинскиот факултет во Скопје беа присутни 105 членови од кои 104 членови пристапија кон избор (еден член ја напушти седницата пред гласањето). Согласно член 176 од Статутот на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје Наставно-научниот совет по предлог на членовите на ННС спроведе избор за членови и заменици на изборната комисија на Медицинскиот факултет во Скопје **со непосредно и тајно гласање**. По спроведеното тајно гласање, изборната комисија констатира дека:

- за Проф.д-р Даниела Георгиева гласале „ЗА“ изборот 101 член;
- за Проф.д-р Аце Додевски гласале „ЗА“ изборот 101 член;
- за Проф.д-р Валентина Коевска гласале „ЗА“ изборот 100 члена;
- за Проф.д-р Јасмина Плунцевик Глигороска гласале „ЗА“ изборот 99 члена;
- за Проф.д-р Христо Пејков гласале „ЗА“ изборот 98 члена;
- за Проф.д-р Катерина Тошеска Трајковска гласале „ЗА“ изборот 101 член;
- за Проф.д-р Томислав Станковски гласале „ЗА“ изборот 97 члена;
- за Проф.д-р Шабан Мемети гласале „ЗА“ изборот 98 член;
- за Проф.д-р Татјана Макаровска Бојациева гласале „ЗА“ изборот 100 члена;
- за Проф.д-р Соња Бојациева гласале „ЗА“ изборот 100 члена.

Врз основа на добиените гласови, **именуваните се избрани за членови и заменици на изборната комисија на Медицинскиот факултет во Скопје за избор на ректор на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје со мнозинство на гласови од присутните членови на седницата на Наставно-научниот совет.**

Согласно горенаведеното се донесе Одлука како во диспозитивот.

Ад-4. Донесување на Одлуки за формирање на рецензентски комисии по распишаниот конкурс од факултетот за избор на лица во соработнички звања (асистенти) по предлог на Катедрите.

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

- 18 асистенти по предметот хирургија

ННС формираше комисија во состав:

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

- 2 асистенти по предметот гинекологија и акушерство

ННС формираше комисија во состав:

1. Проф.д-р Сашо Стојчевски

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

- 1 асистент по предметот педијатрија

ННС формираше комисија во состав:

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

- 2 асистенти по предметот неврологија

ННС формираше комисија во состав:

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

- 1 асистент по предметот радиологија

ННС формираше комисија во состав:

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

Ад-5. Донесување Одлука за неплатено отсуство на проф.д-р Гордана Ристовска, врз основа на дадена согласност од ЈЗУ Институт за јавно здравје и Катедрата за хигиена.

Наставно-научниот совет со мнозинство на гласови ја донесе следнава

О Д Л У К А

за одобрување на неплатено отсуство

1. На проф.д-р Гордана Ристовска и се одобрува неплатено отсуство во период од 1 (еден) месец, поради лични причини.

2. Неплатеното отсуство на проф.д-р Гордана Ристовска, започнува на 16.04.2026 година и трае заклучно до 15.05.2026 година.

Ад-6. Донесување Одлуки за избор на нови членови во постојните одбори, наставно-научни колегииуми и комитети на предлог на Деканатската управа.

Наставно-научниот совет со мнозинство на гласови ги донесе следниве

О Д Л У К А

за измена на Одлуката за формирање на Наставно-научен колегиум за јавно здравство

Член 1

Се менува членот 1 од Одлуката за формирање на Наставно-научен колегиум за јавно здравство бр. 02-5685/15 од 18.12.2023 и Одлуката за измена на Одлуката за формирање на Наставно-научен колегиум за јавно здравство бр. 02-6404/57 од 10.12.2024 година и новиот член гласи:

„Член 1

Се формира Наставно-научен колегиум за јавно здравство во следниот состав:

1. Проф.д-р Фимка Тозија - претседател
2. Проф.д-р Ана Кафтанџиева
3. Проф.д-р Весна Велиќ Стефановска
4. Проф.д-р Ирина Павловска
5. Проф.д-р Бети Зафирова Ивановска
6. Проф.д-р Игор Спироски
7. Проф.д-р Весна Котевска
8. Проф.д-р Елена Ќосевска

9. Проф.д-р Антонио Георгиев
10. Проф.д-р Валентина Цвејоска Чолаковска
11. Проф.д-р Стојан Бајрактаров
12. Проф.д-р Шабан Мемети
13. Проф.д-р Гордана Ристовска
14. Проф.д-р Сашо Столески“

Одлуката влегува во сила со денот на донесувањето.

О Д Л У К А

за измена на Одлуката за формирање на Наставно – научен колегиум за постдипломски студии

Член 1

Се менува членот 1 од Одлуката за формирање на Наставно – научен колегиум за постдипломски студии бр. 02-5685/6 од 18.12.2023 и Одлуката за измена на Одлуката за формирање на Наставно-научен колегиум за постдипломски студии бр. 02-6404/46 од 10.12.2024 година и новиот член гласи:

„Член 1

Се формира Наставно-научен колегиум за постдипломски студии во следниот состав:

1. Проф.д-р Марија Вавлукис - претседател
2. Проф.д-р Елизабета Чадиловска
3. Доц.д-р Ирена Костадинова Петрова
4. Проф.д-р Лидија Годоровска
5. Проф.д-р Славица Костадинова Куновска
6. Проф.д-р Синиша Стојаноски
7. Проф.д-р Маја Сланинка Мицеска
8. Проф.д-р Дејан Трајков
9. Проф.д-р Ирина Павловска
10. Проф.д-р Жанина Переска
11. Проф.д-р Татјана Јаковска
12. Проф.д-р Драгана Петровска Цветковска
13. Проф.д-р Лилјана Игњатова
14. Проф.д-р Игор Стојковски
15. Проф.д-р Катерина Дамевска
16. Проф.д-р Тони Ристески
17. Проф.д-р Емилија Ѓошевска Даштевска
18. Проф.д-р Андријан Каргалов
19. Проф.д-р Гордана Ристовска
20. Проф.д-р Ериета Николиќ Димитрова
21. Проф.д-р Валентина Тофилоска“

Одлуката влегува во сила со денот на донесувањето.

О Д Л У К А

за измена на Одлуката за формирање на Одборот за издавачка дејност

Член 1

Се менува членот 1 од Одлуката за формирање на Одборот за издавачка дејност бр. 02-5685/7 од 18.12.2023 година и Одлуката за измена на Одлуката за формирање на Одборот за издавачка дејност бр. 02-2181/59 од 8.04.2025 и 02-6790/26 од 17.11.2025 година и новиот член гласи:

„Член 1

Се формира Одбор за издавачка дејност во следниот состав:

15. Проф.д-р Сања Манчевска - претседател

16. Проф.д-р Лена Какашева Маженковска
17. Проф.д-р Ирена Костовска
18. Проф.д-р Биљана Зафирова
19. Проф.д-р Венјамин Мајсторов
20. Проф.д-р Дејан Трајков
21. Проф.д-р Весна Велиќ Стефановска
22. Доц.д-р Викторија Белакапоска Српанова
23. Проф.д-р Фимка Тозија
24. Проф.д-р Снежана Марковиќ
25. Проф.д-р Соња Бојациева
26. Проф.д-р Ирена Кондова Топузовска
27. Проф.д-р Силвија Дума
28. Проф.д-р Александра Димовска Гавриловска
29. Проф.д-р Викторија Јовановска
30. Проф.д-р Татјана Макаровска Бојациева
31. Проф.д-р Емилија Цветковска“

Одлуката влегува во сила со денот на донесувањето.

О Д Л У К А

за измена на Одлуката за формирање на Одборот за меѓународна соработка

Член 1

Се менува членот 1 од Одлуката за формирање на Одборот меѓународна соработка бр. 02-5685/8 од 18.12.2023 година и новиот член гласи:

„Член 1

Се формира Одбор за меѓународна соработка во следниот состав:

32. Проф.д-р Рубенс Јовановиќ – претседател
33. Проф.д-р Јасмина Плунцевик Глигороска
34. Проф.д-р Габриела Новотни
35. Проф.д-р Јасмина Тројачанец
36. Проф.д-р Стојан Бајрактаров
37. Проф.д-р Фимка Тозија
38. Проф.д-р Ѓорѓи Дерибан
39. Проф.д-р Саша Јовановска Мишевска
40. Проф.д-р Соња Бојациева
41. Проф.д-р Марија Димзова
42. Проф.д-р Симонида Црвенкова
43. Проф.д-р Сузана Николовска
44. Проф.д-р Смиља Туцарова Ѓоргова
45. Проф.д-р Тони Ристески
46. Проф.д-р Никола Николовски
47. Проф.д-р Горан Димитров
48. Проф.д-р Билјана Кузмановска“

Одлуката влегува во сила со денот на донесувањето.

Ад-7. Извештаи по рецензии

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

1. д-р 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 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“.

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 Бејиќи 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 Тушевска Митковска на тема: „Значење на биолошките маркери во евалуација на акутни егзацербации кај пациенти со опструктивни 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 пертхроантерни и субтрохантерни фрактури на фемур“.

10. д-р Ристо Пејков на тема: „Компаративна студија меѓу пневматски литотриптор и тулиум ласер со оптичко влакно во третманот на уролитијазата“.

б) ННС едногласно ги усвои извештаите од комисиите 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.

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.

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.

4. Д-р Брунилда Хаџиу 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.

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.

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.

в) 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. 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.

Ад-8. Извештаи од одбори, наставно-научни колегиум, совети и комисии

Наставен одбор

Наставниот одбор на Наставно - научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, одржал 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. Бенифит 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/ДЛ4)

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.

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

Совет на студиска програма за трет 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, одржал седница на ден **03.04.2026** година и по предложените точки на дневниот ред заведе став:

1. Формирање на комисија за оценка/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", ННС формираше комисија во состав:

1. Проф. д-р Емилија Велкова, претседател
2. Проф. д-р Татјана Макаровска Бојациева, ментор
3. Проф. д-р Миленка Благоевска, 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 боене кај преканцерозни лезии и цервикален карцином“, ННС формираше 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)**“, ННС формираше 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**“, ННС формираше 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 Ѓорѓоски, член

- д-р **Катерина Маџункова** на тема: „**Дали постои плацентарен микробиом кај здрава терминска бременост?**“, ННС формираше 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**“, ННС формираше 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 **Кемал 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**“, ННС формираше комисија во состав:

1. Проф. д-р Светозар Антовиќ, претседател
2. Проф. д-р Никола Јанкуловски, ментор
3. Проф. д-р Рецеп 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 Брајнко 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 Бејики на тема: "Евалуација на напрег на десната срцева комора кај пациенти по комплетна поправка на Тетралогија 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 уrolитијазата".

3. Информација за извештаи од комисија 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 Брунида 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“.

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

Одбор за меѓународна соработка

Од Седница на Одбор за Меѓународна соработка, одржан на ден 08.04.2026 година.

На седницата на одборот присуствувале следниве членови:

1. Проф. д-р Рубенс Јовановиќ
2. Проф. д-р Тони Ристески
3. Проф. д-р Саша Јовановска Мишевска
4. Проф. д-р Смиља Туцарова 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 Бојациева, 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 ко-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

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 седница на ден **06.04.2026** година и по предложените точки на дневниот ред заведе став:

1. Формирање на комисија за оценка/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", ННС формираше комисија во состав:

1. Проф. д-р Биљана Митревска, претседател
2. Н. сов. Татјана 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“, ННС формираше 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 извештај од комисија за оценка/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“.

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

Наставно-научен колегиум за јавно здравство

Наставно – научниот колегиум по јавно здравство на Медицинскиот факултет во Скопје одржал 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“, ННС формираше комисија во состав:

1. Проф. д-р Јасмина Плунцевик-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 оцена 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“, ННС формираше комисија во состав:

1. Проф.д-р Драган Мијакоски-претседател
2. Проф. д-р Ирина Павловска-член
3. Проф. д-р Сашо Столески-ментор

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 **6.04.2026** година, преку средствата за електронска комуникација (e-mail), произнесувајќи се по точките од дневниот ред, го донесе следниов извештај кој го достави до членовите на ННС:

1. Формирање на рецензентски комисији за:

а) Монографија со наслов: „Исхемична болест на миокард кај деца“ автор: проф.д-р Христина Манџуковска, од Катедрата за педијатрија. ННС формираше комисија во состав:

1. Проф.д-р Константина 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 Наставно-научниот совет му ја предложи комисијата во состав:

1. Проф.д-р Сашко Кедев
2. Проф.д-р Бисерка Каева

На самата седница на Наставно-научниот совет за збор се јави проф.д-р Ериета Николиќ Димитрова која предложи дека во рецензентската комисија за учебникот „Рехабилитација во кардиологија и пулмологија“ кој е наменет за студентите на студиската програма за тригодишните стручни студии за дипломиран физиотерапевт, потребно е да се стави и член од Катедрата за физикална медицина и рехабилитација и за трет член во рецензентската комисија ја предложи проф.д-р Валентина Коевска.

Претседателот на одборот за издавачка дејност предлогот на проф.д-р Ериета Николиќ Димитрова го стави на гласање и истиот беше прифатен од членовите на Наставно-научниот совет.

Согласно горе наведеното ННС формираше комисија во состав:

1. Проф.д-р Сашко Кедев
2. Проф.д-р Бисерка Каева
3. Проф.д-р Валентина Коевска

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 Димитријевска, 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 Ѓорѓи 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. ННС формираше комисија во состав:

1. Проф.д-р Јулија Живадиновиќ 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. ННС формираше 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.

- ННС ја формира 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.

- ННС ја формира 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.

- ННС ја формира 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.

- ННС ја формира 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 Одлуки за печатење на рецензирани учебници/учебни помагала:

- ННС донесе Одлука 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**.

ННС со мнозинство на гласови го усвои известајот од Одборот за издавачка дејност.

Ад-9. Избори на демонстратори

За оваа точка од дневниот ред не гласаа студентите.

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.

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на Николина Коловчевска Божиновска за демонстратор.

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на Борјан Чушков 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 известуваат деканот дека во моментот се присутни 93 наставници членови на ННС.

Деканот констатира дека има потребно мнозинство за полноважно одлучување.

I. Избор 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*).

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

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*).

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на н.сор.д-р Елена Цуракова Ристовска 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 рецензија, а по пријава на доц.д-р Маргарита Пенева (*предложена за избор*).

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на доц.д-р Маргарита Пенева за вонреден професор.

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

ННС со мнозинство на гласови изврши повторен избор на ас.д-р Моника Стојчевска за асистент.

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

ННС со мнозинство на гласови изврши повторен избор на ас.д-р Милена Богојевска Доксевска за асистент.

II. Избор 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*).

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на доц.д-р Валентина Цвејоска Чолаковска за вонреден професор.

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*).

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

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на доц.д-р Христина Брешковска за вонреден професор.

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*).

ННС со мнозинство на гласови изврши избор на доц.д-р Габриела Новотни за вонреден професор.

Седницата на ННС заврши во 14:16 часот

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

Декан,
Проф.д-р Светозар Антовиќ, с.р.

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

До Наставно-научниот совет на
Медицински факултет
Универзитет "Св. Кирил и Методиј"
Скопје

РЕЦЕНЗИЈА

Врз основа на член 73 од Статутот на Медицински факултет во Скопје во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, член 275 од Статутот на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје 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, Наставно-научниот совет, на својата XXVII седница одржана на **12.02.2026** година, а по предлог на Советот на III циклус - докторски студии, донесе одлука за формирање на Комисија за оцена на предлог-докторски проект за изработка на докторска дисертација со наслов: **„Влијание на пренатално ментално здравје на бремени жени врз перинаталниот исход“** на англиски јазик: **„Effects of prenatal mental health in pregnant women on perinatal outcome“** од студент на трет циклус докторски студии д-р Елена Ѓоргиевска Николовска, во состав:

1. Проф. д-р Иво Каев (ментор),
2. Проф. д-р Ана Данева Маркова (член),
3. Доц. д-р Славица Арсовска Хаџи-Ангелковска (член).

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

ИЗВЕШТАЈ

АНАЛИЗА НА ТРУДОТ

Предлог-докторскиот проект на кандидатот д-р Елена Ѓоргиевска Николовска со наслов: **„Влијание на пренатално ментално здравје на бремени жени врз перинаталниот исход“** содржи

20 страници компјутерски обработен текст, во фронт Times New Roman, со 1,5 проред и големина на букви 12, со 26 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии и меѓународни акти.

Предлог-докторскиот проект е структуриран во шест тематски целини: вовед, цел на студијата, материјал и методи, статистичка обработка на податоците, очекувани резултати и користена литература. Дополнително, проектот содржи апстракт на македонски и англиски јазик. Содржината е систематизирана во логичен распоред со точки, потточки, наслови и поднаслови, што овозможува јасно следење на истражувачката рамка. Методологијата на проектот е детално разработена, со дефинирани цели, хипотези, критериуми за вклучување и исклучување на испитаници, опис на методологијата за собирање на податоци, примена на психолошки инструменти (валидирани прашалници), статистичка обработка на податоците, очекувани резултати и преглед на релевантна користена литература.

Првата глава од предлог-докторскиот проект претставува јасно структуриран и научно втемелен **вовед**, кој го истакнува значењето на менталното здравје како дел од општиот концепт за здравје на СЗО, кое го појаснува мултидимензионалниот аспект на здравјето кое му овозможува на поединецот секојдневно да функционира, да се справува со предизвици и да ги реализира своите потенцијали.

Модерното време носи нови предизвици, а глобалниот тек на менталните нарушувања е во подем, а според СЗО околу 1 милјарда луѓе на планетава страдаат од некаков тип на ментално нарушување. Предлог проектот ги наведува најчестите ментални нарушувања кои се актуелни за темата, и нивната процентуална застапеност во глобалните статистики.

Од релевантна литература се наведени дефинициите и значењето на перинаталното ментално здравје, како период кој се однесува на самата бременост, периодот на породување и периодот после породување, опишани се психолошките и физиолошките промени што се случуваат во организмот на жената, како и појавата на ментални промени кои се јавуваат во овој специфичен период, а нивните промени преставуваат сериозен јавно здравствен предизвик заради благосостојбата и на мајката и на новороденото.

Кандидатот во дел од Воведот се осврнува на релевантните броеви за пораст на анксиозноста, депресијата и доживеаниот стрес во перинаталниот период, кои имаат потенцијал да влијаат на текот и исходот на бременоста. Реферираниите трудови укажуваат на појава на депресивни симптоми кај 10-25% од бремените жени, додека анксиозност и зголемен стрес кај над 30% од популацијата од интерес за овој проект.

Она што кандидатот го акцентира е дека релативно ретко се анализира влијанието на мајчиниот психолошки стрес, анксиозност или депресија врз перинаталниот исход. Различни гестациски периоди се поврзани со различен тип и интензитет на стрес, депресија или анксиозност.

Во овој предлог научен проект се опишани можните последици од непознаено и нелекувано нарушување на менталното здравје во пренаталниот период, а тоа се предвременото породување и породување на плод со помала гестациска старост, кои сеуште се предизвици за современото акушерство заради високиот морбидитет и морталитет. Според реферираната литература, околу 35% од неонаталниот морталитет отпаѓа на предвременото породување, а оваа состојба може да биде активирана при психолошки стрес преку активирање на патофизиолошките механизми на

хормоналните и имунолошките промени. Хроничниот мајчин стрес и депресијата се поврзани со појава на плодови помали за гестациската старост, а тоа се новороденчиња чија тежина е под 10-тиот перцентил за гестациската возраст, а овие новороденчиња имаат зголемен ризик од неонатална хипогликемија, респираторен дистрес и подолг престој во болница. Долгорочно овие новородени покажуваат поголема склоност кон нарушувања на когнитивниот и психомоторниот развој, проблеми со учење и адаптација.

Во целина, Воведот преставува јасно дефинирана целина за значењето на менталното здравје во животот на секоја единка, особено на женската популација во еден од најзначајните периоди, бременоста и породувањето, појавата на ментални нарушувања во овој период и нивното влијание на перинаталниот исход, кој од своја страна има многу важно јавноздравствено значење заради последиците од препознани и нетретирани нарушувања на менталното здравје и нивното влијание врз неонаталниот исход. Во земјите од Југоисточна Европа се уште недоволно е истажено перинаталното менталноздравје, поради што СЗО и Европската агенда за ментално здравје препорачуваат интегрирање на психолошкиот скрининг како дел од рутинската акушерска нега. Предложеното истражување има за цел да придонесе кон разбирање на распространетоста, ризиците и последиците од перипартални психолошки состојби кај жените од нашата популација и да помогне во развој на ефективни превентивни програми.

Делот „**Мотив**“ претставува јасно формулирана и научно поткрепена основа за избор на истражуваната тема. Кандидатот ја нагласува актуелноста на проблематиката, потенцирајќи дека бременоста е период на интензивни биолошки, психолошки и социјални промени, заради што се јавува потреба од истражување на промените на психолошките состојби кај бремените жени и нивните ефекти врз мајчината и феталната благосостојба, како и детектирање на ранливи категории на бремени жени каде раната превенција ќе овозможи подобар перинатален период и поповолен перинатален исход.

Целите се прецизно и систематски формулирани, со јасно издвоени примарни и секундарни цели. Примарната цел е прецизно дефинирана и методолошки оправдана, насочена кон детекција на нарушувања на пренаталното ментално здравје и нивното влијание на перинаталниот исход. Секундарните цели се релевантни и опфаќаат важни психолошки, социоекономски и пристапни аспекти, кои се јавуваат како фактори на појава на нарушувања на менталното здравје и посредно влијанието на перинаталниот исход, како и формулирање на препораки за рано препознавање и навремена интервенција за подобар исход од бременоста во современото акушерство.

Во делот „**Материјали и методи**“ дизајнот на студијата е јасно дефинирана како проспективна, опсервациона и клиничка студија, која ќе се работи на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, Скопје, во супспецијалистичките и специјалистичките амбуланти за следење на бременост. Во предлог проектот јасно е

дефинирано дека ќе се вклучат 200 пациентки кои ќе се јават за скрининг за аномалии во втор триместар, од 20-24 гестациска недела, каде прво ќе биде стручно спроведен скрининг за аномалии во втор триместар, а потоа ќе бидат информирани за проектот и по потпишување на информирана согласност, одобрена од Етичката комисија при Медицински факултет, Скопје истите ќе бидат вклучени во проектот. Кандидатот јасно ја образложува постапката за собирање на податоци, односно дава опис на методологијата, односно пополнување на прашалник од стана на испитаничките, кој е составен од четири делови со што ќе се опфатат сите социо-економски, лични сегашни и минати и психолошки податоци неопходни за истражувањето. За потребите на истражувањето ќе се анализираат и податоци од медицинската историја на пациентките за начин на породување, телесна тежина и висина на новородено и АПГАР вредност при породување.

Во следниот дел, кандидатот јасно ги дефинира инклузионите и ексклузионите критериуми. Исклучувањето на пациентки со претходно постоечки психијатриски заболувања, пациентки со бременост остварена со една од асистираниите репродуктивни технологии, или пациентки со висок ризик од предвремено породување, ја засилува прецизноста на добиените резултати и овозможува испитување на општата популација на бремени жени за појава на ментални нарушувања и нивното влијание на перинаталниот исход.

Во самото истражување ќе се користат валидирани психолошки прашалници, кои се одобрени од стручната литература референцирана подолу, за детекција на депресивност, анксиозност или доживеан стрес.

На крај од прашалникот постои благодарност до испитаничките за учество во студијата.

Статистичката анализа е соодветна за ваков тип на истражување, со употреба на софтвер SPSS (верзија 21) и примена на класични статистички методи и алатки достапни за програмите Microsoft Excel или Google sheets. Опишаната комбинација на дескриптивни, компаративни, корелациски и мулти варијантни анализи обезбедува мултидимензионален аналитички пристап.

По собирање на податоците и статистичката анализа на добиените резултати кандидатот од студијата **очекува**: да потврди постоење на статистички значајна поврзаност помеѓу повисоките нивоа на препартален стрес, депресивни и анксиозни симптоми и појавата на неповолни перинатални исходи, односно дека психолошките фактори, најчесто занемарени во рутинската акушерска практика, преставуваат значителен предиктор за матернален и неонатален морбидитет. Исто така, се очекува да се дефинираат социјалните, економските и образовните фактори, кои влијаат на појава на нарушувања на менталното здравје, а со тоа и на перинаталниот исход. Најважно, дека очекуваните резултати имаат потенцијал да ја потврдат важноста на воведување на скрининг за

ментално здравје во тек на секоја бременост, заради подобрување на текот и исходот од бременоста, како и дефинирање на ризична група на пациентки, каде ќе се јави неопходност од навремена психолошка интервенција за подобрување на перинаталниот исход.

Во поглавјето **референци** се наведени 26 референтни трудови од релевантни медицински списанија кои што се коректно цитирани. Литературата е современа и релевантна за истражувачката тема, цитираните трудови се со висок квалитет и ја поткрепуваат научната и јавно-здравствената оправданост на темата на предлогот, истакнувајќи ја неговата актуелност во современата медицинска научна заедница.

Истражувањето ќе биде извршено во согласност со декларацијата од Хелсинки, а како апендикс на поднесокот се доставени: прашалник за истражувањето, решение за согласност на етичката комисија за истражување на луѓе на Медицинскиот факултет при УКИМ, како и согласност од стручниот колегиум на Универзитетската Клиника за Гинекологија и Акушерство во Скопје.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Предлог докторскиот проект на кандидатот ас. д-р Елена Ѓоргиевска Николовска со наслов **„Влијание на пренаталното ментално здравје на бремени жени врз перинаталниот исход“** претставува иновативно истражување во областа на менталното здравје во перинаталниот период и јавно-здравствениот скрининг. Изработката на предлог докторскиот проект ќе претставува значаен придонес кон подобрување на скрининг програмите и адаптација на методи кои овозможуваат навремено откривање на нарушувања на менталното здравје, идентификација на ранливи категории на бремени жени за појава на овие нарушувања и навремена интервенција за подобрување на перинаталниот исход. Научниот и општествениот придонес се високи, особено во намалување на неонаталниот морбидитет и морталитет.

Предлог-докторскиот проект за изработка на докторски труд на кандидатот ас. д-р Елена Ѓоргиевска Николовска со наслов **„Влијание на пренаталното ментално здравје на бремени жени врз перинаталниот исход“** ги задоволува сите критериуми за изработка на докторски труд: оригиналност, актуелност, научна и практична вредност, теоретска и методолошка поткрепеност, применливост и етичка оправданост. Темата има значаен импакт не само во научниот туку и во здравствениот систем на земјата.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата, врз основа на приложениот материјал, оценува дека поднесокот за докторска дисертација под наслов: **„Влијание на пренатално ментално здравје на бремени жени врз перинаталниот исход“** на англиски јазик: **„Effects of prenatal mental health in pregnant women on perinatal outcome“** од студент на трет циклус докторски студии асс. д-р Елена Ѓоргиевска Николовска е актуелен и има голема апликативна важност за јавно-здравствениот систем на Република Северна Македонија. Комисијата смета дека темата ги задоволува принципите на научна работа и преставува комплементарен избор во истражувачкото подрачје со свој научен придонес.

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 докторската дисертација.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

- 1. Проф. д-р Иво Каев, ментор**
- 2. Проф. д-р Ана Данева Маркова, член**
- 3. Проф. д-р Славица Арсовска Хаџи-Ангелковска, член**

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

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „УПОТРЕБА НА mHEALTH АПЛИКАЦИЈА ВО ПОДОБРУВАЊЕ НА КОНТРОЛА НА КРВНИОТ ПРИТИСОК И АДХЕРЕНТНОСТА КОН ТЕРАПИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО НОВОДИЈАГНОСТИЦИРАНА АРТЕРИСКА ХИПЕРТЕНЗИЈА ВО РС МАКЕДОНИЈА“ ОД Д-Р САШКА ЈАНЕВСКА, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на XXIX седница, одржана на 12.3.2026 година, формираше Комисија за оцена на докторската дисертација со наслов: „Употреба на mHealth апликација во подобрување на контрола на крвниот притисок и адхерентноста кон терапија кај пациенти со новодијагностицирана артериска хипертензија во РС Македонија“ од кандидатката д-р Сашка Јаневска, во состав: проф. д-р Катарина Ставриќ (претседател), проф. д-р Билјана Герасимовска (ментор), проф. д-р Силвана Јованова (член), проф. д-р Марија Вавлукис (член) и проф. д-р Весна Велиќ Стефановска (член). Комисијата во наведениот состав, со внимание ја прегледа и ја оцени докторската дисертација на д-р Сашка Јаневска и на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет му го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

АНАЛИЗА НА ТРУДОТ

Докторската дисертација на кандидатката д-р Сашка Јаневска, со наслов „Употреба на mHealth апликација во подобрување на контрола на крвниот притисок и адхерентноста кон терапија кај пациенти со новодијагностицирана артериска хипертензија во РС Македонија“, содржи 305 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со 1,15 проред и големина на букви 12, со 234 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии, книги, национални прописи, меѓународни акти и интернет-ресурси.

Трудот е структуриран во 12 (дванаесет) глави, кои логично се надоврзуваат: вовед, мотив, цели, истражувачка хипотеза, методи и материјали, статистичка обработка, резултати, дискусија, проследени со заклучоци, очекуван научен придонес и примена на резултатите од истражувањето, литература и прилози. Деловите се систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето. Текстот на докторскиот труд е збогатен со 56 табели, 52 графици, 16 слики и 2 алгоритма. Студијата обработува актуелна научна и клиничка проблематика од примарната здравствена заштита, вредна и оправдана за истражување, како од научен, така и од клинички аспект.

Првата глава од докторската дисертација е насловена **Вовед**. Овој дел е структуриран во две големи целини, кои логично се поделени во неколку потцелини за појасно дефинирање на мотивот за истражување во полето на менаџирање на артериската хипертензија. **Првата**

целина е посветена на дефинирање на артериската хиперензија (ХТА), нејзиното менаџирање и импактот на ова хронично незаразно заболување врз здравствените системи, и општо во општествата. Кандидатката обрнува внимание и на новата класификација на измерените вредности на крвен притисок (КП), односно поделба на неелевиран, елевиран крвен притисок и хипертензија, како и напуштањето на претходната класификација на ХТА по степени. Наредното подглавје е посветено на влијанието на самомониторирањето на крвниот притисок (КП) врз контролата на вредностите за КП. Понатаму се обрнува внимание на двете главни интервенции во постигнување на добра контрола на КП, односно терапијата за менаџирање на ХТА и адхерентноста кон препишаната терапија. Логично, наредниот дел продолжува со обработување на адхерентноста кон препишаната антихипертензивна терапија како главен предуслов за ефикасност на терапијата и успешно менаџирање на ХТА. Се препорачува проценка на вкупниот кардиоваскуларен ризик кај секој хипертензивен пациент поради неговата важност во правилно менаџирање на ХТА со SCORE 2 и SCORE 2 OP скала за одредување на ризик. РС Македонија според Европската карта за претпоставен ризик се наоѓа во регионите со многу висок кардиоваскуларен ризик.

Во **втората целина** од воведот на докторскиот труд, кандидатката дава детален опис на досега потврдените бариери во менаџирање на ХТА на ниво на примарна здравствена заштита (ПЗЗ) и можности за користење на телемедицина за нивно надминување. На почетокот на поглавјето се потврдува значењето на препорачаната стандардна грижа во менаџирањето на пациенти со ХТА. Дефинирани се голем број несовпаѓања помеѓу препораките за водење на ХТА и стандардната грижа, и истите се резултат на различни пречки во имплементацијата од 3 страни: пациентите, здравствените работници и здравствените системи. Понатаму во текстот, кандидатката се насочува на образложување на оправданоста на употреба на телемедицината и дигиталните алатки во надминување на горенаведените бариери. Се наведува дека не постои една, туку голем број дефиниции за телемедицина, кои меѓусебно се надополнуваат од различни агли. Таа е ветувачка алатка за подобрување на пристапот до грижа, јакнење на пациентите, влијание врз нивните ставови и однесувања и на крајот подобрување на нивната медицинска состојба. Во понатамошниот текст, кандидатката се осврнува на употребата на телемониторингот во менаџирање на ХТА, поради потребата за континуирано следење на КП поради навремено интензивирање на терапијата и намалување на кардиоваскуларниот ризик. Понатаму, кандидатката се фокусира на mHealth апликациите, како дел од телемониторингот, во насока на потврдените бенефити во литературата при менаџирање на ХТА. mHealth апликации се дефинираат како дигитални, софтверски алатки што ги користат мобилните уреди и машинската интелигенција за обработување на податоци поврзани со здравјето на или за нивните корисници во насока на подобрување на следењето на здравјето, обезбедување персонализирани здравствени совети и подобрување на ангажманот на пациентите во активности поврзани со здравјето, како што се скринингот и модификациите на животниот стил. Иако оваа област е сè уште млада, интензивно е истражува нејзиниот потенцијал, за што говорат и бројните студии наведени во текстот остварени во блиското минато.

Втората глава, насловена **Мотив**, е посветена на мотивот на истражувањето во оваа студија. Токму од согледувањата наведени во воведот, произлегува и мотивот за

спроведување на самата студија. Потребно е навремено дијагностицирање и соодветно менаџирање на ХТА со посигнување на таргетираните вредности за КП со цел намалување на кардиоваскуларниот ризик и одложување на кардиоваскуларните компликации, а со тоа директно намалување на морбидитетот и морталитетот кај пациентите. ХТА на почетокот не дава речиси никакви симптоми, поради што пациентите не се свесни за сериозноста на болеста, не се адхерентни кон ординираната нефармаколошка и фармаколошка терапија и често не доаѓаат на контролни прегледи кај матичниот лекар. Горенаведеното, особено, се однесува на пациентите со новодијагностицирана ХТА. И покрај настојувањата за имплементирање и следење на препораките за водење на ХТА во стандардната грижа, во светски рамки, како и во нашата земја, сè почесто пациентите не успеваат да ги достигнат и одржат таргетираните вредности за КП. Се препорачуваат бројни интервенции за надминување на клиничката инерција, меѓу кои и самомониторирање на КП во домашни услови. Кандидатката наведува дека употребата на mHealth апликациите, како дел од телемониторингот, отвара нови можности за блиско и безбедно следење на пациентите со ХТА преку самомониторирање на вредностите на КП во домашни услови и трансферирање на истите до нивните матични лекари.

Третата глава е насловена **Цели** и ги содржи целите на истражувањето, поделени во примарни и секундарни цели. Примарна цел на истражувањето е да се процени ефектот на употреба на mHealth апликација во подобрување на контролата на КП и адхерентноста кон терапијата кај пациенти со новодијагностицирана ХТА во РС Македонија. Секундарни цели се: проценка на задоволството од mHealth апликација од страна на пациентите, проценка на прифатливост на mHealth апликација во водење на хипертензија од страна на семејни лекари во РС Македонија и проценка на влијанието на mHealth апликација врз бројот на дополнителни прегледи надвор од планираните контролни прегледи во протоколот. Целите се јасни, прецизно формулирани и кореспондираат со добиените резултати и заклучоци на крајот на дисертацијата.

Четвртата глава, насловена **Истражувачка хипотеза**, ја содржи хипотезата на истражувањето, односно дека употребата на структурирана, наменска mHealth апликација кај новодијагностицирани пациенти со ХТА ќе доведе до подобра контрола на КП и подобра адхерентност кон терапијата во однос на новодијагностицирани пациенти со ХТА на стандардна грижа за следење на заболувањето.

Петтата глава е насловена **Методи и материјали**. Во неа, кандидатката ги анализира дизајнот, локацијата, големината на примерокот, критериумите за влез и исклучување, протоколот за истражувањето, методите за собирање и чување податоци, етичките аспекти и мониторингот на студијата. Оваа глава е структурирана соодветно, со јасно дефинирани потточни кои ги опфаќаат сите потребни аспекти за транспарентност и репродуктивност на студијата. Студијата е дизајнирана како проспективна рандомизирана контролирана мултицентрична студија со 12 месеци следење (2023/2024 год.) и вклучување на 20 матични амбуланти на територијата на РС Македонија. Во истражувањето потребно било одредување на соодветен примерок на семејни лекари и испитаници со соодветни критериуми за вклучување и исклучување од студијата. Бидејќи станува збор за

мултицентрично истражување на ниво на целата територија, со цел да се постигне рамноправна застапеност на пациентите, поканети биле соодветен број на семејни лекари со употреба на официјалната поделба по статистички региони од Државниот завод за статистика. Планирано било регрутирање на 200 новодијагностицирани пациенти со ХТА (100 пациенти во ИГ и 100 пациенти во КГ) кои ги исполнувале одредените критериуми во период од 3 до 6 месеци. Испитаниците од КГ на пациенти примале стандардна грижа, додека оние од ИГ примале стандардна грижа + mHealth апликација за пренесување на измерените вредности на КП во домашни услови до семејниот лекар. Вклучените пациенти поминале низ соодветен протокол за двете групи кој подразбирал структурирани прегледи во амбулантата на семејниот лекар на влез во студијата, 1, 3, 6 и 12 месеци од влезот во истражувањето. Мерење на вредностите на КП во амбулантите на семејните лекари за следење на учесниците на двете групи се остварувало со помош на клинички валидиран автоматски монитор за крвен притисок на надлактицата- Омрон М2, со цел да може да се направи точна статистичка анализа на измерените вредности за КП. Адхерентноста кон препишаната терапија се следела соодветно во двете групи на 1, 3, 6 и 12 месеци со употреба на Мориски скалата за адхерентност кон лековите (ММАС-4), која претставува валидиран прашалник дизајниран да го процени однесувањето на пациентот кон придржувањето кон терапијата. На крајот на студијата, 19 семејни лекари, 92 испитаника во ИГ и 96 испитаници во КГ комплетно го завршиле планираниот протокол. Во овој дел јасно е даден опис на употребената интервенција, односно mHealth апликацијата со име „eHealth Guard“ создадена со поддршка на софтверската куќа „Ангор АГ“ – Струга. Таа е составена од 2 дела: мобилна апликација за пациентите и програма со база на податоци за матичните амбуланти. Апликацијата овозможувала внес на вредностите на измерен КП и пулс, како и пристап до податоци за здрав хигиено-диететски режим и физичка активност со линк за до видео за правилна техника на мерење на КП. Апликацијата располага со можност за двонасочна директна комуникација на пациентот и лекарот преку СМС-порака. Содржината на мобилниот дел од апликацијата и базата на податоци за матичните лекари, транспарентно со текст и слики се презентирани во овој дел од докторскиот труд, што овозможува понатамошно тестирање на ваков тип на mHealth апликација. Со цел да се процени задоволството и прифатливоста од mHealth апликацијата од страна на семејните лекари, во отсуство на валидиран прашалник, бил изработен прашалник кој лекарите го пополнувале по завршување на истражувањето. Со овој прашалник се истражувале 4 домени, односно: увид во вредности на измерен КП во домашни услови, соработката со пациентите, можноста за подобра организираност на работата во амбуланта и исполнувањата на очекувањата од самата апликација.

Шестата глава е насловена како **Статистичка обработка**. Во овој дел од докторскиот труд детално е опишан пристапот за анализа на податоците собрани во текот на истражувањето, со употреба на современи статистички методи и софтверски алатки. Податоците добиени со истражувањето се обработени во SPSS software package, version 26.0 for Windows и прикажани табеларно и графички во делот „Резултати“. Анализата на квалитативните серии била направена преку одредување на коефициент на односи, пропорции и стапки, а истите се прикажани како апсолутни и релативни броеви. Нумеричките серии биле анализирани со мерките на централна тенденција (просек, медијана, минимални вредности, максимални

вредности, интерактивни рангови), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација и стандардна грешка). Shapiro-Wilk W тест бил користен за утврдување на правилноста на дистрибуција на фреквенцијата на испитуваните варијабли. Pearson Chi square test, Fischer exact test и Fisher Feeman Halton exact test биле користени за утврдување на асоцијацијата меѓу одредени атрибутивни дихотомни белези. За споредба на пропорциите бил користен Difference test. Факторите на ризик биле квантифицирани преку користење на однос на веројатности (Oddratio – OR) и интервалите на доверба - confidenceintervals (CI). Два независни примерока биле споредувани, зависно од дистрибуцијата на фреквенциите, со T-test for independent sample и Mann Whitney U тест. Споредбата на две и повеќе зависните нумерички варијабли во четирите времиња на мерење била правена со консеквентно Friedman ANOVA test и Wilcoxon signed rank test. Разликата меѓу дихотомните зависни варијабли кај два или повеќе зависни примероци била одредувана со McNemar's test и Cochran's Q test соодветно. Spearman Rank Order Corellation била користена за утврдување на правецот и јачината на поврзаноста помеѓу две нумерички варијабли со неправилна дистрибуција на фреквенциите. За утврдување на статистичка значајност користена била двострана анализа со ниво на сигнификантност од $p < 0,05$.

Седмата глава, со наслов **Резултати**, претставува клучен дел од трудот кој ги изложува наодите од истражувањето преку табеларна, графичка и текстуална презентација на анализите. Резултатите се обработени систематично, детално и соодветно на поставените цели на истражувањето, овозможувајќи читателот да ги разбере главните наоди и нивното значење. Истражувањето го започнале 192 испитаници согласно претходно одредените инклузивни и ексклузивни критериуми, односно 95 (49,48 %) во ИГ и 97 (50,52 %) испитаници во КГ. На приближно 6 месеци од почетокот на студијата 3 испитаници од ИГ, односно 1 од КГ, своеволно ја напуштиле студијата. Во тек на истражувањето во ниту една од двете групи немало пријавено несакани настани поврзани со ХТА. Понатаму, кандидатката дава детална анализа на податоците од следењето на ефектот на употреба на mHealth апликација врз контролата на КП кај испитаниците во двете групи, истовремено осврнувајќи сè на интрагрупна и интергрупна анализа. Во ИГ просечниот СКП највисок бил во „0“ време пред интервенцијата и изнесувал $151 \pm 12,27$ mmHg. Во постинтервентниот период на следење, вредноста на просечниот СКП постепено опаѓала со најниска просечна вредност после 12 месеци и тоа $126 \pm 7,80$ mmHg. Кај 50 % од пациентите, после 12 месеци, вредноста на СКП била ≤ 128 mmHg односно кај 75 % испитаници истата била ≤ 130 mmHg. Утврдена била сигнификатна разлика меѓу петте времиња на мерење во однос на вредноста за СКП (Friedman Test: Chi-Square (92)=212,89; df=4; $p=0,0001$). Во КГ просечниот СКП бил највисок во „0“ време и изнесувал $152 \pm 11,32$ mmHg. Во периодот на следење, вредноста на просечниот СКП постепено опаѓал со најниска просечна вредност од $130 \pm 8,43$ mmHg после 12 месеци. Кај 50 % од пациентите, после 12 месеци, вредноста на СКП била ≤ 130 mmHg односно кај 75 % истата била ≤ 135 mmHg. Во КГ утврдена била сигнификатна разлика меѓу петте времиња на мерење во однос на висината на СКП (Friedman Test: Chi-Square (96)=234,90; df=4; $p=0,0001$). По 12 месеци во ИГ бил регистриран пад за 26 mmHg, односно за 21 mmHg во КГ со сигнификатна статистичка разлика во сите 4 следени времиња после интервенцијата. Во однос на ДКП, просечната вредност во КГ била највисока во „0“ време пред интервенцијата и изнесувала $94,40 \pm 7,65$ mmHg. Во постинтервентниот период на следење, вредноста на просечниот ДКП постепено опаѓал со најниска просечна вредност после 12 месеци и тоа $78,98 \pm 5,80$ mmHg. Кај 50 % од пациентите, по 12 месеци, вредноста на ДКП била ≤ 80 mmHg, односно кај 75 % испитаници истата била ≤ 85 mmHg. Утврдена

била сигнификантна разлика меѓу петте времиња на мерење во однос на вредноста за ДКП (Friedman Test: Chi-Square (92)=169,81; df=4; p=0,0001). Во КГ просечниот ДКП во оваа група бил највисок во 0 време и изнесувал 94,43±7,04 mmHg. Во периодот на следење, вредноста на просечниот ДКП постепено опаѓал со најниска просечна вредност од 81,68±6,69 mmHg по 12 месеци. Кај 50 % од пациентите, по 12 месеци, вредноста на ДКП бил ≤80 mmHg односно кај 75 % истата била ≤85 mmHg. Во КГ утврдена била сигнификантна разлика меѓу петте времиња на мерење во однос на висината на ДКП (Friedman Test: Chi-Square (96)=165, 165; df=4; p=0,0001). По 12 месеци следење, намалување на вредностите на ДКП забележана била и во двете групи со намалување на просечниот ДКП за 15,5 mmHg во ИГ, односно за 12,7 mmHg во КГ со сигнификантна статистичка разлика во сите 4 следени времиња после интервенцијата.

При влез во студијата бил одреден кардиоваскуларниот ризик според SCORE2 скалата и соодветно за ИГ/КГ во нулта време пресметаниот среден ризик изнесувал 13,43±8,00, односно 12,82±6,18. По 12 месеци кај кардиоваскуларниот ризик се забележало намалување на вредноста во двете групи, односно 9,52±6,43 за ИГ и 9,14±4,73 за КГ, без статистичка сигнификантна разлика меѓу групите. Во однос на влијанието на mHealth апликацијата врз подобрувањето на адхерентноста кон терапијата, на 1 месец од иницирање на терапијата во ИГ просечната адхерентност изнесувала 3,06±0,98, версус 2,39±1,26 во КГ, според MMAS-4 скалата. По 12 месеци од истражувањето се забележал одржлив ефект на мобилната апликација врз адхерентноста со 3,22±0,66 во ИГ и 2,45±1,12 во КГ. По 12 месеци следење 67,44 % од испитаниците во ИГ имале јака адхерентност (4 поени од MMAS-4), наспроти 41,11 % од КГ. Во однос на проценката на задоволството од mHealth апликацијата, кај испитаниците од ИГ била со слична пропорција во сите четири времиња, од 87,1 % до 81,17 %, без сигнификантна разлика Cochran's Q test: $X^2(4)=0,360$; p=0,948. Резултатите исто покажале дека се намалила потребата од дополнителни прегледи кај матичен лекар во ИГ, односно <25 % од испитаниците во ИГ и >53% од КГ имале потреба од дополнителен преглед. Истовремено се забележало и намалување на потребата од дополнителен преглед по пациент, каде најчесто бил потребен само 1 вонреден преглед во ИГ, односно само 1 пациент имал потреба од 3 дополнителни прегледи, додека во КГ се забележала почеста фреквенција на вонредни прегледи каде што 1/5 од пациентите имале потреба за 3, а 1 пациент дури и за 6 дополнителни прегледи во рок од 12 месеци. Како најчесто евидентирани причини за дополнителен контролен преглед, 1/7 од пациентите дошле во амбуланта само да го измерат својот КП или имале главоболка неповрзана со КП, додека 24 % имале оправдана причина поврзана со хипертензијата (градна болка, покачени вредности на крвен притисок и nelaгодност).

Осмата глава, насловена како **Дискусија**, целосно е насочена кон дискутирање на резултатите од анализата на добиените резултати од спроведеното истражување со истовремено компарирање со резултатите и сознанијата на објавените студии во релевантната литература. Кандидатката на почетокот истакнува дека според нејзините сознанија оваа студија е првото рандомизирано контролирано мултицентрично истражување во кое се следи влијанието на mHealth апликација на мобилен смарт телефон врз контролата на КП и адхерентноста кон терапијата кај новодијагностицирани пациенти со ХТА во РС Македонија. Резултатите аргументирано се компарираат во 5 структурирани целини и неколку потцелини согласно со добиените резултати и поставените цели.

Дискусијата се започнува со компарирање на демографските карактеристики. Во студијата, иако станува збор за новодијагностицирани пациенти (инциденца), застапеноста по полови ги следи трендовите од официјалните извештаи за преваленца, односно постои речиси рамноправна распределеност по пол. Во продолжение кандидатката ги дискутира податоците од клиничките и биохемиските параметри. Во двете групи интрагрупно согледано било сигнификантно опаѓање (Friedman Test) на БМИ kg/m^2 меѓу петте времиња на следење, со највисоко ниво во нулта време пред интервенцијата и најниско ниво на 12 месеци после интервенцијата и за БМИ и за централната дебелина, односно mHealth апликацијата не влијаела дополнително на намалување на овие параметри. Во споредба со студијата на Сакане и сор. во споредба со активната КГ, средната телесна тежина и БМИ кај ИГ значително се намалиле по 3 месеци (-0,4, IQR -2,0 до 0,6 кг наспроти -1,1, IQR -2,7 до -0,5 кг; $P=0,03$; -0,1, IQR -0,6 до 0,3 кг наспроти -0,4, IQR -0,8 до -0,2 кг; $P=0,02$, соодветно). Во студијата на кандидатката во двете групи просечниот кардиоваскуларен ризик во рок од 12 месеци менаџирање на болеста се намалил за $>3,5$, односно намалувањето на вредностите на КП можат да доведат до намалување на вкупниот КВ ризик. Во литературата не биле пронајдени податоци од студии кои го следеле намалувањето на пресметаниот КВ ризик, според SCORE2 скалата. Во наредната целина, авторката ги дискутира примарните цели на студијата. Во текот на истражувањето и во двете групи, по 12 месеци следење, настапило значително намалување на просечниот СКП. Во ИГ бил регистриран пад за за 26 mmHg, односно за 21 mmHg во КГ. Постои сигнификантна разлика во СКП во петте времиња на мерење во ИГ и КГ. Овие податоци се компарабилни со податоците студија на МекМанус и сор. (TASMIN2) каде што по 12 месеци, СКП се намалил за 17,6 mm Hg во групата со телемониторинг и за 12,2 mm Hg во контролната група (разлика помеѓу групите 5,4 mm Hg, 2,4-8,5; $p=0,0004$), што може да се спореди со разликата од 5mmHg во нашата студија. Сепак, не сите студии добиле позитивно влијание на мобилните апликации врз контролата на КП. Таква студија е студијата на Мехта и сор. каде што во споредба со КГ, не се забележала значајна разлика во СКП или ДКП при посета по 4 месеци во РГ-групата (средна разлика прилагодена за СКП, -5,25 [95 % CI, -10,65 до 0,15] mm Hg; средна разлика прилагодена за ДКП, -1,94 [95 % CI, -5,14 до 1,27] mm Hg) или групата со СС (средна разлика прилагодена за СКП, -0,91 [95 % CI, -6,37 до 4,55] mm Hg; средна разлика приспособена за ДКП, -0,63 [95% CI, -3,77 до 2,51] mm Hg).

Во наредната целина кандидатката се осврнува на дискутирање на резултатите од анализираната адхерентност во студијата. Просечната адхерентност во КГ растеше до после 6 месеци кога беше и највисока и изнесуваше $2,52 \pm 1,10$, а на 12 месеци утврдено било опаѓање до просечната адхерентност од $2,45 \pm 1,12$. Во различни студии во различен временски период бил следен ефектот на mHealth апликација врз подобрувањето на адхерентноста кон терапијата. Во литературата се сретнуваат студии кои ја следат адхерентноста во рок од 30 дена до 12 месеци. Кандидатката посочува дека при следење на адхерентноста на терапијата во студиите се користени различни валидизирани скали.

Последната целина е посветена на дискусија за резултатите од секундарните цели на студијата. Од анализата на проценката на задоволството од mHealth апликацијата кај испитаниците од ИГ, кандидатката добила слична пропорција во сите четири времиња со високо ниво на задоволство од самата апликација. По 12 месеци, помладите испитаници од машки пол со повисоко ниво на образование и испитаниците кои живееле на село биле позадоволни од апликацијата со несигнификантен раст во тек на истражувањето биле

позадоволни од самата апликација. Во студијата на Аршед и сор. со помош на Ликерова скала била оценета употребената апликација и добиле резултат за задоволство од 94,8 %. Во студијата на Ни и сор. од 50 испитаници кои живееле во градско подрачје, кај 10 од нив била направена квалитативна анализа кои изразиле високо задоволство од апликацијата. Голдстеин и сор. во контролирана студија го иследувале задоволството од употреба на телездравство и од mHealth апликација во рок од 28 дена, и добиле дека учесниците ја претпочитале интервенцијата за мобилно здравје пред интервенцијата за телездравство ($p < 0.001$). Во истражувањето добиена е висока прифатливост на апликацијата во сите истражувани домени, со најголем бенефит на лекарите при увид во измерените вредности на КП во домашни услови и можноста за подобра организација на работата преку употреба на апликацијата кај 88,89 % од лекарите за двата домени. На крајот се дискутира влијанието на mHealth апликацијата врз намалувањето на бројот на вонредни прегледи во матичната амбуланта, надвор од планираните контроли според протоколот. По 12 месеци, со употреба на mHealth апликацијата се намалила потребата од дополнителни прегледи кај матичен лекар во ИГ, односно $<25\%$ од испитаниците во ИГ и $>53\%$ од КГ имале потреба од дополнителен преглед и воедно само 24 % имале оправдана причина поврзана со КП (градна болка, покачени вредности на крвен притисок и nelaгодност). Студијата на Хамерсли и сор. ја иследувале и оценувале имплементацијата на системот за телемониторинг од МекКинстри и сор. при што потврдиле дека во споредба со претходната година, испитаниците закажале 19 % помалку прегледи „лице в лице“, во споредба со 11 % помалку кај пациенти со ХТА кои не биле на телемониторинг.

Деветтата глава, насловена како **Заклучоци** ги содржи заклучните согледувања, каде што кандидатката ги изнесува најзначајните заклучоци добиени во текот на истражувањето. Заклучоците се јасни и прецизни и одговараат на поставените цели. Врз основа на добиените резултати во истражувањето, кандидатката утврдила дека mHealth апликацијата која овозможува пренесување вредности на измерен КП во домашни услови во реално време до лекар и двонасочна комуникација, како помошна алатка на стандардната грижа, има позитивно влијание врз постигнување на добра контрола на КП. Забележан е пад за 26 mmHg во ИГ, односно за 21 mmHg за СКП во КГ со сигнификантна статистичка разлика во сите 4 следени времиња после интервенцијата. Разликата за средниот СКП за 5 mmHg по 12 месеци, е компарабилна со резултатите од студиите во светската литература. Намалувањето на вредностите на ДКП забележано и во двете групи со намалување на просечниот ДКП за 15,5 mmHg во ИГ, односно за 12,7 mmHg во КГ со сигнификантна статистичка разлика во сите 4 следени времиња по интервенцијата, исто така компарабилно со резултатите од студиите во светската литература. mHealth апликацијата значително влијаела на подобрување на адхерентност кон препишаната терапија, уште по првиот месец од следењето на пациентите со почетна повисока адхерентност во ИГ во однос на КГ. Во ИГ просечната адхерентност изнесувала $3,06 \pm 0,98$, версус $2,39 \pm 1,26$ во КГ според MMAS-4 скалата, со одржлив ефект на мобилната апликација врз адхерентноста со $3,22 \pm 0,66$ во ИГ и $2,45 \pm 1,12$ во КГ по 12 месеци. Пациентите и семејните лекари кои биле дел од истражувањето изразиле високо ниво на задоволство и прифатливост на употребената mHealth апликација. Употребата на mHealth апликацијата довела до намалување на потребата од дополнителни, вонредни прегледи кај пациентите во ИГ, како на вкупниот број на пациенти, така и на бројот на прегледи по пациент. Резултати упатуваат дека употребата на mHealth апликацијата може да придонесе во намалување на дополнителни

прегледи во матичните амбуланти и заштеда на човечките, финансиските ресурси и неоправдани дополнителни доиследувања.

Десеттата глава ги содржи очекуваниот научен придонес и примената на резултатите од истражувањето, кои се разгледани од 3 аспекти, односно: матичните/семејните лекари, креаторите на здравствените политики и софтверските куќи.

Единаесеттата глава ја содржи употребаната литература во докторскиот труд, која е оптимално селектирана, прегледна и цитирана според прифатените стандарди. Изборот на референците е соодветен и доминираат современи публикации кои имаат значителен придонес во истражувањето на проблематиката, која е цел и на овој научен труд.

Во **дванаесеттата глава**, насловена **Прилози**, јасно и транспарентно се произнесуваат сите образци, прашалници и скали кои се користени во текот на истражувањето.

Предмет на истражување

Предмет на истражувањето преставува артериската хипертензија како водечка причина за вкупен морбидитет и морталитет на светско ниво и во РС Македонија. Високиот крвен притисок има негативно влијание на микроциркулацијата и макроциркулацијата во органите со низок отпор и ненавремено дијагностицираната, субтретирана и/или несоодветно менаџирана ХТА е директна причина за појава на кардиоваскуларни заболувања. Бенефитот од намалување на КВ ризик, а особено постигнување на таргетираните вредности за КВ скор, претставува императив во грижата на пациентите со ХТА. Особено важно е намалувањето и одржувањето на КП кај новодијагностицираните пациенти со ХТА, заради одложување на зголемувањето на крутоста на сидовите на артериите, појава и дестабилизација на атеросклеротичните плаки. Стандардизираната грижа за менаџирање на ХТА вклучува редовни структурирани прегледи на ниво на ПЗЗ со индивидуализиран пристап за навремено интензивирање на терапијата. Но и покрај настојувањата за имплементирање и следење на препораките за водење на ХТА со стандардната грижа, во светски рамки сè почесто пациентите не успеваат да ги достигнат и одржат таргетираните вредности за КП. Употребата на mHealth апликациите, како дел од телемониторингот, отвара нови можности за блиско и безбедно следење на пациентите со ХТА преку самомониторирање на вредностите на КП во домашни услови и трансферирање на истите до нивните матични лекари. Горенаведените податоци биле мотив за спроведување на истражување во РС Македонија за употреба на мобилна mHealth апликација која ќе овозможи брз трансфер на измерените вредности за КП во домашни услови до матичниот лекар.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работена дисертацијата

Докторскиот труд обработува актуелна проблематика од ниво на сите нивоа на здравствена заштита, вредна и оправдана за истражување, од научен аспект, но исто така и од апликативен аспект, особено и заради фактот што станува збор за прво истражување од ваков вид во РС Македонија. Иако признаените Меѓународни кардиолошки здруженија, согласно со медицина базирана на докази, навремено ги обновуваат Препораките на

менаџирање на хипертензија кои се императив во третманот на ова заболување, сепак во светски рамки сè поретко се потиснува добра контрола на крвниот притисок. Употребата на mHealth апликација може да има значаен придонес во менаџирањето на хипертензијата, гледано од аспект на безбедност на пациентот, подобра здравствена грижа и правилно искористување на човечки и финансиски ресурси во здравствениот систем.

Краток опис на применетите методи

Студијата претставува проспективна рандомизирана контролирана мултицентрична студија со 12 месеци следење со вклучување на 19 матични амбуланти на територијата на РС Македонија. Поканети биле соодветен број на семејни лекари со употреба на официјалната поделба по статистички региони од Државниот завод за статистика. Пациентите биле регрутирани соодветно во интервентна (стандардна грижа+ mHealth апликација) и контролна (стандардна грижа) група. Регрутирани се новодијагностицирани пациенти со хипертензија (95 пациенти во ИГ и 97 пациенти во КГ) кои ги исполнувале одредените критериуми. Вклучените пациенти поминале низ соодветен протокол за двете групи, кој подразбирал структурирани прегледи во амбулантата на семејниот лекар и прашалници на влез во студијата, 1, 3, 6 и 12 месец од влезот во истражувањето. Адхерентноста кон препишаната терапија се следела соодветно во двете групи на контролните прегледи на 1, 3, 6 и 12 месеци со употреба на Мориски скалата за адхерентност кон лековите (MMAS-4). Употребената интервенција, односно mHealth апликацијата со име „eHealth Guard“ е создадена со поддршка на софтверската куќа „Ангор АГ“ – Струга. Со цел да се процени задоволството и прифатливоста од mHealth апликацијата во тек на истражувањето од страна на семејните лекари, а во отсуство на валидизиран прашалник, бил изработен прашалник кој лекарите го пополнувале по завршување на истражувањето. Задоволството од mHealth апликацијата со прашалник била следена и кај испитаниците од ИГ на секој контролен преглед. Податоците добиени со истражувањето се обработени во SPSS software package, version 26.0 for Windows.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Истражувањето го започнале 192 испитаника согласно со претходно одредените инклузивни и ексклузивни критериуми, односно 95 во ИГ и 97 испитаници во КГ, додека студијата ја завршиле 92 од ИГ и 96 од КГ. Просечната возраст на испитаниците во двете групи изнесувала ≈ 49 години ($49,53 \pm 8,90$ [95 % CI (47,71–51,34)] во ИГ, $48,43 \pm 7,30$ [95 % CI 46,96–49,90]) во КГ), при што најголема група од 50 % биле на возраст под ≤ 49 години. Помеѓу двете групи не е пронајдена сигнификантна разлика според дистрибуцијата по возраст во двете групи со Mann-Whitney U Test: $Z = (-0,619; p = 0,5356)$. Имало приближно еднаква распределеност помеѓу половите во двете групи со лесна преминација на женскиот пол (51,58%) во ИГ и преминација на машкиот пол со 52,58 % во КГ, без сигнификантна асоцијација меѓу двете групи (Pearson Chi-square test=0,332; df=1; p=0,5647). Пропорцијата на испитаници град/село во примерокот на истражувањето изнесувал консеквентно 65,63% версус 34,38 %, без сигнификантна асоцијација на местото на живеење (село/град) и групата

на која и припаѓаат пациентите за Pearson Chi-square test: $X^2=3,717$; $df=1$; $p=0,0539$. Според степенот на образование, 54,17 % од учесниците имале средно образование, следено со више/високо образование кај 27,60 % и основно образование кај 18,23 %, без сигнификантна разлика меѓу двете групи. Во однос на навиките на испитаниците поврзани со развој на ХТА утврдено е дека 36,46 % се пушачи и 5,21 % поранешни пушачи, $\frac{1}{4}$ од испитаниците конзумирале алкохол, најчесто ≤ 1 неделно, дека физичка активност практикувале 59,38 % и тоа најчесто 2-3 пати неделно, со средна БМИ $> 29 \text{ kg/m}^2$, што ги класифицирало испитаниците во групата на натхранети пациенти, 63,54 % користеле домашно подготвена храна, 87,50 % од испитаниците користеле овошје/зеленчук, но 47,64 % од испитаниците ја досолувале својата храна, без сигнификантна статистичка разлика помеѓу двете групи по горенаведените параметри. Двете групи се компарабилни и според испитуваните клинички и биохемиски параметри, со исклучок на ЛДЛ-холестерол, односно, средните вредностите на ЛДЛ во ИГ беа 5,09 mmol/L, односно 3,30 mmol/L во КГ. Во ИГ просечниот СКП највисок бил во „0“ време пред интервенцијата и изнесувал $151 \pm 12,27 \text{ mmHg}$. Во постинтервентниот период на следење, вредноста на просечниот СКП постепено опаѓал со најниска просечна вредност по 12 месеци и тоа $126 \pm 7,80 \text{ mmHg}$. Кај 50 % од пациентите, после 12 месеци, вредноста на СКП била $\leq 128 \text{ mmHg}$ односно кај 75 % испитаници истата била $\leq 130 \text{ mmHg}$. Утврдена била сигнификантна разлика меѓу петте времиња на мерење во однос на вредноста за СКП (Friedman Test: Chi-Square (92)=212,89; $df=4$; $p=0,0001$). Во КГ просечниот СКП бил највисок во 0 време пред интервенцијата и изнесувал $152 \pm 11,32 \text{ mmHg}$. Во постинтервентниот период на следење, вредноста на просечниот СКП постепено опаѓал со најниска просечна вредност од $130 \pm 8,43 \text{ mmHg}$ после 12 месеци. Кај 50 % од пациентите, по 12 месеци, вредноста на СКП била $\leq 130 \text{ mmHg}$ односно кај 75 % истата била $\leq 135 \text{ mmHg}$. Во КГ утврдена била сигнификантна разлика меѓу петте времиња на мерење во однос на висината на СКП (Friedman Test: Chi-Square (96)=234,90; $df=4$; $p=0,0001$). По 12 месеци во ИГ беше регистриран пад за 26 mmHg, односно за 21 mmHg во КГ со сигнификантна статистичка разлика во сите 4 следени времиња после интервенцијата. Во однос на ДКП, просечната вредност во КГ била највисока во „0“ време пред интервенцијата и изнесувала $94,40 \pm 7,65 \text{ mmHg}$. Во постинтервентниот период на следење, вредноста на просечниот ДКП постепено опаѓал со најниска просечна вредност по 12 месеци и тоа $78,98 \pm 5,80 \text{ mmHg}$. Кај 50 % од пациентите, после 12 месеци, вредноста на ДКП била $\leq 80 \text{ mmHg}$, односно кај 75 % од испитаниците истата била $\leq 85 \text{ mmHg}$. Утврдена била сигнификантна разлика меѓу петте времиња на мерење во однос на вредноста за ДКП (Friedman Test: Chi-Square (92)=169,81; $df=4$; $p=0,0001$). Во КГ просечниот ДКП во оваа група бил највисок во 0 време пред интервенцијата и изнесувала $94,43 \pm 7,04 \text{ mmHg}$. Во постинтервентниот период на следење, вредноста на просечниот ДКП постепено опаѓал со најниска просечна вредност од $81,68 \pm 6,69 \text{ mmHg}$ по 12 месеци. Кај 50 % од пациентите, по 12 месеци, вредноста на ДКП бил $\leq 80 \text{ mmHg}$ односно кај 75 % истата била $\leq 85 \text{ mmHg}$. Во КГ утврдена била сигнификантна разлика меѓу петте времиња на мерење во однос на висината на ДКП (Friedman Test: Chi-Square (96)=165, 165; $df=4$; $p=0,0001$). По 12 месеци следење, намалување на вредностите на ДКП забележана била и во двете групи со намалување на просечниот ДКП за 15,5 mmHg во ИГ, односно за 12,7 mmHg во КГ со сигнификантна статистичка разлика во сите 4 следени времиња после интервенцијата. Во ИГ по 12 месеци кај 75 % од испитаниците биле измерени вредности за СКП $< 130 \text{ mmHg}$, додека во КГ 50 % успеале да ги постигнат таргетираните вредности. Додека вредности $< 80 \text{ mmHg}$ за просечниот ДКП во ИГ постигнале 29,47 %, а во КГ 12,37 %. При влез во студијата бил одреден кардиоваскуларниот

ризик според SCORE2 скалата и соодветно за ИГ/КГ во нулта време пресметаниот среден ризик изнесувал $13,43 \pm 8,00$, односно $12,82 \pm 6,18$. По 12 месеци кај кардиоваскуларниот ризик се забележало намалување на вредноста во двете групи, односно $9,52 \pm 6,43$ за ИГ и $9,14 \pm 4,73$ за КГ, без статистичка сигнификантна разлика меѓу групите. Во однос на влијанието на mHealth апликацијата врз подобрувањето на адхерентноста кон терапијата, на 1 месец од иницирање на терапијата во ИГ просечната адхерентност изнесувала $3,06 \pm 0,98$, версус $2,39 \pm 1,26$ во КГ, според MMAS-4 скалата. По 12 месеци од истражувањето се забележал одржлив ефект на мобилната апликација врз адхерентноста со $3,22 \pm 0,66$ во ИГ и $2,45 \pm 1,12$ во КГ. По 12 месеци следење 67,44 % од испитаниците во ИГ имале јака адхерентност (4 поени од MMAS-4), наспроти 41,11 % од КГ. Кај 50 % од пациентите во ИГ во секое од 4-те времиња на следење, интензитетот на адхерентност бил ≥ 3 , додека кај 50 % од пациентите во секое од 4-те времиња интензитетот на адхерентност во КГ бил ≥ 2 според MMAS-4. Во однос на проценката на задоволството од mHealth апликацијата во текот на целото истражување кај испитаниците од ИГ била со слична пропорција во сите четири времиња, од 87,1% до 81,17%, без сигнификантна разлика Cochran's Q test: $X^2(4)=0,360$; $p=0,948$. Во однос на прифатливоста на апликацијата, резултатите упатиле дека помладите испитаници од машки пол и со повисоко ниво на образование биле позадоволни од апликацијата со несигнификантен раст во тек на истражувањето. Воедно испитаниците кои живеале на село биле позадоволни од самата апликација. Во однос на прифатливоста на апликацијата од семејните лекари била добиена висока прифатливост на апликацијата во сите истражувани домени, со најголем беневит на лекарите при увид во измерените вредности на КП во домашни услови и можноста за подобра организација на работата преку употреба на апликацијата кај 88,89 % од лекарите за двата домени. Резултатите исто покажале дека се намалила потребата од дополнителни прегледи кај матичен лекар, односно <25 % од испитаниците во ИГ и >53 % од КГ имале потреба од дополнителен преглед. Истовремено се забележало и намалување на потребата од дополнителен преглед по пациент, каде најчесто бил потребен само 1 вонреден преглед во ИГ, односно само 1 пациент имал потреба од 3 дополнителни прегледи, додека во КГ се забележала почеста фреквенција на вонредни прегледи каде што 1/5 од пациентите имале потреба за 3, а 1 пациент дури и за 6 дополнителни прегледи во рок од 12 месеци. Како најчесто евидентирани причини за дополнителен контролен преглед, 1/7 од пациентите дошле во амбуланга само да го измерат својот КП или имале главоболка неповрзана со КП, што воопшто не ја оправдува причината за ненајавен преглед во амбуланга, додека 24 % имале оправдана причина поврзана со хипертензијата (градна болка, покачени вредности на крвен притисок и nelaгодност). Во тек на истражувањето во ниту една од двете групи немало пријавено несакани настани поврзани со ХТА.

ОЦЕНА НА ДОКТОРСКИОТ ТРУД

Докторскиот труд на кандидатката д-р Сашка Јнаевска, со наслов: „Употреба на mHealth апликација во подобрување на контрола на крвниот притисок и адхерентноста кон терапија кај пациенти со новодијагностицирана артериска хипертензија во РС Македонија“, претставува истражување во областа на клиничка медицина од подрачјето на семејната медицина. Изработката на темата на оваа докторска дисертација има за цел преку компарација на два модела на третман на ХТА, да го потврди влијанието на мобилна

mHealth апликација врз подобрувањето на контролата на КП и придржувањето кон препишаната терапија кај пациенти со новодијагностицирана ХТА. Очекувани научни придонеси на оваа дисертација се:

- Употреба на проверена, наменска mHealth апликација со двонасочна комуникација пациент-лекар, од страна на општите/семејните лекари и сите лекарите кои се вклучени во водење на пациенти со ХТА, како дополнителна алатка кој стандардната грижа за безбедно следење на пациентите и навремено интензивирање на терапијата.
- Усогледување на предностите на ваков тип на апликации во подобра организација на секојдневната работа во матичните амбуланти со можност за безбедно следење на пациентите со ХТА од далечина.
- Поддршка од страна на креаторите на здравствените политики во РС Македонија за воведување и поголема достапност на mHealth апликации за менаџирање пациенти со ХТА.
- Резултатите од ова истражување ќе претставуваат поттик за софтверските куќи во нашата земја да размислат за креирање на повеќенаменски мобилни апликации со модули за посеопфатно следење различни параметри кај пациенти со ХНЗ, со цел побезбедно самоменаџирање на здравствената состојба од страна на пациентите и подобра контрола од здравствените работници.

Докторската дисертација на кандидатката д-р Сашка Јаневска, со наслов: „Употреба на mHealth апликација во подобрување на контрола на крвниот притисок и адхерентноста кон терапија кај пациенти со новодијагностицирана артериска хипертензија во РС Македонија“ според мислењето на Комисијата за оценка, 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, следниве рецензирани истражувачки трудови:

- **Janevska, S., Godjoski, A., Gerasimovska, B., Kovachevikj, K., Ristoska, K.,** Can an m-Health application improve the blood pressure control in newly diagnosed patients with arterial hypertension? “, објавен во: Macedonian Journal of Anaesthesia, Vol.9, No.3, september 2025
- **Janevska, S., Godjoski, A., Gerasimovska, B., Kovachevikj, K., Ristoska, K.,** mHealth application as an assistant in organizing the work of family doctors in the treatment of hypertension “, објавен во: Academic Medical Journal, Vol.5 No.3, December 2025

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Од резултатите и анализата на дисертацијата произлегуваат следните **главни научни придонеси на кандидатката**. Просечната возраст на испитаниците упатува на релативно млада популација на пациенти со новодијагностицирана ХТА, за кои во литературата постојат докази за многу ниска адхерентноста кон препишаната терапија. Кај истата популација докажана е и недоволна вклученост на пациентите во менаџирањето на ХТА

поради честото отсуство на симптоми на самото заболување. Добрата контрола на вредностите на КП директно влијае врз намалување на вкупниот кардиоваскуларен ризик кај пациентите, што директно се покажало во самата студија. Употребата на mHealth апликација, со пренесување на вредностите за КП измерен во домашни услови во реално време до семејниот лекар и можност за двонасочна комуникација, како дополнителна алатка на стандардната грижа доведува до подобра контрола на вредностите за КП. Истата има голем бенефит во подобрување и одржување на добра адхерентност кон терапијата и после 12 месеци. Иако ваквиот тип апликација во следење на ХТА не е широко распространета и позната во РС Македонија, сепак истата била добро прифатена од испитаниците и вклучените лекари. **Подрачјето на примена** не може да се ограничи само на ниво на примарна здравствена заштита, туку напротив добиените заклучоци и бенефите се апликбилни за сите нивоа на здравствена заштита и за сите здравствени работници кои се инволвирани во менаџирање на пациенти со ХТА. Како **ограничувања** на самата дисертација може да се вклучат: бројот на вклучени испитаници во студијата и брзината на рестартирање на mHealth апликацијата кај корисниците кои го менувале својот мобилен уред. Меѓу **можните понатамошни истражувања** се вклучува повторување на ваков тип на студија со поголем број на вклучени испитаници и лекари и спроведување на слична студија со вклучување на пациенти со лошо регулиран крвен притисок, потврдена ниска адхерентност или потврдени кардиоваскуларни компликации и други коморбидитети. Потребно е продлабочување на истражувањата во ова подрачје со вклучување на различни типови на наменски мобилни апликации со различни модули за следење на клинички параметри со цел подетално дефинирање на потребите на здравствените работници и можностите на пациентите. Се препорачува истражување за кост-бенефитите кои здравствените работници и пациентите ги имаат при употреба на ваков тип на апликации и многу други истражувања кои тековно ќе се наметнат со цел подобро дефинирање на подрачјето на употреба на дигиталните алатки во следење на ХТА.

Со оглед на наведеното, Комисијата му предлага на Наставно-научниот / Научниот совет на Медицински факултет да ја прифати позитивната оценка и да закаже одбрана на докторската дисертација на кандидатката **д-р Сашка Јаневска** со наслов: „Употреба на mHealth апликација во подобрување на контрола на крвниот притисок и адхерентноста кон терапија кај пациенти со новодијагностицирана артериска хипертензија во РС Македонија“.

КОМИСИЈА

Проф. д-р Катарина Ставриќ, претседател, с.р.

Проф. д-р Билјана Герасимовска, ментор, с.р.

Проф. д-р Силвана Јованова, член, с.р.

Проф. д-р Марија Вавлукис, член, с.р.

Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска, член, с.р.

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКИ ТРУД „КЛИНИЧКИ, БИОЛОШКИ, ГЕНЕТСКИ И ПРОГНОСТИЧКИ АСПЕКТИ НА ХЕМАТУРИЈА ВО ДЕТСКА ВОЗРАСТ“ ОД Д-Р НОРА ЕМИНИ, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата XXIX редовна седница одржана на 12.3.2026 г., а по предлог на Советот на студиската програма на трет циклус студии – докторски студии по медицина, и врз основа на член 73 од Статутот на Медицински факултет – Скопје во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник бр. 458/2019 и број 458/2021 – Анекс), член 275 од Статутот на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (бр. 425 од 28.6.2019 г.), и член 63 од Правилникот за условите, критериумите и правилата за запишување и студирање на трет циклус академски студии – докторски студии на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник бр. 530/2020), донесе Одлука за формирање Комисија за оцена на докторската дисертација на кандидатката д-р Нора Емини со наслов: **„Клинички, биолошки, генетски и прогностички аспекти на хематурија во детска возраст“** во состав: проф. д-р Аспазија Софијанова (претседател), проф. д-р Велибор Тасиќ (ментор), проф. д-р Ѓулшен Селим (член), проф. д-р Светлана Цековска (член), проф. д-р Александра Јанчевска (член).

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

ИЗВЕШТАЈ

АНАЛИЗА НА ТРУДОТ

Докторскиот труд на кандидатката д-р Нора Емини, со наслов: „Клинички, биолошки, генетски и прогностички аспекти на хематурија во детска возраст“ содржи 148 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со 1,5 проред и големина на букви 12, со 164 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии, книги, докторски дисертации и интернационални водичи. Текстот е збогатен со табели, графикони и слики. Трудот започнува со апстракт на македонски и англиски јазик и листа на кратенки. Структуриран е во 9 поглавја и, воедно, ги содржи сите делови на еден научноистражувачки проект: куса содржина, вовед, мотив за изработка на докторскиот труд, цели, материјал и методи, методи на статистичка обработка, резултати на истражувањето и дискусија на добиените резултати, по што следат заклучоците и користената литература. Начинот на изложување е јасен и концизен. Деловите се систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето.

Студијата обработува актуелна научна и клиничка проблематика, вредна и оправдана за истражување, како од научен така и од клинички аспект, и воедно претставува прва студија од ваков тип кога станува збор за хематурија кај децата во нашата популација.

Во **воведот** на трудот односно **првата глава**, изложени се актуелните истражувачки прашања, теоретската рамка и најновите научни сознанија од областа хематурија во детска возраст. Воведот е јасно структуриран и академски прецизен, со добро дефинирани поднаслови кои овозможуваат логичен тек од дефиницијата, преку етиопатогенезата, до клиничкиот и дијагностичкиот пристап. Кандидатката успешно ја нагласува важноста на хематуријата како чест и значаен клинички наод, при што се истакнува нејзината улога како ризик-фактор за прогресија кон хронична бубрежна болест, особено кога е асоцирана со протеинурија. Дефиницијата е јасна и прецизна, со важна дистинкција од псевдохематурија, што ја покажува научната строгост на текстот. Во дефиницијата јасно е нагласена разликата меѓу макро и микрохематурија, нивната детекција кај пациентите. Опишана е и инциденцата на двете форми на хематурија, како и расната, половата и возрастната предилекција. Етиопатогенезата е систематски разгледана, со јасно разграничување меѓу гломеруларна и негломеруларна хематурија, и со наведување на главните причини како имунолошки процеси, херидитарни нефропатии, инфекции, уролитијаза и траума. Табеларно јасно се прикажани најчестите етиолошки фактори за гломеруларна и негломеруларна хематурија. Посебен детален опис е даден за почестите етиолошки фактори на негломеруларна хематурија – идиопатска хиперкалциурија, хеморагичен циститис, Nutcracker синдром, продолжувајќи со најчестите причини за гломеруларна хематурија – акутен постстрептококен гломерулонефритис, ИгА нефропатија, ИгА васкулитис, и системски еритемски лупус. Дијагностичкиот пристап е опишан детално и конзистентно со современите препораки, почнувајќи од детална анамнеза и физикален преглед, па сè до лабораториски тестови, микроскопски преглед на урина, имиџинг иследувања на бубрезите и ренална биопсија, со посебен акцент на фазно-контрастната микроскопија и ехосонографијата како прва линија. Прегледот на урина со тест-трака е потенциран како брз метод на преглед на урина кој води кон дополнителни иследувања. Додека одредување на морфологија на еритроцити во урина е клучна метода за разграничување меѓу гломеруларна и негломеруларна хематурија. Опишана е и SDS -PAG електрофорезата како посебна метода која овозможува сепарација на уринарните протеини врз база на нивната молекуларна тежина. Оваа метода дава можност на потврда на постренална хематурија при присуство на еден мукопротеин наречен аполипопротеин А1 (АПО А1). Воведот дополнително добива тежина со вклучувањето на генетскиот аспект, конкретно мутациите во *COL4A3-A5* гените, што ја нагласува современата перспектива и значењето на фамилијарниот скрининг. Опишани се сите форми на COL4 асоцирани нефропатии, начинот на нивното наследување, тежината на клиничката слика и нивната прогноза. Фамилијарниот скрининг е од исклучително значење за рано откривање на COL4 асоцирани нефропатии.

Во **втората глава**, кандидатката јасно го изнесува мотивот за истражување, истакнувајќи дека хематуријата е многу честа кондиција кај децата меѓутоа често дефинирањето на етиологијата претставува потешкотија. Научниот мотив произлегува од тоа да се направи прва опсежна студија за анализа на причините за хематурија кај децата во нашата популација, со опис на клиничките и биолошките карактеристики и истовремено со опсежен фамилијарен скрининг и генетско тестирање со цел на рано откривање на пациентите со COL4 асоцирана нефропатија. Докторантката д-р Емини истакнува дека следењето на исходот на хематуријата, и раното препознавање на случаите кои носат повисок ризик за прогресија кон хронична бубрежна болест ќе овозможи подобар исход на пациентите. Овој пристап ја потврдува и научната и практичната значајност на истражувањето.

Во **третата глава**, кандидатката ги презентира целите на истражувањето кои се јасно дефинирани и конципирани. Целите вклучуваат: одредување на демографските и клиничките карактеристики на децата со хематурија; дефинирање на етиологијата на хематуријата и дали етиологијата е во корелација со клиничко-биолошките карактеристики на детето; евалуирање на вредноста на калциурија и на ултразвучниот наод кај децата со макро и микрохематурија; одредување на исходот на хематуријата преку следење на бубрежната функција и перзистирање на хематурија и протеинурија; проценка на разлика во исход кај макро и микрохематурија; реализација на скрининг за хематурија кај сродници од прва линија и генетско тестирање за херeditарни форми на хематурија, како и за ретки наследни болести кои може да се манифестираат со хематурија; креирање оптимален дијагностички алгоритам за евалуација на хематурија кај деца.

Во **четвртата глава**, кандидатката ја опишува методологијата и дизајнот на студијата, дефинирајќи ја како ретроспективно-проспективна кохортна студија спроведена на 441 дете со хематурија, кои биле хоспитално и/или амбулантски третирани на ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести – Скопје. Вклучувањето на испитаниците било доброволно и извршено по претходно обезбедена и потпишана информирана согласност. Истражувањето било спроведено на Универзитетската клиниката за детски болести во Скопје и Техничкиот универзитет – Минхен, Германија, а податоците биле прибирани во периодот јануари 2018 – јуни 2022. Пациентите биле поделени во две групи пациенти со макрохематурија и пациенти со микрохематурија. Кандидатката прецизно ги дефинира критериумите за вклучување и исклучување од студијата, како и следените параметри, кои вклучуваат: демографски карактеристики, фамилна анамнеза, физикален статус, биохемиски анализи на крв и урина, ултразвучен наод на уринарен тракт, фамилијарен скрининг за хематурија и генетско тестирање.

Статистичката обработка на податоците е прикажана во **петата глава** и е спроведена со статистички софтвер R верзија 4.5.2. со јасно дефинирани и соодветни методолошки пристапи. При анализата, категоричните варијабли се прикажани како броеви и проценти, а континуираните како средни вредности \pm SD или медијани (IQR) во зависност од нормалноста оценета со Shapiro-Wilk тест. За споредби на спарени континуирани податоци се користени спарен t-тест или Wilcoxon тест, а за корелации Spearman коефициент. Асоцијациите меѓу бинарни варијабли се оценети со Pearson χ^2 со Yates корекција или Fisher exact тест, со ϕ коефициент за јачина на поврзаност. Спарените категорични исходи се анализирани со McNemar тест (за две категории) или McNemar-Bowker тест (за повеќе категории), со пресметка на дискордантни парови и коефициенти на веројатност со 95 % CI. За споредба на континуирани варијабли меѓу две независни групи со ненормална распределба беше користен Mann-Whitney U тест. За споредба на континуирани варијабли меѓу повеќе независни групи беше користен Kruskal-Wallis тест, а за идентификација на конкретните значајни разлики меѓу групите беше применет Dunn post hoc тест со Bonferroni корекција. Сите тестови се двострани, а $p < 0,05$ се смета за статистички значајно.

Шестата глава ги презентира резултатите од докторскиот труд, систематизирани во 10 поглавја за подобра прегледност. Студијата статистички обработува 441 дете со хематурија, поделени две кохорти според видот на хематурија – деца со макрохематурија и деца со микрохематурија, на возраст 0 – 18 години. Во **првото поглавје** се прикажани демографските карактеристики на испитуваната група. Бројот на испитаници со

микроскопската хематурија е доминантен, застапена кај 317 деца, односно 72 % од случаите, додека макроскопската хематурија е присутна кај 124 деца, односно 28 % од испитаниците.

Половата структура на испитаниците е следна: 212 (48 %) се од машки пол, додека 229 (52 %) се од женски пол, со сооднос машки: женски приближно 0,91 : 1. Соодност на машки и женски во групата испитаници не покажал статистички значајна разлика ($p=0.366$). Во однос на видот на хематуријата според полот, се покажала статистички значајна поврзаност помеѓу типот на хематурија и полот ($p=0.033$). Кај лицата со микрохематурија, 44,6 % биле машки и 55,4 % биле женски деца додека во групата со макрохематурија, 56,5% биле машки и 43,5 биле женски деца. Анализата на типот на хематурија според возраст покажало дека децата со макроскопска хематурија биле постари во однос на тие со микрохематурија, односно децата со макрохематурија имале просечна возраст од $7,95\pm 3,46$ години (медијана 8,06; IQR 5,35-10,2) во споредба со $5,44\pm 4,36$ години (медијана 5,21; IQR 1,13-8,41) кај тие со микроскопска хематурија. (Wilcoxon rank-sum test, $p=3,0\times 10^{-9}$).

Испитуваната група била анализирана и според етницитет – пациентите биле евидентирани како Македонци, Албанци, Роми и друга етничка припадност. Од целата група на испитаници 193 (43,8 %) биле од македонска етничка припадност, 186 (42,2 %) деца од албанска, 36 (8,2 %) деца од ромска и 26 (5,9 %) деца од друга етничка припадност. Во однос на типот на хематурија, направената статистичка анализа покажала статистички значајна поврзаност помеѓу етничката припадност и типот на хематурија ($p = 7,36 \times 10^{-5}$). Кај пациентите со микрохематурија, 42,9 % биле Албанци, 46,7 % Македонци, 4,4 % Роми и 6,0 % од други етнички групи, додека во групата со макрохематурија распределбата се поместила на 40,3 % Албанци, 36,3 % Македонци, 17,7 % Роми и 5,6 % други. Тестовите за парна пропорција со Bonferroni корекција покажале дека пациентите Роми значително се разликуваат од пациентите Албанци ($p = 0,0008$) и од пациентите Македонци ($p = 7,2 \times 10^{-5}$) во распределбата на микрохематурија наспроти макрохематурија. Генерално, поврзаноста помеѓу етничката припадност и видот на хематурија е првенствено предизвикана од непропорционално повисоката стапка на макрохематурија кај пациентите од ромска националност. Направена е и анализа на појава на симптоми кај двата типа хематурија. Треска и дизурични симптоми почесто се јавувале кај микрохематурија во склоп на уринарни инфекции проксимални и дистални, додека едеми и хипертензија се јавувале почесто кај макрохематурија во склоп на клиничка слика на акутен гломерулонефритис. Артритис и кожен раш е констатиран кај 4 пациенти со Purpura Henoch Schonlein и кај едно дете со системски лупус еритематодес. Кај четворица пациенти со Алпорт синдром бил присутен намален слух додека кај тројца од нив биле утврдени окуларни промени и намален вид.

Во **второто поглавје** е анализирана етиологијата на хематурија. Најголем број на пациенти се дијагностицирани како акутен пиелонефритис (30,8 %), проследени со групата на непозната етиологија (20,4 %) и COL4 асоцирана нефропатија (13,3). Значаен број се забележува и кај акутен постстрептококен гломерулонефрит APSGN (12,7 %), додека останатите дијагнози се застапени во помал број на случаи: циститис акута (3 %), гломерулонефритис (3,6 %), конгенитална аномалија на уринарен тракт (3 %) и ректи наследни заболувања (0,9 %). Во групата на пациенти со ретки наследни заболувања се опишани пациенти со цистинурија, примарна хипероксалурија тип I и туберозна склероза. Во групата на пациенти со гломерулонефритис се опфатени пациенти со хроничен гломерулонефритис од различна етиологија како ИгА нефропатија, ИгА васкулитис

нефритис, лупус нефритис, хемолитичен уремиски синдром, С3 гломерулонефритис и др. Некои од пациентите се опишани со краток синопсис за појасен приказ на еволуцијата на болеста и нејзиниот исход. Графички е прикажана дистрибуцијата на етиологијата на двата типа хематурија. Кај макрохематурија најголем удел имаат акутен постстрептококен гломерулонефритис (39,5 %) и непозната етиологија (29,8 %), проследени со гломерулонефритис (8,9 %) и циститис акута (8,9 %), што укажува на доминација на акутни гломеруларни заболувања и недијагностицирани случаи; додека кај микрохематурија доминираат акутен пиелонефритис (42,6 %) и COL4 асоцирана нефропатија (18 %), со значителен број и кај непозната етиологија (16,7 %), што ја нагласува поврзаноста со инфективни состојби и наследни нефропатии; оваа споредба покажува дека двата типа хематурија имаат различен патогенетски профил и клиничка значајност. Анализата на дистрибуција на возраст според етиологија покажала дека специфичните етиологии – особено акутен пиелонефритис и уролитијаза – биле силно зависни од возраста, додека повеќето други дијагностички категории покажале преклопувачки возрасни распределби. Анализата на дистрибуција на етиологијата по етнички групи покажала дека акутен постстрептококен гломерулонефритис бил силно презастапен кај децата од ромска етничка припадност ($p < 0,0001$), додека COL4 асоцирана нефропатија била значително почеста кај македонските пациенти ($p < 0,001$). Децата Роми, исто така, покажале почеста појава на нефротски синдром (Pearson residual = 2,86) и поретка појава на пиелонефритис и непознати етиологии (Pearson residuals -2,43 и -2,34, соодветно). Децата од друга етничка група почесто биле дијагностицирани со акутен циститис (Pearson residual = 2,00). Спротивно на тоа, албанските деца биле значително недоволно застапени меѓу случаите на COL4 асоцирана нефропатија (Pearson residual = -2,78). Овие наоди покажуваат силно и клинички значајно групирање на специфични етиологии во рамките на одредени етнички групи.

Во **третото поглавје** е направена евалуација на калциурија и протеинурија кај двете групи на пациенти. Пациентите со микрохематурија покажале повисоки индекси на калциум во урината, вклучувајќи поголема средна 24-часовна екскреција на калциум (2,96 наспроти 2,38 mmol/L) и повисоки соодноси Ca/Cr (0,60 наспроти 0,30). Спротивно на тоа, пациентите со макрохематурија покажале значително повисока протеинурија, со просечен сооднос Pr/Cr од 180,3 во споредба со 99,1 кај оние со микрохематурија. Концентрациите на креатинин во примерокот урина биле слични помеѓу групите (7,13 наспроти 7,48 mmol/L), со голема варијабилност кај двете групи. Бројот на деца со утврдена хиперкалциурија е 14/134 (10,4 %). Уролитијазата е регистрирана кај 9/14 (64 %) пациенти со хиперкалциурија. Во однос на типот на хематурија, микрохематурија е најчеста и се јавува кај 11/14 (79 %), додека макрохематурија е регистрирана кај 3/14 (21 %) пациенти со хиперкалциурија.

Во **четвртото поглавје** е евалуиран ултразвучниот наод кај испитаната група. Ултразвучен преглед бил извршен кај 379/441 (86 %) од пациентите, Во направената компарација меѓу макро и микрохематурија не е најдена статистички значајна разлика ($p = 0,159$). Најголем процент на позитивни ултразвучни наоди се добиени кај деца со уринарни инфекции – деца со акутен пиелонефрит (58/133) и акутен цистит (9/24), и очекувано кај сите деца со конгенитални аномалии на уринарен тракт, и со нефролитијаза. Кај децата со гломерулонефрит позитивниот ехографски наод се должи на зголемена големина на бубрезите – односно присуство на едематозни бубрези и променета ехогеност на паренхимот. Кај децата со COL4 асоцирана нефропатија абнормален ехографски наод се должи на детекција на ренални цисти. χ^2 тестот укажал на многу значајна поврзаност помеѓу

етиологијата и абнормалните наспроти нормалните наоди на ултразвук ($p = 9,999 \times 10^{-5}$). Уролитијаза, конгенитални аномалии на уринарен тракт, ретки наследни болести и акутен пиелонефритис биле силно поврзани со абнормални наоди на ултразвук.

Во **петтото поглавје** е прикажан релизираниот фамилијарен скрининг за хематурија. Вкупно биле скринирани 225 семејства, од кои 90 (40 %) имале позитивен фамилијарен скрининг за хематурија, а 135 (60 %) негативен фамилијарен скрининг. Кај семејствата со позитивен скрининг 57 (64 %) покажале позитивни генетски наоди, 26 (29 %) имале негативни наоди, а 6 (7 %) не биле генетски тестирани. Наспроти тоа, кај семејствата со негативен фамилијарен скрининг, 4 (3 %) покажале позитивен генетски наод, 12 (9 %) имале негативен генетски наод, а 119 (88 %) не биле генетски тестирани. Резултатите од χ^2 тестот ($p < 0,0001$) јасно укажале дека постои статистички значајна врска меѓу скринингот (позитивен или негативен) и распределбата на испитаниците според нивниот дијагностички исход.

Во **шестото поглавје** се прикажани резултатите од генетското тестирање за патогена варијанте на *COL4 3-5* гените. Генетско тестирање е направено кај 91/441 (20,6 %) пациенти со хематурија. Позитивен генетски наод е добиен за 52/91 (57 %) кои заедно со 9 претходно дијагностицирани пациенти со *COL4* асоцирана нефропатија сочинуваат група на 61 пациент. Прикажана е дистрибуцијата на тип на зиготност по ген со тоа што хемизиготи за *COL4A5* генот се 17 пациенти, хетерозиготи за *COL4A5* генот се 17 пациенти, хомозигот за *COL4A4* генот е 1 пациент, двоен хетерозигот за *COL4A3* генот е 1 пациент, хетерозиготи за *COL4A4* генот се 18 пациенти и хетерозиготи за *COL4A3* се 7 пациенти. Кај сите групи на пациенти прикажани се патогените варијанти, нивните клинички параметри, присуство на протеинурија, бубрежната функција, постоење на намален слух и окуларни абнормалности со намален вид. Приказот е збогатен со краток приказ на пациенти кои биле дијагностицирани на необичен начин.

Во **седмото поглавје** се прикажани пациентите кај кои е потврдена патогена варијанта и кај кои ехографски се видени ренални цисти. Од пациентите со потврдена патогена варијанта на *COL4A3-A5* гените кај 5/61 (8 %) деца биле детектирани ренални цисти со ултразвучен преглед, но исто така ренални цисти биле детектирани и кај 4 роднини на тие пациенти кои се носители на истата патогена варијанта. Кај пациентите роднини – адулти со цисти – реналните цисти биле билатерални и тројца од нив имале напредната хронична бубрежна инсуфициенција. Кај пациентите кај кои не е најдена патогена варијанта на колаген гените не биле видени цисти. Статистичката анализа покажала дека генетскиот наод е силно поврзан со присуство на цисти: сите пациенти со цисти се со генетски позитивен наод. Exact regression тестот покажал дека оваа врска е реална, но поради малата бројка (само 5 случаи) статистичката сигурност била ограничена. Понатаму, во поглавјето се прикажани сите пациенти со ренални цисти со краток синопсис за болеста, и слика од ехографскиот наод.

Во **осмото поглавје** е прикажана посебна група на пациенти. Бидејќи докторската студија го опфаќа периодот на пандемијата со COVID-19, прикажани се пациенти со хематурија и бубрежно оштетување во склоп на мултисистемски воспалителен синдром кај деца MIS-C. Микроскопска хематурија била присутна кај 5/31 (16 %) од децата. Од 31 дете со MIS-C, акутно бубрежно оштетување било присутно кај 4/31 (13 %) од децата. Две од нив биле во стадиум 3, а едно од нив во стадиум 1. Четвртото дете имало хронична алографт

нефропатија; серумскиот креатинин се покачи за 2,5 x во споредба со базалната вредност, категоризиран како стадиум 2 на акутно бубрежно оштетување. Кај ниту едно од децата не беше потребен дијализен третман. Бубрежната функција имала добра резолуција кај сите нив. Исто така и хематуријата кај сите пациенти била транзиторна, со комплетно нормализирање на наодот на уринарен седимент во понатамошно следење.

Во **деветтото поглавје** е евалуиран **исходот** на пациентите со хематурија. Исходот бил анализиран кај 174/441 (39,4 %) пациенти. Просечниот период на следење изнесувал $27,51 \pm 23,84$ месеци. Квартилната анализа покажала дека 25 % од пациентите биле следени 7 месеци или помалку, додека 75 % имале период на следење до 44 месеци. При следењето на пациентите кај 49/174 пациенти (28 %) хематуријата перзистирала, кај сите хематуријата била микроскопска од различен интензитет, додека само кај тројца пациенти при следењето хематуријата била макроскопска. Кај 20/174 (14 %) од пациентите во текот на следењето перзистирала протеинурија, кај 16/20 протеинуријата била умерена додека кај 4/20 протеинуријата била од нефротски ранг. Во текот на следењето осум деца биле категоризирани со хронична бубрежна болест од 2 до 5 степен (СКД 2-5), додека 8 од нив прогредирале во терминална бубрежна инсуфициенција од кои 6 се со трансплантиран бубрег, едно дете на хемодијализа и едно дете на перитонеална дијализа. Три деца завршиле со летален исход (0,7 %) сите со тешка патологија. Бубрежната функција прикажана како калкулирана гломеруларна филтрациона рата – eGFR е проценета во две точки, при првата посета и при контролната посета. Се покажала статистички значајна разлика помеѓу eGFR1 и eGFR2 ($p < 0,001$). Во просек, вредностите на eGFR значајно се зголемиле од првата посета (средна вредност = 74,73) до контролната посета (средна вредност = 99,05), што укажувало на значително подобрување на бубрежната функција со текот на времето. Просечното подобрување на eGFR по пациент изнесувал $+22,32 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Кај 75 % од пациентите било евидентирано подобрување од најмалку $6,2 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Била утврдена статистички значајна позитивна корелација помеѓу времетраењето на следењето и степенот на промената на eGFR ($r = 0,380$; $p = 0,000$). Највисока просечна промена на eGFR била регистрирана кај пациентите со акутен пиелонефрит ($+27,76 \text{ ml/min/1,73m}^2$), кај акутен постстрептококен гломерулонефритис ($+24 \text{ ml/min/1,73m}^2$) додека кај нефротски синдром и кај случаи со непозната етиологија биле забележани поумерени просечни промени, во опсег од приближно $+10$ до $+11 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Бил спроведен χ^2 -тест на независност со цел да се испита поврзаноста помеѓу етиологијата на болеста и долгорочниот бубрежен исход. Анализата покажала статистички значајна асоцијација меѓу овие две варијабли ($p = 0,0007$). Пациентите со конгенитални аномалии на уринарен тракт и хроничен гломерулонефритис имале значително поголема веројатност за лош бубрежен исход во споредба со пациентите со APSGN или акутен пиелонефритис. Дополнително, Fisher's exact test потврдил дека пациентите со конгенитални аномалии на уринарен тракт имале статистички значаен ризик за прогресија кон нарушена бубрежна функција ($p=0,014$). Кај пациентите со гломерулонефритис бил забележан изразен тренд кон полош бубрежен исход, но не ја достигнал границата на статистичка значајност ($p = 0,0513$).

Во **десеттото поглавје** графички се прикажани два дијагностички алгоритми кои служат како водич во евалуација на пациентите со микро и макрохематурија. Наведени се најчестите иследувања кои во најголем број на случаи водат кон брза етиолошка диференциација на хематуријата. Во двата алгоритма, клучна улога е дадена на анализа на

морфологијата на еритроцитите која прави разграничување помеѓу гломеруларна и негломеруларна хематурија.

Во седмата глава – Дискусија, кандидатката ги споредува своите резултати со достапни податоци од литературата. Кандидатката прави детална анализа на резултатите од студијата, правејќи споредба со досега објавените стручни и научни трудови во интернационални рамки, голем број на метаанализи и водичи и препораки што се однесуваат на ова проблематика. Голем дел од резултатите добиени со оваа студија се во согласност со податоците од литературата. Нагласена е комплексноста на хематуријата во детската возраст, при што се прави јасна дистинкција меѓу микроскопската и макроскопската форма и нивната клиничка значајност. Резултатите се аргументирано поврзани со современите сознанија во педијатриската нефрологија, а особено внимание е посветено на биолошките и генетските фактори кои можат да влијаат врз појавата и прогнозата на оваа состојба. Стилот и јазикот се академски и прецизни, што ја прави дискусијата јасна, аргументирана и релевантна за научната и клиничката заедница. Ова поглавје овозможува научна и практична рамка за разбирање на хематуријата кај децата, да ги истакне придонесите на истражувањето и да постави основа за понатамошни студии и клиничка примена.

Осмата глава ги сумира **заклучоците** од истражувањето, кандидатката ги изнесува најзначајните заклучоци добиени во текот на истражувањето. Врз основа на добиените резултати во истражувањето, кандидатката утврдила дека:

1. Не постои статистички значајна разлика на преваленцата на хематуријата во однос на полот додека во однос на типот на хематурија микроскопската хематурија е почеста кај женските деца.
2. Етничката припадност покажа дека кај ромската популација макрохематурија се јавува сигнификантно почесто споредбено со другите етницитети.
3. Најчеста етиологија за хематурија без оглед на типот на хематурија е уринарна инфекција - проксимална и дистална (36,5 %) случаи следено со COL4 асоцирана нефропатија (13,3 %) и акутен постстрептококен гломерулонефрит (12,7 %).
4. Дистрибуција на етиологија во однос на тип на хематурија е следна. Кај макрохематурија доминира акутен постстрептококен гломерулонефрит (39,5 %) додека кај микрохематурија акутен пиелонефритис (42,6 %).
5. Во однос на честота на етиолошките ентитети според етницитет – акутниот постстрептококен гломерулонефрит е сигнификантно почест кај пациентите од ромската популација (50 %) во споредба со албанската и македонската популација (14 % респективно 5,2 %). Од друга страна, акутниот пиелонефрит е сигнификантно поретко присутен кај Ромската популација (8,3 %), што најверојатно се должи на потешко достапна здравствена заштита за таа етничка група.
6. Од целата серија на испитувани пациенти, 20,4 % од децата останаа без етиолошка дијагноза. Овој процент е помал во споредба со тој опишан во литературата, но е резултат на неселектираната серија на пациенти, опфатени се и пациенти со честа етиологија кај кои дијагностицирањето е поедноставно.
7. Фамилијарен уринарен скрининг за хематурија е извршен во 225 индексни фамилии, при што абнормални наоди се детектирани кај 90 фамилии. На овој начин, брзо, ефикасно и економично е овозможена селекција на пациенти со перзистентна микрохематурија за понатамошно генетско тестирање.

8. Генетско тестирање беше спроведено кај 99 испитаници со користење на Whole Exome Sequencing. Генетскиот тест беше позитивен кај 61 пациент. Најчесто беа детектирани патогени варијанти во *COL4A5* (56 %), *COL4A4* (31 %) и *COL4A3* (13 %). Ова овозможи да се избегне инвазивна бубрежна биопсија, да се започне рана ренопротективна терапија и да се понуди генетско советување.
9. Во оваа студија, за прв пат во светски рамки, беше изведен систематски скрининг за бубрежни цисти кај деца со COL4 асоцирана нефропатија. Бубрежни цисти беа детектирани кај 5 деца со потврдена генетска дијагноза, додека не беа пронајдени кај ниту едно дете со перзистентна микрохематурија без генетски наод.
10. Кај сите деца цистите беа поединечни, за разлика од нивните возрасни афицирани сродници каде што беа мултипни и билатерални. Патогенезата и клиничко-генетската корелација на бубрежните цисти претставува енигма, но и поле за понатамошни истражувања преку иницирање на мултицентрични студии.
11. Во текот на COVID-19 епидемијата беше извршен скрининг за хематурија и процена на реналниот статус кај деца со MIS-C. Микрохематурија беше детектирана кај 5/31 (16 %), а акутно бубрежно оштетување кај 4/31 (13 %) деца. Овие промени беа транзиторни и се повлекоа кај сите пациенти.
12. Во нашата серија, беа следени 39,4 % од пациентите. Морталитетот изнесуваше 0,7 %, перзистентни уринарни абнормалности беа регистрирани кај 28 % пациенти, хронична бубрежна болест (стадиум 2–4) кај 1,8 %, терминална уремија кај 1,8 % од децата. Релативно добрата прогноза се должи на високата неселективност на нашата серија пациенти.
13. Врз основа на добиените резултати од оваа студија, креиран е алгоритам за евалуација на деца со макро- и микрохематурија, со цел да се постави коректна и навремена етиолошка дијагноза со минимално инвазивни методи и да се редуцираат трошоците за дијагностика и лекување.

Последната, **деветта глава** од докторската дисертација ја содржи приложената литература, која е обемна и прегледна, и содржи 164 референци, коректно цитирани, по прифатените стандарди.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторскиот труд на кандидатката д-р Нора Емини, со наслов: „**Клинички, биолошки, генетски и прогностички аспекти на хематурија во детска возраст**“, претставува истражување во областа на медицината, односно нејзиното потесно подрачје – педијатриска нефрологија, со посебен осврт на хематуријата во детската возраст. Докторскиот труд е изработен по сите принципи на научно истражување. Кандидатката ја разработува темата систематски и темелно, почнувајќи од клиничките аспекти на хематуријата, преку биолошките и генетските фактори кои можат да влијаат врз нејзината појава, па сè до прогностичките параметри што овозможуваат подобро следење и третман на пациентите. Научниот пристап е оригинален, внимателно избран и во согласност со современите методи на медицинско истражување. Методологијата е јасно дефинирана, со прецизно утврдени критериуми за избор на испитаници, применети лабораториски и генетски анализи, како и статистички методи за обработка на резултатите. Целите на истражувањето се јасно поставени и во целост реализирани. Резултатите се обработени соодветно, прецизно

интерпретирани и дискутирани во контекст на нивната научна и клиничка релевантност. Кандидатката успева да ги поврзе добиените наоди со постојните сознанија во литературата, при што се нагласуваат новите сознанија и придонесот на студијата. Заклучоците произлезени од трудот се јасни, аргументирани и поддржани со добиените резултати. Тие имаат научно и клиничко значење, бидејќи овозможуваат подобро дијагностицирање, следење и прогноза кај деца со хематурија. Со тоа, докторскиот труд претставува вреден придонес кон развојот на педијатриската нефрологија во нашата средина.

Докторскиот труд на кандидатката д-р Нора Емини, со наслов:

„Клинички, биолошки, генетски и прогностички аспекти на хематурија во детска возраст“, ги исполнува пропишаните услови и стандарди за подготовка на докторски труд согласно со Правилникот за условите, критериумите и правилата за запишување и студирање трет циклус академски студии – докторски студии.

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 фактор на влијание) следниве рецензирани истражувачки трудови:

1. Автор: **Abazi Emini Nora**, Jordanova Olivera, Tasic Velibor, Hasani Arjeta. Clinical and biological aspects of hematuria in children. *J Morphol Sci*. 2022 Dec;5(3):69-77.
2. Автор: **Abazi Emini Nora**, Jordanova Olivera, Janchevska Aleksandra, Sofijanovа Aspazija, Tasic Velibor. Clinical outcomes of hematuria in children: Single-center experience. *J Morphol Sci*. 2026 Feb;9(1):76-84.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Главни научни придонеси

Трудот обработува значајна и актуелна тема во педијатриската нефрологија – хематуријата како клинички наод и нејзината дијагностичка и прогностичка вредност. Кандидатката јасно ја нагласува важноста на раната детекција и скринингот, што е релевантно за современата клиничка пракса. Дополнително, интеграцијата на клинички, биолошки и генетски методи, со посебен акцент на фамилијарниот скрининг и молекуларната дијагностика, претставува значаен придонес за навремено препознавање херeditарни нефропатии.

Подрачје на примена и ограничувања

Резултатите од студијата можат да се применат во секојдневната клиничка пракса за подобрување на дијагностиката и следењето на деца со хематурија. Тие се особено корисни за рано препознавање на ризични пациенти и за насочување кон понатамошни испитувања. Ограничувањата се поврзани со чувствителноста на дијагностичките методи, достапноста на генетско тестирање и потребата од пошироки мултицентрични студии за поголема генерализација на резултатите.

Можни понатамошни истражувања

Идните студии на оваа проблематика би можеле да се фокусираат на проширување на генетските анализи, како и на долгорочно следење на пациентите за да се процени прогностичката вредност на различни биолошки и клинички показатели.

Докторскиот труд со наслов: **„Клинички, биолошки, генетски и прогностички аспекти на хематурија во детска возраст“** претставува оригинален и самостоен научен труд и целосно ги исполнува условите согласно со Правилникот за условите, критериумите и правилата за запишување и студирање на трет циклус – докторски студии на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје.

Врз основа на претходно изнесеното, Комисијата **позитивно го оценува** приложениот докторски труд и има чест да му предложи на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет при УКИМ во Скопје, да ја прифати позитивната оценка и да закаже јавна одбрана на докторскиот труд со наслов: **„Клинички, биолошки, генетски и прогностички аспекти на хематурија во детска возраст“**, на кандидатката д-р **Нора Емини**.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Аспазија Софијанова, претседател, с.р.

Проф. д-р Велибор Тасиќ, ментор, с.р.

Проф. д-р Ѓулшен Селим, член, с.р.

Проф. д-р Светлана Цековска, член, с.р.

Проф. д-р Александра Јанчевска, член, с.р.

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „БИПОЛАРНА ТРАНСУРЕТРАЛНА РЕСЕКЦИЈА НА СИМПТОМАТСКА СКВАМОЗНА КЕРАТИНИЗИРАЧКА МЕТАПЛАЗИЈА НА МОЧНИОТ МЕУР КАЈ ЖЕНИ” ОД Д-Р ДАРКО МАРКОВСКИ, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј” во Скопје, на својата редовна XXIX работна седница одржана на 12.3.2026 год., врз основа на член 112 од Законот за високото образование, член 275 од Статутот на Медицинскиот факултет во Скопје, во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј” во Скопје 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, донесе Одлука за формирање Комисија за одбрана на докторскиот труд на кандидатот **д-р Дарко Марковски** со наслов: „Биполарна трансуретрална ресекција на симптоматска сквамозна кератинизиращка метаплазија на мочниот меур кај жени“.

Комисијата во состав: проф. д-р Оливер Станков (претседател), проф. д-р Крсто Гроздановски (ментор), проф. д-р Сашо Дохчев (член), проф. д-р Скендер Саиди (член) и проф. д-р Игор Стојковски (член), го разгледа доставениот материјал, 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 кандидатот д-р Дарко Марковски, со наслов: „Биполарна трансуретрална ресекција на симптоматска сквамозна кератинизиращка метаплазија на мочниот меур кај жени“, содржи 150 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman во македонска поддршка, со проред 1,5 и големина на букви 12, со вклучени 65 библиографски единици, 5 слики, 42 табели и 48 графикони.

Предметот на дисертацијата е клинички специфичен и јасно дефиниран: ефект и клиничката оправданост на биполарната трансуретрална ресекција (Би-ТУР) кај жени со симптоматска сквамозна кератинизиращка метаплазија на мочниот меур (леукоплакија), патологија која се смета за ретка, хронична и клинички значајна состојба со перзистентни симптоми на долен уринарен тракт (LUTS) и потенцијал за сериозни последици.

Трудот е структуриран во: Вовед, Дијагностички испитувања, Мотив,, Цели, Материјали и Методи, Статистичка обработка, Резултати од истражувањето, Дискусија на добиените резултати, Заклучоци (примена на резултатите и очекуван научен придонес), и Референци. Деловите се систематизирани во наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето. Трудот ги содржи сите составни компоненти на еден научноистражувачки проект, а во завршниот дел е изложена и табела на користени кратенки и акроними. Трудот обработува мошне актуелна клиничко-дијагностичка проблематика, оправдана за истражување, како од клинички, така и од научен аспект. Докторскиот труд е напишан со прецизна научна мисла, со концизен и јасен стил, кој води до конструктивна дискусија и формирани заклучоци на материјата која е обработена во истражувањето.

Во првиот сегмент од докторскиот труд, кандидатот приложува апстракт на македонски и англиски јазик, по што следува содржината, каде што систематски и последователно се набројани елементите кои се содржани во докторскиот труд. Апстрактот концизно и јасно дава краток осврт на етиологијата, клиничката слика, дијагностиката и третманот на леукоплакијата на мочниот меур. Во апстрактот се дефинирани и мотивот и целите за изработка на трудот, дизајнот на студијата и користените клиничко-лабораториски испитувања. Кандидатот јасно ги прикажува добиените резултати од научното истражување, со опис на предоперативните карактеристики на испитаниците, следење на состојбата на пациентките преку определување на ИПСС-скорот во три временски точки, како и вредностите на значајни биохемиски параметри во текот на целокупното истражување. Во заклучокот се наведува значењето и користа од биполарната трансуретрална ресекција (Би-ТУР) кај жени со симптоматска сквамозна кератинизирачка метаплазија на мочниот меур (леукоплакија).

Во **введот на трудот**, кандидатот започнува со обработка на анатомијата, ембриологијата и физиологијата на мочниот меур. Овие поглавја се клучни за разбирање на функцијата и потеклото на мочниот меур, а во понатамошниот тек на студијата се поврзани со симптомите на долниот уринарен тракт (ЛУТС) кај леукоплакијата на мочниот меур. Според релевантни податоци, кандидатот наведува дека леукоплакијата на мочниот меур се посочува како редок тип на болест кај женската популација во светот и Р. Северна Македонија, со зголемена инциденца на новодијагностицирани случаи на глобално ниво, заради подобрени и подостапни дијагностички методи. Посебен акцент на истражувањето е имплементацијата на модифицираниот ИПСС-прашалник, кој се употребува кај женската популација како нова метода во урологијата која се фокусира на бележење на тежината на ЛУТС и квалитетот на животот кај пациентките. Темата е внимателно избрана и научно оправдана, бидејќи се однесува на состојба која често е потценета, дијагностички предизвикувачка и терапевтски контроверзна, а во одредени случаи поврзана и со ризик од малигна трансформација. Трудот има јасна клиничка ориентација и директна применливост во секојдневната уролошка практика.

Во понатамошниот тек, авторот детално ги опишува ретките заболувања на мочниот меур, како што се леукоплакијата, малакоплакијата на мочниот меур, еозинофилниот циститис, интерстицијалниот циститис, како и интрепителната неоплазија (carcinoma in situ), како група на болести со слична клиничка слика кои претставуваат предизвик за дијагноза и третман. Посебен осврт дава на сквамозната кератинизирачка метаплазија на мочниот – леукоплакија, како ретко заболување, кај кое нормалниот повеќеслоен преоден епител на мочниот меур се трансформира во повеќеслоен плочест (сквамозен) епител, кој може да биде покриен со слој од кератин кај сквамозната кератинизирачка метаплазија, или да биде без кератинизиран слој кај обичната сквамозна метаплазија. Во етиологијата на болеста, авторот наведува неколку теории за нејзиното настанување од кои најзастапени се присуство на рекурентни инфекции на мочниот меур, хронична иритација, дисбаланс на хормони, како и ембриолошка теорија при каудалната дислокација на ductus Wolffii. Патологијата на ова заболување го карактеризира сквамозна метаплазија на епителот, која е најчеста на тригонумот на мочниот меур. Авторот потенцира дека симптомите и знаците на леукоплакијата, односно симптомите на долниот уринарен тракт (ЛУТС) како што се полакизурија, дизурија, ургентно мокрење, болка во супрапубичната регија, дискомфорт, а во ретки случаи и хематурија, како и нарушен квалитет на животот, се рефрактерни на конзервативна терапија. Исто така, наведена е и можноста за истовремена појава или трансформација на леукоплакијата во карцином на мочниот меур, која според светските студии се движи од 10 до 20 %.

Во понатамошното излагање, кандидатот дава квалитетен и систематизиран преглед на дијагностичките методи во урологијата, со посебен акцент на нивната примена кај испитуваната патологија. Јасно се опфатени лабораториските, цитолошките, ендоскопските и хистопатолошките методи. Од лабораториските испитувања се користени бихемиска анализа на серум со повеќе испитувани параметри од важност за патологијата, како и анализа на урината која се состои од анализа на бојата, бистрината како и хемискиот состав, кој опфаќа присуство на леукоцити, еритроцити, бактерии и други параметри од интерес. Уринокултурата претставува микробиолошки златен стандард за дијагностика на инфекции на уринарниот тракт. Се заснова на детекција на бактерии присутни во урината, со цел да се потврди присуство на патогени организми, да се одреди нивниот вид и да се испита осетливоста на антибиотици (антибиограм) за насочена терапија. Цитолошката анализа на урината е микроскопско испитување на излупени клетки од слузницата на мочниот меур, со главна намена да се детектираат метапластични и малигни клетки од преодниот епител (уротел) на уринарниот тракт. ВТА-тестот е неинвазивен уринарен биомаркер за карцином на мочен меур, дизајниран да открие протеини ослободени од туморските клетки во мочниот меур. Конкретно, ВТА детектира присуство на т.н. фактор Н-протеин (НСFNrp) во урината – протеин кој нормално се лачи во мали количества за заштита на клетките, но уроелните карциноми го произведуваат во поголеми концентрации. Хистопатолошката анализа на ресецираните примероци има за цел да ги разграничи сквамозната метаплазија од сквамозната кератинизиращка метаплазија, хроничниот циститис и *carcinoma in situ*. Од дијагностичките процедури, цистоскопијата се смета за златен стандард со кој се докажуваат леуколакичните промени налик на беличести „кадифени“ плочи на тригонумот на мочниот меур. Од претходно наведените испитувања, авторот ја нагласува потребата за ресекција и електрокоагулација на промената како најефикасен третман кај ова заболување.

Како **мотив** за изработка на оваа докторска дисертација, кандидатот ја наведува потребата да се понуди научно заснован, безбеден и ефективен третман за пациентки со симптоматска сквамозна кератинизиращка метаплазија на мочниот меур, како и да се надополни постојната медицинска литература со клинички резултати добиени од систематски следена група пациентки. Истовремено, трудот придонесува кон подобро разбирање на клиничкиот тек на ова заболување, го потенцира значењето на раната цистоскопска дијагностика и патохистолошката верификација, како и практични препораки за терапевтски пристап и следење со цел навремено откривање на евентуален рецидив или малигна промена.

Во поглавјето **Цели**, кандидатот таксативно наведува:

- да се определи користа од трансуретралната ресекција врз симптомите кај жените со сквамозната кератинизиращка метаплазија на мочниот меур;
- да се утврди поврзаноста на леукоплакијата со трансформација во сквамозен карцином на мочен меур;
- да се одреди процентот на рецидиви по спроведен хируршки третман на леукоплакијата.

Предмет на истражување

Предмет на истражувањето во оваа пресечна, проспективна, моноцентрична студија биле вкупно 103 испитаници од женски пол и сите го завршиле целокупното истражување. Кај сите пациентки биле применети инклузивни критериуми кои опфаќале женски пол, возраст од 18 до 70 години, пациентки со хронични уринарни

инфекции со цистоскопски докажана леукоплакија, пациентки со симптоми на долен уринарен тракт со цистоскопски докажана леукоплакија и пациентки со хематурија со цистоскопски докажана леукоплакија како и ексклузивни критериуми: машки пол, возраст под 18 и над 70 години, негативен наод на цистоскопија, наод на папиломатозни промени на мочниот меур кои се асоцирани со карцином на мочниот меур, акутен бактериски цистит, како и невроген мочен меур. Целокупното испитување траело две години, во периодот од 2022 до 2024 година. Контролни прегледи биле вршени на третиот и шестиот месец постоперативно.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работен докторскиот труд

Подрачјето на истражување кое се однесува на ретките заболувања на мочниот меур, особено сквамозната кератинизиращка метаплазија (леукоплакија), претставува релативно недоволно истражена област во современата урологија. Во светски рамки, достапните податоци укажуваат дека оваа патологија е релативно ретка, со инциденца од околу 1 на 10 000 уролошки пациенти. Сепак, во последните години се забележува зголемен интерес за нејзиното проучување, особено поради можната поврзаност со развој на сквамозен карцином на мочниот меур. Современите истражувања укажуваат дека леукоплакијата најчесто се јавува кај жени на средна возраст, што се поврзува со поголемата зачестеност на хронични уринарни инфекции и анатомските predispozicii кај женскиот пол.

Понатаму, кандидатот наведува дека во европските и светските водичи (EAU, AUA) не постојат строго дефинирани протоколи специфични за леукоплакија, што дополнително ја нагласува потребата од клинички студии. Повеќето достапни податоци се базирани на мали серии на случаи или ретроспективни анализи, што укажува на недостиг од висококвалитетни докази.

Во Република Северна Македонија, состојбата на ова подрачје е уште помалку истражена. Недостасуваат систематски студии, регистри и стандартизирани протоколи за дијагноза и третман на оваа патологија. Клиничката пракса се базира, главно, на индивидуално искуство и интернационални препораки. Ова создава потреба од локални истражувања кои ќе ги анализираат карактеристиките на пациентите, ефективноста на терапијата и долгорочните исходи.

Во таа насока, овој докторски труд има значајна улога, бидејќи претставува една од ретките проспективни студии во регионот која ја оценува ефикасноста на биполарната трансуретрална ресекција кај жени со симптоматска сквамозна метаплазија. Со вклучување на 103 пациентки и примена на стандардизирани методи за проценка (IPSS, QoL), трудот придонесува кон подобро разбирање на болеста и нејзиниот третман во локален контекст. Оттука, може да се заклучи дека ова подрачје е во фаза на развој, со значајни празнини во знаењето, особено во однос на стандардизација на третманот и долгорочните исходи. Потребни се понатамошни мултицентрични и проспективни студии за дефинирање на оптимален терапевтски пристап и подобрување на клиничката пракса.

Краток опис на применетите методи

Сите собрани податоци биле статистички обработени со SPSS-софтвер за биомедицинска статистика. За категоричките променливи (на пр., процент на пациентки со одреден симптом или наод) бил корисен χ^2 -тест или Фишеров тест за споредба на пропорции, додека за споредба на континуираните или редни податоци пред и по интервенцијата биле користени непараметриски тестови за зависни

примероци (Wilcoxon ранг-тест за парни мерења, McNemar тест за двојни пропорции, Friedman тест за повторени мерења во повеќе времиња). Статистичката значајност била поставена на $p < 0,05$.

Во испитувањето биле користени следниве методи: ИПСС-прашалник, биопарна vs. монополарна техника на ресекција и трансуретрална биполарна ресекција на леукоплакија.

IPSS (International Prostate Symptom Score) претставува стандардиран, валидиран прашалник за проценка на симптомите од долниот уринарен тракт (LUTS), кој првично е развиен за пациенти со бенигна простатична хиперплазија, но во современата клиничка пракса се користи и кај женска популација со соодветна адаптација. Во ова истражување била применета приспособена верзија на IPSS за проценка на тежината на симптомите кај пациентки со сквамозна метаплазија на мочниот меур. Прашалникот се состои од седум прашања кои ги опфаќаат главните уринарни симптоми: зачестено мокрење, ноктурија, интермитентност на млазот, слаб млаз, напор при мокрење, чувство на непотполно празнење и ургентност. Секој параметар се оценува со скала од 0 до 5, при што вкупниот резултат се движи од 0 до 35 поени. Според добиениот резултат, симптомите се класифицираат како: лесни (0 – 7 поени), умерени (8 – 19 поени) и тешки (20 – 35 поени)

Дополнително, IPSS вклучува и осмо прашање за проценка на квалитетот на живот (QoL), кое дава субјективна оценка за влијанието на симптомите врз секојдневното функционирање на пациентот. Во рамките на студијата, IPSS-скорот бил користен како главен инструмент за квантитативна проценка на ефектот од хируршкиот третман, со мерења во три временски точки: пред интервенцијата, третиот и шестиот месец во постоперативниот период, што овозможи објективна евалуација на терапевтската ефикасност.

Монополарна vs. биполарна техника на ресекција

Монополарната ресекција користи електрична струја која се движи од активната електрода (ресекциска јамка), низ телото на пациентот, до неутрална електрода (плочка). За оваа техника е потребна неелектролитна иригација (најчесто глицин или манитол), со цел да се избегне дисперзија на струјата. Недостаток на овој метод е поголемо термичко оштетување на околното ткиво.

Биполарната ресекција, напротив, овозможува проток на електричната струја локално помеѓу две електроди на самиот инструмент, без да поминува низ целото тело на пациентот. Ова овозможува употреба на физиолошки раствор (0,9 % NaCl) како иригациски медиум, што значително го намалува ризикот од електролитни нарушувања и го намалува термичкото оштетување на ресецираното ткиво.

Поради овие предности, биполарната трансуретрална ресекција сè повеќе се прифаќа како супериорна техника, особено кај комплексни или обемни лезии, како што е леукоплакијата на мочниот меур.

Трансуретрална биполарна ресекција на леукоплакија

Сите пациентки биле третирани со биполарна трансуретрална ресекција (биполарна ТУР) на заболената слузница. Интервенциите биле изведувани под спинална анестезија, во стерилни услови. Преку уретрата бил воведен ресектоскоп со биполарна дијатермична јамка, користејќи изотоничен физиолошки раствор како медиум за иригација (што е предност на биполарниот систем). Под директна визуелна

контрола целосно се ресекцирала метапластичната лезија до здраво ткиво во базата и околу неа, со истовремена коагулација за хемостаза. Биполарната техника дозволува струјата да тече локално меѓу двата краја на јамката, без да поминува низ телото, што ја елиминира опасноста од системска апсорпција на течност и хипонатремија (ТУР-синдром). По операцијата било обезбедено и патохистолошко испитување – исечоците од лезиите биле испратени на анализа за да се утврди степенот на метаплазија, евентуална дисплазија или малигнитет. По ресекцијата, кај секоја пациентка бил поставен привремен Фолиев катетер, со цел побрзо заздравување на ресектираната површина и испирање на мочниот меур.

Испитаничките биле проследени во два контролни пункта: првата контрола била 3 месеци по операцијата, и втора контрола била 6 месеци по операцијата. На контролите се повториле клучните испитувања: IPSS-прашалникот (за проценка на преостанати или повторно јавени симптоми), прашањето за квалитет на живот, уринокултура, анализа на урина со седимент, цитологија и цистоскопија. Цистоскопските контроли биле особено важни за рано откривање на рецидив (повторно појавување на бели лезии) или на нови аномалии. Рецидивот бил дефиниран како појава на нови метапластични плаки на местото на претходната лезија или на друго место во мочниот меур, потврдена со биопсија. Наодите од сите контроли биле внимателно документирани и споредени со предоперативните вредности.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Средна возраст на пациентките била 49,9 години (СД 11,5), со опсег од 20 до 70 години, што укажува на доминација на перименопаузална и постменопаузална популација. Доминантно испитаниците биле од македонската националност (88,3 %), додека останатите националности биле застапени со поединечни случаи. Пушачкиот статус бил релативно рамномерно распределен (49,5 % пушачи наспроти 50,5 % непушачи), што овозможил анализа на потенцијалната улога на пушењето како ризик-фактор. Серолошки, само една пациентка (1,0 %) била HBsAg позитивна, а сите испитанички биле негативни за anti-HCV и anti-HIV, што упатувало на ниска преваленца на хронични вирусни инфекции во оваа кохорта. Најчеста крвна група била групата А (58,3 %), следена од 0-нулта (24,3 %), што би можело да биде релевантно во контекст на можни асоцијации меѓу крвогрупниот систем и појавата на лезии на мочниот меур.

Постоперативно биле забележани позитивни промени и во објективните лабораториски наоди. Во општата анализа на урина при контролите, кај поголемиот дел од пациентките немало знаци на воспаление: присуството на леукоцити, еритроцити и нитрити значајно се редуцирало во споредба со предоперативниот наод (на пр., процентот на пациентки со позитивна леукоцитна естераза паднал од 60 % на 15 %, $p < 0,05$).

Жолта боја на урината имало кај 58,3 % од случаите предоперативно, а 87,4 % постоперативно, портокалова боја предоперативно имале 35 %, а постоперативно 11,7 %, црвена боја имало кај 6,8 % предоперативно, а само кај 1 % од случаите постоперативно.

Уринокултурите покажале драматична разлика: пред третманот, само 43,7 % од пациентките имале стерилна урина (негативна култура), додека на контролните прегледи, стерилноста на урината била постигната кај 83,5 % од жените ($p < 0,001$).

Најчест детектиран причинител пред операцијата била *Escherichia coli* (во 36 % од позитивните култури), додека по интервенцијата инцидентите на инфекции со *E. coli* или други бактерии значајно опаднале.

Ресектираните примероци од сите 103 пациентки биле подложени на детален патохистолошки преглед. Резултатите покажале дека кај 72,8 % од случаите станува збор за „чиста“ сквамозна метаплазија на уротелот (без изразена кератинизација или малигни промени), додека кај 13,6 % од пациентките хистологијата потврдила кератинизирачка сквамозна метаплазија – со присуство на дебел слој кератин на површината на лезијата. Хроничен циститис (воспалителни промени без метаплазија) бил дијагностициран кај 8,7 % од примероците – овие случаи можеби претставуваат биопсии од околната слузница или почетни промени пред развој на типична метаплазија. Најважно, кај 5 пациентки (4,9 %) бил дијагностициран карцином.

Сите предвидени интервенции (биполарна ТУР) биле успешно изведени без интраоперативни компликации или прекини. Просечното времетраење на операцијата изнесувало 26 минути (дијапазон од 20 до 35 мин.). Времетраењето на хоспитализација било кратко: 77,7 % од пациентките биле отпуштени на третиот ден по операцијата, 7,8 % уште на вториот ден, а 14,6 % останале 4 дена. Генерално, постапката се покажала безбедна, со минимален морбидитет: не биле евидентирани стриктури на уретрата, ниту пак случаи на ТУР-синдром или тешки компликации во наредните денови по интервенцијата.

Испитаничките биле следени просечно 12 месеци (6 – 18 месеци опсег). Во тој период биле евидентирани рецидиви на леукоплакијата кај 15% од пациентките, додека 85 % останале без повторна појава на лезијата. Рецидивите најчесто се случиле во првите 6 месеци по операцијата и тоа претежно кај пациентки кај кои иницијалниот патохистолошки наод покажал атипични промени или дисплазија. Ниту една од жените без рецидив не развила нови симптоми во текот на следењето, додека кај тие со рецидив повторно се јавиле благи симптоми

Главната цел на хируршкиот третман – олеснување на симптомите, била остварена кај најголемиот дел од пациентките. Резултатите од IPSS-скалата (International Prostate Symptom Score) покажале значајно подобрување на симптомите на долниот уринарен тракт кај пациентите по интервенцијата. Средната вредност на IPSS-скорот значително се намалила по интервенцијата, со изразено редуцирање на умерените и тешките симптоми – од 51,28 % пред третманот на 15,38 % по интервенцијата. Вредностите на сите поединечни параметри (IPSS 1 – 7), како и вкупниот IPSS-скор, значајно се намалиле од предоперативната проценка кон првата и втората контрола ($p < 0,001$ за сите споредби: предоперативно/прва контрола, предоперативно/втора контрола, прва/втора контрола). Медијаната на вкупниот IPSS опаднала од 20 (IQR 16 – 24) на 13 (11 – 16), па на 6 (4 – 9), што укажува на значајна редукција на уринарните симптоми. Паралелно со тоа, квалитетот на живот, оценет субјективно од пациентите, исто така покажал статистички значајно подобрување (од медијана 6 на 2; $p < 0,001$). Кај поголемиот дел од пациентките било регистрирано значително подобрување на сите поединечни домени на симптомите (фреквенција, итност, млаз, напор при мокрење), како и подобрување на квалитетот на живот. Околу две третини од испитаничките пријавиле јасно клиничко подобрување, додека кај останатите била постигната стабилизација на состојбата.

ИСПОЛНЕТОСТ НА ЗАКОНСКИТЕ УСЛОВИ ЗА ОДБРАНА НА ТРУДОТ

Кандидатот д-р Дарко Марковски, пред одбраната на докторскиот труд, ги објавил (како прв автор во меѓународни научни списанија) следниве рецензирани истражувачки трудови:

- 1 Markovski Darko - "The association of squamous keratinizing metaplasia (leukoplakia) of the bladder with symptoms of the lower urinary tract in women", објавен: Уронет, 3/2024 ISSN 1312-1960
- 2 Markovski Darko –"Frequency of leukoplakia of the bladder and the role of surgical treatment : an anlysis of a six year period" , објавен: Journal of Morphological Sciences JMS2025; Vol8(1):53-62UDK:616.62-018.7-003.87<https://doi.org/10.55302/JMS258153m>

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Главните научни придонеси на кандидатот од оваа студија произлегуваат од систематската анализа на клиничките и терапевтските аспекти на испитуваната патологија, при што се добиени квантитативно значајни и клинички релевантни резултати. Во рамките на истражувањето е утврдено статистички значајно подобрување на симптоматологијата мерена преку IPSS-скорот, при што просечната вредност пред интервенцијата изнесувала 51,28 %, а по спроведениот хируршки третман се намалила на 15,38 %, што претставува редуција со висока статистичка значајност ($p < 0,001$). Интервенцијата докажала дека е високо ефикасна во отстранување на лезиите и донесува значајно клиничко подобрување – кај најголемиот дел од пациентките дошло до драматично олеснување на уринарните симптоми (намалување на честотата, итноста, ноќните мокрења, болката), како и до забележително подобрување на квалитетот на живот. Воедно, биполарната техника се покажала безбедна, со минимален ризик од компликации и без сериозни несакани последици. Ниту една пациентка не развила траен постоперативен проблем, а хоспитализацијата по интервенцијата била краткотрајна.

Понатаму, кандидатот извршил детална компаративна анализа помеѓу монополарната и биполарната трансуретрална ресекција, при што биле утврдени значајни предности на биполарната техника, што дополнително ја потврдува безбедносната предност на оваа метода.

Кандидатот, исто така, ја потврди високата дијагностичка вредност на комбинираниот пристап кој ги вклучува IPSS-скорот, уринокултурата, цитолошката анализа и цистоскопијата, Овој мултимодален пристап овозможува порана и попрецизна дијагноза, како и подобро следење на пациентите во текот на третманот.

Со примена на соодветни статистички методи, кандидатот идентификуваше и значајни фактори кои влијаат врз исходот од третманот, при што повисокиот почетен IPSS-скор беше поврзан со поголемо постоперативно подобрување ($p < 0,01$).

Врз основа на добиените резултати, кандидатот дава значаен придонес во унапредување на клиничката пракса преку препорака за поширока примена на биполарната трансуретрална ресекција како метода на избор, како и воведување на стандарди за комбиниран дијагностички пристап и објективно следење на исходите со

IPSS-скорот. Овие наоди претставуваат солидна научна основа за понатамошни истражувања и оптимизација на терапевтските протоколи во современата урологија.

Подрачје на примена и ограничувања. Иако трудот даде значајни наоди, тој воедно отвори прашања кои треба да се адресираат со понатамошни научни истражувања. Најпрво, потребни се студии со подолг период на следење (на пр., 5 – 10 години) за целосно да се утврди долгорочната ефикасност на биполарната ресекција, особено во однос на спречување на развој на карцином. Би било корисно да се знае дали по 5 години стапката на малигна трансформација останува ниска (или нула) кај третираните пациентки – доколку е така, тоа ќе биде силен доказ во прилог на агресивниот третман на секоја новодијагностицирана леукоплакија. Понатаму, идни мултицентрични испитувања со поголеми примероци би помогнале да се потврдат резултатите и да се генерираат посилни препораки со широка применливост. Второ, треба подетално да се истражат предикторите на неуспех – зошто кај некои пациентки (малцинството) нема значајно подобрување по ресекцијата или зошто доаѓа до рецидив.

Можните понатамошни истражувања во ова поле треба да се насочат кон продлабочување и проширување на постојните сознанија, со цел унапредување на дијагностичките и терапевтските пристапи, како и подобрување на долгорочните клинички исходи кај пациентите. Во таа насока, особено значајно е спроведувањето на мултицентрични, проспективни и рандомизирани клинички студии со поголем број испитаници, кои би овозможиле потврда на добиените резултати и нивна поширока применливост во различни клинички средини.

Понатамошните истражувања би требало да вклучат и долгорочно следење на пациентите со цел проценка на одржливоста на постигнатите терапевтски ефекти, особено во однос на рецидивите, прогресијата на заболувањето и квалитетот на живот. Во овој контекст, потребно е да се анализираат и доцните компликации и нивната поврзаност со избраниот хируршки пристап.

Дополнително, значајна насока претставува развојот и вклучувањето на нови биомаркери и молекуларни методи кои би овозможиле порана детекција на патолошките промени, подобра стратификација на пациентите и индивидуализиран пристап во третманот. Истражувањата во оваа област би можеле да придонесат за подобро разбирање на патогенезата и потенцијалната малигна трансформација кај одредени состојби.

Во однос на хируршките техники, идните студии треба да ја евалуираат ефикасноста и безбедноста на нови енергетски извори и минимално инвазивни пристапи, како и нивната споредба со веќе утврдените методи како што се монополарната и биполарната ресекција. Посебно внимание треба да се посвети на оптимизација на техниката со цел намалување на компликациите и скратување на времето на опоравување.

Друг можен правец за истражување се адјувантните терапии. Идни рандомизирани студии треба систематски да го испитаат влијанието на додатната локална терапија (на пр., ХА или комбинирани гликозаминогликани како хијалуронска + хондроитин сулфат) врз стапката на рецидив на леукоплакијата.

Исто така, постои потреба од истражувања кои ќе ја анализираат улогата на предоперативната подготовка, постоперативната нега и различните протоколи за следење, со цел стандардизација на клиничките практики и подобрување на исходите.

Вклучувањето на параметри поврзани со квалитетот на живот и пациент-ориентираните исходи ќе овозможи поцелосна проценка на успешноста на третманот.

Конечно, интеграцијата на современи технологии, како што се дигиталната медицина и напредните статистички модели, може да придонесе за подобра анализа на податоците, предвидување на исходите и креирање на персонализирани терапевтски стратегии. Овие насоки претставуваат значаен потенцијал за понатамошен развој на оваа научна област и нејзино приближување кон современите стандарди на прецизна медицина.

ЗАКЛУЧОК

Докторскиот труд на кандидатот д-р Дарко Марковски, со наслов: „Биполарна трансуретрална ресекција на симптоматска сквамозна кератинизиращка метаплазија на мочниот меур кај жени“, претставува истражување во подрачјето на клиничката медицина, односно нејзиното потесно подрачје – урологија.

Изработката на овој докторски труд имала за цел да се испита ефикасноста и безбедноста на биполарната трансуретрална ресекција како терапевтски метод кај пациентки со симптоматска сквамозна кератинизиращка метаплазија (леукоплакија) на мочниот меур, со посебен осврт на нејзиното влијание врз симптомите од долниот уринарен тракт и квалитетот на живот. Трудот има намера да придонесе кон подобро разбирање на оваа ретка патологија и да обезбеди научна основа за унапредување на дијагностичките и терапевтските протоколи во клиничката пракса.

Докторскиот труд на кандидатот д-р Дарко Марковски со наслов: „Биполарна трансуретрална ресекција на симптоматска сквамозна кератинизиращка метаплазија на мочниот меур кај жени“, според мислењето на Комисијата за оцена, претставува квалитетен научноистражувачки труд, кој од формален, суштински и етички аспект ги исполнува условите и стандардите за финален 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 кандидатот д-р Дарко Марковски со наслов: „Биполарна трансуретрална ресекција на симптоматска сквамозна кератинизиращка метаплазија на мочниот меур кај жени“.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Оливер Станков, претседател, с.р.

Проф. д-р Крсто Гроздановски, ментор, с.р.

Проф. д-р Сендер Саиди, член, с.р.

Проф. д-р Сашо Дохчев, член, с.р.

Проф. д-р Игор Стојковски, член, с.р.

РЕЦЕНЗИЈА
ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „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“ ОД Д-Р ЛЕОНОРА СВАРЧА, ПРИЈАВЕНА НА
МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на XXIX седница одржана на 12.3.2026 год., формираше Комисија за оцена на докторскиот труд со наслов: **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** од кандидатката д-р Леонора Сварча, во состав:

- проф. д-Илија Кировски (претседател),
- проф. д-р Соња Бојациева (ментор),
- проф. д-р Јагода Стојковиќ (член),
- проф. д-р Димитар Каркински (член), и
- проф. д-р Дејан Трајков (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 Леонора Сварча, со наслов: **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**, содржи 134 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со 1,5 проред и големина на букви 12, и 163 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии, книги, национални прописи, меѓународни акти и интернет-ресурси. Користената литература (163 труда) 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. Структуриран е во 9 глави. 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 во девет потточки. Започнува со историскиот преглед на поимот алергиски реакции, на што се надоврзуваат актуелните сознанија за клиничките и дијагностичките аспекти на алергиските реакции, протоколите за тестирање/одобрување на вакцини во нормални и посебни околности, алергиските реакции на вакцините, видовите на COVID-19 вакцини,

алергиските реакции на COVID-19 вакцините, алерголошките кожни тестирања и менаџмент на вакцинацијата при алергија. Анализирани се брзиот развој и лансирањето на COVID-19 вакцините (mRNA вакцините и вакцините кои во основа имаат аденовирусен вектор) како ново искуство на модерната наука. Се осврнува и на загриженоста за појавата на хиперсензитивни реакции на самата вакцина или на која било компонента на вакцината. Како реалност е посочена и потребата за идентификување на луѓето кои се изложени на ризик од вакво страдање пред првата вакцинација, односно ревакцинација, со ваквите вакцини.

Во следната глава, кандидатката го изнесува **мотивот** за реализација на истражувањето во докторскиот труд. Мотивот во оваа студија е можноста за утврдување на потенцијалните несакани алергиски реакции од COVID-19 вакцината, добиени преку кожни тестирања и можната употреба на резултатите од клиничката употребливост на SPT и IDT во донесувањето на одлуките за вакцинација на пациенти со алергија. Ваквото нешто е од голема важност. Авторката истакнува дека мотивот се и очекувањата дека резултатите од вакво вид на истражување ќе придонесат и за унапредување на вакциналните протоколи, овозможувајќи им на тој начин на лицата со алергиска анамнеза да добијат заштита не само од COVID-19, туку и од другите заразни заболувања, со појава на минимален ризик од сериозни алергиски реакции.

Кандидатката јасно и концизно ги дефинира **целите** на научноистражувачката работа во докторскиот труд, кои се јасни, дефинирани, и тоа како примарна цел и специфични цели.

Како **примарна цел**, кандидатката наведува дека е проценката на релевантноста на алерголошките кожни тестирања на вакцините против SARS-CoV-2 (mRNA вакцините и вакцините кои во основа имаат аденовирусен вектор) кои тие ја имаат за непосредните и/или одложени алергиски реакции кај пациенти со хиперсензитивност. Ова е со цел да се дефинира протоколот за вакцинација со истата вакцина. Дополнително се прикажани уште 3 специфични цели: да се проценат резултатите од SPT (тест на кожа) направен со вакцини против COVID-19 (mRNA и аденовирусен вектор) кај пациенти со висок ризик од алергиска реакција, како и кај пациенти со хиперсензитивност кон вакцината/првата доза од вакцината против COVID-19; да се проценат резултатите од IDT (интрадермален тест) направен со вакцини против COVID-19 (mRNA вакцините и вакцините кои во основа имаат аденовирусен вектор) кај пациенти со висок ризик од алергиска реакција, како и кај пациенти со хиперсензитивност на вакцината/првата доза од вакцината против COVID-19; и да се процени застапеноста на видовите на алергии, како и претходните алергиски манифестации кај пациентите со висок ризик од алергиска реакција или хиперсензитивност на вакцината/првата доза од вакцина против COVID-19, како и поврзаноста на овие податоци со резултатите од алерголошките кожни тестирања односно SPT и IDT направени со вакцини против COVID-19 (mRNA вакцините и вакцините кои во основа имаат аденовирусен вектор).

Во четвртата глава се прикажани хипотезите поставени во рамките на истражувањето. Кандидатката ги има поставено следниве хипотези:

1. Кај тестирани пациенти со вакцини против Covid-19 (mRNA и аденовирусен вектор) постои поголема позитивност на IDT отколку на SPT.

2. Пациентите со историја на алергија на лекови имаат зголемен ризик од алергија на вакцини против Covid-19 (mRNA вакцините и вакцините кои во основа имаат аденовирусен вектор).

3. Жените имаат зголемен ризик од алергија на вакцини против Covid-19 (mRNA вакцините и вакцините кои во основа имаат аденовирусен вектор).

4. Пациентите со коморбидитети имаат зголемен ризик од алергија на вакцини против Covid-19 (mRNA вакцините и вакцините кои во основа имаат аденовирусен вектор).

Во петтата глава, 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 ретроспективна кохортна студија спроведена во периодот од 2021 до 2023 година на Клиниката за алергологија и клиничка имунологија при Универзитетскиот клинички центар во Приштина, Република Косово. Примерокот на истражувањето го сочинуваат 235 пациенти кои, согласно со анамнестичките и клиничките согледувања, имале висок ризик од алергиска реакција или хиперсензитивност на вакцина/првата доза од вакцината против COVID-19 и биле упатени на алерголошки кожен тест за вакцина со mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или аденовирусен вектор (AZD1222, AstraZeneca). На сите пациенти сомнителни за алергија им било извршено кожно тестирање: SPT (skin prick testing) и IDT (intra dermal testing) со анти-SARS-CoV-mRNA вакцина и вакцина против аденовирусен вектор. Како позитивни и негативни контроли биле користени SPT со хистамин и NaCl 0,9%. За кожни тестови со негативен резултат се сметаа SPT 1:1 и IDT, односно IDR 1:100 и 1:10 по 48 часа. При кожни тестови со позитивен резултат, направен бил дополнителен преглед, вклучувајќи mRNA и аденовирусна векторска вакцина (SPT 1:1, IDR 1:100 и 1:10). IDR со NaCl 0,9% беше користен како негативна контрола. Тестирањето за алергија на COVID-19 вакцината било правено од обучени алерголози, со аплицирање на IDT или SPT. За целите на истражувањето, креиран и имплементиран е специјален прашалник за анамнестички податоци и алгоритам за управување со пациент при можна алергиска реакција на првата доза.

Истражувањето било спроведено согласно со Декларацијата од Хелсинки, а било одобрено од Одборот за институционална ревизија на Универзитетскиот клинички центар во Приштина, Република Косово.

Сите учесници биле целосно информирани за содржината и целите на истражувањето. На секој испитаник во целост му биле објаснети преземените процедури за максимална доверливост и загарантирана анонимност на резултатите со исклучива нивна примена за научни цели.

Статистичката обработка на податоците добиени во текот на истражувањето, односно статистичката анализа на податоците е направена во статистичкиот софтвер SPSS software package, version 22.0 for Windows и е прикажана табеларно и графички. Анализата на квалитативните параметри е направена преку одредување

на коефициент на односи, пропорции и стапки, а кои се прикажани како апсолутни и релативни броеви. Користени се Pearson Chi square test и Fisher exact Test за утврдување на асоцијацијата меѓу одредени ординални и номинални квалитативни параметри. За споредба на пропорциите е користен Difference test. Shapiro-Wilk W тест беше користен за утврдување на правилноста на дистрибуцијата на фреквенцијата на нумеричките параметри. Нумеричките параметри се анализирани со мерки на централна тенденција (просек, медијана, минимални и максимални вредности), како и со мерки на дисперзија (стандардна девијација, IQR – интерквартални релации и стандардна грешка). Два независни нумерички параметра со неправилна дистрибуција на добиените фреквенции (меѓугрупна споредба) се анализирани со Mann Whitney U тест. Spearman-овиот коефициент на ранг-корелација е користен за утврдување на поврзаноста помеѓу нумеричките варијабли со неправилна дистрибуција на фреквенциите. За утврдување на статистичка значајност, користена е двострана анализа со ниво на сигнификантност од $p < 0,05$.

Применувани биле строги критериуми за вклучување и исклучување од групите.

Комисијата ја смета методолошката рамка за соодветна, научно оправдана и добро изведена.

Резултатите од студијата покажуваат дека со анализата според демографските карактеристики опфатени биле вкупно 235 (100 %) испитаници со клиничко согледување за потреба од алерголошки тест за вакцина против COVID-19. Испитаниците од примерокот биле поделени во две групи, и тоа: а) група 1 – пациенти со висок ризик од алергиска реакција, вклучувајќи атопична, алергиска или анафилакса - $N=209$ (88,94%); б) група 2 – пациенти со историја на хиперсензитивност на вакцина/ првата доза од вакцината против COVID-19 (mRNA / аденовирусен вектор) - $N=26$ (11,06%). Дистрибуцијата според пол во целиот примерок од 235 (100 %) пациенти укажа на присуство на 68 (28,94 %) мажи и 167 (71,06 %) жени со однос помеѓу половите од 0,41:1. Просечната возраст на испитаниците во целиот примерок изнесувала $43,36 \pm 15,65$ години со минимална, односно максимална возраст од 18/87 години. Анализата укажа дека 50 % од испитаниците од целиот примерок беа на возраст ≤ 46 години, односно 25 % од нив беа на возраст > 55 години. Било согледано дека позитивна анамнеза за алергија на прашина/полен има кај вкупно 33 (14,10 %) од испитаниците во целиот примерок, односно кај 8 (11,76 %) од мажите и кај 25 (15,06 %) од жените. Позитивна анамнеза за алергија на храна имале вкупно 19 (8,15 %) од испитаниците во целиот примерок. Немало сигнификантна асоцијација на алергијата на храна и групата на која ѝ припаѓаат пациентите ($p=0,2409$).

Потврда за алергија на лекови била добиена од вкупно 118 (50,21 %) од испитаниците во целиот примерок, односно кај 36 (52,94 %) од мажите и кај 82 (49,10 %) од жените. Алергија на hymenoptera (HVA) имало кај вкупно 38 (16,17 %) од пациентите во примерокот, односно кај 18 (26,47 %) од мажите и кај 20 (11,98 %) од жените. Утврдена била сигнификантна асоцираност на полот на испитаниците од

целиот примерок и присуството на алергија на Hymenoptera за Pearson ($p=0,0062$). Немало сигнификантна асоцијација на алергијата на Hymenoptera venom allergy (HVA) – реакција на убоди од пчели, оси, стршлени и мравки и групата на која ѝ припаѓаат пациентите за ($p=0,7771$). Алергија на состојки на вакцина била регистрирана само кај 4 (1,70 %) од пациентите во примерокот, односно кај 1 (1,47 %) од мажите и кај 3 (1,80 %) од жените ($p=1,0000$). Алергија од непозната причина била пријавена кај 22 (9,36 %) од пациентите во примерокот, односно кај 4 (5,88 %) од мажите и кај 18 (10,78 %) од жените. Немало сигнификантна асоцираност на полот на испитаниците од целиот примерок и присуството на алергија од непозната причина ($p=0,3259$). Во целиот примерок на пациенти, просечниот вкупен број на алергени изнесувал $1,11 \pm 0,82$ со мин/мак од 0/4 алергени, 50 % пациенти со ≥ 1 алерген. Утврдена била сигнификантна разлика помеѓу двете групи во однос на бројот на алергени кај пациентите ($p=0,0002$) во прилог на сигнификантно поголем број на алергени во група 2 – хиперсензитивност на вакцина/прва доза на вакцина против COVID-19. Мнозинството од пациентите од машки, односно од женски пол пријавиле алергија на само еден алерген, и тоа консеквентно 59 (83,10 %) vs 11 (15,49 %). Алергија на два алергена била пријавена од 11 (15,49 %) од мажите и 29 (17,79 %) од жените, а алергија на ≥ 3 алергени имале 1 (1,41 %) од мажите и 8 (4,91 %) од жените. Немало сигнификантна асоцијација на полот на пациентите со бројот на алергени ($p=0,3795$).

Претходна алергиска реакција со локална клиничка манифестација изјавиле дека имаат 74 (35,41 %) пациенти во група 1 – висок ризик за алергиска реакција, односно 11 (42,31 %) пациенти во група 2 – хиперсензитивност на вакцина/прва доза вакцина против COVID-19. Немало сигнификантна асоцијација на постоење на претходна алергиска реакција со локална клиничка манифестација и групата на која ѝ припаѓаат пациентите ($p=0,1688$). Не била утврдена сигнификантна асоцијација на постоење на претходна алергиска реакција со системска клиничка манифестација и групата на која ѝ припаѓаат пациентите ($p=0,2856$). Претходна алергиска реакција со анафилактична клиничка манифестација била пријавена од вкупно 27 (11,49 %) испитаници од целиот примерок. Од целиот примерок на пациенти, без присуство на коморбидитет биле 160 (68,08 %), со еден коморбидитет биле 56 (23,83%), по два коморбидитета пријавиле 18 (7,66 %) и со три коморбидитети бил само 1 (0,42 %) пациент. Алерголошки тестови за COVID-19 вакцина биле направени кај 146 (62,13 %) пациенти за mRNA (BNT162b2, Pfizer) и кај 73 (31,06 %) пациенти за аденовирусен вектор (AZD1222, Astra Zeneca). Кај 16 (6,81 %) не било направено тестирање на вакцината, а кај 5 (2,14 %) од пациентите направени биле алерголошки тестови и на двете вакцини. Алерголошки тестови за mRNA (BNT162b2, Pfizer) вакцина биле направени кај 122 (58,37 %) пациенти од група 1 – висок ризик за алергиска реакција и кај 24 (92,31 %) пациенти од група 2 – хиперсензитивност на вакцина/прва доза вакцина против COVID-19. Утврдена била сигнификантна асоцијација на групата на која ѝ припаѓаат пациентите и тестирањето на mRNA (BNT162b2, Pfizer) вакцина во прилог на сигнификантна асоцираност на овој вид тестирање со припаѓањето на група 2 – хиперсензитивност на вакцина/прва доза вакцина против COVID-19 ($p=0,0004$).

Алерголошки тестови за аденовирусен вектор (AZD1222, Astra Zeneca) биле направени кај 71 (33,97 %) пациенти од група 1 – висок ризик за алергиска реакција и кај 2 (7,69 %) пациенти од група 2 – хиперсензитивност на вакцина/прва доза вакцина

против COVID-19. Утврдена била сигнификантна асоцијација на групата на која ѝ припаѓаат пациентите и тестирањето на аденовирусен вектор (AZD1222, Astra Zeneca) вакцина во прилог на сигнификантна асоцираност на припаѓањето на група 1 – висок ризик за алергиска реакција и овој вид на тестирање за Fisher's exact test: $p=0,0006$. Тестирањето со SPT и IDT за алергиските реакции од вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) укажа дека позитивен наод има кај 4 (2,74 %) од пациентите. Сите позитивни наоди биле добиени од тестирањето со IDT, односно кај ниеден од тестираните пациенти немало позитивна реакција на SPT. Кај 1 (0,68 %) од пациентите имало IDT (1/100) позитивен наод на еритем и папули, а кај 3 (2,05 %) пациенти бил утврден IDT (1/10) позитивен наод на еритем и папули. Три од случаите со позитивни IDT алергиски реакции од вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) биле кај жени, а еден случај бил кај маж. Кај сите четири случаи со позитивни IDT алергиски реакции, просечната возраст изнесувала $53 \pm 11,34$ години со мин/мак возраст од 47/70 години. Просечната возраст на жените со позитивен наод била $47,33 \pm 0,47$ со мин/мак возраст од 47/48 години, а мажот бил на возраст од 70 години. Претходните алергиски манифестации кај пациентот со IDT (1/100) позитивен наод за алергиска реакција од вакцината mRNA била анафилакса, а кај оние со позитивен наод на IDT (1/10) била консеквентно системска, анафилакса и локална.

За анализа на тестирањето со SPT и IDT за алергиските реакции од вакцината AZD1222 (Astra Zeneca) беше обработен примерокот на истражувањето. Тестирањето со SPT и IDT за алергиските реакции од вакцината AZD1222, Astra Zeneca укажа дека позитивен наод има кај 5 (6,85 %) од пациентите. Сите позитивни наоди биле добиени од тестирањето со IDT, односно кај ниеден од тестираните пациенти немало позитивна реакција на SPT. Кај 1 (1,31 %) од пациентите имало IDT (1/100) позитивен наод на еритем и папули, кај 2 (2,53 %) имало IDT (1/10) позитивен наод на еритем и папули, а кај 2 пациенти (2,53 %) пациенти имало и IDT (1/100) и IDT (1/10) позитивен наод на еритем и папули. Кај сите пет случаи со позитивна IDT реакција од вакцината AZD1222 (AstraZeneca), просечната возраст изнесувала $44,4 \pm 11,54$ години. Два од случаите биле кај мажи со просечна возраст од $35,5 \pm 9,70$ со мин/мак возраст од 25/ 46 години, а три од нив биле кај жени со просечна возраст од $50,1 \pm 4,32$ со мин/мак возраст од 47/56 години. Претходните алергиски манифестации кај пациентот само со IDT (1/10) позитивен наод за алергиските реакции од вакцината AZD1222 (AstraZeneca) била системска, а кај оние со позитивен наод и на IDT (1/100) и на IDT (1/10) биле анафилакса, односно локална. Утврдено било дека 75 % од испитаниците со позитивен наод на еритем и папули на IDT (1/100) и 83,33 % од оние со позитивен наод на еритем и папула на IDT (1/10) на COVID-19 вакцина (Pfizer / AstraZeneca) имале историја на алергија на лекови. Односот RR (Risk ratio) на жени / мажи за кој било несакан настан на алергиски појави се зголемува и тоа од 1,53, односно 1,60 во најмладите возрасни групи на 4,80 за возрасната група од 50 до 59 години, а потоа се намалува на 0,80 кај возрасната група од 70 до 79 години. Разликите поврзани со возраста не беа конзистентни за алергиските настани, иако највисоките RR во односот жени/ мажи имаат тенденција да се појават во возрасната група од 40 до 69 години. Risk ratio (RR) жени/ мажи на неакани ефекти по администрацијата на алерголошки тестови за реакции на вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или аденовирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca) биле повисоки во возрасната група 40 – 49 години каде што припаѓале 55,55 % од жените и 11,11 % од мажите од примерокот на 9 (100%) лица каде била утврдена алергиска реакција на минимум една од тестираните вакцини. Историјата на алергии со висок ризик била поврзана со зголемен ризик од алергиски

реакции RR=2,48 [95% CI, (1,95-3,28); p=0,001]. Приспобувањето на другите потенцијални конфаундинг фактори не ја промени сигнификантно поврзаноста aRR=2,87 [95% CI (1,98-3,06); p=0,001].

Во приспособените анализи, пријавена историја на алергија со висок ризик била поврзана со зголемен ризик од дијагностицирана алергиска реакција по администрацијата и на двете вакцини, и тоа: AZD1222 (AstraZeneca) за aRR=3,93 [95% CI (2,45-6,78); p=0,0001]; и mRNA (BNT162b2, Pfizer) за aRR=4,36 [95% CI (2,63-7,58); p=0,0001]. Кај испитаниците со историја на висок ризик од алергиска реакција било утврдено дека ризикот од алергиска реакција по алерголошки тест на COVID-19 вакцина е: а) сигнификантно помал кај мажите vs. жените за aRR=0,69 [95% CI (0,61-0,73)]; б) сигнификантно поголем со растење на возраста за aRR=1,14 [95% CI (1,11-1,28)]; сигнификантно поголем за Astra vs Pfizer-BioNTech за aRR=1,49 (1,37-1,70).

Просечната вредност на вкупен IgE IU/ML на пациентите со позитивен IDT (1/100) на вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или AZD1222 (AstraZeneca) изнесуваше 308±139,85 IU/ml со мин/мак од 150/ 489 IU/ml и 50% пациенти каде вредноста на овој параметар беше ≤296 IU/ml, односно кај 25 % таа беше >402 IU/ml. Кај пациентите со негативен IDT (1/100) на овие вакцини просечната вредност на вкупен IgE IU/ML изнесуваше 99,71±110,08 IU/ml со мин/мак од 1/761 IU/ml и 50% пациенти каде вредноста на овој параметар беше ≤64 IU/ml односно кај 25% таа беше >137 IU/ml. Утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу испитаниците со/без алергиска реакција на Intradermal Test – IDT (1/100) за вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или аденовирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca) во однос на нивото на IgE IU/ML во прилог на сигнификантно повисоко ниво на кај испитаниците со позитивен Intradermal Test – IDT (1/100) (p=0,0049). Просечната вредност на вкупен IgE IU/ML на пациентите со позитивен IDT (1/10) на вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или AZD1222 (AstraZeneca) изнесуваше 242,5±83,18 IU/ml со мин/мак од 137/ 315 IU/ml и 50% пациенти каде вредноста на овој параметар беше ≤278 IU/ml односно кај 25% таа беше >310 IU/ML за Median IQR = 278 (137-310). Кај пациентите со негативен IDT (1/10) просечната вредност на вкупен IgE IU/ML изнесуваше 99,61±112,05 IU/ml со мин/мак од 1/ 761 IU/ml и 50% пациенти каде вредноста на овој параметар беше ≤63 IU/ml односно кај 25% таа беше >137 IU/ml за Median IQR = 63 (25-137). Имаше сигнификантна разлика помеѓу испитаниците со/без алергиска реакција на IDT (1/10) за вакцината mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или аденовирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca) во однос на нивото на IgE IU/ML во прилог на сигнификантно повисоко ниво кај испитаниците со позитивен Intradermal Test – IDT (1/10) (p=0,0019).

Комисијата ги смета резултатите за клинички значајни и поддржани со соодветна статистичка анализа.

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.

Од докторскиот труд произлегле 10 **заклучоци**:

- Пациентите со хиперсензитивност на вакцина прва доза на COVID-19 вакцина беа сигнификантно помлади споредено со пациентите со висок ризик за алергиска реакција.

- Несигнификантно поголема застапеност на пациентите од женски во однос на оние од машки пол беше утврдена за најголемиот дел од испитуваните алергени. Мажите беа несигнификантно повеќе застапени за алергија на лекови, а сигнификантно повеќе застапени за Hymenoptera venom allergy (HVA).

- Пациентите од групата со хиперсензитивност на вакцина/ прва доза COVID-19 вакцина имаа алергија на сигнификантно поголем број на алергени споредено со пациентите со висок ризик за алергиска реакција.

- Пред апликација на алерголошки тестови на двете вакцини за COVID-19 вклучени во студијата, беше согледано дека ризикот од појава на каков било алергиски настан во сите категории е поголем кај жените од сите возрасти. Разликите поврзани со возраста не беа конзистентни за алергиските настани, иако највисоките ризици во односот жени/ мажи имаат тенденција да се појават во возрастната група од 40 до 69 години.

- Алергиската реакција по алерголошки тест на COVID-19 вакцина беше сигнификантно поголема кај женскиот пол.

- Утврдено беше дека 75 % од испитаниците со позитивен наод на еритем и папули на IDT (1/100) и 83,33 % од оние со позитивен наод на еритем и папула на IDT (1/10) на COVID-19 вакцина имале историја на алергија на лекови.

- Утврдена беше сигнификантно повисоко ниво на IgE IU/ML кај испитаниците со позитивен споредено со оние со негативен IDT (1/100; 1/10) за вакцините mRNA (BNT162b2, Pfizer) и/или аденовирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca).

- Утврдена беше сигнификантна позитивна слаба корелација на вкупниот IgE IU/ML и вкупниот број на алергени, позитивниот IDR 1/100, и позитивниот IDR 1/10. Истовремено, вкупниот IgE IU/ML несигнификантно позитивно корелираше со женскиот пол како и со хиперсензитивност на вакцина/ прва доза COVID-19 вакцина.

- Наодите за ефектот на SPT и IDT тестирањето во предвидувањето на алергиските реакции од COVID-19 вакцина, и тоа mRNA (BNT162b2, Pfizer) или аденовирусен вектор AZD1222 (AstraZeneca), сè уште се многу ограничени и потребни се дополнителни истражувања. Здравствените работници мора да бидат свесни за оваа реалност и соодветно да ги советуваат пациентите.

- Имунизацијата на населението, односно подигнувањето на колективниот имунитет против заразните заболувања останува главната алатка за спречување на морбидитетот, морталитетот и појавата на потенцијалните епидемии/пандемии.

Оцена на трудот

Комисијата оценува дека докторскиот труд со наслов: **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** од кандидатката д-р Леонора Сварча, произлегува од самостојна научна работа.

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, резултатите од оваа докторската дисертација, покрај директната примена во здравствениот сектор, ќе бидат корисни и за други сектори и институции, кои имаат важна улога во влијанието врз проценката на алергиските реакции од вакцини кај пациентите со ризик.

Наодите и препораките од овој докторски труд се очекува да имаат имплементација и 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 алергологијата.

Докторскиот труд со наслов: **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** од кандидатката д-р Леонора Сварча, според мислењето на Комисијата за оценка, 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] ALLERGIC REACTIONS WITH SKIN PRICK TEST AND INTRADERMAL TEST FROM THE ANTI COVID-19 VACCINES AT PATIENTS WITH HIGH RISK FOR HYPERSENSITIVITY OUR EXPERIENCE Автор-и: Leonora Svarça, Sonja Bojadzieva, Premtim Rashiti, Albiona Rashiti-Bytyçi; објавен: Journal of Morphological Sciences (JMS 2024; Vol 7 (1):67); <https://www.jms.mk/jms/article/view/vol7no1-9>

[2] GENDER AND AGE DIFFERENCES IN THE RISK OF ALLERGIC REACTIONS FOLLOWING THE PFIZER-BIONTECH COVID-19 AND ASTRAZENECA VACCINE USING SKIN PRICK TEST AND INTRADERMAL TEST AMONG PATIENTS WITH HIGH RISK FOR HYPERSENSITIVITY Автор-и: Leonora Svarça, Sonja Bojadzieva, Premtim Rashiti, Rashiti, Albiona Rashiti-Bytyçi, Diar Kabashi. објавен: Allergologia Et Immunopathologia, 2025, 53(5), 5-11. <https://doi.org/10.15586/aei.v53i5.1369>

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Д-р Леонора Сварча, 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 алергиските реакции од вакцини кај пациентите со ризик. Главни научни придонеси на кандидатката се проценка на релевантноста на алерголошките кожни тестирања на вакцините против SARS-CoV-2 (mRNA и аденовирусен вектор) за непосредните и/или одложени алергиски реакции кај пациенти со хиперсензитивност. Подрачје на примена на резултатите од докторската дисертација се директно во здравствениот сектор, а се релевантни и за други институции од областа на клиничката алергологија и имунологија.

Врз основа на анализата, Рецензентската комисија оценува дека докторскиот труд од кандидатката д-р Леонора Сварча, **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**, 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 насловен: **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**, од кандидатката д-р Леонора Сварча, 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 Илија Кировски (претседател), с.р.

Проф. д-р Соња Бојациева(ментор), с.р.

Проф. д-р Јагода Стојковиќ (член), с.р.

Проф. д-р Димитар Каркински (член), с.р.

Проф. д-р Дејан Трајков (член), с.р.

РЕЦЕНЗИЈА

ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „ПРОЦЕНКА НА ИЗРАЗЕНОСТ НА МОРФОЛОШКИ И ФУНКЦИОНАЛНИ НАРУШУВАЊА НА СРЦЕТО, ДЕТЕКТИРАНИ СО КОНВЕНЦИОНАЛНА И НАПРЕДНА ЕХОКАРДИОГРАФИЈА КАЈ АСИМПТОМАТСКИ ПАЦИЕНТИ СО ДИЈАБЕТЕС ТИП 2” ОД Д-Р ЛЈАВДИМ ИБРАИМИ, 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, член 275 од Статутот на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј” во Скопје 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, Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет, на својата XXIX редовна седница одржана на 12.3.2026 год., а по предлог на Советот на студиската програма на трет циклус студии – докторски студии по медицина донесе Одлука за формирање Комисија за оценка на докторскиот труд на кандидатот д-р **Љавдим Ибраими** со наслов: **Проценка на изразеност на морфолошки и функционални нарушувања на срцето, детектирани со конвенционална и напредна ехокардиографија кај асимптоматски пациенти со дијабетес тип 2.**

Комисијата во состав: проф. д-р Маријан Бошевски, претседател, проф. д-р Љубица Георгиевска-Исмаил (ментор), проф. д-р Емилија Антова (член), проф. д-р Лидија Попоска (член) и проф. д-р Саша Јовановска Мишевска (член), го разгледа доставениот материјал, 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 кандидатот д-р Љавдим Ибраими со наслов: „Проценка на изразеност на морфолошки и функционални нарушувања на срцето, детектирани со конвенционална и напредна ехокардиографија кај асимптоматски пациенти со дијабетес тип 2“ содржи 310 страница компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman во македонска поддршка, со проред 1,5 и големина на букви 12, со вклучени 295 библиографски единици, 19 слики, 57 табели и 124 графикони.

Трудот е структуриран во: Вовед, Мотив, Цели, Материјали и Методи, Статистичка обработка, Резултати од истражувањето, Дискусија на добиените резултати, Ограничување на студијата, Заклучоци, Импликации за клиничка пракса, Референци, Изјави и Кратенки. Деловите се систематизирани во наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето. Трудот ги содржи сите составни компоненти на еден научноистражувачки проект. Трудот обработува мошне актуелна клиничко-дијагностичка проблематика, оправдана за истражување, како од клинички, така и од научен аспект. Докторскиот труд е напишан со прецизна научна мисла, со концизен и јасен стил, кој води до конструктивна дискусија и формирани заклучоци на материјата која е обработена во истражувањето.

Во првиот сегмент од докторскиот труд, кандидатот приложува Апстракт на македонски и англиски јазик, по што следува содржина каде што систематски и последователно се набројани елементите кои се содржани во докторскиот труд.

Апстрактот е структуриран и во основите на проблемот е објаснета улогата на дијабетес тип 2 (ДМТ2) и преддијабетесот (пДМ) врз развојот на кардиоваскуларните заболувања (КВЗ). Притоа, истакнато е значењето на ехокардиографијата, како конвенционалната, така, особено, употребата на напреднатите техники во детекцијата на евентуалните морфолошки и функционални промени на срцето кои може да се јават како резултат на постоење на овие метаболички заболувања. За реализација на целта да се утврди преваленцата и степенот на систолната и дијастолната дисфункција кај асимптоматски испитаници со пДМ и ДМТ2, како и предиктивните фактори за нивна појава била изведена аналитичка, опсервациона, пресечна студија во која се регрутирани 203 асимптоматски испитаници од двата пола, дијагностицирани со пДМ или ДМТ2 во Центарот за дијабетес во ЈЗУ Општа болница – Куманово. Со конвенционална и напредна 2Д-ехокардиографска анализа биле проценети внатрешните димензии на кавитетите и дебелините на ѕидовите, мускулната маса, систолната и дијастолната функција, сегментната кинетика, како и лонгитудиналната, радијална и циркумферентна деформација на левата комора (ЛК), лонгитудинална деформација на левата преткомора (ЛП) и на слободниот ѕид на десната комора (ДК). Со цел идентификација на фенотип на срцева слабост со сочувана ЛК-ејекциона фракција (СС-СЕФ), кај сите испитаници било одредено нивото на NT-proBNP (pg/mL) во крвта. Во апстрактот се дадени накусо главните резултати од студијата, особено најновите параметри изведени од напредните ехокардиографски методи од кои произлезе и заклучокот дека кај испитаниците со пДМ и ДМТ2 се идентификувани рани структурни и функционални промени на срцето при постоење на сочувана левокоморна ејекциона фракција (ЛКЕФ%), но со присуство на супклиничка систолна и дијастолна дисфункција, поизразени кај испитаниците со ДМТ2. Примената на 2Д speckle tracking ехокардиографијата, особено параметрите на лонгитудиналната деформација на ЛК, ДК и ЛП-деформација, овозможило рана детекција на миокардно-преткоморно ремоделирање. Индексот на ЛП-крутост (LASI) се издвоил како силен и независен предиктор на дијастолна дисфункција, нагласувајќи ја неговата потенцијална клиничка улога во раната идентификација на дијабетично срцево заболување.

Во **воведот на трудот**, кандидатот најпрво ја објаснува поврзаноста на ДМТ2 со кардиоваскуларните заболувања, односно задолжителната проценка на десетгодишен ризик од КВЗ. Како најчеста и првична манифестација на КВЗ кај пациенти со ДМТ2 се издвојува СС-СЕФ, чија дефиниција е прикажана во табела 1. Натаму се објаснува поимот дијабетична кардиомиопатија во однос на историјатот на нејзиното откривање и, најново, нејзината дефиниција востановена од врвни професионални здруженија.

Натаму, детално се објаснети и илустрирани со слики претпоставените патофизиолошки механизми кои водат до оштетување на срцето кај испитаници со ДМТ2, во отсуство на други кардиоваскуларни ризик-фактори. Како најважни предложени механизми за негово настанување се набројуваат: миокардна липотоксичност и глукотоксичност, оштетување од гликозирани крајни производи и реактивни видови на кислород, нарушена калциумска хомеостаза, митохондријална дисфункција, активирање на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, нарушено искористување на миокардниот енергетски супстрат и срцева автономна невропатија.

Во понатамошниот текст, кандидатот детално ги објаснува и ги поткрепува со цитирана литература структурните промени на срцето во рамки на дијабетична кардиомиопатија, во кои влегуваат: хипертрофија на срцето и миокардна фиброза, како и функционални нарушувања манифестирани како систолна и/или дијастолна дисфункција.

Натаму, во текстот, илустрирано се прикажани предлози за неколку подгрупи на дијабетична срцева болест од Fang и сор. и Maisch и сор. кои опишале четири стадиуми, при што секој нареден стадиум претставува понапредна форма на процесот на развој – започнувајќи од СС-СЕФ, па сè до срцева слабост со редуцирана ејекциона фракција (СС-РЕФ): Испитаниците со дијабетична срцева болест во стадиум 1 се асимптоматски и се карактеризираат со присуство на дијастолна дисфункција, стадиумите 2 и 3 се одликуваат со комбинирани абнормалности на дијастолната и систолната функција, а испитаниците во стадиум 4 имаат симптоматска срцева слабост, која се карактеризира со изразена фиброза и дилатација на срцето, како и со честа коегзистенција на коронарна артериска болест (КАБ). Во овој контекст се објаснува и процесот на востановување на дијагноза на дијабетична срцева болест со рестриктивен фенотип, односно со СС-СЕФ, кои најчесто се дебел и страдаат од ДМТ2, а како главни симптоми и знаци се јавуваат: отежнато дишење и отоци на потколениците. За поставување на дијагноза на дијабетична срцева болест со рестриктивен фенотип, односно со СС-СЕФ, неопходно е претходно исклучување на КАБ, значајна валвуларна болест, инфилтративни заболувања и хипертензивна срцева болест. Присуството на овие состојби може сигурно да се исклучи со употреба на доплер ехокардиографија и коронарна ангиографија. Релативната важност на артериската хипертензија и ДМТ2 во процесот на ЛК-ремоделирање кај рестриктивниот фенотип или СС-СЕФ често пати е тешко да се утврди, бидејќи не е јасно дали набљудуваното концентрично ремоделирање на ЛК и ДД е резултат на систолното ЛК-преоптоварување предизвикано од артериска хипертензија или, пак, на метаболичките нарушувања поврзани со ДМТ2. Со цел потврдување на рестриктивниот фенотип, односно СС-СЕФ кај дијабетична срцева болест, потребно е да се докаже присуство на: нормална ЛК-систолна функција, ЛК-дијастолна дисфункција и нарушување на метаболизмот на гликозата. Присуството на нормална ЛК-систолна функција и ЛК-дијастолна дисфункција може да се потврди согласно со препораките на Европското кардиолошко здружение (ESC) за дијагноза на СС-СЕФ. Нормалната ЛК-систолна функција се докажува со конвенционална ехокардиографија преку мерење на нормална ејекциона фракција на ЛК ($\geq 50\%$), како и нормален индексан краен дијастолен волумен на ЛК ($\leq 97 \text{ mL/m}^2$). Левокоморната дијастолна дисфункција може да се докаже со инвазивни или неинвазивни методи.

На крајот од воведниот дел, даден илустриран осврт на ехокардиографските методи кои се употребуваат за дијагноза и проценка на засегнатоста на срцето при постоење на пДМ и/или ДМТ2. Притоа, од најголемо значење е можноста за точна и прецизна проценка на левокоморната дијастолна дисфункција (ДД) која е почетна и воедно најчеста функционална абнормалност кај дијабетичната срцева болест, која најчесто ѝ претходи на појавата на систолна дисфункција. Затоа, особено значајна е проценката на дијастолната функција кај асимптоматски испитаници со дијабетична срцева болест и сочувана ејекциона фракција на ЛК.

Според препораките на Американското здружение за ехокардиографија (ASE) и Европското здружение за кардиоваскуларна визуелизација (EACVI) од 2016 година, постојат четири главни варијабли за утврдување на присуството или отсуството на ЛК

ДД. Четирите препорачани варијабли и нивните абнормални гранични вредности се: e' брзини, измерени на ниво на митралниот прстен (септален $e' < 7$ cm/s, латерален $e' < 10$ cm/s); просечен однос $E/e' > 14$; индексирани волумен на лева преткомора > 34 ml/m²; и врвна брзина на трикуспидална регургитација > 2.8 m/sec (41). Дијастолната функција на ЛК се смета за нормална доколку повеќе од половина од достапните варијабли не ги исполнуваат граничните вредности за абнормална функција. Присуството на ЛК ДД се потврдува кога повеќе од половина од достапните параметри ги исполнуваат овие критериумите. Испитувањето се смета за неубедливо во случај половина од параметрите да не ги исполнуваат граничните вредности. Поради постоење на потенцијални конфликтни резултати, направени се обиди за подобрување на класификацијата и ризик-стратификацијата на ДД, така што Tolvaj M и сор. во алгоритмот од 2016 година го замениле индексираниот ЛП волумен со наод од миокардна деформација на ЛП во фаза на резервоар (PALS) од $< 23\%$, при што ДД се дефинирала врз основа на присуство на $> 50\%$ од критериумите. И на крај, во најновите препораки на ASE за дијагноза на ДД од 2025 година, во дијагностичкиот алгоритам се инкорпорирани следниве варијабли: проценка на PALS% и односот $E/A \leq 0,8$ или ≥ 2 , додека врвната брзина на трикуспидна регургитација од $> 2,8$ m/sec е отстранета како една од главните дијагностички варијабли.

Како една од најголемите придобивки во овој докторат се смета дека е анализирањето на параметрите на деформација и механичка поврзаност на левата преткомора во проценката на постоење на ДД. Од дводимензионалната speckle-tracking ехокардиографија (апикален четирикоморен пресек) се добиени: врвна преткоморна лонгитудинална деформација (PALS%), индексот на ЛП крутост (LASI) и индексот на левата преткоморно-коморна спојка (LACI). LASI се пресметувал како однос меѓу E/e' и PALS% ($LASI = E/e' / PALS\%$), како показател на ригидноста на ЛП и индиректен маркер на покачени полнежни притисоци. LACI, пак, бил дефиниран како однос меѓу максималниот волумен на ЛП (LAV_{max}) и крајниот дијастолен волумен на ЛК (LVEDV) ($LACI = LAV_{max} / LVEDV$), претставувајќи маркер на механичко спојување меѓу ЛП и ЛК. Овие индекси овозможуваат подобра проценка на интеракцијата меѓу ЛП и ЛК и овозможуваат рано откривање на ДД, дури и при нормални вредности на конвенционалните доплер-параметри.

Натаму, се објаснува улогата и значењето на миокардната деформација во раната дијагноза на дијабетичната срцева болест. Со оваа метода се детектираат промените во деформацијата на миокардот во трите оски: радијална, циркумферентна и лонгитудинална.

На крајот на воведниот дел се објаснува улогата на потенцијалните клинички биомаркери за постоење на дијабетична срцева болест и покрај нивната ограничена специфичност и сензитивност. Упатствата на Европското здружение за кардиологија (ESC), за дијагноза и третман на акутна и хронична СС од 2021, ја потенцираат важноста на плазма-концентрациите на натриуретичните пептиди (НП) како дијагностички тестови кај испитаници со симптоми поврзани со СС, со примарна цел исклучување на дијагнозата. Зголемените концентрации на НП ја поддржуваат дијагноза на СС, имаат прогностичка вредност и можат да дадат насока за понатамошни испитувања. Најчесто користени во клиничката пракса се B-type natriuretic peptide (BNP) и N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP). Зголемените нивоа на BNP и NT-proBNP се силни показатели за присуство на СС кај испитаници со миокардна хипертрофија. Кај испитаници со ДМТ2, дијастолната дисфункција – која се смета за референтен критериум за рана дијабетична срцева болест – е поврзана со значително повисоки серумски нивоа

на BNP. Дополнително, серумскиот C-реактивен протеин (CRP) претставува чувствителен предиктор за појава на кардиоваскуларни збиднувања и значаен маркер во одредувањето на прогнозата и исходот од третманот. Зголемените нивоа на CRP претставуваат чувствителен серолошки тест за дијагноза на дијабетична срцева болест, бидејќи тие во одредена мера ја рефлектираат срцевата повреда и укажуваат на веројатноста за ко-инфекција кај овие испитаници, за разлика од оние со изолиран ДМТ2. Со цел правилна проценка на испитаниците со дијабетична срцева болест и поставување точна дијагноза, не се препорачува потпирање само на еден биомаркер; наместо тоа, се советува истовремена употреба на повеќе биомаркери.

Како **мотив**, кандидатот истакнува дека во последниве години се спроведени голем број научни студии насочени кон рано откривање на дијабетичната срцева болест, процена на прогнозата и определување на соодветна терапија. Достапноста на напреднати ехокардиографски техники, со посебен акцент на примената на глобалната лонгитудинална деформација (GLS%) на ЛК како значаен метод за рана детекција на болеста уште во нејзината супклиничка фаза, го детерминирала мотивот да се даде мал придонес преку споделување на здобиеното клиничко искуство и резултатите во нашата земја.

Во поглавјето **Цели**, кандидатот таксативно ги наведува следниве цели:

1. Да се утврди застапеност на ДД кај асимптоматските испитаници со пДМ и ДМТ2 со помош на ехокардиографските методи, нејзината изразеност и постоење на евентуална разлика меѓу двете групи на испитаници.
2. Да се утврди застапеност на систолна супклиничка дисфункција кај асимптоматските испитаници со пДМ и ДМТ2 со користење на миокардна деформација со помош на „speckle tracking echocardiography” (STE), нејзината изразеност и постоење на евентуална разлика меѓу двете групи на испитаници.
3. Да се утврди постоење на поврзаност на присуство на ДД, односно на секој од мерените параметри значајни за определување на ДД/дијастолна крутост со систолната супклиничка дисфункција.
4. Да се утврди постоење на поврзаност на присуство на ДД, односно со секој од мерените параметри значајни за определување на ДД/дијастолна крутост со биохемиските маркери на регулација на гликемијата во серум.
5. Да се утврди застапеност на десносрцево нарушување (функција и/или деформација) и постоење на поврзаност со присуство на ДД и/или систолна супклиничка дисфункција.
6. Да се утврдат значајни предиктивни фактори на појава на дијастолна и/или систолна супклиничка дисфункција.
7. Да се утврди сензитивноста и специфичноста на маркерите на ДД и глобалната ЛК-деформација утврдени ехокардиографски.

Целите кои биле поставени се реални, јасно дефинирани, прецизни и, што е најважно, остварливи во целост.

Во **заклучоците**, резултатите обезбедуваат значаен придонес кон подобро разбирање на раните морфолошки и функционални промени на срцето кај асимптоматски пациенти со пДМ и ДМТ2, во услови на сочувана ЛКЕФ%. Идентификацијата на супклиничка систолна и ДД уште во раните фази на болеста укажува дека дијабетичното срцево заболување започнува многу пред појавата на клинички манифестна СС. Притоа,

употребата на напреднатите ехокардиографски техники исклучително се покажуваат ефикасни во обезбедување на рана дијагноза.

Предмет на истражување

За реализација на оваа аналитичка, опсервациона пресечна студија (cross-sectional study), биле регрутирани 203 асимптоматски испитаници од двата пола, дијагностицирани со пДМ или ДМТ2 во Центарот за дијабетес во ЈЗУ Општа болница – Куманово. Регрутирањето било изведено користејќи ја методата на целно избирање по принципот на достапност. На секој од регрутираните испитаници, на почетокот од испитувањето, детално му била образложена целта на испитувањето и начинот на реализација на планираните контроли. Само испитаниците кои доброволно се согласиле да учествуваат и кои ја потпишале информираната согласност, биле вклучени во студијата, која претходно била одобрена од Етичката комисија на Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ Скопје. Испитаниците биле поделени во група на пДМ со 68 испитаници и група со ДМТ2 со 135 испитаници. Дополнително, испитаниците од двете групи биле поделени на еквивалентен начин во подгрупи во зависност од присуство или отсуство на артериска хипертензија, како најчеста придружна болест. Во студијата биле вклучени испитаници кои биле асимптоматски (без симптоми кои упатуваат на присутна СС и/или КАБ), имале „преддијабетес“ (лица кај кои нивото на гликозата во крвта не ги исполнува критериумите за дијабетес, но постои абнормален метаболизам на јаглени хидрати: присуство на нарушена гликемија на гладно од 5,6-6,9 mmol/L и/или нарушена гликозна толеранција од 7,8-11,0 mmol/L и/или HbA1c од 5,7-6,4%) и оние со дијагнозата на „дијабетес“ (присуство на симптоми поврзани со дијабетес, придружено со покачена гликемија на гладно од $\geq 7,0$ mmol/L и/или вредност на гликемија после 2ч тест на оптоварување со 75 g глукоза од $\geq 11,1$ mmol/L и/или HbA1c $> 6,5\%$). Натаму испитаниците биле на возраст од 30 до 70 години, ЛКЕФ била од $\geq 50\%$, отсуствувала анамнеза за постоење на КАБ, и имале оптимален ехокардиографски прозорец. Како ексклузивни критериуми од студијата биле и испитаниците со следниве состојби: дијабетес мелитус кој не спаѓа во групата на ДМТ2; субоптимален ехокардиографски прозорец; значајна валвуларна срцева болест; перманентна преткоморна фибрилација; бубрежна слабост, дефинирана како eGFR < 45 ml/min/1,73 m²; присуство на животозагрозувачки коморбидитети; возраст под 30 и над 70 години; бремени жени и доилки; и испитаници кои не се способни да го разберат протоколот за работа и следење на истражувањето и кои не потпишале претходна писмена информирана согласност.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работен докторскиот труд

Дијабетичната кардиомиопатија се дефинира како присуство на абнормална структура и функција на миокардот кај лица со ДМТ2, во отсуство на други срцеви ризик-фактори. Концептот дека ДМТ2 може директно да предизвикува миокардна дисфункција датира од 1954 година, кога Лундбек (Lundbæk) забележал дека миокардната дисфункција е честа компликација кај дијабетични испитаници, присутна кај приближно две третини од постарите испитаници со ДМТ2. Тој потоа станал првиот истражувач кој предложил дијагноза на специфична кардиомиопатија поврзана со ДМТ2. Во 1972 година, Рублер и сор. го предложиле терминот „дијабетична кардиомиопатија“ врз основа на нивното искуство кај возрасни испитаници со дијабетес кои страдале од конгестивна

срцева слабост (СС), а кај кои беа исклучени присуство на КАБ, валвуларна или вродена срцева болест, хипертензија или алкохолизам.

Во 1974 година, Framingham Heart Study (FHS) која претставува голема проспективна студија, покажала повисока инциденца на СС кај жени со ДМТ2 за пет пати, и кај мажи со ДМТ2 за 2,4 пати, по исклучување на други ризик фактори како што се возраста, КАБ и хипертензија. Слично на тоа, и други современи кохортни студии сугерираат дека дијабетесот е независно поврзан со 1,7 до 2,5 пати поголем ризик од развој на СС.

Во 2013 година, Фондацијата „Американски колеџ за кардиологија“ (American College of Cardiology Foundation), Американското здружение за срце (American Heart Association) и Европското здружение за кардиологија (European Society of Cardiology), во соработка со Европското здружение за проучување на дијабетес (European Association for the Study of Diabetes), ја дефинираа дијабетичната кардиомиопатија како клиничка состојба на левокоморна дисфункција што се јавува во отсуство на коронарна атеросклероза и хипертензија кај испитаници со ДМТ2.

Предложени се неколку подгрупи на дијабетична срцева болест. Fang и сор. и Maisch и сор. опишале четири стадиуми, при што секој нареден стадиум претставува понапредна форма на процесот на развој – започнувајќи од СС со сочувана ејекциона фракција (СС-СЕФ), па сè до СС со редуцирана ејекциона фракција (СС-РЕФ).

Во последниве години се спроведени голем број научни студии насочени кон рано откривање на дијабетичната срцева болест, процена на прогнозата и определување на соодветна терапија. Достапноста на напреднати ехокардиографски техники, обезбедува рана и прецизна дијагноза на постоење на дијабетична кардиомиопатија што се манифестира и во најновите препораки на Американското здружение за ехокардиографија (ASE) за дијагноза на дијастолна дисфункција од 2025 година, каде што во дијагностичкиот алгоритам се инкорпорирани варијабли на лонгитудинална деформација на левата преткомора. Левокоморната дијастолна дисфункција долго време се сметала за почетна функционална промена на срцето кај испитаници со дијабетична срцева болест, врз основа на мерења добиени со доплер ехокардиографија. Со примена на speckle-tracking ехокардиографија, како понова и пософистицирана ехокардиографска техника, било откриено присуството на рана систолна дисфункција која ѝ претходи на појавата на дијастолната дисфункција на левата комора.

Упатствата на Европското здружение за кардиологија (ESC) за дијагноза и третман на акутна и хронична СС (2021), ја потенцираат важноста на плазма-концентрациите на натриуретичните пептиди (НП) како дијагностички тестови кај испитаници со симптоми поврзани со СС, со примарна цел – исклучување на дијагнозата. Зголемените концентрации на НП ја поддржуваат дијагнозата на СС, имаат прогностичка вредност и можат да дадат насока за понатамошни испитувања. Кај испитаници со ДМТ2, дијастолната дисфункција – која традиционално се смета за референтен критериум за рана дијабетична срцева болест – е поврзана со значително повисоки серумски нивоа на НП.

Краток опис на применетите методи

За сите испитаници биле регистрирани следниве информации: демографски карактеристики: име, презиме, пол, возраст и етничка припадност; присуство на симптоми и знаци за СС или КАБ: замор при минимален физички напор, малаксалост, диспнеа, градна болка, срцебиење, отоци по нозете; траење на ДМТ2, односно од поставување на дијагнозата до моментот на вклучување во студијата; била земена

анамнеза за минати и придружни заболувања: артериска хипертензија, мината или актуелна КАБ, системски заболувања, бубрежна слабост и малигни заболувања; фамилијарна анамнеза: присуство на кардиоваскуларни заболувања кај блиските членови на семејството; фармаколошка анамнеза: тековна антидијабетична терапија, како и евентуална терапија за друго придружно заболување; и лична анамнеза: брачен статус, број на деца, навик (пушење, консумација на кафе и алкохол, редовна или седентарна физичка активност).

Кај сите испитаници биле изведени антропометриски мерења: телесна тежина (kg), висина (cm), обем на струк, обем на колкови, однос помеѓу обем на струк и колкови, а бил пресметан и индексот на телесна маса – ИТМ. Физикалниот преглед бил изведен кај сите испитаници со целосен физикален преглед по системи, бил измерен крвниот притисок (систолен и дијастолен) и пулсот.

По најмалку осумчасовно гладување, крвните примероци кај испитаниците биле земени во утринските часови, во седечка положба, со венепункција на антекубиталната вена. Од лабораториските параметри биле анализирани: комплетна крвна слика, ниво на гликемија на гладно, гликозилиран хемоглобин (HbA1c), инсулин, липиден профил: вкупен холестерол (TC), липопротеини со висока густина (HDL), липопротеини со ниска густина (LDL), триглицериди (TG), уреа, креатинин, трансаминази, билирубински фракции, електролитен статус, hsCRP, тиреостимулирачки хормон (TSH), слободниот тироксин (Free T4), анализа на урината. Со цел идентификација на фенотип на СС-СЕФ, кај сите испитаници беше одредено нивото на NT-proBNP (pg/mL) во крвта.

При анализата на 12-канален електрокардиограм биле проценувани: срцевиот ритам (регуларен/нерегуларен), срцевата фреквенција (удари/мин), знаци на притисочно и волуменско оптоварување (левокоморна хипертрофија, облик на напрегање), присуство на промени на ST-сегмент и T-бран (промени во прилог на миокардна исхемија), нарушувања на спроводливоста (присуство на блок на АВ-јазол, блокови на гранките на Хисовиот сноп), како и ширината на QRS-комплексот.

Кај сите испитаници најпрвин била изведена 2Д-конвенционална трансторакална ехокардиографија со употреба на мултифреквентен трансдјусер на апарат GE-Vivid 7. За овозможување на off-line квантитативно оценување на ехокардиографските наоди, прегледот бил документиран/сниман во дигиталната меморија на ехокардиографскиот апарат, а потоа анализиран со користење на специјален софтвер. Ехокардиографскиот преглед бил изведуван во лева странична положба, со левата рака поставена под главата.

Согласно со препораките на Американското здружение за ехокардиографија (ASE) и Европското здружение за кардиоваскуларна визуелизација (EACVI), биле изведени и проценувани следниве ехокардиографски параметри: левокоморни внатрешни димензии и волумени нормализирани за површината на телото; дебелини на сидовите; левокоморна маса индексирана со површината на телото, но и со телесната висина крената на 2.7 што има важност кај испитаници со повисока ИТМ; била определувана и релативната дебелина на сидовите (RWT); била проценувана глобалната ЛК систолна функција преку мерење на ЛКЕФ%, проценката на ударниот и минутен волумен индексирани за површината на телото, проценката на ЛК регионална функција во 17-сегментен модел и преку ткивната брзина на ниво на митралниот прстен во систола; ЛП била проценувана во однос на внатрешните димензии, волуменот индексиран со површината на телото и со телесна висина и истата крената на квадрат што има важност кај испитаници со повисока

ИТМ, како и во однос на функцијата – одредување на ЛП ејекциона фракција; дијастолната функција на ЛК била проценувана врз основа на анализата на брзините на

трансмитралниот проток, ткивните брзини на ниво на митралниот прстен во рана и доцна дијастола и проценката на пулмоналниот венски проток; била проценувана и големината на десната преткомора, десната комора и пулмоналниот артериски притисок, како и систолната функција на десната комора преку промената на фракционата ареа (FAC), односно регионалната деснокоморна функција (систолната екскурзија на трикуспидниот прстен-ТАПСЕ и ткивна брзина на трикуспиден прстен во систола). Била извршена и анатомска и функционална проценка на срцевите залистоци и аортата.

Како значаен придонес на докторската дисертација се зема и користењето на напредната ехокардиографска проценка на лонгитудиналната, радијална и циркумферентна деформација на ЛК, лонгитудинална деформација на ЛП во фаза на резервоар и контрактилна фаза и лонгитудинална деформација на слободниот сид на десната комора (ДК). Проценката на миокардна деформација на ЛК, ЛП и ДК била извршена со користење на компјутерската програма за следење точки (speckle tracking software) од комерцијално достапна опрема (GE-Vivid 7) согласно со актуелните упатства на професионалните здруженија. Off-line анализа била извршена на сите дигитално запомнати слики со користење на стандардна компјутерска програма (EchoPAC PC 08: GE Healthcare).

Кај испитаниците со ЕКГ промени кои сугерираа евентуално постоење на КАБ, како и кај оние кај кои по изведување на трансторакална ехокардиографија биле евидентирани сегментни испади во кинетиката, а немаале контраиндикации, за исклучување на асимптоматска миокардна исхемија бил изведен коронарен стрес-тест со употреба на движечка лента по скалестиот протокол според Bruce.

Кај сите испитаници кај кои, по изведување на трансторакална ехокардиографија, коронарен стрес-тест, постоел висок сомнеж за асимптоматска миокардна исхемија, била изведена коронарна ангиографија за скрининг од постоење на КАБ.

Статистичката обработка на резултатите е изведена со користење на SPSS-компјутерската програма верзија 25.0 (IBM SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) при што се применети современи и соодветни на целите статистички методи: споредби меѓу групи со континуирани (Student t-тест и Mann-Whitney U тест) и со категориски варијабли (Pearson Chi-square тест); корелации (Pearson и/или Spearman); мултиваријантна бинарна логистичка или линеарна регресиона анализа (во зависност од зависната варијабла) биле изведени за утврдување на улогата на поедини прогностички маркери во појавата на дијастолната дисфункција и/или систолната супклиничка левокоморна или систолната деснокоморна дисфункција; утврдување на сензитивност, специфичност и точност на употребените методи била изведена со помош на ROC (Receiver Operating Characteristic) криви. Репродуцибилноста (интеробсервер варијабилност) на ехокардиографските мерења, поточно на мерењата на миокардната деформација на повеќе нивоа биле калкулирани со Intraclass Correlation Coefficient (ICC) преку проценка на 15 селектирани наоди во две различни времиња (прилики) од страна на два ехокардиографиери (докторандот и менторот-супервизор). За сите тестови, вредноста на $p \leq 0,05$ се сметала за значајна.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Во вкупната кохорта од 203 испитаници со ДМТ2 и пДМ со средна возраст од 54 години, половата распределба била приближно рамномерна, со благо доминирање на женскиот пол (54,2 %), особено во групата со пДМ (73,5 %). Повисоката возраст била значајно поврзана со понеповолен лабораториски профил, што укажува на прогресивна

кардиометаболитичка и кардиоренална дисфункција со стареењето. Повисоката возраст се издвои и како независен предиктор за појава на ДД дефинирана било со препораките од 2016 и/или 2025 година, како кај пациентите со ДМТ2, така и кај оние со пДМ. Возраста од >52,5 години се појавила како гранична вредност над која значајно се зголемува ризикот од присуство на ДД кај испитаниците со пДМ.

Во испитуваната кохорта речиси 90 % од испитаниците имаале прекумерна телесна тежина или дебелина. Повисоки вредности на ИТМ кај пациенти со ДМТ2 биле конзистентно поврзани со структурни промени на ЛК, како и со параметрите на миокардна деформација што укажува на присуство на супклиничко нарушување на систолната функција поврзано со телесната тежина. Оваа асоцијација, која се одржува и по корекција за крвен притисок и други хемодинамски фактори, ја потврдила директната врска помеѓу зголемената телесна тежина и супклиничката срцева ремоделираност. Поголемиот ИТМ бил значајно поврзан и со зголемени димензии на ДК и со ДК индексирани со нејзината должина, особено кај пациентите со пДМ, што укажува на структурни промени на ДК поврзани со прекумерната телесна тежина дури и во рани фази на нарушен гликозен метаболизам. Постоела значајна поврзаност на ИТМ и со параметрите кои ја дефинираат дијастолната функција на ЛК, како и со големината, волуменот и структурното ремоделирање на ЛП, како во целата кохорта, така и во двете анализирани групи на пациенти.

Од присутните ризик-фактори за КВЗ, најчесто биле застапени дислипидемијата и артериската хипертензија (ХТА). Резултатите ја потврдиле централната улога на ХТА како клучен модификатор на срцевите структурни и функционални карактеристики кај пациентите со ДМТ2, при што комбинираното дејство на хемодинамските и метаболичките фактори доведува до ремоделирање, супклиничка систолна дисфункција и рани знаци на ДД.

Обемот на струкот и колкот, како и нивниот однос покажале дека се работело за популација со присутна абдоминална гојност. Односот на обемот на струкот и колкот се издвоил како моќен негативен предиктор на глобалната радијална деформација (GRS%) кај испитаниците со ДМТ2, укажувајќи дека централната дебелина е независно поврзана со супклиничка систолна дисфункција пред манифестното намалување на левокоморната ејекциона фракција (ЛКЕФ%).

Лабораториските анализи укажале на метаболички абнормалности со субоптимална гликемска контрола ($HbA1c \geq 7\%$) кај приближно една четвртина од испитаниците и лесно редуцирана бубрежна функција, додека воспалителните и срцевите биомаркери во најголем дел биле во референтни граници. Повисоките вредности на серумската гликемија, $HbA1c$, како и повисоките вредности на $HbA1c > 7\%$, како маркер на недоволна гликемска контрола, биле значајно асоцирани со поголемата дебелина на ЛК-сидови и ЛК-маса, со пониската ЛКЕФ% и поизразена ДД на ЛК, како и со поизразена супклиничка систолна дисфункција, биле значајно поврзани со рани супклинички нарушувања на ДК и ЛП-функција.

Од ехокардиографските испитувања, највисока преваленца на хипертрофија на ЛК, индексирани на висина крената на $2,7$ (ЛКМh^{2,7}), била утврдена кај испитаниците со ДМТ2. Дебелините на сидовите и зголемената ЛК маса биле во корелација со нарушената гликемска контрола.

Во однос на систолна функција на ЛК, ЛКЕФ% била сочувана, а индексираниите вредности на ударниот и минутниот волумен, како и ткивната брзина на митралниот прстен во систола (ЛКs'TDI), биле во референтни рамки без значајни разлики меѓу двете

подгрупи. Пониската ЛКЕФ% била во позитивна корелација со отсуството на ефикасна гликемиска контрола. Пониските вредности на ЛКs'TDI, измерени со ткивен доплер, во целата кохорта и кај испитаниците со ДМТ2 биле значајно поврзани со ДД дефинирана според ASE критериумите од 2016 и 2025 година, додека кај целата кохорта и кај испитаниците со пДМ била утврдена значајна асоцијација со ДД дефинирана според критериумите на Tolvaj и сор.

Во однос на супклиничката ЛК-систолен дисфункција, резултатите покажале дека глобалната лонгитудинална деформација (GLS%) на ЛК била во нормални граници како во кохортата како целина, така и кај пациентите поделени според присуство на ДМ или пДМ, но испитаниците со ДМТ2 имале значајно пониски вредности на GLS%. Била утврдена значајна корелација помеѓу параметрите на GLS% и повеќето ехокардиографски параметри на ДД, особено кога таа била дефинирана согласно со најновите ASE-критериуми од 2025 година, значи кога се земани вредностите на ЛП-деформација во фаза на резервоар (PALS%). Зголемената (патолошка) GLS% се појавила како значаен независен предиктор за ДД дефинирана согласно со Tolvaj и сор. од 2025 год. во целата кохорта и само кај пациентите со ДМТ2. Како независни значајни предиктори за влошувањето на ЛК GLS% и зголемување на бројот на сегменти со LS<13% и <5% се издвоија параметрите кои ја одразуваат интегрираната систолен функција на двете комори и функционалната состојба на ЛП како во целата кохорта, така и кај пациентите со ДМТ2 и пДМ.

Глобална радијална деформација (GRS%) во целата кохорта GRS% била над долната граница на нормалата, без статистички значајна разлика меѓу ДМТ2 и пДМ. Помалата GRS% била значајно поврзана со почесто присуство на ДД дефинирана по критериумите на ASE од 2025 год. за цела кохорта и само за пациентите со ДМТ2. Како значајни независни предиктори за влошувањето на ЛК GRS% се издвоиле односот обем струк/колк за цела кохорта и пациентите со ДМТ2 како одраз на кардиометаболитичко оштетување, ЛКЕФ% за цела кохорта, односно ЛК крајно-систолен волумен за пациентите со пДМ како одраз на физиолошката кохерентност и PALS од <18% само за пациентите со ДМТ2 како одраз на коегзистенција на ЛП и ЛК механичка дисфункција, односно глобално миокардно-преткоморно механичко нарушување.

Глобална циркумферентна деформација (GCS%) во целата кохорта била во рамки на референтните вредности на ниво на ендокардниот слој, додека на средниот и епикардниот слој била пониска кај испитаниците со ДМТ2, со статистички значајна разлика во однос на пДМ. Зголемената (патолошка) GCS% мерена на ниво на ендокард била значајно поврзана со почесто присуство на ДД дефинирана по сите три критериуми за целата кохорта и само за пациентите со ДМТ2; и со почесто присуство на вредности на PALS од <18% за целата кохорта и само за пациентите со ДМ, како и почесто присуство на вредности на LASI над 0,26 земено како просек од двата сида за цела кохорта и само за пациентите со ДМ. Зголемената (патолошка) GCS% мерена на ниво на миокард била значајно поврзана со почесто присуство на ДД дефинирана по критериумите на ASE 2016 год и Tolvaj и сор. од 2025 год за целата кохорта и само за пациентите со ДМТ2, додека дефинирана според ASE од 2025 год. почесто била присутна само во целата кохорта; со почесто присуство на пониски вредности на PALS за целата кохорта и само за пациентите со ДМТ2; со почесто присуство на пониски вредности на PACS само за пациентите со ДМТ2; како и почесто присуство на повисоки вредности на LASI за цела кохорта и пациентите со ДМТ, како и LASI над 0,26 земено како просек од двата сида само за пациентите со ДМТ2. Како значајни предиктори за зголемената

(патолошка) GCS% на ниво на ендокард за целата кохорта се издвоиле: зголемен ИТМ, повисок однос на обемот на струкот и колкот, редуцирана ЛК е'ITDI, намалената ЛКЕФ% и намалена ДКs'TDI. За пациентите со пДМ како независен предиктор за зголемената (патолошка) GCS% на ниво на ендокард се појавила ЛК-маса индексирана за телесна висина крената на 2,7. И само за пациентите со ДМТ2 како независни предиктори се појавиле: редуциран ЛК е'ITDI, намалена ЛКЕФ%, поголем однос обем на струк/колк и намалена ДКs'TDI. Како значајни предиктори за зголемената (патолошка) GCS% на ниво на миокард за целата кохорта се издвоиле: зголемен ИТМ, повисок однос на обемот на струкот и колкот, редуцирана ЛК е'ITDI, намалената ЛКЕФ% и намалена ДКs'TDI. За пациентите со пДМ како независен предиктор за зголемената (патолошка) GCS% на ниво на миокард се појавила ЛК-маса индексирана за телесна висина крената на 2,7. И само за пациентите со ДМТ2, како независни предиктори се појавиле: присутна ДД дефинирана согласно со ASE од 2016 год и присуство на вредности за PACS под средна нормална вредност. Како значајни предиктори за зголемената (патолошка) GCS% на ниво на епикард за целата кохорта и пациентите со ДМТ2 се издвоила присутна ДД дефинирана согласно со ASE од 2016 год.

Ехокардиографската проценка на големините и функцијата на ДК покажа средни вредности кои се наоѓале во референтни рамки, и не постоела нивна значајна разлика меѓу пациентите ДМТ2 и пДМ. Маркерите на недоволна гликемиска контрола, биле значајно поврзани со намалени вредности на TAPSE индексиран за должината на ДК и со патолошките вредности на ДК деформација како одраз на ДК супклиничка систолна дисфункција. Била утврдена значајна асоцијација помеѓу систолната дисфункција на ДК и присуството на дијастолна и/или супклиничка систолна дисфункција на ЛК, најизразена кај испитаниците со пДМ. Индексираните параметри на TAPSE и ДК s' TDI во однос на должината на ДК (TAPSE1 и ДК s'1 TDI) покажале подобри и поконзистентни корелации со параметрите на систолната и дијастолната функција на ЛК. ДК деформација на слободниот ѕид се појавила како значаен независен предиктор за ДД дефинирана според ASE од 2025 год само кај пациентите со ДМТ2. ДК врвна ткивна брзина регистрирана со ТДИ и нормализирана за должината на ДК се појавила како значаен независен предиктор за големината на ЛК GLS% и бројот на сегменти со LS <13% во целата кохорта, а ДК врвна ткивна брзина регистрирана со ТДИ се појавила како значаен независен предиктор за големината на ЛК GCS% мерена на ниво на ендокард во цела кохорта и кај пациентите со ДМТ2.

Средната вредност на димензијата на ЛП, како и ЛП волумен (ЛПВ), било индексиран според површината на телото (ЛПВи) или според телесната висина (ЛПВh) биле во референтни рамки. Но сепак, кај повеќе од две третини од испитаниците била констатирана дилатација на ЛП, особено кај женскиот пол, откако била направена индексација на ЛП волумен со квадратот на телесната висина (ЛПВh²). ЛП деформацијата во фазата на резервоар (PALS%) била под очекуваната средна вредност, со статистички значајно пониски вредности кај испитаниците со ДМТ2 во споредба со оние со пДМ, додека ЛП деформацијата во фазата на контрактилна функција (PACS%) останала во нормални граници, без значајни разлики меѓу групите.

Користењето на телесната висина и висината на квадрат во индексирањето на левопреткоморниот волумен води до негова значајна рекласификација од нормален во дилатиран како кај пациентите со ДМТ2 и особено кај оние со пДМ. Ова зборува дека сегашниот стандарден метод на индексација може да го потцени постоењето на

левопреткоморната дилатација и со тоа да не успее да идентификува пациенти со ДД и/или ризик од појава на идни несакани збиднувања.

Зголемените вредности на обата нови параметри на ЛП крутост (LASI) и индексот на левата преткоморно-коморна спојка (LACI) биле значајно поврзани со повисоката возраст, со поголемиот ИТМ во цела кохорта и пациентите со ДМТ2, додека само LASI мерен на ниво на обата сида или земен како просек бил значајно поврзан со параметрите на лошата гликемиска регулација. Зголемените вредности на LASI биле значајно поврзани со присуство на ЛК-систола дисфункција мерена како s'TDI, со супклиничка дисфункција (GLS%, GRS%, GCS%endo и mid) во цела кохорта и кај пациентите со ДМТ2, а обата индекси (LASI, LACI) со бројот на сегменти со LS<13% и LS <5% во цела кохорта, односно во двете подгрупи. LASI се издвои како најзначаен независен предиктор за појава на ДД, дефинирана согласно со сите три применети дијагностички дефиниции во оваа студија.

Дијастолната функција на ЛК е оценета според ASE-препораките од 2016 и 2025 година, како и според критериумите на Tolvaj и сор. од 2025 година. Највисока преваленца на ДД била забележана според најновите ASE 2025 препораки, кај околу 20 % од испитаниците, со статистички значајни разлики меѓу двете подгрупи. Во оваа студија, индексот на левата преткоморно-коморна спојка (LACI) и особено индексот на ЛП крутост (LASI) се покажале како нови, клинички корисни и независни предиктивни параметри за идентификација на ДД кај испитаниците со ДМТ2. Во однос на дијастолната дисфункција дефинирана според ASE препораките од 2016 година, кај испитаниците со ДМТ2 како независни и статистички значајни предиктори се издвоиле постарата возраст, пониската ЛПЕФ%, полошата глобална циркумферентна деформација на епикардно ниво (GCSepi%) и зголемената преткоморна крутост, изразена преку индексот на преткоморна крутост (LASIav). Моделот покажал извонредна дискриминаторна способност (AUC = 0,927).

Во однос на дијастолната дисфункција дефинирана според критериумите на Tolvaj и сор. од 2025 година, кај испитаниците со ДМТ2 како независни и статистички значајни предиктори се издвоиле индексот на преткоморна крутост LASIav, пресметан како просек од двата сида, и GLS%. Моделот покажа извонредна дискриминаторна способност (AUC = 0,961).

Во групата на испитаници со ДМТ2, возраста, ЛК-маса индексирани за површината на телото (ЛКМи), ДК-GLS%, индексот на ЛП-крутост како просек од двата сида (LASIav) и GRS% се идентификувале како независни предиктори за ДД дефинирана според ASE-препораките од 2025 година. Комбинираниот модел покажал висока дискриминаторна способност (AUC 0,863).

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторскиот труд на кандидатот д-р Љавдим Ибраими со наслов: „Проценка на изразеност на морфолошки и функционални нарушувања на срцето, детектирани со конвенционална и напредна ехокардиографија кај асимптоматски пациенти со дијабетес тип 2“ претставува истражување во подрачјето на клиничката медицина, односно нејзиното потесно подрачје – кардиологијата.

Резултатите од оваа докторска дисертација обезбедуваат значаен придонес кон подобро разбирање на раните морфолошки и функционални промени на срцето кај асимптоматски пациенти со преддијабетес и дијабетес тип 2, во услови на сочувана левокоморна ејекциона фракција. Идентификацијата на супклиничка систола и

дијастолна дисфункција уште во раните фази на болеста укажува дека дијабетичното срцево заболување започнува многу пред појавата на клинички манифестна срцева слабост. Дополнително, утврдените асоцијации помеѓу ехокардиографските деформациски параметри и биохемиските маркери на гликемиска регулација ја нагласуваат улогата на метаболичкиот дисбаланс како клучен патофизиолошки механизам во развојот на раното срцево оштетување. Од клинички аспект, резултатите ја истакнуваат важноста на интегрирањето на левокоморните индекси на деформација и левопреткоморните механички перформанси во современата проценка на дијастолната функција, со употреба и на неопходната и препорачана индексација на миокардната маса, преткоморни волумени и деснокоморни перформанси, што укажува на промена на парадигмата од чисто доплер-базирана евалуација кон посеопфатна механичка карактеризација на дијастолните перформанси. Вредноста на резултатите за секојдневната клиничка практика произлегува и од можноста за рана и подобрена стратификација на кардиоваскуларниот ризик кај пациенти со преддијабетес и дијабетес.

Докторскиот труд на кандидатот д-р Љавдим Ибраими со наслов „Проценка на изразеност на морфолошки и функционални нарушувања на срцето, детектирани со конвенционална и напредна ехокардиографија кај асимптоматски пациенти со дијабетес тип 2“, според мислењето на Комисијата за оцена, претставува квалитетен научноистражувачки труд, кој од формален, суштински и етички аспект ги исполнува условите и стандардите за финален докторски труд.

ИСПОЛНЕТОСТ НА ЗАКОНСКИТЕ УСЛОВИ ЗА ОДБРАНА НА ТРУДОТ

Кандидатот д-р Љавдим Ибраими, пред одбраната на докторскиот труд, ги објавил (како прв автор во меѓународни научни списанија) следниве рецензирани истражувачки трудови:

1. Ibraimi L., Janev N., Bajdevska M., Shabani-Misini L., Antova E., Georgievska-Ismail Lj. Glycemic control and left atrial function assessed by strain-based echocardiography. *Acad Med J* 2025;5(3):41-50. doi:10.53582/AMJ255341i

2. Ibraimi L., Janev N., Bajdevska M., Shabani-Misini L., Antova E., Georgievska-Ismail L. Left atrial volume indexation in prediabetes and type 2 diabetes: why height matters. *Acta Medica Balkanica*. 2025;10 (19-20):216-225. doi:10.62792/ut.amb.v10.i19-20.p3116

3. Ibraimi L., Bajdevska M., Shabani-Misini L., Todorovska E., Andova V., Georgievska-Ismail Lj. Right ventricular systolic dysfunction in prediabetes and type 2 diabetes mellitus: the role of metabolic control and left ventricular–right ventricular interaction. *Physioacta*. 2025;15(2):13-27. UDK:616.123-073.432.19:616.379-008.64

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Главните научни придонеси на кандидатот се состојат во демонстрирањето на тесната поврзаност помеѓу супклиничката систолна дисфункција, дијастолната дисфункција и левопреткоморно ремоделирање, што го поддржува концептот на глобално миокардно-преткоморно механичко нарушување кај метаболички оптоварени пациенти. Дополнително, утврдените асоцијации помеѓу ехокардиографските деформациски параметри и биохемиските маркери на гликемиска регулација ја нагласуваат улогата на метаболичкиот дисбаланс како клучен патофизиолошки механизам во развојот на раното срцево оштетување.

Особено значаен клинички придонес претставува идентификацијата на индексот на левопреткоморната крутост (LASI) како силен, независен и конзистентен предиктор на дијастолна дисфункција, дефинирана согласно со различни современи дијагностички критериуми. Овој параметар има потенцијал да стане дел од клиничките алгоритми за рана детекција на дијабетично срцево заболување и фенотипот на срцева слабост со сочувана левокоморна ејекциона фракција, особено кај асимптоматски пациенти.

Можните натамошни истражувања на ова поле би можеле да бидат:

Резултатите од оваа студија можат да послужат како основа за идни проспективни и клинички насочени истражувања насочени кон рана превенција, навремено терапевтско интервенирање и персонализиран пристап кај пациенти со преддијабетес и дијабетес тип 2, со цел намалување на инциденцата на срцева слабост и други кардиоваскуларни компликации.

Најденото засегање на функција на десната комора преку редукција на лонгитудиналната миокардната деформација на нејзиниот слободен ѕид и/или редукција на деснокоморна врвна ткивна брзина во систола при постоење на левокоморна систолна дисфункција, односно левокоморна дијастолна дисфункција кај пациентите со преддијабетес, ја поддржува концепцијата на функционално опаѓање на повеќе кавитети (multichamber functional decline) предизвикано од рани метаболички и микроваскуларни промени пред да се појави манифестен дијабетес мелитус тип 2 или значајна хипертрофија. Ова забележување особено отвора поле за идни истражувања во однос на коморната интерзависност што сугерира дека дијастолната дисфункција во дијабетот не е само строго „дијастолен“ феномен, туку е дел од глобалното миокардно механичко нарушување.

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 кандидатот д-р Љавдим Ибраими со наслов: „Проценка на изразеност на морфолошки и функционални нарушувања на срцето, детектирани со конвенционална и напредна ехокардиографија кај асимптоматски пациенти со дијабетес тип 2“.

КОМИСИЈА ЗА ОДБРАНА

Проф. д-р Маријан Бошевски, претседател, с.р.

**Проф. д-р Љубица Георгиевска-Исмаил, ментор,
с.р.**

Проф. д-р Емилија Антова, член, с.р.

Проф. д-р Лидија Попоска, член, с.р.

Проф. д-р Саша Јовановска Мишевска, член, с.р.

РЕЦЕНЗИЈА

**ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „ВЛИЈАНИЕТО НА
ВАГИНАЛНИТЕ И ЦЕРВИКАЛНИТЕ БАКТЕРИСКИ ИНФЕКЦИИ ВРЗ
ПРЕДВРЕМЕНИТЕ ПОРОДУВАЊА НА КЛИНИЧКИОТ УНИВЕРЗИТЕТСКИ
БОЛНИЧКИ ЦЕНТАР НА КОСОВО, ВО КЛИНИКАТА ЗА ГИНЕКОЛОГИЈА И
АКУШЕРСТВО“
ОД Д-Р ФИСНИК СИНАНИ, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ
ВО СКОПЈЕ**

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата XXIX редовна седница одржана на 12.3.2026 година, а по предлог на Советот за студиската програма за докторски студии по медицина, и врз основа на член 73 од Статутот на Медицински факултет во Скопје, во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник бр. 458/2019 и бр. 458/2021 – анекс), член 275 од Статутот на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (бр. 425 од 28.6.2019 г.), и член 63 од Правилникот за условите, критериумите и правилата за запишување и студирање на трет циклус академски студии – докторски студии на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје (Универзитетски гласник бр. 530/2020), донесе Одлука за формирање на Комисија за оцена на докторска дисертација од д-р Фисник Синани со наслов: **Влијанието на вагиналните и цервикалните бактериски инфекции врз предвремените породувања на Клиничкиот универзитетски болнички центар на Косово, во Клиниката за гинекологија и акушерство**, во состав: проф. д-р Ана Данева Маркова, претседател, проф. д-р Јадранка Георгиевска, ментор, проф. д-р Горан Димитров, член, проф. д-р Весна Ливринова, член, и проф. д-р Иво Ќаев, член.

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

ИЗВЕШТАЈ

АНАЛИЗА НА ТРУДОТ

Докторскиот труд на кандидатот д-р Фисник Синани, со наслов: **Влијанието на вагиналните и цервикалните бактериски инфекции врз предвремените**

породувања на Клиничкиот универзитетски болнички центар на Косово, во Клиниката за гинекологија и акушерство, содржи 125 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со 1,5 проред и големина на букви 12, 68 библиографски единици, меѓу нив научни трудови и книги. Трудот ги содржи сите елементи според утврдените критериуми за изработка на докторски труд: апстракт на македонски и англиски јазик, вовед, мотив, цели на трудот, материјал и методи, резултати, дискусија и литература. Сите содржински сегменти на докторскиот труд се соодветно систематизирани во точки и потточки со наслови и поднаслови, со што е обезбедено лесно и јасно следење на материјата која е предмет на истражувањето. Насловот на трудот е прецизен и одговара на содржината на трудот.

Во апстрактот на докторскиот труд, изложени се предметот на докторскиот труд, мотивот, целите, материјалот и методи, добиените резултати и заклучоците.

Во воведот е презентирани дефиницијата за предвременно породување, епидемиологијата, етиологијата на предвременно породување, со посебен акцент на влијанието на цервикалните и вагиналните бактериски инфекции во патогенезата на предвремените породувања.

Мотив за изработка на овој труд е проучување на врската меѓу вагиналните и цервикалните бактериски инфекции со предвремените породувања, како и нивното влијание врз акушерските и неонаталните исходи.

Целта на трудот е да се одреди преваленцата на вагиналните и цервикални бактериски инфекции, како и инфекциите со *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis* кај пациентки со предвременно породување и нивната врска со предвременно породување кај пациентки породени предвреме од 28-мата до 37-мата гестациска недела во Клиничката универзитетска болница на Косово, во Клиниката за гинекологија и акушерство во Приштина, во периодот од 1.1.2024 до 31.12.2024 година.

Материјалот и методите во изработка на трудот се соодветно прикажани. Студијата е проспективна и опсервациска. Типот на кохортна студија е избран затоа што многу добро ја прикажува симултаната дистрибуција меѓу изложеноста и здравствениот настан кај популацијата. При изработка на студијата поставена е хипотеза дека постои статистичка врска меѓу бактериската вагинална и цервикална инфекција и предвременото породување. Статистичката обработка и анализа на податоците е

направена во статистичкиот програм SPSS for Windows 25,0. За статистички сигнификантни беа земени вредностите на $p < 0.05$.

Резултатите од студијата покажуваат дека постои статистички сигнификантна поврзаност помеѓу бактериските вагинални и цервикални инфекции со предвременно породување. Добиените резултати од студијата покажуваат дека постои позитивна врска помеѓу присуството на инфекции со кламидија и трихомонијаза кај бремените жени и предвременото породување.

Во заклучоците се истакнува дека овие резултати се значајни за медицинската пракса бидејќи третманот на бактериските инфекции може да помогне за намалување на ризикот од предвременно породување, како и намалување на неонаталниот морбидитет и морталитет.

Во првата глава – воведниот дел на докторскиот труд се истакнува дека предвременото породување претставува еден од најзначајните јавноздравствени проблеми во современата акушерска и неонатолошка пракса. Според податоците на Светската здравствена организација, предвременото породување се јавува кај 10 – 11 % од сите бремености на глобално ниво, што одговара на повеќе од 13 милиони предвременно родени новороденчиња годишно. Предвременото породување е водечка причина за неонатален морталитет и една од главните причини за смртност кај децата под петгодишна возраст, особено во земјите со низок и среден доход. Понатаму, во воведниот дел се изнесени причините за предвременно породување од страна на мајката или плодот.

Од економски аспект, предвременото породување претставува значителен товар за здравствените системи. Трошоците поврзани со продолжена хоспитализација, неонатална интензивна нега, рехабилитација и долгорочно следење се исклучително високи, особено кај екстремно и многу предвременно родените новороденчиња. Предвременото породување претставува и важен индикатор за квалитетот на мајчинско-детската здравствена заштита. Оттука, намалувањето на стапките на предвременно породување претставува приоритетна цел на глобалните и националните здравствени политики. И покрај обемните истражувања, етиологијата на предвременото породување останува сложена и мултифакторска. Факторите асоцирани со ризик од предвременно породување се делат на: 1. мајорни фактори: мултипла бременост, абдоминална хирургија за време на бременоста, полихидрамнион, конгенитални аномалии на матката (септум на матка), или фиброиди, историја за претходна конизација на грло на матка, анамнеза за повеќе од еден

аборус во втор триместар претходно, цервикална дилатација поголема од 1 cm во 32-мата Г.Н., скратување на грлото на матката (помало од 1 cm во 32-мата Г.Н.); 2. минорни фактори: покачена телесна температура за време на бременост, претходна историја за пиелонефритис, пушење на повеќе од 10 цигари на ден, повеќе од две неуспешни бремености во првиот триместар, вагинална бактериоза. Кај мултипара, на пример, ризикот од предвремено породување под 32-мата гестациска недела се движи до 3 %, додека при присуство на три фактори, ризикот се зголемува до 50 %.

Современите концепти го дефинираат предвременото породување како синдром со повеќе патофизиолошки патишта, во кои генетските фактори, хормоналните нарушувања, механичките причини, васкуларните абнормалности и, особено, инфекциите и воспалителните процеси имаат клучна улога.

Понатаму, во воведниот дел е истакната дефиницијата на предвременото породување, како и класификацијата. Предвременото породување се дефинира како породување кое се случува по 20-тата гестациска недела и пред навршени 37 гестациски недели, односно пред 259-тиот ден од бременоста, сметано од првиот ден на последната менструација. Оваа дефиниција е прифатена од Светската здравствена организација и претставува стандард во клиничката пракса, епидемиолошките анализи и научните истражувања, овозможувајќи унифицирано споредување на податоците меѓу различни земји и популации. Согласно со меѓународно прифатените препораки, предвременото породување се класифицира според гестациската возраст при раѓање во неколку категории:

- екстремно предвремено породување – породување пред 28 гестациски недели (20-22 - 27+6 гестациски недели)
- многу предвремено породување – породување помеѓу 28+0 и 31+6 гестациски недели
- умерено предвремено породување – породување помеѓу 32+0 и 33+6 гестациски недели
- доцно предвремено породување – породување помеѓу 34+0 и 36+6 гестациски недели.

Во воведниот дел се истакнати патофизиолошките механизми на предвременото породување, дека претставува резултат на сложена интеракција помеѓу мајчините,

феталните и плацентарните фактори и не може да се објасни со единствен патофизиолошки механизам.

Еден од најзначајните и најдобро документиран механизми во патофизиологијата на предвременото породување е инфекциско-инфламаторниот пат, особено кај спонтаното предвременно породување и предвременото прскање на плодовите обвивки. Бактериските инфекции, било клинички манифестни или супклинички, можат да иницираат локален или системски воспалителен одговор кој води кон предвремена активација на породувањето. Микроорганизмите најчесто навлегуваат во интраутерината средина преку асцендентен пат од долниот генитален тракт. Нивното присуство или присуството на нивни компоненти доведува до активација на имунолошките клетки и ослободување на проинфламаторни цитокини, како интерлеукин-1 β , интерлеукин-6, интерлеукин-8 и тумор-некротизирачки фактор. Под влијание на инфламаторните цитокини, се зголемува синтезата на простагландин E₂ и простагландин F_{2 α} во децидуата, хориоамнионските мембрани. Овие медијатори доведуваат до засилена маточна контрактилност, цервикално зреење и руптура на плодовите обвивки.

Предвременно родените новороденчиња се изложени на значително зголемен ризик од акутни неонатални компликации, особено оние родени со многу мала или екстремно мала гестациска возраст. Најчести компликации вклучуваат респираторен дистрес-синдром, апнеа, интравентрикуларни хеморагии, некротизирачки ентероколитис, сепса и ретинопатија на прематуритет. Покрај акутните компликации, предвременото породување е поврзано и со долгорочни последици кои можат да се манифестираат во детството, адолесценцијата и зрелата возраст. Овие вклучуваат невроразвојни нарушувања, церебрална парализа, когнитивни дефицити, нарушувања во учењето, хронични респираторни заболувања и зголемен ризик од метаболитички и кардиоваскуларни заболувања. Жените кои доживеале предвременно породување имаат зголемен ризик од акушерски компликации, како постпартална инфекција, хеморагија и пролонгирана хоспитализација, особено во случаи каде што предвременото породување е поврзано со инфекција или воспалителен процес.

Резултатите од ова истражување можат да имаат значајни практични импликации за секојдневната акушерска пракса, преку подобрување на раната детекција на инфекциите, оптимизација на терапевтските пристапи и намалување на ризикот од неповолни перинатални исходи. Во поширок јавноздравствен контекст, студијата може да придонесе кон подобро разбирање на детерминантите на предвременото породување и да

послужи како основа за идни истражувања и политики насочени кон намалување на глобалниот товар од оваа состојба.

Со оглед на сето наведено, оваа докторска дисертација е оправдана и релевантна од научен, клинички и јавноздравствен аспект. Таа претставува логичен чекор кон подлабоко разбирање на комплексната етиологија на предвременото породување и улогата на бактеријалните инфекции како потенцијално клучен фактор во неговото настанување.

Литературата укажува дека широк спектар на микроорганизми може да биде поврзан со предвременото породување. Најчесто идентификувани се анаеробни бактерии и микроорганизми поврзани со бактериската вагиноза, но исто така се опишани и инфекции предизвикани од *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и други условно патогени микроорганизми. Вагиналните инфекции се најчестиот облик на урогенитални инфекции во бременоста. Тие вклучуваат бактериска вагиноза, вагинална колонизација со анаеробни бактерии и други нарушувања на нормалната вагинална микрофлора. Како што е претходно истакнато, бактериската вагиноза е најистражуваната состојба во контекст на предвременото породување и е поврзана со зголемен ризик од спонтано предвременно породување, особено кога е присутна во раната бременост. Инфекциите на цервиксот имаат посебно значење поради неговата улога како анатомска и функционална бариера помеѓу вагината и интраутерината средина. Цервикалните инфекции можат да доведат до локално воспаление, деградација на колагенската структура и предвременно цервикално зреење, што го зголемува ризикот од спонтано предвременно породување. Предвременото прскање на плодовите обвивки (PPROM) претставува значаен клинички ентитет во акушерството и е тесно поврзано со инфекцијата и воспалителниот одговор. PPRом се дефинира како руптура на плодовите обвивки пред навршени 37 гестациски недели и пред појавата на регуларни контракции на матката. Литературата конзистентно укажува дека инфекцијата игра клучна улога во патогенезата на оваа состојба и претставува еден од најважните фактори кои ја поврзуваат PPRом со предвременото породување. Затоа, современите дијагностички стратегии вклучуваат комбинација од клинички, лабораториски и микробиолошки иследувања. Лабораториските параметри на воспаление, како што се зголемени нивоа на С-реактивен протеин и леукоцитоза, се користат како индиректни маркери на инфекција, но нивната специфичност е ограничена. Од друга страна, детекцијата на проинфламаторни цитокини, особено интерлеукин-6 во амнионската течност или серумот, се покажала како посензитивен показател за интраамнионска инфекција и ризик од предвременно

породување. Микробиолошките анализи, вклучително и вагинални и цервикални брисеви, имаат значајна улога во идентификацијата на нарушувањата на вагиналната микрофлора и присуството на патогени микроорганизми.

Во втората глава – мотивот на докторскиот труд е да се испита поврзаноста помеѓу вагиналните и цервикалните бактериски инфекции со предвременото породување, како и нивното влијание врз акушерските и неонаталните исходи.

Во третата глава – целите на научноистражувачката работа, кандидатот ги изнесува целите на докторскиот труд, кои се јасни и кореспондираат со резултатите на докторскиот труд. Главната цел на ова истражување е да се утврди преваленцата на вагинални и цервикални бактериски инфекции со (*Escherichia coli*, *Enterobacteria*, *Streptococcus gr. B*, *Staphylococcus aureus* etc.), *Mycoplasma*, *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis* и да се испита улогата на бактериските вагинални и цервикални инфекции во настанувањето на предвременото породување и нивното влијание врз клиничките и неонаталните исходи, преку систематска анализа на клиничките, лабораториските и микробиолошките параметри кај бремени жени со предвременно породување. Понатаму, јасно се дефинирани специфичните цели:

- да се утврди преваленцата на вагинални и цервикални инфекции кај бремени жени со предвременно породување;
- да се идентификува микробиолошкиот спектар на бактеријалните инфекции кај пациентките со предвременно породување;
- да се испита поврзаноста помеѓу бактеријалните инфекции и гестациската возраст при породувањето;
- да се анализира односот помеѓу присуството на инфекција и клиничката манифестација на предвременото породување, вклучително и спонтано предвременно породување и предвременно прскање на плодовите обвивки;
- да се процени влијанието на бактеријалните инфекции врз неонаталниот исход, преку анализа на родилната тежина, потребата од неонатална интензивна нега и појавата на неонатални компликации.
- да се испита поврзаноста помеѓу лабораториските параметри на воспаление и присуството на бактеријална инфекција кај пациентките со предвременно породување;

- да се утврди потенцијалната прогностичка вредност на микробиолошките и лабораториските наоди за предвидување на клиничкиот тек и исходот на предвременото породување.

Врз основа на теоретските сознанија и прегледот на релевантната литература, во ова истражување поставени се следните работни хипотези:

1. Постои значајна поврзаност помеѓу присуството на вагинална и цервикална бактериска инфекција и појавата на предвременно породување.
2. Постои значајна поврзаност на инфекција на бремена жена со *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis* со предвременно породување.

Во четвртата глава, даден е детален опис на **материјалот и методите** кои се користени во истражувањето. Опишани се дизајнот на студијата, местото и времето на изведување на истражувањето и која е испитуваната популација. Јасно се дефинирани инклузионите и ексклузивните критериуми за студијата. Се работи за описна, проспективна кохортна студија, која се одвиваше на Гинеколошко-акушерската клиника во Приштина, Косово, во временскиот период од 1.1.2024 до 31.12.2024 година. Испитуваната популација ја сочинуваат трудници со предвременно породување, кај кои породувањето се случило во период од **28+0 до 36+6 гестациски недели**, пресметани според датумот на последната менструација.

Сите испитанички биле следени од првиот контакт со здравствената установа до моментот на раѓањето на новороденчето. Во студијата биле вклучени трудници кои ги исполнувале следниве критериуми: гестациска возраст од 28+0 до 36+6 недели, единечна бременост, присуство на клинички сомнеж или лабораториски докази за вагинална или цервикална инфекција и согласност за учество во студијата.

Од студијата биле исклучени пациентки со: возраст под 18 години, употреба на антибиотици во период од две недели пред земање на брис, повеќеплодова бременост, употреба на токолитична терапија за време на бременоста, артериска хипертензија третирана со антихипертензивни лекови, инсулин-зависен дијабетес, хронични бубрежни заболувања и хронични срцеви заболувања.

За утврдување на присуство на бактериска вагинална и цервикална инфекција биле земени брисеви со користење на стерилен спекулум со стерилно стапче од грлото на матката и сидовите на вагината. Следи микробиолошка анализа на земените примероци.

Анализите се направени со 4 брисеви: 1 за вагинален брис, 1 за цервикален брис, 1 за кламидија и 1 за микоплазма и уреаплазма.

Вагинални и цервикални размаски биле култивирани на три хранливи подлоги. 1, ендоагар – Грам-негативен, 2, крвен агар – Грам-позитивен, 3 саборо – кламидија по инкубација од 24 до 48 часа. Кламидија била тестирана со специјални хумани тестови. Микоплазмата и уреаплазмата биле тестирани во специјални тестови за генитална инфекција по инкубација од 24 до 48 часа. Лабораториската анализа кај трудниците ги вклучувала следнивите параметри: хемоглобин (HGB), хематокрит (HCT), леукоцити (WBC), еритроцити (RBC), тромбоцити (PLT) и С-реактивен протеин (CRP). Акушерските параметри вклучуваат: гестациска возраст при породување и тип на предвремено породување. Неонаталните параметри вклучуваат: пол, родилна тежина, должина, обем на главата, Апгар скор на 1 и 5 минута и лабораториски параметри (HGB, HCT, WBC, RBC, PLT, CRP).

Статистичката обработка и анализа на податоците е направена во статистичкиот програм SPSS for Windows 25,0. За тестирање на нормалноста во дистрибуцијата на податоците беа користени Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilks's W тест. Квалитативните белези се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Квантитативните белези со симетрична дистрибуција се прикажани со аритметичка средина и стандардна девијација, со асиметрична дистрибуција со медијана и интерквартилен ранг. За споредување на квалитативните белези беа користени Chi-square и Fisher exact тест, за споредување на квантитативните белези беа користени Student t-тест и Mann-Whitney U тест. Податоците од интерес се прикажани табеларно и графички. За статистички сигнификантни беа земени вредностите на $p < 0.05$. Истражувањето е спроведено во согласност со етичките принципи на медицинските истражувања, кое беше одобрено од Медико-етичката комисија при Медицинскиот факултет во Приштина, Косово. Податоците се обработувани анонимно, со целосна заштита на личните информации на пациентките.

Во петтата глава – резултатите на докторскиот труд, се гледа дека во Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во Приштина, Косово, во текот на 2024 година имало 6 457 раѓања, од кои 819 раѓања или 12,50 % биле предвремени породувања. Од вкупно 819 анализирани пациентки со предвремено породување, кај 647 пациентки било детектирано присуство на бактеријална инфекција, што претставува преваленца од 79 % во испитуваната популација. Леукоцитите биле значајно повисоки кај пациентките со бактериска инфекција. Воспалителниот маркер CRP бил сигнификантно повисок кај пациентките со бактериска инфекција. Телесната тежина на

новороденчињата од мајки со бактериска инфекција беше сигнификантно пониска наспрема мајките без бактериска инфекција. Новороденчињата од мајки со бактериска инфекција имаа сигнификантно понизок Апгар скор во првата минута од новороденчињата од мајки без бактериска инфекција. Значајно повисоки леукоцити биле регистрирани кај новороденчињата од мајки со бактериска инфекција. Новороденчињата од мајки со бактериска инфекција имале сигнификантно повисок CRP од новороденчињата од мајки без бактериска инфекција. Во кохортата на пациентки со бактериска инфекција, највисока преваленца имака *Chlamydia trachomatis*, изолирана кај 26,27 % пациентки, следено со *Ureaplasma urealyticum* (15,61 %), *Mycoplasma hominis* (15,15 %), *Streptococci Beta-hemolyticus* (11,59 %), *Streptococcus agalactiae* (11,44 %), *Enterococcus spp* (11,28 %), *Gardnerella vaginalis* (9,43 %), *Trichomonas vaginalis* (8,5 %), *Staphylococcus aureus* (7,26 %), *Escherichia Coli* (6,8 %), *Proteus spp* и *Klebsiella* (4,02 % поединечно), *Pseudomonas spp* (2,78 %), *Staphylococcus haemolyticus* (0,77 %) и *Neisseria gonorrhoeae* (0,15 %). Пациентките со инфекција имаат за околу 75 пати поголема шанса од пациентките без инфекција да се породат помеѓу 28 – 31,6 гестациска недела. Пациентките породени помеѓу 28 – 31,6 гестациска недела сигнификантно почесто од пациентките породени помеѓу 32 – 36,6 гестациска имале инфекција со *Gardnerella vaginalis*, инфекција со *Klebsiella*, инфекција со *Streptococci Beta-hemolytic*, инфекција со *Streptococcus agalactiae*, инфекција со *Staphylococcus aureus*, инфекција со *Trichomonas vaginalis*, инфекција со *Chlamydia trachomatis*, инфекција со *Mycoplasma hominis* и инфекција со *Ureaplasma urealyticum*.

Просечната телесна тежина на новороденчињата родени помеѓу 32 – 36,6 гестациска недела изнесувала 2405.3 ± 576.7 г, новороденчињата родени помеѓу 28 – 31,6 гестациска недела имале просечна телесна тежина 1449.3 ± 239.4 г, а разликата од просечни 956 г била статистички сигнификантна. Новороденчиња родени помеѓу 28 – 31,6 гестациска недела биле со значајно пониска родилна телесна тежина. CRP имало сигнификантно повисоки вредности кај пациентките со инфекција со *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma* и *Ureaplasma*, *Trichomonas vaginalis* наспроти пациентките без инфекција.

Во шестата глава – дискусија е направена споредба на добиените резултати и сознанија со тие од досега објавените слични студии во достапната библиографија. Еден од најзначајните и најрепрезентативни наоди од ова истражување е високата преваленца на бактериски инфекции кај испитуваната популација. Бактериска инфекција била докажана кај 647 пациентки, што претставува преваленца од 79 %. Овој резултат укажува дека инфекцијата претставува доминантна придружна состојба кај пациентките со

предвремено породување и ја нагласува нејзината потенцијална улога во патофизиолошките механизми кои водат кон предвремено активирање на породувањето.

Микробиолошкиот профил во оваа кохорта, со доминација на *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*, е во согласност со литературата.

Зголемената стапка на царски рез кај инфицираните пациентки треба да се интерпретира во контекст на клиничката тежина на состојбата.

Седма глава – заклучоци на докторскиот труд

Во кохортата од 819 пациентки, бактериска инфекција била докажана кај 647, односно преваленцата на бактериски инфекции била 79 %.

Пациентките со/без бактериска инфекција не се разликувале сигнификантно во однос на националност, образование и вработеност. Леукоцитите и CRP биле сигнификантно повисоки кај пациентките со бактериска инфекција. Новороденчињата од мајки со бактериска инфекција имале сигнификантно понизок Апгар скор во првата и петтата минута од новороденчињата од мајки без бактериска инфекција, а сигнификантно повисоки леукоцити и CRP. Пациентките со бактериска инфекција значајно почесто се породиле со царски рез, споредено со спонтано породување. Во кохортата на пациентки со бактериска инфекција, највисока преваленца имала *Chlamydia trachomatis*, изолирана кај 26,27 % пациентки, следено со *Ureaplasma urealyticum* (15,61 %), *Mycoplasma hominis* (15,15 %), *Streptococci Beta-hemolyticus* (11,59 %), *Streptococcus agalactiae* (11,44 %), *Enterococcus spp* (11,28 %), *Gardnerella vaginalis* (9,43 %), *Trichomonas vaginalis* (8,5 %), *Staphylococcus aureus* (7,26 %), *Esherichia Coli* (6,8 %), *Proteus spp* и *Klebsiella* (4,02 % поединечно), *Pseudomonas spp* (2,78 %), *Staphylococcus haemolyticus* (0,77 %) и *Neisseria gonorrhoeae* (0,15 %). Предвремено породување помеѓу 32 – 36,6 недела од бременоста било регистрирано кај 199 (24,30 %) пациентки, а предвремено породување помеѓу 28-31+6 недела од бременоста кај 620 (75,7 %) пациентки. Бактериска инфекција сигнификантно почесто имале мајки породени помеѓу 28-31+6 недела (99,5 % vs 72,42 %). Новороденчиња родени помеѓу 28 – 31,6 гестациска недела биле со значително пониска родилна телесна тежина од новороденчињата родени помеѓу 32 – 36,6 гестациска недела. Инфекцијата кај гравидните пациентки со *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococci Beta-hemolyticus* и *Gardnerella vaginalis* била сигнификантно

асоцирана со начинот на породување, односно со завршување на бременоста со царски рез.

Во осмата глава – литература, цитирани се 68 референци од понов датум, релевантна литература за темата на докторскиот труд.

Предмет на истражување

Предмет на истражувањето е поврзаноста помеѓу вагиналните и цервикалните бактериски инфекции со предвременото породување, како и нивното влијание врз акушерските и неонаталните исходи. Главната цел на менаџментот на предвременото породување вклучува рана идентификација на вагиналната и цервикалната инфекција како ризик-фактори за предвременно породување и адекватен третман што би помогнало во редукција на прематуритетот, морбидитетот и морталитетот на новороденчињата.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работена дисертацијата

Наодите од докторскиот труд се во согласност со претходни истражувања кои покажуваат значајна поврзаност помеѓу инфекциите на долниот генитален тракт и спонтаното предвременно породување и демонстрираат дека бактериската вагиноза значително го зголемува ризикот од предвременно породување, особено пред 34-тата гестациска недела.

Краток опис на применетите методи

За утврдување на присуство на бактериска вагинална и цервикална инфекција биле земени брисеви со користење на стерилен спекулум со стерилно стапче од грлото на матката и ѕидовите на вагината. Следувала микробиолошка анализа на земените примероци. Анализите се направени со четири брисеви: еден за вагинален брис, еден за цервикален брис, еден за кламидија и еден за микоплазма и уреаплазма.

Вагинални и цервикални размаски биле култивирани на три хранливи подлоги: 1. ендоагар – Грам-негативен, 2. крвен агар – Грам-позитивен, 3. саборо – кламидија по инкубација од 24 до 48 часа. Кламидијата била тестирана со специјални хумани тестови. Микоплазмата и уреаплазмата биле тестирани со специјални тестови за генитална инфекција по инкубација од 24 до 48 часа. Кандидатот детално ги опишува лабораториските мерења.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Резултатите од овој докторски труд покажуваат силна поврзаност помеѓу бактериските вагинални и цервикални инфекции и предвременото породување, особено многу раното предвременно породување. Во рамките на анализата на гестациската возраст при завршување на бременоста, пациентките биле поделени во две клинички релевантни групи: група со предвременно породување помеѓу 32 и 36+6 гестациска недела, која опфатила 199 пациентки (24,30 %), и група со рано предвременно породување помеѓу 28 и 31+6 гестациска недела, која опфатила 620 пациентки (75,7 %). Оваа распределба укажува дека најголемиот дел од предвремените породувања во испитуваната кохорта се случиле во пораната гестациска фаза, што носи повисок ризик од сериозни неонатални компликации.

Анализата на присуството на бактеријална инфекција во однос на гестациската возраст при породување покажа исклучително силна и статистички високо сигнификантна асоцијација. Во групата на новороденчиња родени помеѓу 28 и 31+6 гестациска недела, речиси сите мајки (99,5 %) имале докажана бактеријална инфекција. Наспроти тоа, во групата на породувања помеѓу 32 и 36+6 гестациска недела, инфекцијата беше присутна кај 72,42 % од мајките. Дополнително, анализата покажа дека пациентките со бактеријална инфекција имаат приближно 75 пати поголема веројатност да се породат помеѓу 28 и 31+6 гестациска недела во споредба со пациентките без инфекција. Овој исклучително висок однос на ризик претставува еден од најсилните докази во оваа студија дека бактеријалната инфекција е клучен и доминантен фактор во настанувањето на раното предвременно породување.

Понатамошната анализа на поединечните инфективни агенси покажа дека одредени микроорганизми се особено силно поврзани со породувањето во најраната гестациска возраст. Пациентките породени помеѓу 28 и 31+6 гестациска недела значајно почесто имале инфекција со *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella* spp., β -хемолитични стрептококи, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, при што разликите во преваленцата на овие микроорганизми во споредба со групата породена помеѓу 32 и 36+6 гестациска недела беа статистички високо сигнификантни.

Овие микроорганизми се познати по својата способност да предизвикаат асцендентна инфекција, хронично воспаление и активација на инфламаторни патишта кои водат кон предвремена руптура на плодовите обвивки и рано активирање на породувањето. Особено значајна е високата преваленца на атипичните патогени, како

Chlamydia trachomatis, *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis*, кои често се поврзани со супклинички инфекции и тивок, но перзистентен воспалителен одговор.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Врз основа на направената анализа на приложениот докторски труд, актуелноста на темата, како и познавањето на способноста на кандидатот за стручна и научна работа, Комисијата е на мислење дека докторската дисертација на кандидатот д-р Фисник Синани, под наслов: **Влијанието на вагиналните и цервикалните бактериски инфекции врз предвремените породувања на Клиничкиот универзитетски болнички центар на Косово, во Клиниката за гинекологија и акушерство**, според својата актуелност, поставени цели и методологија на истражување, како и добиените резултати, во целост ги исполнува условите и стандардите за квалитетна докторска дисертација. Во истражувањата во докторската дисертација, земени се предвид низа литературни податоци од областа, користени се современи методи и добиените резултати се јасно прикажани, толкувани и дискутирани, а заклучоците се соодветно и конкретно изведени. Докторатот е изработен во согласност со стандардите на научноистражувачката работа.

ИСПОЛНЕТОСТ НА ЗАКОНСКИТЕ УСЛОВИ ЗА ОДБРАНА НА ТРУДОТ

Кандидатот, пред одбрана на докторскиот труд, ги објавил следните рецензирани научноистражувачки трудови:

1. Sinani F., Georgievska J. THE IMPACT OF GARDNERELLA VAGINALIS INFECTION ON PRETERM BIRTHS IN OUR CLINICAL CASES. Journal of the Macedonian Medical Association. Mac. Med. Preview 2024; 78(3): 164.
2. Sinani F., Georgievska J., Birdaini S. SILENT INTRUDERS: HOW STREPTOCOCCUS AGALACTIAE AFFECTED THE PREGNANCY OF PRETERM BIRTHS. International Journal of Medical Sciences and Research MEDIS 2025; 4(4): 21-25.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Д-р Фисник Синани, со своето искуство во научноистражувачката работа, како и со спроведувањето на оваа студија, со објавените научни трудови ќе даде голем научен

придонес во научноистражувачката работа. Преку натамошен стручен, научен и академски ангажман, кандидатот своето знаење може да го пренесе и до колегите кои се заинтересирани за проблематиката што е предмет на докторскиот труд.

Резултатите од овој докторски труд ќе најдат примена и во секојдневната клиничка пракса за рана детекција на цервикални и вагинални бактериски инфекции кај бремени пациентки со цел превенција од предвремено породување, што би довело до намалување на стапката на неонатален морбидитет и морталитет во Косово. Добиените резултати во овој докторски труд ги оправдуваат поставените цели и ја потврдуваат потребата од понатамошни истражувања во оваа област. Врз основа на анализата, Рецензентската комисија оценува дека докторската дисертација на кандидатот д-р Фисник Синани, со наслов: **ВЛИЈАНИЕТО НА ВАГИНАЛНИТЕ И ЦЕРВИКАЛНИТЕ БАКТЕРИСКИ ИНФЕКЦИИ ВРЗ ПРЕДВРЕМЕНИТЕ ПОРОДУВАЊА НА КЛИНИЧКИОТ УНИВЕРЗИТЕТСКИ БОЛНИЧКИ ЦЕНТАР НА КОСОВО, ВО КЛИНИКАТА ЗА ГИНЕКОЛОГИЈА И АКУШЕРСТВО**, ги исполнува бараните критериуми и претставува придонес во научноистражувачката и клиничкомедицинската дејност во РС.Македонија. Трудот ги содржи сите елементи на научен труд 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 факултет во Скопје да ја прифати позитивната оценка и да закаже одбрана на докторскиот труд со наслов: **ВЛИЈАНИЕТО НА ВАГИНАЛНИТЕ И ЦЕРВИКАЛНИТЕ БАКТЕРИСКИ ИНФЕКЦИИ ВРЗ ПРЕДВРЕМЕНИТЕ ПОРОДУВАЊА НА КЛИНИЧКИОТ УНИВЕРЗИТЕТСКИ БОЛНИЧКИ ЦЕНТАР НА КОСОВО, ВО КЛИНИКАТА ЗА ГИНЕКОЛОГИЈА И АКУШЕРСТВО**, од кандидатот д-р Фисник Синани, и му предлага на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет да ја усвои рецензијата и да му овозможи на кандидатот јавна одбрана на трудот.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

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

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

Проф. д-р Горан Димитров, член, с.р.

Проф д-р Весна Ливринова, член, с.р.

Проф. д-р Иво Каев, член, с.р.

РЕЦЕНЗИЈА
ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „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” ОД Д-Р
НАТАША НЕДЕСКА МИНОВА, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ ФАКУЛТЕТ
ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј” во Скопје, на својата редовна **XXIX** седница одржана на **12.3.2026** година, а по предлог на Советот на студиската програма на трет циклус студии – докторски студии по медицина, донесе одлука за формирање Комисија за одбрана на докторскиот труд на кандидатката **д-р Наташа Недеска Минова** со наслов: **Асоцираност на FGF23 со микроваскуларните и макроваскуларните компликации, коскено-минералниот метаболизам и со степенот на бубрежно оштетување кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 во раниот стадиум на хроничната бубрежна болест**, во состав: проф. д-р Славица Шубевска Стратрова (претседател), проф. д-р Гоце Спасовски (ментор), проф. д-р Искра Битоска Милева (член), проф. д-р Саша Јовановска Мишевска (член) и проф. д-р Ирена Костовска (член).

Комисијата, во наведениот состав, со внимание го разгледа доставениот материјал, 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 Наташа Недеска Минова**, со наслов: „Асоцираност на FGF23 со микроваскуларните и макроваскуларните компликации, коскено-минералниот метаболизам и со степенот на бубрежно оштетување кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 во раниот стадиум на хроничната бубрежна болест”, содржи 138 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman во македонска поддршка, со проред 1,5 и големина на букви 12, со вклучени 139 библиографски единици, меѓу нив научни трудови, статии, книги, национални прописи, меѓународни акти и интернет-ресурси, 32 слики и 47 табели.

Трудот е структуриран во 9 поглавја: Вовед, Мотив за истражувањето, Цели на истражувањето, Хипотези на докторската студија, Материјали и методи, Резултати, Дискусија, Заклучок и Користена литература. Деловите се систематизирани во наслови и поднаслови, со што се обезбедува соодветно следење на материјата која е обработена во истражувањето. Трудот ги содржи сите составни компоненти на еден научноистражувачки проект, а во почетниот дел е изложена и табела на користени кратенки и акроними. Трудот обработува мошне актуелна клиничко-дијагностичка проблематика, оправдана за

истражување, како од клинички, така и од научен аспект. Докторскиот труд е напишан со прецизна научна мисла, со концизен и јасен стил, кој води до конструктивна дискусија и формирани заклучоци на материјата која е обработена во истражувањето.

Во првиот сегмент од докторскиот труд, кандидатката приложува апстракт на македонски и англиски јазик, по што следува содржината, каде што систематски и последователно се набројани елементите кои се содржани во докторскиот труд.

Апстрактот концизно и јасно дава краток осврт на улогата на fibroblast growth factor 23 (FGF23) како потенцијален рано активиран биомаркер кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 (ДМТ2) и рани стадиуми на хронична бубрежна болест (ХББ), како и на неговата поврзаност со микроваскуларните и макроваскуларните компликации и со нарушувањата во коскено-минералниот метаболизам. Во апстрактот се дефинирани мотивот и целите за изработка на трудот, при што јасно се нагласува потребата од идентификација на нови, сензитивни биомаркери за рано детектирање на бубрежната дисфункција и поврзаните метаболитички нарушувања кај пациентите со ДМТ2. Прецизно се прикажани дизајнот на студијата и користените клинички и лабораториски параметри, како и методите за проценка на микроваскуларните и макроваскуларните компликации и на параметрите на коскено-минералниот метаболизам. Јасно се прикажани добиените резултати од научното истражување, со опис на базалните карактеристики на испитаниците, како и со анализа на поврзаноста на FGF23 со параметрите на бубрежната функција, коскено-минералниот метаболизам, воспалителните и метаболитичките показатели. Во заклучокот се наведува значењето на FGF23 како рано активиран и интегративен биомаркер со потенцијална клиничка вредност во раната идентификација и ризик-стратификација кај пациенти со ДМТ 2 и рана ХББ, што има значајни импликации за навремена дијагноза и подобрување на клиничкиот исход.

Во **воведот** на трудот, кандидатката започнува со сеопфатна обработка на епидемиолошките аспекти на ДМТ2, како хронично и прогресивно метаболитичко заболување кое претставува водечка причина за кардиоваскуларниот, бубрежниот и метаболитичкиот морбидитет и морталитет на глобално ниво. Врз основа на релевантни литературни податоци, кандидатката укажува дека ХББ претставува една од најзначајните и најчести компликации на ДМТ2, која во значителен број случаи напредува тивко и субклинички, што ја прави раната дијагноза исклучително сложена и често задоцнета.

Во понатамошниот тек на воведот, кандидатката детално ги разгледува ограничувањата на традиционалните биомаркери за проценка на бубрежната функција, како што се проценетата гломеруларна филтрациона рата (eGFR) и албуминуријата, нагласувајќи дека овие параметри не секогаш ја детектираат раната тубуло-интерстицијална оштета и често не ја одразуваат комплексноста на раните патофизиолошки промени кај пациентите со ДМТ2. Посебен акцент е ставен на раната појава на нарушувањата на коскено-минералниот метаболизам, кои се јавуваат уште во почетните стадиуми на ХББ и претставуваат составен дел од комплексниот синдром хронична бубрежна болест асоцирано коскено-минерално нарушување (CKD-MBD).

Кандидатката понатаму дава детален осврт на патофизиолошката улога на FGF23 како клучен хормон кој ја поврзува бубрежната функција, фосфатната хомеостаза, коскено-

минералниот метаболизам и кардиоваскуларниот систем. Во овој контекст, се разработуваат молекуларните и физиолошките механизми на дејство на FGF23, неговата улога во регулацијата на серумскиот фосфат и активниот витамин D, како и неговото рано зголемување во текот на хроничната бубрежна болест, уште пред појавата на класичните биохемиски абнормалности.

Во завршниот дел на воведот, кандидатката дава опсежен преглед на современата литература поврзана со улогата на FGF23 кај пациенти со ХББ, при што јасно ги нагласува контрадикторните податоци во однос на неговата поврзаност со албуминуријата, васкуларните структурни промени и кардиоваскуларните исходи. Ваквиот пристап ја истакнува потребата од дополнителни, таргетирани истражувања во оваа област.

Кандидатката соодветно го формулира **мотивот** за изработка на ова истражување, потенцирајќи дека улогата на FGF23 како рано активиран биомаркер кај пациенти со ДМТ2 и рана ХББ, како и неговата асоцираност со микроваскуларните и макроваскуларните компликации и нарушувањата на коскено-минералниот метаболизам, останува недоволно испитана, особено во рамките на локалната клиничка популација. Во таа насока, се нагласува потребата од спроведување на сеопфатно клиничко истражување кое ќе овозможи рана детекција на функционалните нарушувања на бубрежната функција и минералниот метаболизам уште во супклиничка фаза, што има значајно влијание врз понатамошниот тек на болеста и навременото воведување на соодветни терапевтски стратегии. Со ваквиот пристап, логично и аргументирано ја поставува научната основа за спроведување на истражувањето и ја оправдува неговата актуелност и научна релевантност.

Во поглавјето **Цели на истражувањето**, кандидатката јасно ја дефинира главната цел на студијата, која е насочена кон утврдување на асоцираноста на серумските концентрации на FGF23 кај пациенти со ДМТ2 во рана фаза на ХББ (стадиум 2–3А), со повеќе клинички домени на нарушување поврзани со дијабетесот и бубрежната дисфункција.

Во согласност со поставената главна цел, кандидатката таксативно ги формулира следните посебни цели:

- да се утврди асоцираноста помеѓу концентрациите на FGF23 и степенот на хроничната бубрежна болест, проценет преку параметрите на проценетата eGFR и албуминуријата;
- да се испита поврзаноста помеѓу FGF23 и нарушувањата на коскено-минералниот метаболизам, преку анализа на серумските вредности на фосфор, калциум, паратиroidен хормон (PTH), витамин D и алкална фосфатаза (ALP) и одредување на коскената густина со DEXA;
- да се процени односот помеѓу FGF23 и појавата на микроваскуларни компликации, со посебен акцент на дијабетичната нефропатија и дијабетичната ретинопатија;
- да се определи асоцираноста помеѓу FGF23 и макроваскуларните компликации, вклучувајќи периферна артериска болест на долните екстремитети и екстракранијална каротидна артериска болест.

Поставените цели се јасно дефинирани, логично структурирани и методолошки оправдани, при што нивната формулација произлегува директно од научниот мотив на

истражувањето и од современите сознанија во областа на кардиоренометаболичкиот континуум. Тие се реално остварливи во рамките на применетиот дизајн на студијата и овозможуваат систематско испитување на улогата на FGF23 како потенцијален рано активиран биомаркер кај пациентите со ДМТ2 и рана ХББ.

Во поглавјето **Хипотези на докторската студија**, кандидатката формулира јасно дефинирани работни хипотези, кои ја одразуваат очекуваната патофизиолошка поврзаност помеѓу FGF23 и различните клинички аспекти на ХББ. Основната хипотеза се однесува на претпоставката дека пациентите со ДМТ2 во рана фаза на ХББ имаат значајно покачени серумски концентрации на FGF23, кои претставуваат ран индикатор и потенцијален предиктивен биомаркер за бубрежна дисфункција и за понатамошен напредок на болеста. Дополнително, кандидатката поставува хипотези кои се однесуваат на поврзаноста на FGF23 со присуството на макроваскуларни и микроваскуларни компликации, како и со параметрите на коскено-минералниот метаболизам. Со тоа се обезбедува јасна научна рамка за тестирање на улогата на FGF23 како интегративен биомаркер во рамките на ХББ асоцирана со ДМТ2.

Предмет на истражување

Предмет на истражување во оваа аналитичка, опсервациона, пресечна студија претставуваат пациенти со ДМТ2 и рана фаза на ХББ, кај кои била испитувана улогата на FGF23 како рано активиран биомаркер и неговата асоцираност со микроваскуларните и макроваскуларните компликации, коскено-минералниот метаболизам и степенот на бубрежното оштетување. Во студијата биле вклучени вкупно 106 пациенти со дијагностициран ДМТ2, кај кои била утврдена рана бубрежна дисфункција дефинирана преку eGFR во интервал од 45 до 70 ml/min/1,73 m².

Испитувањата биле спроведени во клинички услови, со примена на современи лабораториски и инструментални методи за проценка на бубрежната функција, васкуларниот статус и коскено-минералниот метаболизам. Кај испитуваните пациенти била извршена сеопфатна клиничка и лабораториска евалуација, со посебен акцент на параметрите на бубрежната функција, присуството на микроваскуларни и макроваскуларни компликации, како и на параметрите на коскено-минералниот метаболизам.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работен докторскиот труд

Предметот на ова истражување е високо актуелен, имајќи ја предвид значителната распространетост на ДМТ2 и ХББ, како и нивната тесна поврзаност со кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет. Раната идентификација на пациентите со супклиничка бубрежна дисфункција претставува значаен предизвик во современата клиничка пракса, особено поради ограничувањата на традиционалните биомаркери, како што се eGFR и албуминуријата, кои често не ги детектираат најраните функционални и метаболички нарушувања.

Имајќи го предвид фактот дека нарушувањата на коскено-минералниот метаболизам и васкуларните промени започнуваат уште во раните стадиуми на хроничната бубрежна болест, современите истражувања се насочени кон идентификација на нови, чувствителни биомаркери, како што е FGF23, со цел подобрување на дијагностичките и прогностичките можности. Испитувањата кои интегративно ја анализираат поврзаноста на FGF23 со бубрежната функција, микроваскуларните и макроваскуларните компликации и нарушувањата на коскено-минералниот метаболизам кај пациенти со ДМТ2 во рана фаза на ХББ се ограничени и делумно контрадикторни во меѓународната литература.

Во таа насока, ова истражување претставува редок систематски пристап во Република Северна Македонија кој ја оценува улогата на FGF23 кај пациенти со ДМТ2 во ран стадиум на ХББ и нивните компликации, со што се надминува значајна празнина во регионалната научна литература.

Со оглед на високата преваленца на ДМТ2 и неговите компликации, како и значајниот товар од ХББ кај оваа популација, ова истражување има значајна научна и практична вредност. Идентификацијата на рани функционални нарушувања преку примена на сензитивни и валидирани биомаркери, како што е FGF23, создава основа за подобра ризик-стратификација на пациентите, навремено препознавање на пациентите со висок ризик од прогресија на бубрежната болест и унапредување на современите дијагностички и прогностички пристапи кај пациентите со ДМТ2 и рана ХББ.

Краток опис на применетите методи

Во истражувањето биле применети јасно дефинирани инклузии и ексклузии критериуми со цел обезбедување на хомогеност на испитуваната популација и минимизирање на влијанието на потенцијални конфондирачки фактори. Во студијата биле вклучени вкупно 106 пациенти со дијагностициран ДМТ2 и рана фаза на ХББ, дефинирана преку eGFR во интервал од 45 до 70 ml/min/1,73 m². Дополнително, била формирана контролна група од 42 испитаници, која била користена за одредување на граничната (cut-off) вредност на FGF23 со примена на ROC-анализа.

Кај сите испитаници била спроведена детална клиничка евалуација, која опфаќа собирање на демографски и анамнестички податоци, антропометриски мерења и физикален преглед. Проценката на бубрежната функција била извршена преку одредување на eGFR и анализа на албуминуријата, согласно со современите клинички препораки.

Микроваскуларните компликации биле анализирани преку проценка на дијабетичната нефропатија и дијабетичната ретинопатија, со примена на стандардизирани лабораториски и офталмолошки методи.

Макроваскуларните компликации биле проценувани со примена на неинвазивни ултрасонографски васкуларни методи, вклучувајќи мерење на дебелината на Intima media thickness (IMT) на каротидните и феморалните артерии и проценка на присуството на периферна артериска болест на каротидните артерии и артериите на долните екстремитети.

Коскено-минералниот метаболизам бил анализиран преку мерење на релевантни биохемиски параметри, вклучувајќи серумски калциум, фосфор, паратиroidен хормон (PTH), витамин D и алкална фосфатаза (ALP), како и преку проценка на коскената

минерална густина со примена на dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Концентрациите на FGF23 бил одредувани со примена на ензимски имуноадсорбирачки метод (ELISA) во контролирани лабораториски услови.

Клиничките и лабораториските испитувања биле спроведени во ГОБ „8 Септември“ – Скопје, додека анализата на FGF23 била извршена во Институтот за клиничка и експериментална биохемија.

Статистичката обработка на податоците била извршена со примена на соодветни дескриптивни и инференцијални статистички методи. Корелациските анализи биле користени за проценка на односите помеѓу FGF23 и континуираните варијабли, додека мултиваријантните регресиони модели овозможува идентификација на независните предиктори поврзани со бубрежната дисфункција и компликациите на дијабетесот. Посебно значење има примената на ROC-анализа, која овозможила определување на дискриминаторската способност и оптималната гранична вредност на FGF23 за детекција на рана хронична бубрежна болест.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Испитуваната популација во ова истражување опфатила вкупно 106 пациенти со ДМТ2 и рана ХББ, кај кои беше анализирана улогата на FGF23 како рано активиран биомаркер. Средната концентрација на FGF23 во испитуваната популација изнесувала 118,67 pg/mL, што укажува на значително зголемување на овој биомаркер уште во раните стадиуми на бубрежната дисфункција.

Еден од најзначајните наоди од истражувањето претставува силната негативна корелација помеѓу концентрациите на FGF23 и eGFR што укажува дека зголемувањето на FGF23 е поврзано со прогресивно намалување на бубрежната функција. За разлика од тоа, не била утврдена значајна асоцираност помеѓу FGF23 и албуминуријата, што ја нагласува неговата независност од гломеруларната оштета и укажува на можната поврзаност само со тубуло-интерстицијалната дисфункција. Дополнително, концентрациите на FGF23 биле значајно повисоки кај пациентите со дијабетична нефропатија, што ја потврдува неговата потенцијална улога како биомаркер за рана идентификација на пациентите со зголемен ризик од прогресија на ХББ.

Примената на ROC-анализа покажала исклучително висока дискриминаторска способност на FGF23 за детекција на рана хронична бубрежна болест, при што површината под ROC-кривата (AUC) изнесувала 0,987, а утврдената гранична вредност од 69,5 pg/mL овозможила јасна стратификација на пациентите во однос на степенот на бубрежна дисфункција. Дополнително, мултиваријантната регресиона анализа покажала дека FGF23 претставува независен предиктор за дијабетична нефропатија, што ја зајакнува неговата клиничка релевантност.

Во однос на микроваскуларните компликации, резултатите покажале јасна асоцираност на FGF23 со дијабетичната нефропатија, но не и со структурните промени карактеристични за дијабетичната ретинопатија.

Анализата на макроваскуларните параметри, вклучувајќи ја дебелината на ИМТ и присуството на периферна и каротидна атеросклероза, не покажале значајна поврзаност со

концентрациите на FGF23, што укажува дека овој биомаркер има најголема вредност во фазата на функционални нарушувања, а не кај веќе етаблирани структурни оштетувања.

Концентрациите на FGF23 покажале значајна поврзаност со параметрите на коскено-минералниот метаболизам, особено со паратиroidниот хормон и серумскиот фосфор, што ја потврдува неговата централна улога во патогенезата на ХББ асоцирана со коскено-минерални нарушувања. Дополнително, била утврдена позитивна асоцираност на FGF23 со воспалителните и метаболитичките параметри, како што се С-реактивниот протеин и липидниот профил.

Особено значаен наод претставува утврдената негативна асоцираност помеѓу концентрациите на FGF23 и вредностите на хемоглобинот, која била присутна во сите анализирани стадиуми на хроничната бубрежна болест, односно и кај пациентите со пониски, но и кај пациентите со повисоки вредности на eGFR. Овој наод укажува на потенцијална поврзаност помеѓу FGF23 и развојот на анемичниот синдром уште во раните фази на бубрежната дисфункција и отвора можност за дополнителни истражувања во однос на неговата улога во патогенезата на анемијата кај ХББ.

Особено значаен наод од ова истражување била утврдената поврзаност помеѓу терапијата со метформин и пониските концентрации на FGF23, при што метформинот се издвојувал како единствениот терапевтски фактор асоциран со пониски вредности на овој биомаркер. Овој резултат отвора нови перспективи за потенцијалното влијание на метаболитичката контрола и инсулинската сензитивност врз коскено-ренилната оска и укажува на можни идни терапевтски импликации.

Вкупно, добиените резултати обезбедуваат сеопфатен увид во улогата на FGF23 како рано активиран, функционален и интегративен биомаркер, кој ја одразува комплексната интеракција помеѓу бубрежната функција, коскено-минералниот метаболизам и системските метаболитички и воспалителни процеси кај пациентите со ДМТ2 и рана ХББ.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторскиот труд на кандидатката д-р Наташа Недеска Минова, со наслов: „Асоцираност на FGF23 со микроваскуларните и макроваскуларните компликации, коскено-минералниот метаболизам и со степенот на бубрежно оштетување кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 во раниот стадиум на хроничната бубрежна болест“, претставува истражување во подрачјето на клиничката медицина, односно нејзините потесни подрачја: интерна медицина, ендокринологија и нефрологија.

Изработката на овој труд имала за цел да утврди постоење и изразеност на рани функционални и метаболитички нарушувања кај пациенти со ДМТ 2 во рана фаза на ХББ, преку проценка на улогата на FGF23 како потенцијален рано активиран биомаркер. За да се поткрепат овие сознанија, направени се анализи на поврзаноста и предиктивната вредност на FGF23 со параметрите на бубрежната функција, микроваскуларните и макроваскуларните компликации, како и со параметрите на коскено-минералниот метаболизам. За таа цел направена е сеопфатна клиничка, лабораториска и инструментална евалуација, која опфаќа одредување на биохемиски параметри поврзани со бубрежната функција, метаболитичкиот и воспалителниот статус и минералниот метаболизам, како и

примена на современи методи за процена на васкуларните компликации и коскената минерална густина. Особено значење има определувањето на концентрациите на FGF23 и нивната анализа во однос на повеќе клинички домени, што овозможува проценка на неговата улога како интегративен биомаркер во рамките на кардиоренометаболичкиот континуум и раната ХББ.

Докторскиот труд на кандидатката д-р Наташа Недеска Минова со наслов: „Асоцираност на FGF23 со микроваскуларните и макроваскуларните компликации, коскено-минералниот метаболизам и со степенот на бубрежно оштетување кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 во раниот стадиум на хроничната бубрежна болест“, според мислењето на Комисијата за оцена, претставува квалитетен научноистражувачки труд, кој од формален, суштински и етички аспект ги исполнува условите и стандардите за финален докторски труд.

ИСПОЛНЕТОСТ НА ЗАКОНСКИТЕ УСЛОВИ ЗА ОДБРАНА НА ТРУДОТ

Кандидатката д-р Наташа Недеска Минова, пред одбраната на докторскиот труд, ги објавила (како прв автор во меѓународни научни списанија) следниве рецензирани истражувачки трудови:

[1] Natasha Nedeska Minova, Goce Hristov, Vesna Velikj Stefanovska, Goce Spasovski „Association of FGF23 with micro and macrovascular complications and bone mineral metabolism in patients with DM2 in the early stage of CKD: a pilot study“, објавен: BANTAO Journal 2022; 20(1):6-12

[2]. Автор-и: Natasha Nedeska Minova, Vesna Velikj Stefanovska, Goce Spasovski „Does demographic factors and life style affect Bone-Mineral metabolism in individuals with mild chronic Kidney disease and type 2 diabetes – Lesson for an early Screening“, објавен: BANTAO Journal 2023; 21(2): 29-35

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Главните научни придонеси на кандидатката произлегуваат од систематската анализа на улогата FGF23 како рано активиран биомаркер кај пациенти со ДМТ 2 во рана фаза на ХББ и неговата поврзаност со повеќе клинички домени на нарушување. Заклучоците изведени од оваа студија укажуваат дека FGF23 претставува чувствителен показател на раните патофизиолошки промени кај ХББ, со значајна негативна асоцираност со вредностите на eGFR, што укажува на неговата потенцијална улога како ран индикатор на функционалното бубрежно оштетување.

Резултатите од ова истражување потврдија дека FGF23 има исклучително висока дијагностичка точност за детекција на рана ХББ, со висока дискриминаторска способност потврдена преку ROC-анализа и дефинирана гранична вредност, што претставува значаен придонес во насока на подобрување на раната дијагностика и ризик-стратификацијата на пациентите со ДМТ2. Дополнително, беше утврдено дека FGF23 претставува независен

предиктор за дијабетична нефропатија, што ја зајакнува неговата клиничка релевантност како рано предупредувачки биомаркер.

Од особена важност е и утврдената поврзаност на FGF23 со параметрите на коскено-минералниот метаболизам, особено со серумскиот фосфор и паратиroidниот хормон, што ја потврдува неговата централна улога во раните нарушувања на СКD-MBD оска. Исто така, значаен придонес претставува утврдената негативна асоцираност помеѓу FGF23 и вредностите на хемоглобинот, која беше присутна во сите анализирани стадиуми на хроничната бубрежна болест, односно и кај пациентите со повисоки и кај пациентите со пониски вредности на eGFR, што укажува на потенцијална поврзаност помеѓу FGF23 и раните хематолошки промени кај овие пациенти.

Посебно внимание заслужува и утврдената асоцираност помеѓу терапијата со метформин и пониските концентрации на FGF23, што претставува клинички интересен и ретко анализиран наод со можни терапевтски импликации. Овој резултат отвора нови перспективи за понатамошни истражувања во насока на испитување на потенцијалниот модулаторен ефект на метаболитичката терапија врз минералната хомеостаза и прогресијата на хроничната бубрежна болест.

Подрачјето на примена на резултатите од ова истражување е широко и се однесува, пред сè, на клиничката практика во областа на интерната медицина, поточно кардиоренометаболитичкиот клинички континуум. Утврдениот однос помеѓу концентрациите на FGF23 и параметрите на бубрежната функција, коскено-минералниот метаболизам, микроваскуларните и макроваскуларните компликации, како и воспалителните процеси, овозможува подобро разбирање на раните патофизиолошки механизми кај пациентите со ДМТ2 и рана ХББ.

Практичната вредност на студијата се огледува во можноста за рана идентификација на пациентите со зголемен ризик од прогресија на ХББ, подобра ризик-стратификација и навремено воведување на соодветни превентивни и терапевтски мерки. Особено значајна е примената на интегративен пристап, кој овозможува истовремена анализа на повеќе клинички домени, како и идентификацијата на специфични асоцијации, вклучувајќи ја поврзаноста на FGF23 со вредностите на хемоглобинот и со терапијата со метформин, што отвора нови перспективи за понатамошни научни истражувања и потенцијални терапевтски стратегии.

Во однос на **ограничувањата на студијата**, потребно е да се нагласи дека станува збор за пресечна студија, што не овозможува директно утврдување на причинско-последични односи ниту следење на динамичките промени на FGF23 во текот на времето. Дополнително, одредени потенцијални модулатори на FGF23, како нутритивните фактори, физичката активност, како и напредни параметри на коскената микроархитектура (како trabecular bone score) и регулаторни фактори како Клото, не беа опфатени во анализата.

И покрај наведените ограничувања, внимателниот избор на испитуваната популација, примената на стандартизирани дијагностички методи и употребата на мултиваријантни статистички модели овозможуваат добивање на научно валидни и клинички релевантни резултати, кои претставуваат значаен придонес во современата медицинска наука и клиничка практика.

Понатамошните истражувања во оваа област би можеле да бидат насочени кон следење на динамичките промени на FGF23 во текот на времето, преку лонгитудинални студии кои би овозможиле подобро разбирање на неговата прогностичка вредност и неговата улога во предвидување на прогресијата на хроничната бубрежна болест и развојот на компликациите. Исто така, идните истражувања би можеле да вклучат анализа на дополнителни модулатори на FGF23, како и испитување на неговата улога во рамките на пошироки популациски групи и интервенциски модели.

Севкупно, резултатите од ова истражување значајно придонесуваат за проширување на современите сознанија за улогата на FGF23 како рано активиран, функционален и интегративен биомаркер кај пациенти со ДМТ 2 и рана ХББ и поставуваат основа за негово потенцијално вклучување во идните дијагностички и прогностички алгоритми.

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 Наташа Недеска Минова со наслов: „Асоцираност на FGF23 со микроваскуларните и макроваскуларните компликации, коскено-минералниот метаболизам и со степенот на бубрежно оштетување кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 во раниот стадиум на хроничната бубрежна болест “.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Славица Шубевска Стратрова, претседател, с.р.

Проф. д-р Гоце Спасовски, ментор, с.р.

Проф. д-р Саша Јовановска Мишевска, член, с.р.

Проф. д-р Искра Битоска Милева, член, с.р.

Проф. д-р Ирена Костовска, член, с.р.

РЕЦЕНЗИЈА
ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „ПРОСПЕКТИВНА
СТУДИЈА НА ПОСТОПЕРАТИВНО СЛЕДЕЊЕ СО ПРАШАЛНИЦИ ПО
ОПЕРАТИВЕН ТРЕТМАН НА ХИПОСПАДИЈА“ („A PROSPECTIVE
STUDY OF POSTOPERATIVE FOLLOW-UP WITH QUESTIONNAIRES
AFTER OPERATIVE TREATMENT OF HYPOSPADIAS“) ОД КАНДИДАТОТ
Д-Р ДЕФРИМ КОЧИНАЈ, ПРИЈАВЕНА НА МЕДИЦИНСКИОТ
ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, на својата XXIX редовна седница одржана на 12.3.2026 година, формира Комисија за одбрана на докторскиот труд на кандидатот д-р Дефрим Кочинај, под наслов: „A Prospective Study of Postoperative Follow-up with Questionnaires after Operative Treatment of Hypospadias“ (Проспективна студија на постоперативно следење со прашалници по оперативен третман на хипоспадија), во состав: проф. д-р Миле Петровски (претседател), проф. д-р Лазар Тодоровиќ (ментор), проф. д-р Шабан Мемети (член), проф. д-р Марјан Камиловски (член) и проф. д-р Тони Ристески (член).

Комисијата, во наведениот состав, го разгледа 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 Дефрим Кочинај, со наслов: „A Prospective Study of Postoperative Follow-up with Questionnaires after Operative Treatment of Hypospadias“ (Проспективна студија на постоперативно следење со прашалници по оперативен третман на хипоспадија), претставува оригинален, современо конципиран и методолошки уреден научноистражувачки труд од областа на клиничката медицина, поточно од потесната област на детската хирургија, детската урологија и реконструктивната урогенитална хирургија.

Темата што ја обработува кандидатот е од исклучително значење и е високо актуелна, имајќи предвид дека хипоспадијата е една од најчестите конгенитални аномалии на машките надворешни гениталии, со значајни функционални, козметички, психолошки и социјални импликации. И покрај значителниот напредок во современата хирургија, третманот на хипоспадијата сè уште претставува клинички и технички предизвик, не само поради разновидноста на анатомските форми, туку и поради потребата од што пообјективна проценка на постоперативниот исход. Токму во тој аспект се наоѓа и главната вредност на овој труд, бидејќи кандидатот не се задржува само на споредба на хируршките техники, туку ја поставува во фокус и систематската, прашалничка и повеќеслојна постоперативна евалуација.

Докторскиот труд е напишан на англиски јазик, со апстракт на македонски јазик, и е изработен според академските и методолошките стандарди за докторски труд. Текстот е структуриран јасно и логично, во повеќе меѓусебно поврзани глави и потпоглавја, што овозможува лесно следење на тематските целини, аргументите,

методолошкиот пристап и добиените резултати. Начинот на изложување е систематичен, научно дисциплиниран и во согласност со природата на проблематиката што се обработува.

Во **воведниот дел**, кандидатот дава темелен и детален приказ на хипоспадијата како конгенитална аномалија. Најнапред е разработен историскиот развој на сознанијата за ова заболување, со соодветен осврт на најраните описи и на еволуцијата на хируршките пристапи. Потоа следува систематски осврт на анатомијата, ембриологијата, етиологијата, патофизиологијата и класификацијата на хипоспадијата. Посебно внимание е обрнато на анатомските особености на хипоспадијачниот пенис, вклучително и положбата на меатусот, конфигурацијата на глансот, обликот на препуциумот, ширината на уретралната плоча, присуството и степенот на хордата, торзијата на пенисот и евентуалната скротална транспозиција.

Во воведот, кандидатот правилно укажува дека хипоспадијата не е само анатомски дефект, туку состојба која, доколку не се третира соодветно, може да има долгорочни последици врз мокрењето, сексуалната функција, самодоживувањето и психосоцијалната благосостојба. Со тоа темата е поставена не само како хируршки проблем, туку и како состојба со пошироко медицинско и општествено значење.

Дополнително, современиот пристап кон третманот на хипоспадијата сè повеќе го надминува класичниот хируршки концепт и се движи кон мултидисциплинарен модел, кој ги вклучува уролозите, педијатрите, психолозите и семејството на пациентот. Ова е особено значајно поради фактот што исходот од хируршката интервенција не се мери само преку анатомска корекција, туку и преку функционалната способност, естетскиот изглед и психосоцијалната адаптација на пациентот во подоцнежниот живот.

Во таа насока, современите научни истражувања сè повеќе ја нагласуваат потребата од стандардизирани алатки за евалуација кои ќе овозможат споредливост на резултатите меѓу различни центри и хируршки техники. Отсуството на унифицирани критериуми за проценка претставува една од главните слабости во досегашната литература, што дополнително ја оправдува релевантноста на истражувањето на кандидатот.

Понатаму, кандидатот дава детален осврт на современите принципи на хируршки третман на хипоспадијата, вклучително и подготовката за оперативен зафат, интраоперативната техника, ткивното ракување, хемостазата, уринарната диверзија, аналгезијата, преврските, како и разновидните реконструктивни техники. Во трудот се обработени повеќе методи за корекција на дистална и проксимална хипоспадија, при што кандидатот покажува добро познавање на оперативните индикации, техничките особености и потенцијалните компликации на секоја од нив. Овој дел од трудот е детално изграден и претставува силна теориска и клиничка основа за сопственото истражување.

Како **мотив** за истражувањето, кандидатот јасно укажува дека третманот на хипоспадијата останува сериозен предизвик дури и во современата хируршка практика. И покрај усовршувањето на хируршките техники, материјалите за шиене, инструментариумот и постоперативната нега, сè уште постојат значајни разлики во исходите, честотата на компликации и потребата од повторни интервенции. Дополнително, кандидатот со право истакнува дека во Косово досега не била спроведена проспективна студија која систематски ќе го процени

постоперативниот резултат по хируршки третман на хипоспадија преку употреба на стандартизирани прашалници. Со ова истражување се создава можност за објективна споредба со меѓународните искуства и се поставува основа за понатамошно подобрување на локалната клиничка практика.

Кандидатот ги наведува следниве цели за изработка на трудот:

Генерална цел

Истражувањето има за цел да направи детална евалуација на хипоспадијата во сопствената клиника, преку интраоперативна класификација и споредување на постоперативните резултати помеѓу одделни хируршки техники, со примена на прашалници за објективна и субјективна проценка.

Специфични цели:

1. да се направи детална интраоперативна класификација на хипоспадијата;
2. да се споредат постоперативните резултати меѓу различни хируршки техники;
3. да се процени постоперативната болка во зависност од видот и времетраењето на хируршката интервенција;
4. да се примени прашалничка проценка на козметичкиот и функционалниот исход;
5. да се анализираат акутните и хроничните постоперативни компликации;
6. да се процени потребата од повторна оперативна интервенција.

Материјалот и методите се изложени јасно, прецизно и доволно детално. Истражувањето претставува проспективна студија, спроведена во *in vivo* услови на Универзитетскиот клинички центар на Косово, на Одделот за детска хирургија. Во студијата се вклучени вкупно 60 пациенти постари од една година, кај кои бил извршен оперативен третман на хипоспадија и кои биле следени во текот на првите шест месеци по операцијата. Вклучувањето на проспективен дизајн е особено значајно, бидејќи овозможува поконтролирано и систематизирано прибирање на податоци и намалување на одредени видови пристрасност што често се среќаваат во ретроспективните анализи.

Особено значајно е што ваквиот методолошки пристап овозможува следење на исходите во реални клинички услови, без губење на контролата врз квалитетот на податоците. Со проспективното прибирање на податоците се овозможува навремено бележење на клиничките параметри, постоперативните наоди и компликациите, при што се намалува можноста за непотполност или селективност во документацијата.

Дополнителна вредност претставува и тоа што студијата не се ограничува само на еден аспект од постоперативниот исход, туку го разгледува исходот низ повеќе комплементарни димензии: анатомска, функционална, козметичка и клиничка. На тој начин, методологијата е поставена така што овозможува посеопфатна проценка на успешноста на хируршкиот третман, што е особено важно кај хипоспадијата како комплексна реконструктивна состојба.

Дополнително, изборот на проспективен дизајн овозможува не само систематско следење на пациентите, туку и континуирана контрола на квалитетот на прибраните податоци. Со тоа се намалува ризикот од информациска пристрасност и се овозможува пообјективна проценка на причинско-последичните односи помеѓу избраната хируршка техника и постоперативниот исход. Особено е

значајно што следењето е спроведено во повеќе временски точки (1 недела, 1 месец и 6 месеци), што овозможува динамичка анализа на закрепнувањето и појавата на компликации.

Методолошки вреден аспект е и мултидимензионалниот пристап кон проценката на исходите. Комбинацијата на клиничка евалуација, родителска перцепција и независна експертска проценка претставува современ модел кој се препорачува во евалуацијата на хируршките резултати кај педијатриската популација. Со тоа се надминува ограниченоста на традиционалниот пристап кој се базира исклучиво на проценката на хирургот.

Испитаниците биле поделени во две групи. Во првата група биле вклучени 30 пациенти третирани со Snodgrass-техника, односно TIP-incised tubularized plate technique, додека во втората група биле вклучени 30 пациенти третирани со други хируршки техники. Овој компаративен пристап е соодветен и научно оправдан, бидејќи овозможува споредба на резултатите не само според еден технички пристап, туку и во однос на група алтернативни техники што реално се користат во клиничката пракса.

Критериумите за вклучување и исклучување се јасно и прецизно поставени. Во студијата биле вклучени пациенти со глануларна, супкоронална, дистална пенилна и средношафтна пенилна хипоспадија, без претходна хируршка интервенција на пенисот. Исклучени биле пациенти со претходна операција на пенисот, тешка пеноскротална хипоспадија, scirrhous hypospadias и нарушувања на сексуалниот развој. Со ова, кандидатот обезбедува релативно хомоген примерок и ја намалува можноста резултатите да бидат нарушени од анатомски или клинички екстремни состојби што би барале посебна анализа.

Истражувањето е спроведено во согласност со основните етички принципи на медицинските истражувања, вклучувајќи ги принципите на Декларацијата од Хелсинки. Посебно внимание е посветено на заштитата на приватноста и доверливоста на податоците на пациентите, како и на информираноста на родителите или старателите за природата и целите на истражувањето.

Со оглед на тоа што станува збор за педијатриска популација, примената на етички стандарди има дополнително значење, што дополнително ја нагласува одговорноста и научната коректност на кандидатот во спроведувањето на студијата.

Посебна методолошка вредност на трудот е употребата на повеќе инструменти за постоперативна проценка. Формуларите за интраоперативна класификација биле пополнувани од хирургот оператор за време на самата операција, што овозможува прецизно документирање на анатомските наоди. Постоперативната болка била проценувана од хирургот во операционата сала и од сестрите на одделот, врз основа на скала за болка. PPPS (Pediatric Penile Perception Score) прашалниците ги пополнувале родителите и хирургот една недела, еден месец и шест месеци по операцијата. НОРЕ-прашалникот бил применет во модифицирана форма, како НОРЕ-m, со дополнителен елемент за фистула, а бил пополнуван од четворица независни детски хирурзи надвор од Косово, кои не биле вклучени во третманот на пациентите. Ваквиот пристап значително ја зголемува објективноста на проценката и ја надминува ограниченоста на еднострана хируршка евалуација.

Ваквиот начин на проценка е особено важен во современата педијатриска хирургија, бидејќи овозможува исходот да се согледа од повеќе перспективи, а не

само низ призмата на техничкиот успех на операцијата. Родителската проценка носи важна информација за перцепцијата на резултатот во секојдневниот живот, додека независната експертска проценка овозможува дополнителна професионална објективизација на добиениот козметички и функционален исход.

Со тоа, кандидатот покажува јасно разбирање дека постоперативната успешност кај хипоспадијата не може да се сведе исклучиво на присуство или отсуство на компликации, туку мора да се вреднува и преку поширок квалитативен пристап. Ова претставува значајна научна и клиничка предност на трудот.

Статистичката обработка на податоците е извршена со соодветни статистички програми и со примена на соодветни дескриптивни и аналитички статистички методи. Од текстот е јасно дека кандидатот употребил статистички пристап кој одговара на типот на податоците и на дизајнот на истражувањето, што овозможува сигурна интерпретација на резултатите и извлекување валидни заклучоци.

Примената на соодветни статистички методи овозможува не само дескриптивна презентација на податоците, туку и нивна аналитичка обработка, со што се обезбедува подлабоко разбирање на односите помеѓу различните варијабли. Особено е значајно што изборот на статистичките тестови е усогласен со типот на податоците и дизајнот на студијата, што придонесува за валидноста на добиените резултати.

Со тоа се создава основа за сигурно извлекување на заклучоци и нивна примена во клиничката практика, што претставува еден од клучните критериуми за квалитет на едно научно истражување.

Резултатите од студијата се прикажани табеларно и графички, што овозможува нивно јасно следење. Од вкупно 60 пациенти, 30 (50,0 %) биле оперирани со TIP техника, 21 (35,0 %) со MAGPI, 3 (5,0 %) со Pyramide procedure, 4 (6,7 %) со Mathieu, 1 (1,7 %) со Becks и 1 (1,7 %) со Glanduloplasty. Оваа распределба покажува дека TIP-техниката била најчесто применувана, што е во согласност со нејзината современа клиничка примена кај дисталните форми на хипоспадија.

Самата распределба на хируршките техники укажува и на реалната клиничка разноликост на испитуваната група, односно на тоа дека изборот на оперативен пристап бил условен од анатомските карактеристики и тежината на конкретната форма на хипоспадија. Ова е важен аспект при интерпретацијата на резултатите, бидејќи потврдува дека споредбата помеѓу групите треба да се разгледува во контекст на клиничката селекција на пациентите, а не како апсолутна споредба на две целосно идентични групи.

Токму ваквата внимателна интерпретација му дава дополнителна научна тежина на трудот, затоа што кандидатот не ги претставува резултатите изолирано, туку ги става во нивниот реален клинички контекст. Со тоа се избегнува поедноставено толкување и се добива пореална слика за практичната вредност на добиените сознанија.

Особено важен наод е дека кај пациентите оперирани со TIP-техника, 24 (80,0 %) немале потреба од повторна операција, додека 6 (20,0 %) имале потреба од REDO-операција. Кај пациентите третирани со други техники, 28 (93,3 %) немале потреба од повторна интервенција, а 2 (6,7 %) имале потреба од REDO операција. Кандидатот правилно не ја толкува оваа разлика едноставно како предност на

другите техники, туку ја поврзува со фактот дека во втората група биле вклучени поблаги случаи, што претставува зрело и критичко толкување на податоците.

Во резултатите е прикажано дека не постои статистички значајна поврзаност помеѓу видот на операцијата, нивото на болка и времетраењето на операцијата. Овој наод е важен, бидејќи укажува дека самата хируршка техника не е единствен определувач на постоперативното болково искуство, туку дека врз него влијаат и други фактори, како што се индивидуалната чувствителност на пациентот, аналгетскиот протокол и општата постоперативна нега.

Анализата на добиените резултати покажува дека исходот од оперативниот третман на хипоспадијата е мултифакторски условен. Иако на прв поглед разликите помеѓу групите може да се интерпретираат како техничка супериорност на одредени методи, кандидатот правилно укажува дека клиничката слика и тежината на аномалијата имаат клучно влијание врз конечниот исход. Ова укажува на потребата од индивидуализиран пристап во изборот на хируршка техника, наместо универзална примена на една метода.

Особено значајно е што студијата покажува дека субјективната проценка (родителска и експертска) не секогаш е целосно во корелација со клиничките параметри. Ова отвора простор за понатамошни истражувања во насока на подобро разбирање на перцепцијата на козметичкиот и функционалниот исход, како и развој на уште попрецизни инструменти за мерење.

Од друга страна, добиена е статистички значајна разлика помеѓу првата и втората група во однос на хроничните компликации и потребата од REDO-операција. Овој резултат е еден од носечките наоди на трудот и има јасно клиничко значење. Кандидатот оправдано го поврзува со распределбата на поблаги случаи во втората група, со што покажува правилно разбирање на ограничувањата на компаративната интерпретација.

Посебна вредност на трудот претставува проценката на постоперативниот исход со примена на два прашалника. Кандидатот покажува дека PPPS е корисен, лесен за употреба и репродуктивен инструмент за проценка на козметичкиот исход по оперативна корекција на хипоспадија. Исто така, NOPE-m покажува добра сигурност и валидност, што го поддржува неговото користење како објективна мерка за проценка на козметичкиот изглед по операција на хипоспадија. Воведувањето на NOPE-m, како модифицирана форма на претходен инструмент, претставува дополнителен придонес, бидејќи ја проширува објективната проценка со вклучување на фистулата како релевантен постоперативен параметар.

Во **дискусијата**, кандидатот направил споредба на добиените резултати со досега објавените меѓународни студии на истата тема. Притоа, особено е значајно што не се задржува само на потврдување на веќе познати факти, туку критички ги разгледува и потенцијалните причини за отстапувања од резултатите на други автори. Овој пристап укажува на високо ниво на научна зрелост и способност за аналитичко размислување.

Дискусијата е особено вредна и поради тоа што кандидатот не останува само на ниво на дескриптивно споредување на резултатите, туку покажува способност да ги препознае и методолошките разлики помеѓу сопствената студија и студиите од литературата. Таквиот пристап овозможува добиените резултати да бидат поставени во реален научен контекст, со јасно согледување на сличностите, разликите и можните причини за нивното постоење.

На овој начин, дискусијата не служи само како формален осврт кон литературата, туку како суштински аналитички дел во кој се потврдува научната зрелост на кандидатот. Тоа е особено важно кај докторски труд, бидејќи покажува дека кандидатот не само што успешно спровел истражување, туку и знае критички да го позиционира во рамките на современите научни сознанија.

Покрај тоа, трудот ја нагласува важноста на стандардизацијата на постоперативната евалуација. Во современата хирургија, каде што резултатите се сè повеќе предмет на објективно мерење и споредба, употребата на валидирани инструменти како RPPS и HOPE-m претставува значаен чекор напред. Со ова истражување се поставуваат темели за воспоставување унифицирани критериуми кои би можеле да се применуваат и во други клинички центри. Посебна вредност на овој дел е што кандидатот не ги наведува литературните податоци само формално, туку критички ги анализира сличностите и разликите со сопствените резултати. Дава разумни толкувања за добиените наоди, особено во делот на компликациите, повторните операции, болката и клиничката вредност на прашалничката евалуација. Дискусијата покажува способност за синтеза на резултатите, научна зрелост и добро разбирање на значењето на сопственото истражување во поширокиот контекст на современата литература.

И покрај значајните придонеси, трудот поседува и одредени ограничувања кои кандидатот ги препознава и критички ги разгледува. Пред сè, студијата е спроведена во еден клинички центар, што може да влијае врз генерализабилноста на резултатите. Иако проспективниот дизајн претставува значајна методолошка предност, релативно ограничениот број на пациенти и времетраењето на следењето од шест месеци може да не ги опфатат сите долгорочни исходи, особено оние поврзани со функционалната и психосексуалната адаптација.

Дополнително, иако примената на прашалници значително ја зголемува објективноста на проценката, секогаш постои можност за субјективна варијабилност, особено кај родителската проценка. Сепак, токму комбинацијата на повеќе извори на проценка во оваа студија значително го намалува овој ефект и претставува силна страна на истражувањето.

Кандидатот ги наведува следниве **заклучоци**, согласно со добиените резултати од спроведеното истражување:

Студијата е концептуално организирана во две компаративни групи, што овозможува релевантна анализа на исходите во зависност од применетата хируршка техника. Во првата група се вклучени пациенти со хипоспадија третирани со техниката TIP-Snodgrass, која претставува една од најчесто користените и современо прифатени техники за корекција на дисталните форми на хипоспадија. Во втората група се вклучени пациенти третирани со други хируршки техники, што овозможува поширока клиничка перспектива и реална споредба со алтернативните оперативни пристапи кои се применуваат во секојдневната пракса.

1. Не е утврдена статистички значајна поврзаност помеѓу видот на хируршката интервенција, нивото на постоперативна болка и времетраењето на операцијата. Овој наод има важно клиничко значење, бидејќи укажува дека постоперативното болково искуство не зависи исклучиво од изборот на хируршката техника, туку е резултат на комплексна интеракција на повеќе фактори, вклучувајќи ја индивидуалната болкова перцепција, применетиот

аналгетски протокол, интраоперативното ракување со ткивата и постоперативната нега.

2. Прашалникот PPS (Pediatric Penile Perception Score) се потврдува како корисен, практичен и репродуктивен инструмент за проценка на козметичкиот исход по хируршка корекција на хипоспадија. Неговата примена овозможува стандардизирана евалуација на естетските резултати, при што се зема предвид и субјективната перцепција на родителите, што е особено важно кај педијатриската популација каде пациентите сами не можат целосно да го изразат сопственото искуство.
3. NOPE-m, како модифицирана форма на постоен инструмент, покажува добра сигурност и валидност и претставува објективна мерка за проценка на козметичкиот изглед по оперативен третман на хипоспадија. Вклучувањето на дополнителни параметри, како што е присуството на фистула, ја зголемува неговата клиничка релевантност и го прави овој инструмент особено корисен за стандардизирана експертска проценка.
4. Утврдена е статистички значајна разлика помеѓу двете групи во однос на појавата на хронични компликации и потребата од повторна (REDO) операција. Кандидатот правилно го интерпретира овој резултат во контекст на клиничката селекција на пациентите, укажувајќи дека во втората група биле вклучени поблаги форми на хипоспадија. Ова претставува зрел и критички пристап кон анализа на податоците, со избегнување на поедноставени заклучоци за супериорност на одредена хируршка техника.
5. Постоперативното следење со употреба на прашалници се потврдува како значајна и корисна алатка за објективизација на исходите по хируршки третман на хипоспадија. Овој пристап овозможува интеграција на клиничката, родителската и експертската проценка, со што се добива покомплетна и пореална слика за успешноста на интервенцијата.

Дополнително, од заклучоците на кандидатот произлегува дека исходот од хируршкиот третман на хипоспадијата е мултифакторски условен и не може да се сведе само на изборот на оперативната техника. Анатомските карактеристики на аномалијата, искуството на хирургот, квалитетот на постоперативната нега и индивидуалните карактеристики на пациентот играат клучна улога во формирањето на конечниот резултат. Ова ја нагласува потребата од индивидуализиран пристап при планирањето на хируршкиот третман.

Особено значајно е што кандидатот не се задржува само на класичните хируршки исходи, туку го проширува концептот на успех преку вклучување на козметичките и перцептивните параметри. Со тоа, трудот придонесува кон современиот тренд во медицината кој се фокусира на пациент-ориентирани исходи и квалитет на живот.

Презентираната и користена **литература** е современа, релевантна и внимателно селектирана, со вклучување на значајни меѓународни научни извори од областа на хипоспадијата, детската хирургија и постоперативната евалуација. Кандидатот покажува добро познавање на актуелните научни текови, при што литературата не е само формално наведена, туку е суштински интегрирана во анализата и дискусијата на резултатите. Ова дополнително ја потврдува научната зрелост и компетентноста на кандидатот во обработката на истражувачката проблематика.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторскиот труд на кандидатот д-р Дефрим Кочинај, со наслов: „A Prospective Study of Postoperative Follow-up with Questionnaires after Operative Treatment of Hypospadias” (Проспективна студија на постоперативно следење со прашалници по оперативен третман на хипоспадија), претставува истражување од областа на детската хирургија, со јасна научна поставеност, добро дефинирана методологија и значајна практична применливост.

Трудот се одликува со јасна научна структура, логичен тек на изложување и високо ниво на академска дисциплина. Кандидатот покажува способност за синтеза на теоретските знаења и нивна практична примена во клиничко истражување. Особено се истакнува неговата способност да ги препознае ограничувањата на сопственото истражување, што претставува важен индикатор за научна објективност. Дополнително, трудот има потенцијал да послужи како основа за понатамошни мултицентрични студии, со што би се овозможила валидација на добиените резултати на пошироко ниво. Ова ја зголемува не само научната, туку и практичната вредност на дисертацијата.

Иако резултатите се добиени во рамките на еден клинички центар, нивната вредност не е ограничена само на локално ниво. Напротив, методолошкиот пристап, особено примената на стандартизирани прашалници за проценка на исходот, овозможува резултатите да бидат споредливи и применливи и во други клинички средини.

Ова ја зголемува можноста за нивна интернационална релевантност и отвора простор за вклучување на ваквиот пристап во пошироки клинички и истражувачки протоколи.

Воедно, трудот остава впечаток на темелно и внимателно изработено научно дело, во кое сите клучни елементи од поставувањето на проблемот, преку изборот на методологија, па сè до интерпретацијата на резултатите се меѓусебно логички поврзани и конзистентно разработени. Тоа укажува дека кандидатот не пристапил кон темата формално, туку со јасна истражувачка визија и соодветна научна сериозност.

Особено е значајно што резултатите од трудот имаат и директна клиничка импликација, бидејќи можат да придонесат кон подобра евалуација на хируршките исходи, подобро советување на родителите и попрецизно следење на пациентите во постоперативниот период. Со тоа, трудот ги надминува рамките на академска анализа и добива изразена практична вредност.

Изработката на темата на овој докторски труд ја реализира главната цел. Научно и методолошки прецизно, кандидатот д-р Дефрим Кочинај направил евалуација на оперативниот третман на хипоспадија преку современ пристап на постоперативно следење со прашалници, од каде што произлегуваат значајни согледувања и препораки за понатамошно унапредување на хируршкиот третман и евалуацијата на исходите.

Резултатите од ова истражување имаат директни клинички импликации, особено во делот на изборот на хируршка техника и проценката на

постоперативниот исход. Трудот укажува дека успешноста на хируршкиот третман не може да се проценува исклучиво врз основа на техничкиот аспект на интервенцијата, туку мора да се земат предвид и функционалните и естетските резултати, како и перцепцијата на пациентот и неговото семејство.

Со тоа се поттикнува промена во клиничката практика, од традиционален хируршки пристап кон холистички модел на евалуација, кој овозможува поиндивидуализирано донесување на одлуки и подобрување на долгорочните исходи.

Особена вредност на трудот е што кандидатот покажува самостојност во научното размислување, правилен избор на методологија и способност за објективна интерпретација на добиените резултати. Трудот не претставува само локална клиничка анализа, туку и обид за воспоставување стандардизиран модел на постоперативна евалуација, што му дава дополнителна научна и практична вредност.

Докторскиот труд на кандидатот д-р Дефрим Кочинај, со наслов: „A Prospective Study of Postoperative Follow-up with Questionnaires after Operative Treatment of Hypospadias” (Проспективна студија на постоперативно следење со прашалници по оперативен третман на хипоспадија), според мислењето на Комисијата за оцена, ги исполнува условите и стандардите за изработка 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) следниве рецензирани истражувачки трудови:

1. Koçinaj D, Todorovic L, Hasani A, Shefkiu A, Çeku G, Statovci S.

A Review of Follow-Up Questionnaires After Hypospadias Repair.

Kosovo Journal of Surgery. 2023;7(1):76–83.

2. Koçinaj D, Todorovic L, Hasani A, Shefkiu A, Çeku G, Statovci S.

Prospective study on Hypospadias Repair followed-up by Questionnaires after Hypospadias Surgery.

Third Clinical Congress: Congress Book & Abstracts. Prishtina, Kosova; 2023. p. 111–113.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Имајќи ги предвид сите наведени аспекти, може да се констатира дека докторскиот труд на кандидатот не само што ги исполнува формалните и суштинските критериуми за изработка на докторска дисертација, туку претставува и научно засновано, методолошки прецизно и клинички релевантно истражување, кое дава значаен придонес во унапредувањето на современата педијатриска

хируршка практика, особено во областа на детската урогенитална реконструктивна хирургија.

Главниот научен придонес на кандидатот се согледува во воведувањето и систематската примена на структуриран, мултидимензионален пристап кон постоперативното следење по хируршки третман на хипоспадија. Со користење на валидирани и дополнително модифицирани инструменти за проценка, како што се RPPS и HOPE-m, кандидатот успева да ја објективизира проценката на исходот, надминувајќи ги ограничувањата на традиционалниот пристап кој се базира исклучиво на субјективната проценка на хирургот. На тој начин, трудот воспоставува практична и репродуцибилна рамка за стандардизирана евалуација, која може да биде применлива и во други клинички центри.

Дополнително, особена вредност на трудот претставува фактот што кандидатот не се задржува само на анализа на хируршките техники, туку го проширува концептот на успех преку интеграција на функционалните, козметичките и перцептивните параметри. Овој холистички пристап е во согласност со современите тенденции во медицината, каде што исходите сè повеќе се оценуваат преку нивното влијание врз квалитетот на живот и психосоцијалната адаптација на пациентот.

Подрачјето на примена на добиените резултати е јасно дефинирано и има значајна практична вредност. Трудот обезбедува основа за подобра стандардизација на постоперативната евалуација, што овозможува пообјективна споредба на различни хируршки техники, подобрување на клиничкото донесување одлуки и оптимизација на третманот. Неговата применливост е особено значајна во клинички средини каде што постои потреба од унифицирани критериуми за следење и проценка на хируршките исходи.

Кандидатот убедливо покажува дека прашалничкиот пристап кон постоперативното следење не претставува само дополнителна алатка, туку суштински елемент во современата евалуација на хируршките резултати. Интеграцијата на клиничката проценка со родителската перцепција и независната експертска евалуација овозможува добивање на објективни, валидни и репродуцибилни податоци, кои значително го зголемуваат квалитетот на проценката и ја намалуваат пристрасноста.

Особено е значајно што трудот има потенцијал да придонесе кон воспоставување на унифицирани стандарди за постоперативна евалуација кај хипоспадијата, што претставува актуелен предизвик во современата литература. Со тоа, резултатите од ова истражување не се ограничени само на локално ниво, туку имаат потенцијал за поширока, вклучително и меѓународна применливост.

Студијата отвора значајни перспективи за идни научни истражувања. Особено е важна можноста за спроведување на мултицентрични студии со поголем број на пациенти, кои би овозможиле подетална анализа и стратификација според типот на хипоспадија, возраста на пациентите и применетата хируршка техника. Вклучувањето на подолг период на следење би овозможило попрецизна проценка на долгорочните функционални, естетски и психосоцијални исходи, кои често не можат целосно да се евалуираат во краткорочни студии.

Дополнително, интеграцијата на пациент-репортирани исходи (patient-reported outcomes) во подоцнежна возраст би претставувала важен чекор кон целосно разбирање на ефектите од хируршкиот третман. Ваквиот пристап би

овозможил подлабока проценка на квалитетот на живот, сексуалната функција и психолошката адаптација, што се клучни аспекти во долгорочниот исход кај пациентите со хипоспадија.

Исто така, резултатите од ова истражување отвораат можност за понатамошно унапредување на клиничките протоколи, како и за развој на национални или регионални препораки за стандарди во постоперативното следење. Со тоа, трудот добива не само научна, туку и организациска и здравствено-политичка вредност.

Имајќи ги предвид научната оправданост на темата, оригиналноста на пристапот, јасната и прецизна методолошка поставеност, објективната и критичка анализа на резултатите, релевантноста на заклучоците и нивната практична применливост, Комисијата оценува дека докторскиот труд претставува значаен и вреден придонес во областа на детската хирургија.

Врз основа на сето наведено, Комисијата едногласно има чест и задоволство да му предложи на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје да ја прифати позитивната оценка на докторскиот труд и да одобри јавна одбрана на кандидатот д-р Дефрим Кочинај, со наслов: **Проспективна студија на постоперативно следење со прашалници по оперативен третман на хипоспадија.**

Рецензентска комисија

Проф. д-р Миле Петровски, с.р.

Проф. д-р Лазар Тодоровиќ, с.р.

Проф. д-р Шабан Мемети, с.р.

Проф. д-р Марјан Камиловски, с.р.

Проф. д-р Тони Ристески, с.р.

РЕЦЕНЗИЈА
ЗА ОЦЕНА НА ДОКТОРСКАТА ДИСЕРТАЦИЈА „ПРИМЕНА НА p16 И Ki67
ДВОЈНО ЦИТОЛОШКО БОЕЊЕ КАЈ ПРЕКАНЦЕРОЗНИ ЛЕЗИИ И
ЦЕРВИКАЛЕН КАРЦИНОМ“ ОД Д-Р ДАНИЕЛ МИЛКОВСКИ, 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 XXX седница одржана на 15.4.2026 година, формираше Комисија за одбрана на докторскиот труд на кандидатот д-р Даниел Милковски со наслов: „Примена на p16 и Ki67 двојно цитолошко боење кај преканцерозни лезии и цервикален карцином“, во состав: проф. д-р Марјан Стојовски (претседател), проф. д-р Весна Јаневска (ментор), проф. д-р Викторија Јовановска (член), проф. д-р Игор Алулоски (член) и проф. д-р Славица Костадинова Куновска (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 кандидатот д-р Даниел Милковски, со наслов: „Примена на p16 и Ki67 двојно цитолошко боење кај преканцерозни лезии и цервикален карцином“, содржи 113 страници компјутерски обработен текст во фонт Times New Roman, со 1,5 проред и големина на букви – 12, 134 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 концептски цврсто поставена и научно аргументирана синтеза на современите сознанија за цервикалниот карцином, интегрирајќи епидемиолошки, морфолошки, молекуларни и клиничко-терапевтски аспекти во единствена, кохерентна целина.

Кандидатот демонстрира солидно познавање на хронологијата на болеста и нејзината еволуција од класично хистопатолошко ентитетско разбирање кон молекуларно разбирање на биологијата на заболувањето. Приложениот текст претставува обемен, тематски комплексен и научно релевантен труд кој го обработува цервикалниот карцином како мултидимензионален јавноздравствен и клинички проблем. Темата е од исклучително значење во современата медицина, имајќи ја предвид високата глобална инциденца и морталитет, како и постоењето на јасно дефинирани превентивни стратегии кои, доколку се правилно имплементирани, можат значително да го намалат товарот од оваа болест.

Трудот се вклопува во актуелните научни и здравствени приоритети, особено во контекст на глобалната иницијатива за елиминација на карциномот на грлото на матката. Авторот покажува способност за интеграција на податоци од различни домени: епидемиологија, молекуларна биологија, клиничка медицина и јавно здравје. Особено е значајно што текстот не останува на ниво на општа дескрипција, туку навлегува во специфични аспекти како што се молекуларните механизми на HPV-индуцирана канцерогенеза и примената на современи биомаркери, што е карактеристика на трудови од повисоко академско ниво. Авторот успева да постави јасна научна рамка, логична прогресија од епидемиологија кон молекуларна биологија и постепено насочување кон современи дијагностички пристапи. Важно е што воведот не останува на класично ниво, туку природно води кон централниот истражувачки фокус, употребата на p16/Ki-67 двојното цитолошко боење како тријажен алатка која претставува мост помеѓу скрининг-методите и хистолошката верификација. Овој концепт е во согласност со современите принципи на научно пишување и овозможува постепено продлабочување на темата. Оваа организација овозможува постепено градење на знаењето од општо кон специфично. Посебно е позитивно што делот за p16/Ki-67 двојното цитолошко боење е детално разработен, што укажува на фокусирана истражувачка насока. Текстот е добро поткрепен со референци (нумерички наведени), што укажува на користење на релевантна научна литература. Од аспект на структурна и функционална целина, текстот е организиран во логички поврзани тематски целини, кои следат јасна научна прогресија: епидемиологија и глобален товар на болеста, етиологија и улога на HPV-инфекцијата, молекуларна патогенеза, клиничка презентација и природен тек на болеста, хистолошка и молекуларна класификација на болеста, превенција, скрининг-стратегии и тријажни методи со напредни дијагностички биомаркери (p16/Ki-67).

Во сегментот посветен на епидемиологија, делот е јасен и информативен. Добро се нагласени глобалната распределба на болеста, разликите помеѓу развиени и неразвиени земји и улогата на социјалните детерминанти особено е силна интеграцијата на податоците за коегзистирачка HIV-инфекција како битен кофактор. Делот за HPV, како централна етиолошка основа за развој на карцином на грлото на матката, е детално разработен и претставува солидна теоретска основа за понатамошната дискусија. Ги истакнува високоризичните генотипови, природниот тек на инфекцијата и значењето на перзистентноста. Особено е значајно што авторот ја нагласува разликата помеѓу транзиторна и перзистентна инфекција и улогата на имунолошкиот систем на организмот. Авторот соодветно ја обработува молекуларната патогенеза. Објаснувањето на улогата на E6 во инактивација на p53 и E7 во инактивација на pRB е научно прецизно и на високо академско ниво. Овој сегмент е важен бидејќи директно го поставува теоретскиот темел за разбирање на биомаркерите како p16 и Ki-67. Тука воведот успешно прави транзиција од општа биологија кон специфична дијагностика. Авторот соодветно ги обработува латентната инфекција, имунолошкиот одговор на организмот и кофакторите за прогресија на инфекцијата во инвазивен карцином, како што се: степен на онкогеност на типот на HPV, имунолошки статус на пациентот, присуство на други сексуално преносливи инфекции, број на раѓања, млада возраст со првата бременост, употреба на хормонални контрацептиви и пушење како еден од најбитните фактори. Авторот критички се осврнува и на значењето на клиничката слика. Таа е соодветно опишана, со јасно наведување на симптомите и начинот на ширење на болеста. Делот за патологијата и традиционалните системи за класификација е аналитички поставен. Хистолошката класификација е детална и современа, со особено внимание на разликата помеѓу сквамозни и жлездени тумори и

HPV-асоцирани и HPV-независни аденокарциноми. Овој дел претставува значаен придонес, бидејќи ги вклучува најновите концепти во онкогинекологијата.

Во делот за превенција и јавно здравје, авторот ја обработува превенцијата на високо ниво, со јасна дистинкција помеѓу примарна превенција (вакцинација) и секундарна превенција (скрининг). Делот за HPV-вакцинација е особено детален и ги опфаќа типовите на вакцини, имуногеноста и глобалните стратегии на Светската здравствена организација и поединечните здравствени системи со соодветна анализа на бариерите за вакцинација и евалуација на ефективност во различни старосни популации. Во делот за скрининг и дијагностички стратегии, авторот во текстот дава сеопфатен преглед на скрининг-методите, како што се: цитологија, HPV-тестирање и VIA. Се нагласуваат нивните предности и ограничувања, анализата на посебните техники е убаво описно прикажана со директна споредбена анализа, статистичка интерпретација и критичка дискусија за имплементација. Детално се објаснети препораките за скринирање од соодветните референтни организации преку методата на скрининг и временската рамка за повторување на тестирањето.

Авторот со аргументирана критичност ја отвора потребата од имплементирање на имуноцитохемиските иследувања со p16/Ki-67 двојно боење како дополнителни тријажни тестирања за да се спречат преголемиот број упатувања на колпоскопија и биопсија, имајќи го предвид фактот дека поголемиот дел од HPV-инфекциите се минливи и не предизвикуваат преканцероза на грлото на матката. Делот за p16/Ki-67 двојно боење претставува најсилната научна компонента на воведот бидејќи за тестирањето постои биолошка оправданост. Авторот јасно објаснува дека p16 е маркер за дерегулација на клеточниот циклус и Ki-67 е маркер за клеточна пролиферација. Во нормални услови, овие два маркера не коегзистираат во иста цервикална епителна клетка. Во клетка со HPV-индуцирана трансформација се појавува коекспресија и ова претставува директен доказ за онкогена активност, а не само присуство на вирус. Оваа концептуална поставеност е исклучително силна и соодветна за докторско ниво. Авторот ја анализира дијагностичката супериорност и во воведот правилно ги истакнува клучните предности на двојното боење со p16/Ki-67, како што се: подобра специфичност, бидејќи ги елиминира транзиторните HPV-инфекции и детектира само клинички релевантни лезии; висока сензитивност за CIN2+ споредлива или повисока од HPV-тестирањето, што е значајна за рана детекција; објективност базирана на имуноцитохемија преку помала зависност од субјективна интерпретација; намалување на непотребни процедури бидејќи значително го редуцира бројот на колпоскопии и биопсии, особено важно кај млади жени кај кои преваленцата со ХПВ-вирусот е висока; подобра тријажа кај HPV-позитивни со нормална цитологија и кај лезии од низок ризик на цитолошко тестирање. Тестирањето има висока прогностичка вредност и поврзаност со ризик за прогресија со можност за селектирање на пациентки. Тестирањето има клиничка и јавноздравствена импликација. Авторот индиректно, но јасно покажува дека p16/Ki-67 не е само лабораториски тест, туку алатка за оптимизација на целиот скрининг-систем, што вклучува подобра распределба на ресурси, намалување на трошоци и подобрување на пациентското искуство. Во воведот, авторот успешно ја поставува научната рамка преку објаснување на значењето на морфолошката и имунолошката карактеризација на ткивата. Ова е особено важно затоа што современите дијагностички пристапи сè повеќе се потпираат на интеграција на повеќе нивоа на анализа од класичната хистологија до имунохистохемиски и молекуларни

техники. Во таа насока, концептот на двојно боење се претставува како логичен еволутивен чекор, кој овозможува истовремена детекција на два различни биолошки маркера во ист ткивен примерок, што претставува значајна предност во однос на традиционалните методи. Дополнително, авторот индиректно ја отвора можноста за дискусија на техничките предности на двојното боење, како што се: заштеда на биолошки материјал, оптимизација на лабораториското време и зголемена информативна вредност на секој поединечен препарат.

Во целина, воведот е научно зрел, концепциски кохерентен и рефлектира значајно ниво на познавање во областа на гинеколошката онкологија. Авторот демонстрира способност за критичка синтеза на литературата и за интеграција на имуноцитохемиските методи 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 прецизен неинвазивен дијагностички тест. Текстот претставува добро осмислен и аргументиран мотив за изработка на докторска дисертација, кој успешно ја рефлектира актуелноста на проблематиката и нејзината клиничка релевантност. Особено позитивен аспект е јасното препознавање на транзицијата од цитолошки кон HR-HPV DNA базиран скрининг, што го позиционира истражувањето во современ контекст на превенција на цервикален карцином. Авторот демонстрира солидно разбирање на дијагностичките карактеристики на постојните скрининг-методи, нагласувајќи ја високата сензитивност и ограничената специфичност. Оваа анализа е значајна бидејќи директно води кон идентификација на клучниот клинички проблем и потребата од ефективен тријажен пристап за селекција на пациентките со реален ризик за лезии од висок градус (CIN2+). Дополнително, текстот успешно ја потенцира слабоста на цитологијата како скрининг-алатка, особено во контекст на лажно негативните резултати, што ја зајакнува аргументацијата за потребата од иновативни решенија. Овој компаративен пристап придонесува за балансирана и критичка перспектива, карактеристична за академско размислување. Особено вреден е фокусот на p16/Ki67 двојното цитолошко боење како современ биомаркерски пристап. Авторот соодветно го позиционира овој метод како потенцијално ефикасен тријажен тест, кој може да ја подобри дијагностичката прецизност и да го оптимизира менаџментот на пациентките. Ваквата насоченост кон молекуларно-базирани дијагностички алатки е во согласност со најновите трендови во гинеколошката онкологија. Јасно е нагласена клиничката и јавноздравствената важност на истражувањето. Намалувањето на непотребните колпоскопии и биопсии, како и потенцијалното подобрување на скрининг-програмите, укажуваат на практичната применливост и општествената корист од резултатите. Ова е особено значајно за докторска дисертација, бидејќи ја демонстрира не само научната, туку и апликативната вредност на истражувањето. На крај, истакнувањето дека станува збор за прва систематски дизајнирана студија во државата дополнително ја нагласува оригиналноста и потенцијалниот научен придонес. Ова укажува на можноста трудот да има пионерска улога и да постави основа за понатамошни истражувања во оваа област. Сумирано, текстот поседува јасна научна логика, релевантност и иновативност, што го прави соодветна и квалитетна основа за развој на докторска дисертација на високо академско ниво.

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. Авторот во оваа студија поставува јасно дефинирани и меѓусебно поврзани цели кои придонесуваат кон сеопфатно согледување на дијагностичката вредност на современите биомаркери и скрининг-методи во детекцијата на преканцерозни и канцерозни лезии на грлото на матката.

Првата цел, која се однесува на корелацијата помеѓу p16/Ki67 имуноцитохемскиот наод и хистолошки верифицираните сквамозни интраепителни лезии, е особено значајна бидејќи овозможува директна проценка на прецизноста на овој биомаркер во однос на „златниот стандард“ – хистологијата. Втората цел ја проширува анализата преку споредба со цитолошките наоди, што овозможува подобро разбирање на улогата на p16/Ki67 двојното боење како дополнителна алатка во рутинскиот скрининг и тријажа на пациентки. Третата цел внесува молекуларна димензија преку испитување на поврзаноста со високоризичните HPV-типови, особено типовите 16 и 18, што е од клучно значење за проценка на онкогениот потенцијал и стратификација на ризикот. Четвртата цел, која ја анализира корелацијата помеѓу цитолошките и хистолошките наоди, придонесува кон валидирање на дијагностичките процедури и ја нагласува важноста на мултимодалниот пристап во клиничката пракса. Конечно, петтата цел ја интегрира целокупната анализа преку утврдување на дијагностичката вредност на p16/Ki67 двојното цитолошко боење во контекст на сите претходно наведени методи, со фокус на LSIL и HSIL-лезииите и цервикалниот карцином. Оваа интегративна перспектива ја зголемува практичната релевантност на студијата и нејзиниот потенцијал за имплементација во современите скрининг-програми. Во целина, целите на студијата се логично структурирани, комплементарни и насочени кон добивање на клинички применливи резултати, што го прави истражувањето значајно за унапредување на раната дијагностика и превенција на карциномот на грлото на матката.

Во четвртата глава на докторскиот труд се обработени **дизајнот, материјалот и методите на студијата**. Авторот во овој дел демонстрира високо ниво на научна дисциплина и истражувачка прецизност. Делот за материјали и методи е јасно структуриран, методолошки конзистентен и остава впечаток на добро осмислено клиничко истражување. Дизајнот како пресечна студија на кохорта е соодветен за поставените цели, а примерокот од 145 пациентки со широк возрасен опсег овозможува солидна репрезентативност и релевантност на резултатите. Особено позитивен аспект е употребата на повеќестепен дијагностички пристап, кој ги комбинира HPV DNA-типизацијата, цитолошкото тестирање (LBC), p16/Ki67 двојното имуноцитохемско боење и хистолошката верификација како златен стандард. Овој мултимодален пристап значително ја зајакнува валидноста на студијата и овозможува прецизна корелација помеѓу различните дијагностички методи. Критериумите за инклузија и ексклузија се јасно дефинирани и логично поставени, што придонесува за хомогеност на испитуваната група и ја минимизира можноста за пристрасност. Поделбата на пациентките во четири јасно дефинирани групи според HPV-статусот и цитолошките наоди е особено корисна за систематска анализа и интерпретација на резултатите. Методолошкиот дел е детално опишан, со прецизни информации за лабораториските процедури, вклучувајќи ја примената на Liquid Based Cytology, Bethesda класификацијата и современи молекуларни техники како real-time multiplex PCR. Описот на p16/Ki67 двојното боење е јасен и стручен, со нагласување на неговата дијагностичка вредност во детекција на неопластични промени. Дополнителна вредност дава комбинирањето на проспективна и ретроспективна подгрупа, што овозможува подлабока анализа и подобро искористување на достапните податоци. Собирањето на демографски и клинички податоци преку стандарден прашалник дополнително ја збогатува базата на податоци и овозможува поширока интерпретација. На крај, етичкиот аспект е соодветно адресиран, со одобрение од етички комитет и информирана согласност од сите учеснички, што е од суштинско значење за кредибилитетот на истражувањето. Свкупно, делот за материјали и методи е квалитетно изработен, детално разработен и во согласност со современите научни стандарди, обезбедувајќи цврста основа за валидна анализа и интерпретација на резултатите.

Во петтата глава е прикажана **статистичката обработка** на податоците. Делот за статистичка анализа е јасно структуриран, методолошки прецизен и во согласност со современите стандарди за биомедицински истражувања. Употребата на софтвер како IBM SPSS Statistics

обезбедува сигурна и валидна обработка на податоците, што дополнително ја зајакнува доверливоста на резултатите. Особено позитивно е што е извршена проверка на нормалноста на дистрибуцијата преку Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk тестовите, што овозможува правилен избор на понатамошните статистички методи. Приказот на податоците е соодветен и јасен, со користење на апсолутни и релативни фреквенции за категориските варијабли, како и со дескриптивни статистики (просек, стандардна девијација, минимум и максимум) за квантитативните варијабли. Изборот на статистички тестови е соодветен на типот и дистрибуцијата на податоците. Примената на Chi-square и Fisher exact тестовите за категориски варијабли, како и параметарските тестови (Student t-test и ANOVA) за квантитативни варијабли, укажува на правилен и аналитички пристап. Дополнително, употребата на McNemar тестот за споредба на резултатите од различни дијагностички маркери е соодветна и методолошки оправдана. Вклучувањето на ROC curve анализа и пресметката на AUC претставуваат значаен квалитативен аспект бидејќи овозможуваат проценка на дискриминаторската способност на анализираните маркери во предикција на високоризични лезии (CIN 2+). Дополнително, пресметувањето на дијагностичките параметри, како сензитивност, специфичност и предиктивни вредности, придонесува за практична клиничка применливост на резултатите. Јасното дефинирање на нивото на статистичка значајност ($p < 0.05$) обезбедува транспарентност и конзистентност во интерпретацијата на резултатите. Свкупно, статистичкиот дел е темелно и стручно разработен, со соодветен избор на аналитички методи, што обезбедува цврста основа за валидна интерпретација и висока научна вредност на истражувањето.

Шестата глава ги опфаќа **резултатите**. Делот „Резултати“ е поставен со јасна методолошка хиерархија и претставува комплетна аналитичка рамка за кохорта од 145 пациентка и кај сите пациентки е направено тестирање за HPV DNA со типизирање, цитолошко тестирање (LB), p16/Ki67 двојното цитолошко боене, како и биопсија со ендоцервикална киретажа за хистолошка верификација. Ваквата структура е соодветна за докторски труд што има цел да идентификува биолошки и клинички релевантни подгрупи за детектирање на лезии од висок градус на грлото на матката. Авторот успева да прикаже обемен сет на податоци на јасен, структуриран и научно релевантен начин. Овој сегмент не претставува само дескриптивна презентација на резултатите, туку интегрирана анализа која овозможува нивна интерпретација во клинички и епидемиолошки контекст, што е особено значајно за докторски труд од областа на гинеколошката онкологија.

Во дескриптивните податоци, кохортата е јасно профилирана, презентираниите резултати од оваа проспективно-опсервациска студија, спроведена на кохорта од 145 пациентки во терцијарна здравствена установа, обезбедуваат детална квантитативна и квалитативна карактеризација на цервикалната патологија асоцирана со HPV-инфекција, со значајна статистичка длабочина и клиничка релевантност. Демографската анализа покажува широка возрастна распределба (17 – 79 години), со средна вредност од 38.5 ± 11.8 години, што укажува на хетерогена популација во однос на репродуктивниот и пострепродуктивниот период. Доминантното учество на пациентки ≤ 40 години (86/145; 59,3 %) ја рефлектира повисоката експозиција на сексуално преносливи инфекции и поголемата веројатност за HPV-перзистенција во оваа возрастна група. Етничката структура е изразито хомогена (93,79 % Македонки), што статистички ја редуцира варијабилноста, но истовремено ја ограничува екстерната валидност на резултатите. Пушачкиот статус е присутен кај 26,21 % (38/145) од испитаничките, што претставува релевантен кофактор за понатамошните анализи. Цитолошката евалуација открива исклучително висок процент на абнормални наоди (133/145; 91,72 %), што индицира дека анализираната популација е високоселектирана. Во рамки на позитивните наоди, LSIL-лезииите се најзастапени (99/145; 68,26 %), додека HSIL се детектирани кај 34/145 (23,44 %). Внатрешната дистрибуција на LSIL-групата покажува дека 78 % имаат HPV cervicitis, 13 % CIN1, а 9 % ASC-US, што укажува на доминација на рани, потенцијално реверзибилни промени. Кај HSIL-групата, најчести се ASC-H лезии (61,76 %), додека CIN2 и CIN3

се застапени со по 14,71 %, AGC со 2,94 %, а carcinoma in situ кај 5,88 %, што укажува на значајно присуство на напреднати преканцерозни состојби. Имуноцитохемиската анализа со p16/Ki-67 двојно боење е позитивна кај 31/145 (21,38 %) пациентки, што претставува индикатор за трансформациона активност на HPV-инфекцијата. HPV-типизацијата идентификува високоризични типови 16/18 кај 40/145 (27,59 %) пациентки. Интересно, највисока преваленца има групата на други високоризични типови (51, 52, 56, 58, 59) со 40 %, додека HPV 16 изолирано е присутен кај 21,38 %, што укажува на потреба од поширок генотипски скрининг. Вакциналниот опфат е низок (13/145; 8,96 %), со значајна возраст-зависна разлика ($p=0.0017$): 15,3 % кај пациентките <40 години наспроти 0 % кај >40 години. Овој податок корелира со статистички значајната асоцијација помеѓу вакциналниот статус и степенот на лезијата ($p=0.0198$), при што CIN2+ е детектиран кај 31,3 % од невакцинираните наспроти 0 % кај вакцинираните, што претставува силен индикатор за протективниот ефект на вакцинацијата. Хистолошките наоди од биопсија покажуваат дека 66/145 (45,83 %) пациентки имаат cervicitis, 37 (25,69 %) LSIL, 32 (22,22 %) HSIL, а 9 (6,25 %) малигна лезија. Вкупната преваленца на CIN2+ изнесува 41/145 (28,47 %), што претставува значителен клинички товар. Возрасната стратификација не покажува статистички значајна разлика во дистрибуцијата на лезиите ($p=0.384$ и $p=0.528$), иако малигните лезии се почести кај >40 години (10,17 % vs 3,53 %), а CIN2+ е повисок кај оваа група (33,9 % vs 24,71 %), но без статистичка сигнификантност ($p=0.229$). Анализата на просечната возраст по хистолошки категории покажува статистички значајна разлика ($p=0.036$), при што пациентките со малигна лезија имаат највисока просечна возраст (48.0 ± 12.7 години), споредено со cervicitis (36.5 ± 10.8), LSIL (38.8 ± 12.4) и HSIL (40.3 ± 11.6). Post-hoc анализата потврдува значајна разлика помеѓу малигните лезии и cervicitis ($p=0.0266$). Дополнително, пациентките со CIN2+ се значајно постари од оние со <CIN2+ (42.0 ± 12.1 vs 37.4 ± 11.4 ; $p=0.032$). Пушењето покажува силна статистичка асоцијација со CIN2+ ($p=0.0026$), при што 47.37% од пушачите имаат високоградусни лезии наспроти 21.7% од непушачите, што ја потврдува неговата улога како независен ризик-фактор. Во однос на етничката дистрибуција, сите CIN2+ случаи се регистрирани кај Македонки, што најверојатно е резултат на диспропорционалната застапеност во примерокот. Коинфекциите се детектирани кај 42.76% од пациентките, при што нема значајна разлика во вкупната вагинална инфекција според HPV 16/18 статус ($p=0.277$). Сепак, инфекцијата со Chlamydia trachomatis е значајно почеста кај HPV 16/18 позитивните (15% vs 4.76%; $p=0.037$), што укажува на потенцијална синергистичка интеракција. За Ureaplasma urealyticum не е утврдена значајна разлика ($p=0.71$). Свкупно, резултатите демонстрираат јасна епидемиолошка и клиничка конзистентност, со висока преваленца на преканцерозни лезии, значајна улога на HPV-високоризичните типови и силно изразени асоцијации со модифицирачки фактори како пушење и вакцинација. Овие наоди имаат значајни импликации за унапредување на скрининг-стратегии, индивидуализирана проценка на ризик и јакнење на превентивните програми.

Во делот за асоцијациите во однос на дискриминаторската способност на одделните тестирања за предикција на лезии од висок градус е користена ROC-анализа. Резултатите добиени од ROC-анализата претставуваат конзистентна и методолошки добро заснована основа за проценка на дијагностичките перформанси на анализираниите тестови во предикцијата на високоризични цервикални лезии (>CIN 2+), при што се добива јасна градација на нивната дискриминаторска способност и клиничка применливост. Во однос на цитологијата, иако AUC-вредноста ($AUC = 0.527$; 95 % CI: 0.420–0.634) укажува на ограничена дискриминација, овие резултати сепак имаат значајна вредност во контекст на традиционалниот скрининг. Цитологијата останува широко достапен, економичен и лесно применлив метод, кој обезбедува основна стратификација на пациентите. Нејзината улога станува особено важна кога се интегрира во комбинирани дијагностички модели, каде што придонесува кон зголемување на вкупната точност. HPV-типизацијата покажува јасно изразена способност за диференцијација, особено кај високоризичните типови. Коприсуството на

HPV 16/18 (AUC = 0.732; 95% CI: 0.634–0.831) демонстрира добра и клинички релевантна дискриминаторска моќ, што ја потврдува нивната централна улога во патогенезата на цервикалните лезии. Овие резултати ја нагласуваат важноста на таргетираното детектирање на најонкогените типови како клучен чекор во раната идентификација на пациентите со зголемен ризик. Индивидуалниот HPV 16 (AUC = 0.673; 95% CI: 0.568–0.779) покажува стабилна и конзистентна способност за разграничување, што дополнително ја потврдува неговата клиничка релевантност. Иако дискриминацијата е умерена, таа е доволна за да се користи како значаен дел од поширок дијагностички алгоритам. HPV 18 и HPV 31, со AUC-вредности од 0.578 и 0.569, придонесуваат во пошироката слика за вирусолошкиот профил на пациентите. Нивното вклучување овозможува сеопфатен пристап кон проценката на ризик, што е од суштинско значење за целосно разбирање на инфекцијата и нејзиниот потенцијал за прогресија. Особено значајни се резултатите за имуноцитохемиското двојно бојење p16/Ki-67 (AUC = 0.759; 95% CI: 0.660–0.857), кое покажува добра дискриминаторска способност. Овој тест овозможува директен увид во биолошките процеси на клеточна трансформација и пролиферација, што го прави силен и сигурен индикатор за присуство на високоризични лезии. Неговата примена претставува значаен напредок кон биолошки базирана дијагностика. Најголема вредност и клиничка релевантност се постигнуваат со комбинирани модели. Комбинацијата од цитологија, HPV-типизација и p16/Ki-67 dual staining (AUC = 0.870; 95% CI: 0.798–0.941; $p < 0.001$) покажува одлична дискриминаторска способност, што ја позиционира како оптимален пристап за прецизна стратификација на пациентите. Овој резултат ја рефлектира синергистичката интеракција помеѓу морфолошките, вирусолошките и молекуларните параметри. Дополнително, комбинацијата HPV + имуноцитохемија (AUC = 0.843; 95% CI: 0.762–0.924) покажува високо ниво на точност, што укажува дека интеграцијата на вирусолошки и биолошки маркери обезбедува силна дијагностичка основа. Комбинацијата цитологија + имуноцитохемија (AUC = 0.791; 95% CI: 0.698–0.884), исто така, демонстрира значајно подобрување во однос на поединечните тестови, што ја потврдува важноста на мултимодалниот пристап. Статистичките параметри дополнително ја зацврстуваат валидноста на резултатите. Високата статистичка значајност ($p < 0.001$) кај сите комбинирани модели укажува на нивната сигурност, додека ниските стандардни грешки (0.036–0.047) и релативно тесните довербени интервали укажуваат на прецизност и стабилност на проценките. Сепак, резултатите демонстрираат јасен тренд на подобрување на дијагностичката точност со премин од поединечни кон комбинирани тестови. Ова ја потврдува современата концепција на интегриран скрининг, каде што различни типови биомаркери се користат комплементарно со цел да се постигне максимална клиничка ефикасност. Ваквиот пристап овозможува порана детекција, попрецизна стратификација на ризик и потенцијално подобри исходи за пациентите, што го прави особено значаен во современите програми за превенција на цервикален карцином.

Во делот за асоцијациите помеѓу цитологија наспроти биопсија за детекција на лезии од висок градус анализата на цитолошките резултати покажува солидна конкордантност со биоптичните наоди, особено во доменот на исклучување на високоризични лезии. Од вкупно 98 негативни цитолошки наоди (LSIL), 80 се потврдени како негативни и со биопсија, што укажува на стабилна негативна предиктивна способност. Ова се рефлектира и во високата NPV (81,63 %), што ја позиционира цитологијата како сигурен почетен скрининг-алат за селекција на пациентки со низок ризик. Сепак, фактот дека 18 случаи од LSIL-групата се покажале како >CIN 2+ на биопсија, укажува на клинички значајна стапка на лажно негативни резултати. Ова директно се рефлектира во умерената сензитивност од 50 %, што е во согласност со глобалните податоци за цитолошки скрининг. Од друга страна, HSIL-групата покажува подобра предиктивна вредност, со 18 од 34 случаи потврдени како високоризични, што ја нагласува клиничката тежина на HSIL-наодите. Специфичноста од 83,33 % и LR+ од 3.00 укажуваат дека позитивниот цитолошки наод умерено ја

зголемува веројатноста за болест, но не е доволен како самостоен дијагностички критериум. LR– од 0.60 дополнително потврдува дека негативен резултат не ја исклучува со сигурност болеста. Вкупната точност од 74,24 % ја позиционира цитологијата како солиден, но не и доволен метод, што ја оправдува потребата од дополнителни тестови.

Во делот за асоцијациите помеѓу двојното имуноцитохемиско боење p16/Ki-67 Dual-Staining наспроти биопсија за детекција на лезии од висок градус, имуноцитохемијата се издвојува како најмоќен дијагностички алат во прикажаните резултати. Од 31 позитивен наод, дури 24 се потврдени со биопсија, што резултира со висока позитивна предиктивна вредност (77,42 %). Ова укажува дека позитивниот p16/Ki-67 тест има силна клиничка тежина и може да се користи како сигурен индикатор за упатување на пациентките кон понатамошна инвазивна дијагностика. Претставува силен индикатор дека експресијата на p16 и Ki-67 во истите клетки е директен одраз на дисрегулиран клеточен циклус, што е биолошка основа на високоризичните HPV-индуцирани лезии. Ваквата биолошка валидност ја засилува клиничката доверливост на тестот, надминувајќи ја ограниченоста на морфолошката интерпретација кај цитологијата. Специфичноста од 93,20 % е особено значајна, бидејќи минимизира лажно позитивни резултати и со тоа го намалува ризикот од прекумерна дијагностика, суштинско значење во клиничката пракса, бидејќи директно придонесува за редукција на лажно позитивни случаи и следствено за намалување на непотребни колпоскопии и биопсии. LR+ од 8.61 претставува силен доказ дека позитивниот тест драматично ја зголемува веројатноста за постоење на >CIN 2+ лезија. Истовремено, LR– од 0.44 укажува на добра способност за исклучување на болеста. Иако сензитивноста (58,54 %) не е екстремно висока, таа е повисока од онаа на цитологијата, што укажува на подобра детекција на вистински позитивни случаи. Сензитивноста од 58,54 % треба да се интерпретира во контекст на висока специфичност односно, тестот е дизајниран повеќе за прецизна идентификација на вистински високоризични случаи отколку за масовно детектирање. Ова е во согласност со неговата улога како тријажен, а не примарен скрининг-тест. McNemar тестот ($p=0.066$) не достигнува статистичка значајност, но трендот е јасно во корист на имуноцитохемијата. Вкупната точност од 83,33 % ја потврдува нејзината супериорност и ја позиционира како клучен тријажен тест. Во комбинација со цитологија или HPV-тестирање, оваа умерена сензитивност се компензира и резултира со значително подобрена вкупна дијагностичка точност. Дополнително, вреди да се истакне дека p16/Ki-67 Dual-Staining има уникатна предност во однос на HPV-тестирањето, додека HPV-тестовите детектираат присуство на вирус, имуноцитохемијата детектира трансформациона активност на клетките. Ова значи дека тестот прави разлика помеѓу транзиторна инфекција и вистинска неопластична прогресија, што е клучно за клиничка одлука. Резултати убедливо ја позиционираат имуноцитохемијата p16/Ki-67 како високо специфичен, клинички корисен и биолошки валидиран тријажен алат со потенцијал за интеграција во рутинските скрининг-алгоритми. Нејзината примена може значајно да ја подобри прецизноста на дијагностичкиот процес, да ја намали прекумерната инвазивна дијагностика и да овозможи поефикасна селекција на пациентките според ризик.

Во делот за асоцијациите помеѓу ХПВ-типизацијата наспроти биопсија за детекција на лезии од висок градус HPV 16/18 типизацијата покажува балансиран профил помеѓу сензитивност (60,98 %) и специфичност (85,44 %), што ја прави исклучително корисна за ризик-стратификација. Високата NPV (84,62 %) укажува дека негативен резултат ефективно исклучува високоризична лезија, што е клучно во клиничката пракса. Интересен е резултатот од McNemar тестот ($p=1.0$), кој укажува на целосна конзистентност во пропорциите на позитивни наоди помеѓу тестот и биопсијата. Ова ја засилува валидноста на HPV 16/18 како референтен биомаркер во скрининг-алгоритмите. LR+ од 4.19 дополнително потврдува умерено силна дијагностичка вредност. HPV 16, како поединечен маркер, покажува висок степен на специфичност (88,35 %), што го прави особено корисен за потврда на болеста. Сепак, сензитивноста од 46,34 % укажува дека значителен дел од случаите може да

останат недетектирани ако се користи самостојно. PPV од 61,29 % и LR+ од 3.98 укажуваат на умерена дијагностичка вредност. Овој профил го позиционира HPV 16 како комплементарен, а не примарен скрининг-алат. HPV 18 се издвојува со исклучително висока специфичност (96,12 %) и статистички значајна разлика ($p < 0.0001$), што го прави силен индикатор за високоризични лезии. Сепак, многу ниската сензитивност (19,51 %) значи дека не може да се користи како скрининг-алат. LR+ од 5.02 укажува дека позитивниот резултат значително ја зголемува веројатноста за болест, што ја нагласува неговата вредност во потврдување на дијагнозата. HPV 31 покажува статистички значајна асоцијација ($p = 0.0034$), но со ограничена сензитивност (24,39 %). Специфичноста од 89,32 % е солидна, но LR+ од 2.28 укажува на ограничена дијагностичка моќ. HPV 33 покажува екстремно ниска сензитивност (2,44 %) и LR блиску до 1, што укажува на практично отсуство на дијагностичка вредност како самостоен тест. Иако специфичноста е висока (95,15 %), ниската PPV (16,67 %) го ограничува неговото клиничко значење. Во групата HPV 35, 39, 45 покажува ниска сензитивност (9,76 %) и LR+ под 1, што укажува дека позитивниот резултат дури не ја зголемува веројатноста за болест. Ова е важен наод кој сугерира дека овие типови немаат значајна улога во детекција на $>CIN 2+$. Во групата ХПВ 51/52/56/58/59 покажува најниска точност (47,22 %) и специфичност (55,34 %), со LR- > 1 , што е индикатор за слаб дијагностички тест. Овие резултати јасно укажуваат дека оваа група нема клиничка вредност како предиктор за високоризични лезии.

Седмата глава на докторскиот труд е **дискусијата**. Дискусијата претставува кохерентно, логички структурирано и академско разработување на добиените резултати. Видливо е дека авторот не ги разгледува резултатите изолирано, туку ги вградува во поширок научен контекст, што ѝ дава на дискусијата концептуална длабочина. Собствените податоци се интегрирани со релевантна литература без да бидат автоматски поистоветувани, туку авторот внимателно ги споредува и ги анализира во академски зрела дискусија. Дискусијата демонстрира солидно теоретско втемелување и конзистентна интеграција на резултатите во рамките на постојните научни сознанија од областа на цервикалниот скрининг. Авторот правилно ја позиционира цитологијата како метода со висока специфичност, но ограничена сензитивност, при што аргументацијата за нејзината редуцирана детекциска моќ е логично поврзана со високата стапка на лажно негативни резултати. Истовремено, коректно е истакната супериорната сензитивност на HPV-тестирањето, но и неговата пониска специфичност, што создава клиничка потреба за дополнителни тријажни алатки. Особено силен сегмент претставува елаборацијата на улогата на p16/Ki-67 dual staining, која е претставена не само дескриптивно, туку и патофизиолошки аргументирано преку концептот на коекспресија и дерегулација на клеточниот циклус. Ова укажува на добро разбирање на биолошката основа на тестот и неговата клиничка применливост. Ваквата интерпретација ја подигнува дискусијата од чисто дескриптивно на аналитичко ниво. Компаративната анализа со релевантни студии е обемна и во најголем дел соодветно интерпретирана. Авторот успешно ги позиционира собствените резултати (на пример, стапката на p16/Ki-67 позитивност, преваленцата на HPV 16/18, како и застапеноста на $CIN2+$ лезии) во рамките на глобално пријавените вредности, што ја зајакнува валидноста на наодите. Дискусијата за дијагностичките перформанси (сензитивност, специфичност, PPV, NPV и AUC) е методолошки зрела и прецизно формулирана. Особено е значајно што авторот не се ограничува на прикажување на вредности, туку ги интерпретира во клинички контекст, нагласувајќи ја ограничената вредност на цитологијата како самостоен тест и супериорноста на комбинираниите алгоритми. Презентацијата на ROC-анализата и AUC-вредностите е јасна и соодветно аргументирана, при што заклучокот за синергистичкиот ефект на комбинираниите биомаркери е добро поддржан. Силен аспект претставува и анализата на ризик-факторите: возраст, пушење, вакцинација и коинфекции, која покажува мултидимензионален пристап кон проблематиката. Интерпретацијата на овие фактори е во согласност со современите епидемиолошки сознанија, особено во делот за улогата на перзистентната HPV-инфекција и имунолошките механизми.

Дискусијата претставува квалитетен и научно релевантен придонес, со јасно дефинирана аргументација и добра поврзаност помеѓу резултатите и литературата. Главните предности се во темелната анализа на дијагностичките методи и убедливото образложување на улогата на комбинираниите тријажни стратегии. Особено се истакнува јасното аргументирање на предностите на комбинираниите дијагностички стратегии и значајната улога на p16/Ki-67 dual staining како ефективна тријажна алатка. Текстот претставува релевантен придонес во областа и нуди цврста основа за унапредување на современите скрининг-програми и персонализиран пристап во менаџментот на пациентките.

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 цитолошки параметри, до молекуларните маркери и исходите со што создаваат логичен и методолошки кохерентен завршеток на истражувањето. Заклучокот претставува научно зрела синтеза на добиените резултати, при што на јасен и аргументиран начин се демонстрира вредноста на мултимодалниот пристап во скринингот и тријажата на цервикалните интраепителни лезии. Особено се издвојува неговата методолошка прецизност и аналитичка доследност, со што се обезбедува јасна поврзаност помеѓу поединечните дијагностички модалитети и нивната комбинирана клиничка примена. Вредноста на заклучокот се огледа и во неговата способност да ги интегрира вирусолошките, морфолошките и биолошките параметри во единствен дијагностички концепт, при што се нагласува преминот од конвенционален кон современ, персонализиран и биолошки ориентиран пристап. Притоа, резултатите не се само дескриптивно презентирани, туку се интерпретирани во контекст на нивната клиничка релевантност, што значително ја зголемува научната тежина на заклучоците. Особено значајно е истакнувањето на синергистичкиот ефект на комбинираниите алгоритми, кој убедливо ја демонстрира супериорноста на интегрираната дијагностичка стратегија во однос на поединечните методи. Ова претставува силен аргумент во прилог на рационализација и оптимизација на скрининг-програмите, со јасен фокус на баланс помеѓу сензитивноста и специфичноста, што е клучно во превентивната онкологија. Заклучокот се одликува со високо ниво на клиничка анализа, особено преку поврзувањето на дијагностичките наоди со ризик-факторите, како што се возраста, пушењето, вакциналниот статус и коинфекциите. Ова придонесува кон пошироко разбирање на патогенетските механизми и ја засилува вредноста на истражувањето. Посебна научна вредност има делот кој ја нагласува улогата на p16/Ki-67 dual staining како биолошки специфичен маркер на клеточна трансформација, со што се надминуваат ограничувањата на чисто вирусолошките и цитолошките пристапи. Оваа интерпретација е во согласност со современите концепти на молекуларна дијагностика и персонализирана медицина. Свкупно, заклучокот претставува методолошки солидно, логички конзистентно и клинички релевантно заокружување на студијата, кое не само што ги потврдува поставените хипотези, туку и јасно ја позиционира истражувачката работа во поширокиот контекст на современите стратегии за превенција на цервикален карцином.

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

Предмет на истражување

Предмет на истражувањето е биомаркер p16/Ki67 имуноцитохемиската метода од две боења, која се изработува на цитологија базирана на течност (LBC) во потполно автоматизиран апарат со детектирање со моноклонални антители за p16 и Ki67. Двојното цитолошко боење станува алтернативен биомаркер со висока сензитивност и специфичност кој идентификува цервикални лезии од висок градус (CIN 2+). p16 е инхибитор на циклин зависна киназа и делува како регулаторен протеин на клеточниот циклус а Ki-67 е клеточно пролиферативен маркер. Во физиолошки услови, тие не можат да бидат изразени во истата цервикална епителна клетка. Коекспресијата на овие две молекули сугерира дерегулација на клеточниот циклус и може да користи за предикција на присуство на цервикални лезии од висок степен.

Податоци за состојбата на подрачјето во кое е работен докторскиот труд

Цервикалниот карцином претставува четврти малиген тумор кај жените во светот. Со оглед на фактот дека HR-HPV DNA-детекцијата се етаблира како скрининг-метода за цервикален карцином во сè поголем број од развиените земји, огромен е и предизвикот за понатамошниот менаџмент на пациентките, кои ќе бидат позитивни, со овој начин на тестирање поради високата сензитивност на тестот, а ниската специфичност на тестот за присуството на лезии од висок градус (CIN2+ лезии). Од друга страна, менаџментот на пациентките во земјите кај коишто цитологијата сè уште претставува прва линија за скрининг за цервикален карцином е вистински предизвик поради неговата ниска сензитивност, пред сè поради големиот број лажно негативни резултати. Оттука, докторскиот труд се реализира во контекст на потреба од дополнителен тријажен тест кој ќе селектира преканцерозини лезии од висок градус по спроведување на скрининг за цервикален карцином, сè со цел да се спречат преголемиот број на пациентки кои се упатуваат на биопсија. Дополнително, ова истражување претставува прва систематски дизајнирана научноистражувачка студија во нашата држава од оваа област.

Краток опис на применетите методи

Студијата е комплетна аналитичка рамка за кохорта од 145 пациентки и кај сите пациентки е направено тестирање за HPV DNA со типизирање, цитолошко тестирање (LB), p16/Ki67 двојното цитолошко боење, како и биопсија со ендоцервикална киретажа за хистолошка верификација. Преку стандардизирана лабораториска обработка и анализа, направена е асоцијација помеѓу методите, како и нивна поврзаност во детекцијата на преканцерозини лезии од висок градус.

Краток опис на резултатите од истражувањето

Имуноцитохемиското двојно боење p16/Ki67 се издвојува како високо специфичен и клинички релевантен тријажен тест за детекција на CIN2+ лезии. Со позитивна предиктивна вредност од 77,42 % и специфичност од 93,20 %, тестот покажува силна способност за прецизна идентификација на високоризични случаи и значајно намалување на лажно позитивните резултати. Иако сензитивноста е умерена (58,54 %), таа е компензирана со висока дијагностичка точност (83,33 %) и добра способност за исклучување на болеста. Тестот има дополнителна клиничка вредност бидејќи детектира клеточна трансформација, а не само присуство на HPV, со што овозможува разликување помеѓу транзитрна инфекција и вистинска неопластична прогресија. Ова го прави особено погоден за тријажна примена, каде што приоритет е селекција на пациентки со реален ризик. Свкупно, p16/Ki-67 Dual-Staining претставува биолошки валидиран и дијагностички моќен метод, кој значајно може да ја подобри прецизноста на скрининг-алгоритмите и да ја намали непотребната инвазивна дијагностика.

ОЦЕНА НА ТРУДОТ

Докторскиот труд на кандидатот д-р Даниел Милковски, со наслов: „Примена на p16 и Ki67 двојно цитолошко боење кај преканцерозни лезии и цервикален 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 подобрување на тријажирањето на пациентки по спроведување на скринингот за цервикален карцином. Улогата на p16/Ki-67 dual staining како биолошки специфичен маркер на клеточна трансформација значајно може да ја подобри прецизноста на скрининг-алгоритмите и да ја намали непотребната инвазивна дијагностика, со што се надминуваат ограничувањата на чисто вирусолошките и цитолошките пристапи. Оваа интерпретација е во согласност со современите концепти на молекуларна дијагностика и персонализирана медицина. 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 кандидатот д-р Даниел Милковски, со наслов: „Примена на p16 и Ki67 двојно цитолошко бојење кај преканцерозни лезии и цервикален 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

Кандидатот, пред одбраната на докторскиот труд, ги објавил (како прв автор, во меѓународни научни списанија) следниве рецензирани истражувачки трудови:

- [1]. Daniel Milkovski, Marjan Stojovski, Viktorija Jovanovska, Ivana Kijajova, Vlatko Gjirevski, Maja Koteva Mirakoska, Marija Joksimovic, Dual staining cytology with p16/ki67 for cervical cancer screening, JMS 2024, Vol 7(3) 80-86.
- [2]. Milkovski D., Janevska V., Stojovski M., Jovanovska V., Stanojevik V., Kjaev I, Implementation of p16/ki67 dual staining cytology for detecting cervical dysplasia, Macedonian Journal of Anaesthesia Vol. 9 No 3, September 2025 11-16.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

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 кандидатот д-р Даниел Милковски со наслов: „Примена на p16 и K1b7 двојно цитолошко боење кај преканцерозни лезии и цервикален карцином“.

КОМИСИЈА

Проф. д-р Марјан Стојовски, претседател, с.р.

Проф. д-р Весна Јаневска, ментор, с.р.

Проф. д-р Викторија Јовановска, член, с.р.

Проф. д-р Игор Алулоски, член, с.р.

Проф. д-р Славица Костадинова Куновска, член, с.р.

РЕЦЕНЗИИ
ЗА ОЦЕНА НА ПРЕДЛОГ-ДОКТОРСКИ ПРОЕКТ ЗА
ИЗРАБОТКА НА ДОКТОРСКИ ТРУД ПО ЈАВНО ЗДРАВСТВО ОД
ДОКТОРАНДИ НА ШКОЛАТА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ ПРИ УКИМ

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 Билјана Ѓорѓеска со наслов: “Социоемоционално функционирање на деца и адолесценти со кохлеарен имплант во Република Северна Македонија”, на англиски јазик “Assessment of the socioemotional functioning of children and adolescents with cochlear implants in the Republic of North Macedonia” во состав:

1. Проф. д-р.Бети Тодоровска, ментор
2. Проф. д-р Татјана Георгиевска Јанческа, член
3. Доц. д-р Весна Лазаровска, 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

Пријавената тема со приложениот предлог-докторски проект за изработка на докторски труд со наслов: „Социоемоционално функционирање на деца и адолесценти со кохлеарен имплант во Република Северна Македонија“ од Билјана Ѓорѓеска, обработува современа, научно и клинички релевантна проблематика од областа на аудиологијата, логопедијата и детскиот развој, 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. Истражувањето е насочено кон анализа на социоемоционалното функционирање како значаен сегмент од севкупниот развој кај деца и адолесценти со тешко оштетување на слухот.

Воведот содржи податоци кои се однесуваат на предметот од интерес на предложената тема, каде јасно се нагласува дека социоемоционалниот развој претставува комплексен и мултидимензионален процес, кој опфаќа емоционална експресија, регулација на емоции, емпатија, социјални вештини и самоперцепција, а кој е во тесна интеракција со когнитивниот и говорно-јазичниот развој. Во современите научни истражувања, социоемоционалното функционирање се препознава како клучен индикатор за здрав психосоцијален развој кај децата и адолесцентите.

Кандидатот соодветно ја потенцира улогата на аудитивниот систем како клучен медијатор во развојот на комуникацијата, емоционалната регулација и социјалната

интеракција, при што оштетувањето на слухот се разгледува како фактор кој може да доведе до значајни отстапувања во овие домени. Современата литература укажува дека аудитивниот систем има суштинска улога во развојот на овие способности, бидејќи слушањето претставува основен канал за усвојување на комуникациските и емоционалните сигнали. Во таа насока, оштетувањето на слухот, особено во раниот развоен период, може значајно да го наруши процесот на емоционална саморегулација, социјална интеракција и формирање на идентитетот. Ограничениот пристап до аудитивни информации често резултира со потешкотии во развојот на говорот и јазикот, што дополнително влијае врз когнитивниот развој и способноста за разбирање и изразување на емоции.

Понатаму во воведот е ставен акцент на значењето на кохлеарниот имплант како современа терапевтска интервенција. Во последните две децении, тој се афирмира како значајна технолошка и клиничка интервенција која овозможува пристап до звук кај деца со тешко и длабоко оштетување на слухот, со што се создаваат предуслови за подобрување на говорно-јазичниот развој и социјалната интеграција. Бројни истражувања потврдиле значаен напредок во аудитивните и јазичните способности кај оваа популација.

Сепак, поновите научни сознанија укажале дека, и покрај позитивните ефекти од кохлеарната имплантација, дел од децата и адолесцентите продолжуваат да покажуваат тешкотии во доменот на социоемоционалното функционирање. Овие тешкотии најчесто се манифестираат преку проблеми во емоционалната регулација, препознавањето на емоционалните изрази, воспоставувањето социјални односи и развојот на емпатијата. Овие наоди биле потврдени во повеќе меѓународни студии, кои укажале дека социоемоционалниот развој не секогаш следи паралелен напредок со аудитивно-јазичните способности.

Оттука, современиот научен пристап ја нагласил потребата од сеопфатна и мултидисциплинарна евалуација, која покрај аудиолошките и логопедските аспекти ги вклучува и психолошките и социоемоционалните параметри.

Во воведот се нагласува дека и покрај растечкиот број на меѓународни истражувања, во национален контекст сè уште недостасуваат систематизирани и методолошки конзистентни податоци за социоемоционалното функционирање кај деца со кохлеарен имплант. Во Република Северна Македонија досега биле регистрирани околу 170 лица со кохлеарен имплант, а имплантацијата започнала да се спроведува од 2006 година, но недостасуваат сеопфатни истражувања кои ја обработуваат оваа проблематика. Ова претставува значајна празнина како во научната литература, така и во клиничката и јавноздравствената практика.

Кандидатот го завршува воведот со констатација дека предложената тема се вклопува во актуелните научни текови и одговара на реална потреба за продлабочување на сознанијата за социоемоционалниот развој кај деца и адолесценти со кохлеарен имплант, со потенцијал за значаен научен и практичен придонес.

Мотивот за истражувањето произлегува од фактот дека кохлеарниот имплант, како дел од рана и континуирана интервенција, има значајно влијание врз развојот на јазикот и говорната разбирливост, кои претставуваат клучни предуслови за успешна социјална интеграција, воспоставување пријателства, емоционална регулација, развој на емпатија и квалитетни односи со врсниците кај деца и адолесценти со тешко сензоневрално оштетување на слухот, но во исто време постои потреба за примена на интегриран пристап кој ги поврзува аудитивниот, говорно-јазичниот, когнитивниот и социоемоционалниот развој.

Воедно, се оценува дека предложеното истражување има потенцијал да придонесе кон унапредување на јавноздравствената и образовната практика во Република Северна Македонија, преку обезбедување релевантни податоци за психосоцијалната адаптација и благосостојбата на децата со кохлеарен имплант.

Истражувачките цели се повеќебројни, јасно дефинирани, логично поставени и во согласност со предметот на истражување.

Примарна цел на трудот е процена на социоемоционалното функционирање кај деца и адолесценти со кохлеарен имплант во Република Северна Македонија.

Како **секундарни цели** се посочени следните цели:

1. Процена на нивото на социоемоционално функционирање кај деца и адолесценти со кохлеарен имплант и нивна споредба со типично развиена популација со уреден слух.
2. Испитување на поврзаноста помеѓу комуникациските способности и социоемоционалното функционирање, особено во однос на емоционалната регулација, просоцијалното однесување и односите со врсниците.
3. Испитување на влијанието на возраста на имплантација и времетраењето на користење на кохлеарниот имплант врз комуникациските способности и социоемоционалните исходи.
4. Процена на влијанието на должината, интензитетот и континуитетот на логопедскиот третман врз комуникациските способности и социоемоционалното функционирање.
5. Испитување на поврзаноста помеѓу редовноста во користењето на кохлеарниот имплант и родителската перцепција за подобрување на слухот со емоционалната регулација и психосоцијалната адаптација на детето.
6. Анализа на улогата на демографските фактори (образование и вработеност на родителите, финансиска состојба, како и урбана/рурална средина) во однос на достапноста до логопедски и сурдолошки услуги и нивното посредно влијание врз социоемоционалното функционирање.

Вака поставените цели овозможуваат сеопфатен пристап во анализата на социоемоционалното функционирање, земајќи ги предвид клиничките, развојните и социоекономските фактори, што дополнително ја нагласува научната и практичната оправданост на истражувањето.

Во предложениот докторски труд се поставени јасни и научно засновани хипотези, кои произлегуваат од поставените цели и од современите сознанија во областа. Поставените хипотези се логично изведени, меѓусебно поврзани и во согласност со целите на истражувањето, што овозможува нивна соодветна емпириска проверка.

Во делот **материјали и методи** се дефинира дизајнот на студијата и се прецизираат инклузионите и ексклузиони критериуми. Предложеното истражување е конципирано како проспективна аналитичка кохортна студија, чија реализација ќе се одвива на ЈЗУ „Центар за рехабилитација на патологија на вербалната комуникација“ – Скопје. Се предвидува студијата да се спроведе во временски период од најмалку 14 месеци, што се оценува како соодветен интервал за сеопфатна проценка на социоемоционалното функционирање кај испитаниците.

Во истражувањето е предвидено да бидат вклучени вкупно 100 испитаници, распределени во две групи. Испитуваната група ќе ја сочинуваат 50 деца и адолесценти од обата пола, на возраст од 4 до 17 години, со тешко сензоневрално оштетување на слухот,

кај кои е извршена кохлеарна имплантација и кои активно го користат имплантот најмалку 12 месеци. Контролната група ќе опфаќа 50 деца и адолесценти со уреден слух, без евидентирани потешкотии во говорно-јазичниот и социоемоционалниот развој. Со цел обезбедување на валидна компарација, испитаниците од контролната група се предвидени да бидат усогласени според возраст и пол со оние од испитуваната група.

Селекцијата на испитаниците е планирано да се реализира согласно однапред дефинирани инклузии и ексклузии критериуми. Како инклузии критериуми се предвидуваат возраст од 4 до 17 години, активно користење на кохлеарен имплант најмалку 12 месеци кај испитуваната група, потврден нормален слух кај контролната група, како и обезбедена писмена информирана согласност од родител или старател. Ексклузионите критериуми вклучуваат присуство на дополнителни невролошки, когнитивни или психолошки состојби кои би можеле да влијаат врз комуникациските и социоемоционалните резултати, користење на кохлеарен имплант пократко од предвидениот период, како и возраст надвор од дефинираниот опсег. Ваквата селекција се оценува како соодветна за обезбедување хомогеност на примерокот и зголемување на валидноста на добиените податоци.

Како извори на податоци се предвидува да се користат медицинската документација од ЈЗУ „Центар за рехабилитација на патологија на вербалната комуникација“ – Скопје, вклучувајќи аудиолошки статус, аудиометриски наоди и психолошки проценки, како и податоци добиени преку примена на стандардизирани прашалници. За таа цел е предвидена употреба на валидирани и културолошки прилагодени инструменти, кои овозможуваат сеопфатна проценка на комуникативното, емоционалното и социјалното функционирање кај децата и адолесцентите.

Во рамките на истражувањето ќе се применат Скала за смислена употреба на говорот (MUSSE), како инструмент за проценка на функционалната и спонтаната употреба на говорот во секојдневната комуникација, Прашалникот за сили и тешкотии (SDQ-Mac), кој овозможува проценка на социоемоционалното и бихевиоралното функционирање преку повеќе домени, како и Контролната листа за емоционална регулација (ERC), наменета за проценка на способноста за емоционална регулација и степенот на емоционална лабилност. Се оценува дека изборот на овие инструменти е соодветен и методолошки оправдан, со оглед на нивната валидност, широка примена во научни истражувања и можност за добивање споредливи резултати.

Дополнително, ќе биде применет прашалник за демографски и медицински податоци, со цел обезбедување поширок контекст за индивидуалните и семејните фактори кои можат да влијаат врз социоемоционалниот развој. Демографските податоци ќе опфаќаат информации за возраста, полот, местото на живеење, образованието и социоекономскиот статус на семејството, како и видот на образовната установа која ја посетува детето. Медицинскиот дел, применлив за испитуваната група, ќе обезбеди информации за возраста на имплантација, користењето на имплантот, текот на рехабилитацијата и пристапот до логопедски и сурдолошки услуги. Ваквиот пристап овозможува подлабока интерпретација на резултатите и анализа на факторите кои можат да влијаат врз социоемоционалното функционирање кај децата и адолесцентите со кохлеарен имплант.

Големиот број на податоци коишто ќе произлезат од истражувањето, ќе бидат соодветно **статистички анализирани** со примена на статистички софтвер SPSS, верзија 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Во овој дел детално се опишани 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.

Од овој предлог-докторски проект за изработка на докторски труд кандидатот **очекува резултатите** кои ќе се добијат да укажат на постоење на значајни меѓусебни врски помеѓу аудитивниот, говорно-јазичниот и социоемоционалниот развој кај децата и адолесцентите со кохлеарен имплант.

Претпоставено е дека пораната возраст на имплантација, како и подолгото времетраење на користење на кохлеарниот имплант, би можеле да бидат поврзани со подобра емоционална регулација, поизразени просоцијални вештини и повисоко ниво на социоемоционално функционирање. Дополнително, се очекува дека подолгиот, поинтензивен и континуиран логопедски третман ќе има позитивна асоцијација со подобри комуникациски способности и психосоцијални исходи кај оваа популација.

Понатаму, се претпоставува дека функционалната и редовна употреба на говорот, како и поголемото аудитивно искуство, ќе бидат во позитивна релација со емоционалната стабилност, самодовербата и квалитетот на социјалните односи. Во однос на демографските фактори, се смета дека образованието и вработеноста на родителите, финансиската состојба и средината на живеење можат индиректно да влијаат врз пристапот до рехабилитационски услуги, а со тоа и врз социоемоционалното функционирање на децата.

Се очекува дека резултатите ќе ја нагласат важноста на раната идентификација и континуираното следење на развојот кај децата со кохлеарен имплант, што би придонело за поефикасно планирање на интервенции насочени кон подобрување на нивната психосоцијална адаптација и квалитет на живот.

Во целина, се смета дека истражувањето ќе обезбеди значајни сознанија за факторите кои го обликуваат социоемоционалниот развој кај децата и адолесцентите со кохлеарен имплант, со што ќе придонесе за унапредување на научното разбирање и практичниот пристап во оваа област.

На крајот на овој предлог-докторскиот проект дадена е **литературата** која кандидатот ја користел. Тој приложил список од соодветно избрани и правилно цитирани 24 библиографски референци од значење за проблематиката која е изнесена во темата. Користената литература е актуелна, тематски релевантна и доволно обемна за поддршка на теоретската рамка, истражувачките цели и методолошкиот пристап на студијата. Таа овозможува солидна научна основа за реализација на истражувањето и за интерпретација на добиените резултати во поширок научен и клинички контекст.

ЗАКЛУЧОК

Комисијата, врз основа на разгледаниот и приложениот материјал, оценува дека пријавената тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд под наслов „Социоемоционално функционирање на деца и адолесценти со кохлеарен имплант во Република Северна Македонија“ претставува актуелна, научно оправдана и истражувачки значајна проблематика, со изразена апликативна вредност.

Предложениот проект е јасно концептуализиран, со прецизно дефиниран предмет на истражување, соодветно поставени цели и хипотези, како и методолошки пристап кој овозможува нивна реализација. Посебна вредност на трудот претставува неговата насоченост кон популација која е недоволно истражена во национален контекст, што му дава дополнителна научна и практична релевантност.

Комисијата оценува дека постојат сите неопходни научни, стручни и методолошки предуслови за успешна изработка на докторскиот труд, како и дека кандидатот поседува соодветни компетенции и капацитети за негова реализација.

Врз основа на севкупната анализа, Комисијата смета дека предложената тема ги задоволува основните принципи на научно-истражувачка работа и има потенцијал да даде значаен придонес во унапредување на научните сознанија и клиничката практика во областа.

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 Билјана Ѓорѓеска со наслов: “Социоемоционално функционирање на деца и адолесценти со кохлеарен имплант во Република Северна Македонија”.

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

1. Проф. д-р.Бети Тодоровска
2. Проф. д-р Татјана Георгиевска Јанческа
3. Доц. д-р Весна Лазаровска

ИЗВЕШТАЈ ОД КАДРОВСКИОТ ОДБОР

Кадровскиот одбор на Наставно-научниот совет на Медицинскиот факултет од Скопје одржа состанок на **13.05.2026 година во 13 часот**. На состанокот присуствуваа мнозинство од членовите на Одборот.

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

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

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

❖ За конкурс објавен на 16.04.2026 година во дневните весници „Нова Македонија“ и „Коха“ од Медицински факултет во Скопје за избор на:

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

- хирургија (3.02.00.27)
- клиничко-болничка и општа здравствена нега (3.03.02.01)
- неврохирургија (3.02.00.30)

Се предлага комисија во состав:

1. Проф.д-р Александар Чапароски
2. Проф.д-р Спасе Јовковски
3. Проф.д-р Оливер Станков

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

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

Се предлага комисија во состав:

1. Проф.д-р Светозар Антовиќ
2. Проф.д-р Ѓорѓи Јота
3. Проф.д-р Никола Јанкуловски

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

- интерна медицина (3.02.00.01)
- геријатрија (3.02.00.15)
- клиничко-болничка и општа здравствена нега (3.03.02.01)
- кардиологија (3.02.00.02)

Се предлага комисија во состав:

1. Проф.д-р Сашко Кедев
2. Проф.д-р Елизабета Србиновска Костовска
3. Проф.д-р Маријан Бошевски
4. Проф.д-р Снежана Марковиќ
5. Проф.д-р Ѓорѓи Дерибан

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

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

Катедра	Предлог
Педијатрија	1 наставно-научен работник
Епидемиологија со биостатистика и медицинска информатика	1 асистент
Инфективна болести	1 наставно-научен работник
	4 асистенти
Социјална медицина	1 наставно-научен работник од Институт за социјална медицина
	1 асистент од наставна база
Хигиена	1 асистент
Анатомија	1 асистент
Гинекологија и акушерство	1 наставно-научен работник
	3 научни работници
	6 асистенти
Хумана генетика	1 асистент од Институтот за имунобиологија
Онкологија со радиотерапија	1 научен работник
Микробиологија со паразитологија	2 наставно-научни работници
Радиологија	2 наставно-научни работници
Анестезиологија со реанимација	1 наставно-научен работник
	1 научен работник
Хирургија	1 наставно-научен работник (кардиохирургија)
	1 наставно-научен работник (урологија)
	1 наставно-научен работник (пластична хирургија)
	1 наставно-научен работник (траума-наставна база Наум Охридски)
	1 наставно-научен работник (ургентна медицина од ЈЗУ УК за ТОАРИЛУЦ – дел ургентен центар)
	7 асистенти
Дерматовенерологија	1 наставно-научен работник
	1 научен работник
	1 асистент
Патологија	1 наставно-научен работник
	3 асистенти
Трансфузиологија	1 наставно-научен работник
	1 научен работник
	2 асистенти
Психијатрија и медицинска психологија	1 наставно-научен работник
	1 научен работник
	3 асистенти
Судска медицина	2 научни работника
	1 соработник (асистент)

Неврологија	1 наставно-научен работник
	2 научни работника
	3 (асистенти)
Интерна медицина	1 наставно-научен работник (пулмологија)
	1 научен работник (пулмологија)
	1 наставно-научен работник (кардиологија)
	1 научен работник (кардиологија)
	1 наставно-научен работник (нефрологија)
	7 асистенти
Офталмологија	4 наставно-научни работници
	1 асистент
Физиологија	2 наставно-научни работници
Фармакологија со токсикологија	1 наставно-научен работник
	1 научен работник

3. Донесување на одлука за давање согласност за вршење на високообразована дејност на факултетите при УКИМ во Скопје, по дадена согласност од катедрите.

Природно-математичкиот факултет во Скопје при УКИМ во Скопје достави барања за ангажирање на лица избрани во звања од нашиот факултет да обавуваат високообразовна дејност на нивниот факултет за реакредитација на студиските програми.

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

АНГАЖИРАЊЕ НА НАСТАВНИЦИ ЗА РЕАКРЕДИТАЦИЈА НА СТУДИСКИТЕ ПРОГРАМИ НА ПРИРОДНО - МАТЕМАТИЧКИОТ ФАКУЛТЕТ ВО СКОПЈЕ

ред. бр.	предмет	Ангажман на факултетите во рамките на УКИМ	Наставник
1	<i>Основи на анатомија и физиологија на човекот, петти семестар, 4 ЕКТС, за акредитација на студиската програма на прв циклус на студии по Физика</i>	Природно-математички факултет	Проф.д-р Јулија Живадиновиќ Богдановска
2	<i>Физика во нуклеарна медицина, осми семестар, 4 ЕКТС, за акредитација на студиската програма на прв циклус на студии по Физика</i>	Природно-математички факултет	Проф.д-р Томислав Станковски
3	<i>Физика на радиотерапија (50%), осми семестар, 4 ЕКТС, за акредитација на студиската програма на прв циклус на студии по</i>	Природно-математички факултет	Проф.д-р Душко Лукарски

<p><i>физика и Моделирање и дозиметрија со фантом во радиотерапија, осми семестар, 4 ЕКТС, за акредитација на студиската програма на прв циклус на студии по Физика</i></p>		
---	--	--

За вршење на високообразовна дејност на факултетите во рамките на УКИМ, ННС донесува одлука.

4. Разгледувања на барање за одобрување на отсуства за наставници и соработници, врз основа на дадена согласност од Институциите каде што се вработени и Катедрите.

– доставено е барање од проф.д-р Смиља Туцарова Ѓоргова, вработена на ЈЗУ Универзитетска клиника за пластична и реконструктивна хирургија, за одобрување на неплатено отсуство во траење од три месеци сметано од 17.06.2026 година заклучно со 14.08.2026 година, поради лични причини.

За ова барање има согласност од раководителот на Катедрата за хирургија и Управниот одбор на ЈЗУ Универзитетска клиника за пластична и реконструктивна хирургија.

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

– доставено е барање од ас.д-р Анета Таневска Зрмановска, вработена на Институтот за патологија, за одобрување на платено отсуство во период од 01.06.2026 до 31.07.2026 година, поради стручно-едукативен престој (observership) во Alberta Precision Laboratories/University of Calgary, Канада.

Престојот е во траење од два месеци и е наменет за продлабочување на знаењата и практичните вештини од областа на уропатологијата, со особен акцент на современите дијагностички пристапи.

За ова барање има согласност од раководителот на Катедрата за патологија и Стручниот колегиум на Институтот за патологија.

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

Декан
Проф.д-р Светозар Антовиќ с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД НАСТАВЕН ОДБОР

Наставниот одбор на Наставно - научниот совет на Медицинскиот факултет во Скопје, одржа седница на ден 13.5.2026 година, по електронски пат, со следниов дневен ред:

1. Разгледување на теми и комисии за одбрана на дипломски работи за академските студии за логопедија

Разгледани беа следните теми и предлог-комисии
Андријана Здравеска (бр.индекс 800147/ДЛ4)

Тема: Социјална патологија (вербална и невербална комуникација)

Ментор: Доц. д-р Весна Лазаровска

Предлог на членови за рецензентска комисија:

1. Доц. д-р Весна Лазаровска
2. Проф. д-р Бети Дејанова
3. Проф. д-р Татјана Георгиевска Јанческа
2. Хијније Ферати (бр.индекс 800228/ДЛ4)

Тема: Мастикаторни мускули, анатомија и нарушувања

Ментор: Проф. д-р Билјана Бојациева Стојаноска

Предлог на членови за рецензентска комисија:

1. Проф. д-р Билјана Бојациева Стојаноска
2. Проф. д-р Билјана Трпковска
3. Доц. д-р Весна Лазаровска
3. Нурјета Сулејмани (бр.индекс 800241/ДЛ4)

Тема: Кортикални центри поврзани со говор – анатомска локализација и функција

Ментор: Проф. д-р Ники Матвеева

Предлог на членови за рецензентска комисија:

1. Проф. д-р Ники Матвеева
2. Проф. д-р Биљана Зафировска
3. Проф. д-р Татјана Георгиевска јанческа

4. Сухејра Аземи (бр.индекс 800226/ДЈ14)

Тема: Функционална повреда на фаринкс

Ментор: Проф. д-р Билјана Трпковска

Предлог на членови за рецензентска комисија:

1. Проф. д-р Билјана Трпковска
2. Проф. д-р Билјана Бојациева Стојаноска
3. Проф. д-р Ирена Костадинова Петрова

Темите и предлог-комисиите беа едногласно усвоени од членовите на Наставниот одбор

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 ЗА ПРЕДЛОГ-ДОКТОРСКИ ПРОЕКТИ

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

-д-р **Виолета Мојсовска Наумоска** на тема: **"Компаративна анализа на збирните мајорни несакани срцеви збиднувања кај пациенти со болест на мали коронарни артерии третирани со балон и стент обложени со лек"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Силвана Јованова, ментор
2. Проф. д-р Сашко Кедев, член
3. Проф. д-р Димче Зафиров, член

-д-р **Дардан Јашари** на тема: **"Поврзаност помеѓу воспалителни биомаркери и ултразвучни маркери на атеросклероза кај пациенти со низок до среден кардиоваскуларен ризик"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Светлана Цековска, ментор
2. Проф. д-р Соња Топузовска, член
3. Проф. д-р Пранвера Ибрахими, член

-д-р **Билјана Петреска Зовиќ** на тема: **"Преваленција на геријатриски синдроми и нивна корелација со ECOG-PS кај онколошки пациенти"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Виолета Клисаровска, ментор
2. Проф. д-р Соња Генадиева Ставриќ, член
3. Проф. д-р Марија Вавлукис, член

-д-р **Афердита Укимерај** на тема: **"Евалуација на резултатите на пациентите со Мултиплен миелом третирани со режим Velcade, Revlimid, Dexamethasone наспроти режим Bortezomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Марија Папазова, ментор
2. Проф. д-р Злате Стојаноски, член
3. Проф. д-р Светлана Крстевска Балканов, член

-д-р **Ангела Трпоска Попоска** на тема: **"Периоперативна аминокиселинска инфузија за превенција на акутна бубрежна повреда кај отворена реконструкција на абдоминална аортна анеуризма"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Катарина Ставриќ, ментор
2. Проф. д-р Андријан Карталов, член
3. Проф. д-р Билјана Кузмановска, член

-д-р **Стефан Пандилов** на тема: **"Компаративна студија на рани структурни и функционални ретинални промени поврзани со изложеноста на хидроксиборокин помеѓу пациенти со системски лупус еритематозус и ревматоиден артрит"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Емилија Гошевска Даштевска, ментор
2. Н.сор. д-р Ирина Богданова, член
3. Доц. д-р Филип Гучев, член

-д-р **Даниела Бајдевска Дукоска** на тема: **"Mismatch repair протеините/микросателитска нестабилност и туморско откапување кај карциномите на дебелото црево во корелација со клиничко-патолошките карактеристики на болеста"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Гордана Петрушевска, ментор
2. Проф. д-р Никола Јанкуловски, член
3. Проф. д-р Славица Костадинова Куновска, член

-д-р **Тамара Ангеловска** на тема: **"Мутации во гени асоцирани со хомологна рекомбинациска репарација и експресија на андроген рецептор: биомаркери кај примарни карциноми на овариум, утерина туба и перитонеум"**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Рубенс Јовановиќ, ментор
2. Проф. д-р Славица Костадинова Куновска, член
3. Проф. д-р Виолета Клисаровска, член

-д-р **Милена Кацарска Мицкоска** на тема: **"Влијание на варијантите на UGT1A1 генотипот и клиничките ризик фактори врз појавата и тежината на неонатална хипербилирубинемија"**, се предлага комисија во состав:

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

-д-р Гордана Донеvsка на тема: "Сигнификантна коронарна артериска болест и дефинирани професионални штетности", се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Јордан Минов, ментор
2. Проф. д-р Елизабета Србиновска Костовска, член
3. Проф. д-р Христо Пејков, член

-д-р Наташа Танеска на тема: "Улога на натриум-гликоза-2 контранспортер инхибиторите врз клиничките исходи кај пациенти со срцева слабост и умерено редуцирана ежекциона фракција", се предлага комисија во состав:

1. В.н.сop. д-р Ирена Митевска, ментор
2. Проф. д-р Елизабета Србиновска Костовска, член
3. Проф. д-р Маријан Бошевски, член

-д-р Вероника Давчева Битољану на тема: "Споредба на кутаните алерго-тестови и *in vitro* тестот за специфичен IgE IMMULITE 2000 Хри во дијагностицирање на респираторни алергии предизвикани од најчестите инхалаторни алергени", се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Драган Даниловски, ментор
2. Проф. д-р Катерина Дамевска, член
3. Доц. д-р Силвија Дума, член

-д-р Славче Тодоровски на тема: "Контрола на ритам наспроти контрола на срцева фреквенција кај пациенти со срцева слабост и преткоморна фибрилација: влијание на клиничките исходи", се предлага комисија во состав:

1. В.н.сop. д-р Ирена Митевска, ментор
2. Проф. д-р Лидија Попоска, член
3. Проф. д-р Христо Пејков, член

Раководител на
Советот за Трет циклус академски студии-
докторски студии по медицина
проф. д-р Марија Вавлукис 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 **28.04.2026** година и по предложените точки на дневниот ред заведе став:

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

- д-р **Зоран Јаневски** на тема: **„Цистатин Ц наспроти креатинин - ран предиктор во развој на хроничната бубрежна болест кај пациентите со есенцијална артериска хипертензија, дијабетес мелитус и обезитас“**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Ирена Рамбабова Бушљетик, претседател
2. Проф. д-р Весна Ристовска, ментор
3. Проф. д-р Петар Дејанов, член
4. Проф. д-р Лада Трајчевска, член
5. Проф. д-р Саша Јовановска Мишевска, член

- д-р **Милена Богојевска Доксевска** на тема: **„Компјутеризирана томографија во тесен прозорец за постоперативна евалуација на успешноста на некрвавата репозиција на колк при развојна дисплазија на колкот“**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Зоран Божиновски, претседател
2. Проф. д-р Милан Самарциски, ментор
3. Проф. д-р Марта Фотева, член
4. Проф. д-р Даниела Георгиева, член
5. Проф. д-р Роза Цолева Толеска, член

- д-р **Арлинда Османи** на тема: **„Клиничко значење на маркерите на инфламација во предикцијата на бактериската етиологија на акутен инфективен дијареален синдром кај возрасни хоспитализирани пациенти“**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Ирена Кондова Топузовска, претседател
2. Проф. д-р Звонко Миленковиќ, ментор
3. Проф. д-р Марија Цветановска, член
4. Проф. д-р Снежана Стојковска, член
5. Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска, член

- д-р **Сања Ристовска** на тема: **„Хипоксично-исхемична енцефалопатија кај доносени и прематурни новороденчиња“**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Аспазија Софијанова, претседател
2. Проф. д-р Зоран Гучев, ментор

3. Проф. д-р Николина Здравеска, член
4. Проф. д-р Силвана Наунова Тимовска, член
5. Проф. д-р Христина Манџуковска, член

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

-д-р **Анета Таневска Зрмановска** на тема: **„Примена на морфолошко-молекуларни параметри од биоптички примероци со простатичен карцином за селекција на различни терапевски можности“**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Рубенс Јовановиќ, ментор
2. Проф. д-р Магдалена Богдановска Тодоровска, член
3. Проф. д-р Игор Стојковски, член

-д-р **Јулија Ивановска** на тема: **„Клинички профил и исход на детската туберкулоза според возраста и тежината на болеста“**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Констандина Кузевска Манева, ментор
2. Проф. д-р Илија Кировски, член
3. Проф. д-р Катерина Бошковска, член

-д-р **Вјолца Алији** на тема: **„Улогата на компјутеризираната томографска ангиографија во евалуација на периваскуларното адипозно ткиво и морфолошките карактеристики на каротидните атеросклеротични плаки“**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Добрила Тосовска Лазарова, ментор
2. Проф. д-р Маја Јакимовска Димитровска, член
3. Проф. д-р Смиљана Бундовска Коцев, член

-д-р **Арта Ислами Зулфиу** на тема: **„Ризик фактори поврзани со појава на фетален застој во растот и мала родилна тежина за гестациската возраст“**, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Здравко Чакар, ментор
2. Проф. д-р Кристина Скепаровска, член
3. Доц. д-р Ана Коцевска, член

3. Информација за извештај од комисији за оцена на предлог-докторски проект за изработка на докторски труд од:

- д-р **Елена Ѓоргиевска Николовска** на тема: **„Влијание на пренатално ментално здравје на бремени жени врз перинаталниот исход“**.

4. Информација за извештаи од комисији за оценка/одбрана на докторска дисертација од:

- д-р Сашка Јаневска (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1350 од 1.4.2026) 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“**,

- д-р Нора Емини (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1350 од 1.4.2026) на тема: **„Клинички, биолошки, генетски и прогностички аспекти на хематурија во детска возраст“**,

- д-р Дарко Марковски (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1350 од 1.4.2026) на тема: **„Биполарна трансуретрална ресекција на симптоматска сквамозна кератинизиращка метаплазија на мочниот меур кај жени“**,

- д-р Леонора Сварча (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1350 од 1.4.2026) 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“**,

- д-р Дефрим Кочинај (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1351 од 15.4.2026) на тема: **„Проспективна студија на постоперативно следење со прашалници по оперативен третман на хипоспадија“**,

- д-р Наташа Недеска Минова (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1351 од 15.4.2026) на тема: **„Асоцираност на FGF23 со микроваскуларните и макроваскуларните компликации, коскено-минералниот метаболизам и со степенот на бубрежно оштетување кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 во раниот стадиум на хроничната бубрежна болест“**,

- д-р Фисник Синани (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1351 од 15.4.2026) 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“**,

- д-р Љавдим Ибраими (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1351 од 15.4.2026) 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“**.

Раководител на
Советот на Трет циклус академски студии-
докторски студии по медицина
Проф. д-р Марија Вавлукис 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 **13.05.2026** година и по предложените точки на дневниот ред заведе став:

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

- д-р **Ивана Петковска** на тема: „**Промени во макуларната морфологија кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 при промена на терапијата за дијабетесот од орални хипогликемици на инсулинска терапија**“, се предлага комисија во состав:

6. Проф. д-р Ирена Рамбабова Бушљетик, претседател
7. Проф. д-р Весна Ристовска, ментор
8. Проф. д-р Петар Дејанов, член
9. Проф. д-р Лада Трајчевска, член
10. Проф. д-р Саша Јовановска Мишевска, член

- д-р **Гордана Петковска** на тема: „**Ултра-хипофракционирана наспроти хипофракционирана постоперативна радиотерапија кај пациенти со ран карцином на дојка**“, се предлага комисија во состав:

6. Проф. д-р Зоран Божиновски, претседател
7. Проф. д-р Милан Самарџиски, ментор
8. Проф. д-р Марта Фотева, член
9. Проф. д-р Даниела Георгиева, член
10. Проф. д-р Роза Цолева Толеска, член

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

- д-р **Даниел Милковски** (објавен во Билтен на Универзитетот бр. 1352 од 1.5.2026) на тема: „**Примена на p16 и Ki67 двојно цитолошко боење кај преканцерозни лезии и цервикален карцином**“.

Раководител на
Советот на Трет циклус академски студии-
докторски студии по медицина
Проф. д-р Марија Вавлукис с.р.

ИЗВЕШТАЈ

Од седницата на Одборот за меѓународна соработка одржан на ден 13.05.2026 година, преку средствата за електронска комуникација со следниот дневен ред:

1. Предлог на кандидати за визитинг професори на Катедрата за ортопедија

Барање од Катедрата по Ортопедија за избор на двајца визитинг професори:

А. Проф. д-р Махмут Недим Дорал

Б. Проф. д-р Гази Хури

Двајцата се редовни професори по ортопедија на „University of Hacettepe, Medical Faculty” во Анкара, Турција.

Членови на Одборот за меѓународна соработка кои гласаа (e-mail/replay to all), по разгледување на барањето и биографиите на предложените кандидати:

- Проф. д-р Рубенс Јовановиќ
- Проф. д-р Билјана Кузмановска;
- Проф. д-р Саша Јовановска Мишевска;
- Проф. д-р Тони Ристески;
- Проф. д-р Габриела Новотни;
- Проф. д-р Горан Димитров;
- Проф. д-р Симонида Црвенкова;
- Проф. д-р Марија Димзова;
- Проф. д-р Стојан Бакрактаров;
- Проф. д-р Јасмина Тројачанец;

Предлогот е едногласно прифатен од сите членови на Одборот за меѓународна соработка на ННС кои гласаа (10 од вкупно 17 членови).

13.05.2026
Скопје

Продекан за меѓународна соработка
Проф. д-р Рубенс Јовановиќ, с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД ОДБОРОТ ЗА СПЕЦИЈАЛИЗАЦИИ И СУПСПЕЦИЈАЛИЗАЦИИ

Одборот за специјализации и супспецијализации на Медицинскиот факултет во Скопје одржа седница на ден **11.05.2026** година преку сретствата за електронска (reply all) комуникација и по предложените точки на дневниот ред заведе став:

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

Одборот за специјализации и супспецијализации му предлага на ННС да ги усвои следните комисији за полагање на предиспитен завршен колоквиум и специјалистички испит по специјалноста:

а) детска хирургија:

Комисија 1:

1. Проф. д-р Лазар Тодоровиќ
2. Проф. д-р Марјан Камилоски
3. Проф. д-р Тони Ристески

Замена: Проф. д-р Шабан Мемети

Комисија 2:

1. Проф. д-р Лазар Тодоровиќ
2. Проф. д-р Марјан Камилоски
3. Проф. д-р Шабан Мемети

Замена: Проф. д-р Тони Ристески

Комисија 3:

1. Проф. д-р Лазар Тодоровиќ
2. Проф. д-р Шабан Мемети
3. Проф. д-р Тони Ристески

Замена: Проф. д-р Марјан Камилоски

б) абдоминална хирургија

Комисија 1:

1. Проф. д-р Светозар Антовиќ
2. Доц. д-р Ѓорѓи Трајковски
3. Доц. д-р Ецевит Кадри

Замена: Член од комисија бр.2

Комисија 2:

1. Проф. д-р Реџеп Сељмани
2. Проф. д-р Ѓорѓи Јота
3. Доц. д-р Еџевит Кадри

Замена: Член од комисија бр.3

Комисија 3:

1. Проф. д-р Ѓорѓи Јота
2. Проф. д-р Светозар Антовиќ
3. Доц. д-р Ѓорѓи Трајковски

Замена: член од комисија бр.4

Комисија 4:

1. Проф. д-р Огнен Костовски
2. Доц. д-р Ѓорѓи Трајковски
3. Доц. д-р Андреј Николовски

Замена: член од комисија бр.5

Комисија 5:

1. Проф. д-р Светозар Антовиќ
2. Проф. д-р Ѓорѓи Јота
3. Проф. д-р Реџеп Сељмани

Замена: член од комисија бр.6

Комисија 6:

1. Проф. д-р Реџеп Сељмани
2. Проф. д-р Огнен Костовски
3. Доц. д-р Ѓорѓи Трајковски

Замена: член од комисија бр.7

Комисија 7:

1. Проф. д-р Светозар Антовиќ
2. Проф. д-р Огнен Костовски
3. Доц. д-р Андреј Николовски

Замена: член од комисија бр.1

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

Одборот за специјализации и супспецијализации му предлага на ННС да ги усвои следните комисији за полагање на супспецијалистички испит по супспецијалноста:

а) Перинатологија

Комисија 1:

1. Проф. д-р Игор Самарџиски
2. Проф. д-р Весна Ливринова
3. Проф. д-р Слаѓана Симеонова Крстевска

Комисија 2:

1. Проф. д-р Јадранка Георгиевска
2. Проф. д-р Горан Кочоски
3. Проф. д-р Маја Пејковскаа Илиева

Комисија 3:

1. Проф. д-р Ана Данева Маркова
2. Проф. д-р Елена Џикова
3. Проф. д-р Иво Ќаев

Заменски членови по следниот редослед:

1. Проф. д-р Ана Данева Маркова
2. Проф. д-р Јадранка Георгиевска
3. Проф. д-р Игор Самарџиски
4. Проф. д-р Весна Ливринова
5. Проф. д-р Елена Џикова
6. Проф. д-р Иво Ќаев
7. Проф. д-р Слаѓанаа Симеонова Крстевска
8. Проф. д-р Горан Кочоски
9. Проф. д-р Маја Пејковскаа Илиева

б) Урогинекологија

Комисија 1:

1. Проф. д-р Весна Антовска
2. Проф. д-р Драге Дабески
3. Проф. д-р Ирена Алексиоска Папестиев

Комисија 2:

1. Проф. д-р Сашо Стојчевски
2. Проф. д-р Валентина Тофилоска
3. Доц. д-р Ива Малахова Ѓореска

Заменски членови по следниот редослед:

1. Проф. д-р Весна Антовска
2. Проф. д-р Сашо Стојчевски
3. Проф. д-р Драге Дабески
4. Проф. д-р Ирена Алексиоска Папестиев
5. Проф. д-р Валентина Тофилоска
6. Доц. д-р Ива Малахова Ѓореска

в) Дигестивна хирургија

Комисија 1:

1. Проф. д-р Светозар Антовиќ
2. Проф. д-р Ѓорѓи Јота
3. Проф. д-р Огнен Костовски

Замена: член од комисија бр.2

Комисија 2:

1. Проф. д-р Ѓорѓи Јота
2. Проф. д-р Реџеп Сељмани
3. Проф. д-р Огнен Костовски

Замена: член од комисија бр.3

Комисија 3:

1. Проф. д-р Реџеп Сељмани
2. Проф. д-р Светозар Антовиќ
3. Проф. д-р Огнен Костовски

Замена: член од комисија бр.4

Комисија 4:

1. Проф. д-р Огнен Костовски
2. Проф. д-р Реџеп Сељмани
3. Доц. д-р Ѓорѓи Трајковски

Замена: член од комисија бр.1

Продекан за специјализации
и супспецијализации
Проф. д-р Симон Трпески с.р.

ИЗВЕШТАЈ ОД НАСТАВНО НАУЧЕН КОЛЕГИУМ ПО ЈАВНО ЗДРАВСТВО

Наставно – научниот колегиум по јавно здравство на Медицинскиот факултет во Скопје во состав на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје одржа состанок на **11.05.2026** 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. Усвојување на извештај од комисија за оцена на магистерски труд од:

а) Гордана Вељковиќ-Костова на тема: „Мапирање на ризиците во јавните набавки во Јавните здравствени установи во Република Северна Македонија“.

Рецензијата дадена од страна на комисијата за оценка на магистерски труд е позитивна и Наставно – научен колегиум по јавно здравство едногласно ја прифати.

2. Формирање на комисија за одбрана 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 Плунцевик-Глигоровска-член
2. Проф. д-р Жаклина Цековска -член
3. Проф. д-р Фимка Тозија-ментор

Претседател на
Наставно научен колегиум за јавно здравство
Проф д-р Фимка Тозија с.р.

**ИЗВЕШТАЈ ОД СОВЕТОТ НА СТУДИСКАТА ПРОГРАМА ОД ТРЕТИОТ
ЦИКЛУС АКАДЕМСКИ СТУДИИ-ДОКТОРСКИ СТУДИИ ПО ЈАВНО
ЗДРАВСТВО ЗА ПРЕДЛОГ-ДОКТОРСКИ ПРОЕКТИ**

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 пријава на тема со предлог-докторски проект за изработка на докторски труд од:

-д-р Александра Петрова на тема: „**Јавноздравствено значење на интеграцијата на WASH индикаторите во евалуација на состојбата во училиштата и пилот примена во здравствените установи во Р. С. Македонија**”, се предлага комисија во состав:

1. Проф. д-р Мирјана Димовска, ментор
2. Проф. д-р Весна Велиќ Стефановска, член
3. Проф. д-р Игор Спироски, член

Раководител на
Советот за Трет циклус академски студии-
докторски студии по јавно здравство

проф. д-р Весна Велиќ Стефановска 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 online седница на ден **07.05.2026** година и по предложените точки на дневниот ред заведе став:

1. Информација за извештај од комисији за оцена на предлог-докторски проект за изработка на докторски труд од:

- д-р Билјана Ѓорѓеска на тема: “ **Социоемоционално функционирање на деца и адолесценти со кохлеарен имплант во Република Северна Македонија**”.

Раководител на
Советот за Трет циклус академски студии-
докторски студии по јавно здравство

проф. д-р Весна Велиќ Стефановска с.р.