

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На седници Наставно-научног већа Медицинског факултета Универзитета у Београду дана 14.09.2026. г. под бројем 7/19-3/3-МЛ именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

**„ПОВЕЗАНОСТ РАДИОЛОШКИХ НАЛАЗА СА ЛИПИДНИМ И РЕДОКС СТАТУСОМ
КОД ПАЦИЈЕНАТА СА КОВИД-19 ИНФЕКЦИЈОМ“**

Кандидата: др Миодраг Лалошевић, запосленог на одељењу радиологије,

КБЦ др Драгиша Мишовић-Дедиње

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Јовица Шапоњски	Професор	Радиологија	МФУБ
др Наташа Богавац Станојевић	Професор	Медицинска биохемија	ФФУБ

Комисија у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Полина Павићевић	Професор	Радиологија	МФУБ
др Јелена Векић	Професор	Медицинска биохемија	ФФУБ
др Сања Стојановић	Професор	Радиологија	МФ Нови Сад

На основу анализе приложене докторске дисертације, Комисија подноси следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација је написана на укупно 82 стране и садржи следећа поглавља: увод, циљеви рада, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. Рад садржи 18 слике и 28 табела. Дисертација укључује сажетке на српском и енглеском језику, биографију кандидата.

У уводу је дат детаљан приказ епидемиолошких и клиничких одлика КОВИД-19 инфекције, улоге оксидативног стреса и антиоксидативне заштите као и функционалне промене липопротеинских честица у КОВИД-19 инфекцији, као и опис дијагностичких процедура код пацијената са овом болешћу.

Циљеви рада су усмерени на испитивање повезаности прооксиданаса и њихових продуката деловања, параметра антиоксидантне заштите, као и субкласа липопротеина са радиолошким налазима. Такође су испитиване функционалне промене липидних честица, редокс статуса и инфламације у акутном току болести и њихова повезаност са исходом болести.

У поглављу материјал и методе описан је дизајн студије, критеријуми укључења и искључења и статистичке методе. Истраживање је спроведено у складу са етичким принципима, на основу претходне добијене дозволе Етичког одбора КБЦ Др Драгиша Мишовић-Дедиње дана 31.03.2021. заведене под бројем 01-3279/1.

Резултати су јасно приказани уз одговарајућу статистичку анализу праћења стања пацијената са КОВИД-19 инфекцијом. Дискусија садржи поређење са литературом од момента настанка ове инфекције у свету закључно са завршетком новонастале докторске дисертације, а закључци произилазе из добијених резултата.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

Провера оригиналности извршена је коришћењем програма *iThenticate*.

Степен подударности (Similarity index) износи 22%. Подударности се односе на цитате, библиографију и опште медицинске појмове. Рад представља оригинално дело кандидата.

Ц) Кратак опис постигнутих резултата

У студију је укључено 98 пунолетних испитаника оба пола, лечених у Клиничко-болничком центру „Др Драгиша Мишовић – Дедиње“ у Београду, који су испуњавали дефинисане критеријуме за укључивање. Иницијална процена пацијената обухватала је компјутеризовану томографију (ЦТ) грудног коша и израчунавање скорa тежине захваћености плућа (ЦТСС), док су контролне процене спроведене након 7 и 14 дана. На основу вредности ЦТСС-а, испитаници су разврстани у три групе према тежини болести: благу, умерено тешку и тешку форму КОВИДА-19. Током периода праћења, поред клиничких и радиолошких параметара, испитиване су промене редокс статуса одређивањем укупног антиоксидативног статуса (ТАС), укупног оксидативног статуса (ТОС), активности супероксид-дисмутазе (СОД) и параоксоназе 1 (ПОН1), антиоксидативно-прооксидативног баланса (ПАБ), супероксидног анјонског радикала (O_2^-), малондиалдехида (MDA) и садржаја сулфхидрилних група (СХ-групе). Анализиран је и липидни профил, који је обухватао концентрације укупног холестерола (УХ), триглицерида (ТГ), холестерола у липопротеинима ниске густине (ЛДЛ-х) и липопротеинима високе густине (ХДЛ-х), оксидованог ЛДЛ холестерола (оксЛДЛ), као и процентуалну заступљеност субкласа ЛДЛ и ХДЛ честица. Интензитет инфламаторног одговора процењиван је одређивањем концентрација Ц-реактивног протеина (ЦРП) и интерлеукина 6 (ИЛ-6).

При анализи липидног профила, код пацијената са тешком формом болести утврђене су значајно ниже концентрације ХДЛ-х и више концентрације оксЛДЛ у поређењу са пацијентима са блажим облицима болести. Истовремено, код пацијената са тешком формом забележена је нижа активност ПОН1, ензима повезаног са антиоксидативном заштитом ХДЛ честица, што указује на могуће нарушавање њихове заштитне функције. Ови налази сугеришу да промене липопротеинског метаболизма током инфекције нису ограничене на промене концентрације УХ већ обухватају и промене оксидативног статуса и функционалних својстава липопротеина. У погледу редокс

статуса, код пацијената са тешком формом болести утврђене су ниже вредности ТАС, СОД и концентрације укупних сулфхидрилних група, уз повећане концентрације МДА, показатеља липидне пероксидације. Такође, концентрације ЦРП и ИЛ-6 биле су више код пацијената са тежом клиничком сликом, што је у складу са израженијим инфламаторним одговором. Међутим, у овој студији су код тешко оболелих пацијената забележене и ниже вредности ТОС и супероксидног анјона, што указује на сложеност промена редокс равнотеже током тешке инфекције. Због тога се појединачни параметри оксидативног стреса не могу тумачити изоловано, већ их је потребно разматрати у контексту укупног антиоксидативног капацитета, инфламације и клиничког стања пацијента. Посебно значајни резултати добијени су анализом субкласа липопротеина током седмодневног праћења. Код пацијената са благом и умерено тешком формом болести удео малих, густих ЛДЛ честица и најмањих ХДЛ 3ц честица се смањивао, док је удео ХДЛ 2а честица растао. Насупрот томе, код пацијената са тешком формом болести забележено је повећање удела малих, густих ЛДЛ и ХДЛ 3ц честица, уз смањење удела ХДЛ 2а честица. Ове промене указују на различиту динамику опоравка липопротеинског метаболизма у зависности од тежине болести. Повећан удео малих, густих ЛДЛ честица може бити неповољан због њихове веће атерогености и подложности оксидацији, док промене у расподели ХДЛ субкласа могу одражавати нарушену антиоксидативну и заштитну функцију ових липопротеина. Током праћења забележено је смањење концентрација ЦРП-а, ИЛ-6 и ПАБ код пацијената са умерено тешком и тешком формом болести. Код тешко оболелих пацијената забележено је и смањење концентрације оксЛДЛ, уз повећање ТОС-а. Ови налази показују да се инфламаторни и редокс параметри могу мењати током болести, али да њихова динамика није нужно паралелна са променама свих липопротеинских субкласа. Због тога је за процену опоравка значајно посматрати више биохемијских показатеља истовремено.

Укупно је током периода праћења преминуло 18 пацијената, од којих је 17 имало тешку, а један умерено тешку форму болести. У поређењу са пацијентима који су се опоравили, преминули су имали више концентрације ЦРП-а, ИЛ-6, оксЛДЛ-а и МДА, као и ниже вредности ТАС-а и активности СОД-а. Виша концентрација оксЛДЛ-а била је гранично статистички значајно повезана са повећаним ризиком од смртог исхода.

Резултати ове студије подржавају претпоставку да су оксидативни стрес, инфламација и поремећаји липопротеинског метаболизма међусобно повезани током ковида 19. Повећана оксидација ЛДЛ честица и смањена активност ПОН1 могу допринети нарушавању заштитне функције ХДЛ честица и појачавању инфламаторних процеса. Истовремено, неповољне промене расподеле ЛДЛ и ХДЛ субкласа код тешко оболелих пацијената могу указивати на продужене метаболичке поремећаје и потенцијално повећан кардиоваскуларни ризик након опоравка.

Анализом повезаности лабораторијских параметара измерених након 14 дана праћења са леталним исходом, применом Коксове регресионе анализе, утврђено је да су ниже вредности УХ и ЛДЛ-х, као и више вредности ТГ и оксЛДЛ, биле статистички значајно повезане са повећаним ризиком од смртог исхода. Од испитиваних параметара редокс статуса, статистички значајну повезаност са леталним исходом показао је само O_2^- , при чему су његове више вредности биле повезане са већим ризиком од смртности. Насупрот томе, ЦРП и ИЛ-6, као ни појединачне ЛДЛ и ХДЛ субкласе, нису показали статистички значајну повезаност са леталним исходом. У мултиваријантном Коксовом регресионом моделу, након примене методе елиминације уназад (*backward*), као независни предиктори леталног исхода издвојили су се ЛДЛ-х и оксЛДЛ. Ниже вредности ЛДЛ-х и више вредности оксЛДЛ су повезане са повећаним ризиком од леталног исхода. Додатно, анализа промена лабораторијских параметара током праћења показала је да је пораст оксЛДЛ био повезан са променама ТАС-а, ПАБ-а и релативне пропорције ХДЛ 3ц, при чему се ТАС издвојио као једини независни предиктор промене оксЛДЛ у мултиваријантном моделу.

Анализом повезаности испитиваних биохемијских параметара са радиолошким налазима плућа утврђене су статистички значајне разлике у концентрацијама појединих липидних и редокс параметара између пацијената са различитим налазима на ЦТ. Пацијенти са консолидованим плућним променама (КП) били су старији у односу на пацијенте са налазом кондензације (КОН) и променама типа млечног стакла (ГГО). У групи пацијената са ГГО налазом забележене су ниже концентрације ТГ и оксЛДЛ, као и више концентрације ХДЛ-х, у поређењу са групом са КП налазом. Разлике у концентрацијама ТХ и ЛДЛ-х између група нису биле статистички значајне. Од инфламаторних параметара, ЦРП значајно се разликовао између група, са највишим вредностима код пацијената са КП налазом, а најнижим код пацијената са ГГО налазом.

Разлике у концентрацијама ИЛ-6 нису достигле статистичку значајност. У анализи параметара редокс статуса, уочене су статистички значајне разлике у ТОС, чије су вредности биле најниже у групи са КП налазом, више у групи са КОН налазом, а највише код пацијената са ГГО налазом. Насупрот томе, разлике у ТАС и ПАБ нису биле статистички значајне.

Код 34 пацијента код којих је дошло до прогресије болести и код којих поновљено ЦТ снимање није било могуће, радиолошко праћење настављено је рендгенским снимањем грудног коша. Код свих пацијената са почетним КОН и КП налазом утврђена је билатерална интерстицијална пнеумонија, док је код пацијената са почетним ГГО налазом код 22,7% регистрована масивна билатерална пнеумонија. Поређењем биохемијских параметара према рендгенском налазу утврђено је да су пацијенти са масивном билатералном пнеумонијом имали статистички значајно ниже концентрације ТЦ и ЛДЛ-х, као и ниже вредности ПАБ-а, у поређењу са пацијентима са билатералном интерстицијалном пнеумонијом.

Укратко, резултати указују на повезаност тежих радиолошких промена у плућима са измењеним липидним профилем, појачаним инфламаторним одговором и променама редокс статуса. Посебно се издвајају више вредности ЦРП-а код пацијената са КП налазом и ниже концентрације ТЦ и ЛДЛ-х код пацијената са масивном билатералном пнеумонијом.

Д) Упоредна анализа са литературом

Појава вируса Сарс-КоВ-2 брзо је довела до глобалне пандемије са значајним здравственим последицама за становништво.

У тези је уочено да су најзаступљенији симптоми међу пацијентима били повишена температура, замарање, кашаљ, главобоља, док су дигестивне тегобе, као што су дијареја, мучнина, повраћање и болови у трбуху, били присутни код мањих група пацијената. Мета анализа сличних студија је показала да појава и учесталост клиничких симптома одговара онима који су регистровани код пацијената у тези др Лалошевића. У великој мета-студији Лија и сарадника, дистрибуција симптома пратила је сличан образац, као и код ауторке Сиордиа са сарадницима.

До сада су подаци о дистрибуцији ХДЛ честица у КОВИД-19 инфекцији били оскудни. Мала пилот студија коју су спровели Балоут и сарадници била је прва која је истраживала профил липопротеинских субкласа код пацијента са тешким обликом КОВИД-19 инфекције. Аутори су приметили значајно смањење броја ХДЛ честица, посебно малих ХДЛ-а, приликом пријема у болницу. Теза др Лалошевића додатно проширује претходне налазе показујући значајно смањење у уделу великих ХДЛ 2а подкласа, уз истовремено повећање најмањих ХДЛ 3ц честица током хоспитализације пацијената са тешким обликом болести. Треба нагласити да су Балоут и сарадници известили да је трећина пацијената са тешким КОВИД-19 имала смањене уделе малих ЛДЛ честица. Слично, у истраживању др Лалошевића, пацијенти са умереном, а не тешком КОВИД-19 инфекцијом имали су највишу пропорцију малих ЛДЛ 3 честица. Међутим, током периода праћења, пропорција малих густих ЛДЛ честица код пацијената са благим и умереним обликом болести значајно се смањила, подржавајући недавну хипотезу Шмелтера и сарадника.

Олвал и сарадници су елаборирали неколико сличности између сепсе и КОВИД-19 инфекције у погледу патофизиолошких и клиничких карактеристика. Имајући у виду налаз Бојића и сарадника о значајном паду ПОН1 активности код пацијената са сепсом, који је могао предвидети смртност пацијената, претпоставља се да слични механизми могу бити одговорни за тежу форму КОВИД-19 инфекције, као и за сепсу. Међутим, истраживање др Лалошевића је показало да тешко оболели пацијенти, као и преминули пацијенти су парадоксално имали ниже нивое ТОС и O_2^- у поређењу са групом пацијената који су имали благе и умерене клиничке слике.

Конг и сарадници анализирали су еволуцију промена на компјутеризованој томографији торакса и закључили да су главни налази код КОВИД-19 пнеумоније опацификације типа „млечног стакла“, промене по типу „поплочавања“ и консолидације уз то што се промене обично јављају билатерално и субплеурално. Аутори су такође приметили да су инфламаторне промене у плућном паренхиму код пацијената са блажим облицима болести током каснијег тока показале значајну или потпуну резолуцију, што је у складу са налазима у студији др Лалошевића, за разлику од пацијената са тежим обликом болести, где је долазило до погоршања.

Показана је и разлика у концентracијама ЦРП у зависности од промена у плућима детектованих на компјутеризованој томографији торакса (ЦТСС) као и негативна

промена истог параметра између прве и друге тачке праћења (пораст вредности) код пацијената са умереном и тешком пнеумонијом. Резултати су указали на то да су пацијенти са најтежим облицима инфламаторних промена имали највише вредности ЦРП, а да су пацијенти са лакшим облицима инфламаторних промена имали ниже вредности ЦРП. Ови резултати нису изненађујући с обзиром на то да су још нека истраживања дошла до сличног закључка. Санта Крус и сарадници у својој студији су пронашли позитивну корелацију између концентрације ИЛ-6 и ЦРП са промена виђеним на компјутеризованој томографији торакса, при чему се ИЛ-6 показао као бољи показатељ погоршања болести. Занг и сарадници показали су да је површина захваћености плућа запаљенским променама корелирана са вредностима појединих реактаната акутне фазе код пацијената са тежим симптомима у поређењу са онима коју су имали лакшу клиничку слику. Истражујући међусобну повезаност параметара инфламације и ЦТСС, резултати студије др Лалошевића показали су пораст концентрације ИЛ-6 и ЦРП са тежим обликом болести, тј већим ЦТСС. У студији Шарма и сарадника виђена је значајна корелација између повишених вредности ЦРП и ЦТСС, што је у складу са претходно наведеним резултатима.

Е) Објављени радови

1. Лалошевић М., Котур-Стевуљевић Ј., Векић Ј., Риззо М. ет ал., "Alteration in Redox Status and Lipoprotein Profile in COVID-19 Patients with Mild, Moderate, and Severe Pneumonia," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2022, Article ID 8067857, 14 pages, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/8067857> (М21, ИФ=7,2)
2. Лалошевић М. Преглед литературе повезаности радиолошких налаза са липидним статусом и оксидативним стресом код пацијената са КОВИД-19 инфекцијом. *Медицински подмладак*. 2026;80(3). doi:10.5937/mp80-57309. М53

Ф) Етичке дозволе

Истраживање др Миодрага Лалошевића је одобрено од стране надлежних етичких комисија (Етичка комисија Медицинског факултета Универзитета у Београду дана 22.05.2024. бр. 25/5-11 и етичког одбора КБЦ Др Драгиша Мишовић-Дедиње дана 31.03.2021. бр. 01-3279/1)

Г) Закључак

Докторска дисертација др Миодрага Лалошевића представља значајан научни допринос у области радиологије и биохемије, и њихове повезаности код пацијената са КОВИД-19 инфекцијом.

Комисија предлаже прихватање дисертације и одобрење јавне одбране.

У Београду, _____

Чланови комисије:

проф. др Полина Павићевић

проф. др Јелена Векић

проф. др Сања Стојановић

Ментор:

проф. др Јовица Шапоњски

проф. др Наташа Богавац Станојевић