

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

и

ВЕЋУ ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа замедицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 18.6.2025. године (број одлуке: IV-03-383/32) одређени смо за чланове Комисије за писање Извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације под насловом: „Ефекти хипербаричне оксигенотерапије на клиничке и лабораторијске параметре код пацијената са улкусом доњих екстремитета узрокованим периферном артеријском оклузивном болешћу”, и испуњености услова кандидата др Драгана Кнежевића, специјалисте васкуларне хирургије и предложеног ментора проф. др Владимира Живковића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА
КАНДИДАТА И ПРЕДЛОЖЕНОГ МЕНТОРА
ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о теми докторске дисертације
1.1. Наслов докторске дисертације:
Ефекти хипербаричне оксигенотерапије на клиничке и лабораторијске параметре код пацијената са улкусом доњих екстремитета узрокованим периферном артеријском оклузивном болешћу
1.2. Научна област докторске дисертације:
Медицинске науке
1.3. Образложење теме докторске дисертације (до 15000 карактера):
1.3.1. Дефинисање и опис предмета истраживања Успешност примене ХБОТ код улкусних промена на екстремитету, како код дијабетичара тако и код оних са ПАОБ без дијабетеса је и даље предмет научних и клиничких дебата. Сходно томе, није могуће извести јединствен закључак о ефекту ХБОТ на зарастање улкусних промена али и на одређене лабораторијске параметре и параметре оксидационог стреса. У том смислу предложено истраживање има за задатак да анализира утицај ХБОТ на наведене параметре, а сагледавање степена корелације одређених параметара и зарастања

улкусних промена пре и после излагања пацијената ХБОТ би у практичном раду имало терапијски (јасније постављене индикације) значај али и утврђивање системског ефекта ХБО терапије на организам.

Главни клинички параметар за праћење ће бити зарастање односно величина улкуса, а осим тога ће се пратити и лабораторијски параметри, и то пре и после излагања ХБОТ. Студијом ће бити обухваћени испитаници са хроничном улкусном променом на екстремитету, и то улкусом који је настао као последица периферне артеријске болести, било да су пацијенти оболели од дијабетес мелитуса или не. Под хроничним улкусом, подразумева се рана која не зараста 6 недеља.

1.3.2. Полазне хипотезе

- а) ХБО терапија позитивно утиче на зарастање односно величину улкуса
- б) ХБО терапија код ових пацијената неће бити повезана са повећањем маркера оксидационог стреса
- в) ХБО терапија утиче на агрегацију тромбоцита
- г) ХБО терапија неће бити повезана са повећањем проинфламацијских маркера
- д) ХБО терапија утиче на смањење болова код ових пацијената

1.3.3. План рада

Пратиће се и анализирати пацијенти лечени због улкуса на стопалу хипербаричном оксигенотерапијом (ХБОТ) у Центру за хипербаричну медицину Факултета Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

Студија ће се придржавати свих правила етичности и начела добре клиничке праксе. Студија је одобрена од стране Етичког одбора Факултета медицинских наука 01-1743/2.

Сваки испитаник ће бити прегледан од стране истраживача ради утврђивања укључујућих и искључујућих критеријума. Испитаници који испуњавају задате критеријуме ће sukcesивно бити укључивани у студију, до броја који је прорачунат за укупну величину узорка.

Критеријуми за укључивање:

- 1) Потписан формулар информисаног пристанка за учешће у студији
- 2) Улкус доњих екстремитета који траје дуже од шест недеља
- 3) Пацијенти са дијабетесним стопалом стадијуми 1 до 4 по Wagner-Meggitt-овој класификацији
- 4) Присутна периферна артеријска оклузивна болест (АСПИ <0.9 и/или >1.4 у миру)

Критеријуми за искључивање:

- 1) испитаници млађи од 18 година и труднице,
- 2) испитаници од којих се због когнитивних сметњи не могу добити поуздани подаци
- 3) испитаници код којих је постављена дијагноза хроничног улкуса друге етиологије (венски улкус, декубит, неуроисхемијско дијабетесно стопало итд.)
- 4) испитаници са ХОБП - GOLD класа 4
- 5) испитаници који су примали хемиотерапију, имуносупресивну терапију и системску кортикостероидну терапију последња три месеца
- 6) Испитаници са метастатском малигном болешћу
- 7) Испитаници са ејекционом фракцијом испод 30%
- 8) Испитаници са скорашњом груднохируршком интервенцијом или операцијом средњег уха
- 9) Нерегулисана епилепсија

Првог дана, након доласка пацијента на примену ХБОТ, након укључивања у студију, биће обављено анкетирање испитаника, комплетан клинички преглед као и узимање узорака

крви за одређивање вредности студијских варијабли. Анкетирањем ће се добити следећи подаци о испитанику: године живота, пол, фактори ризика (хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес, пушење, наслеђе, претходне ампутације, висина, тежина, БМИ), придружене васкуларне болести (претходни мождани удар, претходни инфаркт миокарда), употреба лекова.

1.3.4. Методе истраживања

Истраживање је дизајнирано као проспективна, опсервациона студија која у фокусу има праћење ефеката хипербаричне оксигенотерапије (ХБОТ).

Пацијенти ће бити сврстани у две групе:

1. Пацијенти којима је постављена дијагноза хроничног улкуса на доњим екстремитетима узрокованим периферном артеријском оклузивном болешћу ($n=60$)
2. Контролна група која ће бити уједначена са експерименталном групом по свим, за истраживану појаву, релевантним варијаблама, осим излагања ХБОТ ($n=30$)

Студијске варијабле које ће се одређивати пре почетка ХБО терапије:

ЕКГ, АСПИ (eng Ankle systolic pressure index), ТА, одређивање локализације улкуса као и величина улкуса, одређивање брзине пулсног таласа (eng Pulse Wave Velocity – PWV), гликемија, гликолизирани хемоглобин, брис ране, ККС са леукоцитарном формулом, липидограм, уреа, креатинин, јонограм, proBNP, мокраћна киселина, параметри оксидативног стреса (TBARS, NO_2^- , H_2O_2 , CAT, SOD, GSH), CRP, тест агрегације тромбоцита, одређивање се однос тромбоцита и лимфоцита, попуњава се визуелно-аналогна скала за процену бола (VAS). Главна варијабла ће бити процес зарастања ране односно величина улкусне промене. Праћење ће се спровести уз помоћ валидираног, комерцијално доступног софтверског програма ImitoMeasure. Одабир програма је спроведен на основу литературних података (реф. бр 5. у одељку 2.3.7). Као збуњујућа варијабла ће се посматрати инфекција улкуса, која ће се потврдити брисом ране.

По узимању узорка за одређивање поменутих варијабли од интереса, пацијенти ће се изложити ХБОТ по протоколу, од 1.3 до 1.7 бара током 20 циклуса.

Неке студијске варијабле од интереса ће се одредити и након последњег ХБО третмана и то: одређивање величина улкуса, гликемија, ККС са леукоцитарном формулом, липидограм, уреа, креатинин, јонограм, proBNP, мокраћна киселина, параметри оксидативног стреса (TBARS, NO_2^- , H_2O_2 , CAT, SOD, GSH), CRP, тест агрегације тромбоцита, одређивање се однос тромбоцита и лимфоцита, попуњава се визуелно-аналогна скала за процену бола (VAS).

Коришћењем података недавно објављене студије (реф. бр. 7 у одељку 2.3.7) у којој је испитиван утицај ХБОТ на параметре оксидационог стреса код болесника са дијабетесом и ПАОБ, извршен је прорачун величине узорка. За прорачун величине узорка коришћен је компјутерски програм G*Power 3.0 и статистички тест за примарну варијаблу, Т-тест за два независна узорка, уз $\alpha=0,05$, $\beta=0,2$ (снага студије 80%) и расподеле испитаника 1:1. На тај начин је добијено да је потребно најмање 60 испитаника за групу која се излаже ХБОТ и 30 испитаника за контролну групу.

Након статистичке обраде података, резултати студије ће бити приказани табеларно и графички. Подаци ће бити приказани дескриптивно помоћу учесталости, мера централне тенденције (мод, медијана и аритметичка средина) и мера варијабилности (квантили, варијанса и стандардно одступање). За проверу нормалности расподеле по групама користиће се Shapiro-Wilk-ов тест. За одређивање зависности између квантитативних варијабли, користиће се корелација (Пирсонов и Спирманов коефицијент корелације). За одређивање зависности између квалитативних варијабли, користиће се Хи-квадрат тест или Фишеров тест тачне вероватноће. За поређење карактеристика између две групе, користиће се Т тест независних узорка или

Mann-Whitney-ев тест, а за поређење карактеристика између више група, користиће се ANOVA или Kruskal-Wallis-ов тест, у зависности од нормалности расподеле података. Сви тестови ће се радити са интервалом поверења од 95%, односно уз ниво статистичке значајности од 0,05. За статистичку обраду података користиће се софтвер IBM SPSS Statistics v.20.

1.3.5. Циљ истраживања

Евалуација ефекта хипербаричне оксигенотерапије на зарастање односно величину улкусне промене, параметре оксидационог стреса, лабораторијске параметре, инфламаторни одговор организма код пацијената са периферном артеријском оклузивном болешћу и улкусом и анализа разлике у наведеним параметрима између испитиваних група.

1.3.6. Резултати који се очекују

Очекивани резултат овог истраживања је да примена ХБОТ убрзава зарастање улкуса, не потенцира прооксидациони стрес и проинфламаторни одговор органа, утиче на агрегацију тромбоцита и смањује бол код ових пацијената. Очекује се да примена ХБОТ значајно утиче на лабораторијске параметре који ће бити коришћени као варијабле у овом истраживању.

1.3.7. Оквирни садржај докторске дисертације са предлогом литературе која ће се користити (до 10 најважнијих извора литературе)

Упркос многим радовима који показују значајан ефекат ХБОТ на зарастање улкусних промена као и постојање других, позитивних плејотропних ефеката хипербаричне оксигенације, постоје и радови који показују да ХБОТ не треба рутински примењивати код пацијената који имају исхемијски улкус на стопалу. Наиме, наводи се да ХБОТ има утицаја на смањење процента великих ампутација. С обзиром да је у патофизиолошкој основи ПАОБ метаболичка миопатија, претпоставља се да оксидативни стрес има веома значајну улогу у настанку структурних и метаболичких промена које настају у мишићима код ових пацијената а постоје различити ставови о томе какав ефекат на оксидациони стрес има коришћење кисеоника под повишеним притиском управо код ових пацијената. Исто тако, хипербарична оксигенација значајно повећава количину раствореног кисеоника у плазми и према неким студијама мења хемореолошка својства крви, између осталог утиче и на агрегацију тромбоцита, али не потпуно јасним механизмом. Због тога ће ово истраживање покушати да одговори на питања и контроверзе које постоје у вези са коришћењем ХБОТ а која постоје у досадашњим истраживањима.

Докторска дисертација би се састојала од увода, материјала и метода, циљева истраживања, резултата који би били представљени табелрно и графички, дискусије и литературе.

Референце:

1. Vulakh GM, Hingorani AP, Ascher E, Marks N. Adjunctive topical oxygen therapy for wound healing in patients with peripheral arterial disease. *Vascular*. 2023 Aug;31(4):737-740. doi: 10.1177/17085381221080270. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35321603.
2. Huang ET, Savaser DJ, Heyboer Iii M. ARTERIAL INSUFFICIENCIES: Hyperbaric Oxygen Therapy for Selected Problem Wounds. *Undersea Hyperb Med*. 2020 Third Quarter;47(3):491-530. doi: 10.22462/03.07.2020.11. PMID: 32931678.
3. Laliou RC, Brouwer RJ, Ubbink DT, Hoencamp R, Bol Raap R, van Hulst RA. Hyperbaric oxygen therapy for nonischemic diabetic ulcers: A systematic review. *Wound Repair Regen*. 2020 Mar;28(2):266-275. doi: 10.1111/wrr.12776. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31667898; PMCID: PMC7079107.

4. De Wolde SD, Hulskes RH, Weenink RP, Hollmann MW, Van Hulst RA. The Effects of Hyperbaric Oxygenation on Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis. *Biomolecules*. 2021 Aug 14;11(8):1210.
5. Chan KS, Lo ZJ. Wound assessment, imaging and monitoring systems in diabetic foot ulcers: A systematic review. *Int Wound J*. 2020 Dec;17(6):1909-1923. doi: 10.1111/iwj.13481. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32830440; PMCID: PMC7948910
6. Leenstra B, Wijnand J, Verhoeven B, Koning O, Teraa M, Verhaar MC, de Borst GJ. Applicability of Transcutaneous Oxygen Tension Measurement in the Assessment of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Angiology*. 2020 Mar;71(3):208-216.
7. Capó X, Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Batle JM, Tur JA, Pons A, Sureda A, Tejada S. Hyperbaric Oxygen Therapy Reduces Oxidative Stress and Inflammation, and Increases Growth Factors Favouring the Healing Process of Diabetic Wounds. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 11;24(8):7040. doi: 10.3390/ijms24087040. PMID: 37108205; PMCID: PMC10139175.
8. Kang H. Sample size determination and power analysis using the G*Power software. *J Educ Eval Health Prof*. 2021;18:17
9. Prihartini Widiyanti Purnomo Suryohudoyo, The role of hyperbaric oxygen to platelet aggregation in noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2021 Jun 25;32(4):617-621. doi: 10.1515/jbcpp-2020-0481.
10. Aday W, Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. *Circ Res*. 2021 Jun 11;128(12):1818-1832.

1.4. Веза са досадашњим истраживањем у овој области уз обавезно навођење до 10 релевантних референци:

Периферна артеријска оклузивна болест (ПАОБ) доњих екстремитета се карактерише стенозантно-оклузивним лезијама, од аортоилијачног сегмента до педалних артерија. Представља растући проблем, као важан узрок кардиоваскуларног морбидитета и морталитета који погађа више од 230 милиона људи широм света. Учесталост ПАОБ је по неким студијама око 11% у општој популацији, ако се ПАОБ дефинише као АСПИ < 0.9 или >1.4. За 5 година, 7 % од асимптоматских ће развити интермитентне клаудикације док ће од тих пацијената са клаудикацијама, 21% развити критичну исхемију екстремитета са петогодишњим кумулативним ризиком од кардиоваскуларне смрти од 9% .

Крајњи стадијум ПАОБ је критична исхемија екстремитета, односно бол у миру, улкусна промена на екстремитету или гангрена (Стадијум III и IV по Фонтејну). Фактори ризика за настанак ПАОБ доњих екстремитета су године старости, пол, употреба цигарета, хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус. Дијабетес је у комбинацији са конзумирањем цигарета, један од водећих узрока за настанак ПАОБ. Дијабетес мелитус је све већи здравствени проблем широм света између осталог и због све већег броја гојазних људи. Преко 415 милиона људи широм света болује од дијабетеса. Преваленца дијабетеса и даље расте и очекује се да ће број људи оболелих од дијабетеса достићи 640 милиона оболелих до 2040 године. Компликације дијабетеса су вишеструке, микро и макроангиопатске, неуропатске. Као последица ове болести настаје и ПАОБ и дијабетесно стопало односно улкусна промена на стопалу. Улкусна промена на стопалу код дијабетичара је комплексна хронична рана која има значајан утицај на морбидитет, морталитет и квалитет живота код ових пацијената. Код око 15% пацијената оболелих од дијабетеса у току живота настане улкусна промена на стопалу. Око 50–70% свих

нетрауматских ампутација доњих екстремитета настаје због компликација шећерне болести.

У литератури су приказани резултати који указују да су значајни фактори ризика за ампутацију код пацијената са дијабетесом и са улкусном променом на стопалу: мушки пол, пушење, историја улкусних промена, остеомијелитис, гангрена, нижи индекс телесне масе, висока вредност леукоцита. Такође артеријска хипертензија, врста дијабетеса, ниво гликозираног хемоглобина су у корелацији са настанком ампутације код пацијената са улкусном променом код дијабетесног стопала. Лечење ових пацијената је јако комплексно. Уколико постоји исхемијска рана на стопалу, било да је она настала као последица само ПАОБ или комбинације ПАОБ и дијабетес мелитуса, лечење најпре подразумева отворену хируршку и/или ендоваскуларну ревакуларизацију, уколико за то постоје услови. Хируршко и/или ендоваскуларно лечење се спроводи у циљу зарастања улкуса и превенције ампутације (било малих или великих).

Уколико се не предузме одговарајуће лечење, једногодишња стопа морталитета пацијената са критичном исхемијом екстремитета (КИЕ) је процењена на чак 25%. Неуспех у лечењу КИЕ такође доводи до губитка екстремитета и високих трошкова неге пацијената након ампутације. За пацијенте са КИЕ који нису кандидати за хируршко и/или ендоваскуларно лечење и оне са неуспелом ревакуларизацијом, потребно је развити алтернативну стратегију за лечење у смислу превенције ампутације и следствених компликација

Хипербарична оксигенација је један од конзервативних начина лечења улкуса на нози. Хипербарична оксигенотерапија (ХБОТ) подразумева интермитентно удисање 100% кисеоника у комори за ХБОТ под повишеним притиском од 1.3 до 3 атмосфере. Ово доводи до повољнијег градијента за дифузију кисеоника у ткиво, бољу оксигенацију и лакше зарастање ране.

Многе студије су опречне о томе да ли је потребно увести ХБО терапију у рутинску употребу код ових пацијената односно да ли треба да постану стандардна врста лечења. Ове дилеме су израженије код оболелих од дијабетеса него код оних са периферном васкуларном болешћу. Поред саме оксигенације, ХБО терапија показује и друге плејотропне ефекте на организам. Нека досадашња истраживања су показала да ХБО терапија има већи утицај на смањење процента ампутација али нема значајног ефекта на брзину зарастања ране.

Бројни радови показују и ефекат ХБОТ на параметре оксидативног стреса, параметре инфламације односно бихуморалне факторе запаљења, утицај на бубрежну функцију, регулацију гликемије, липопротеински статус, агрегацију тромбоцита, смањење бола током терапије.

Многе од ових студија су неконзистентне по питању примене ХБОТ код улкусних промена на екстремитету, како код дијабетичара тако и код оних са ПАОБ без дијабетеса. Имајући то у виду, није могуће извести јединствен закључак о ефекту ХБОТ на зарастање улкусних промена али и на одређене лабораторијске параметре и параметре оксидационог стреса. У том смислу предложено истраживање има за задатак да анализира утицај ХБОТ на наведене параметре, а сагледавање степена корелације одређених параметара и зарастања улкусних промена пре и после излагања пацијената ХБОТ би у клиничком раду имало терапијски (јасније постављене индикације) значај али и утврђивање системског ефекта ХБО терапије на организам.

Референце:

1. Laliu RC, Bol Raap RD, Smit C, Dubois EFL, van Hulst RA. Hyperbaric Oxygen Therapy for . Nonhealing Wounds-A Long-term Retrospective Cohort Study. *Adv Skin Wound Care*. 2023 Jun 1;36(6):304-310.
2. Zhang Z, Zhang W, Xu Y, Liu D. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers: An updated systematic review and meta-analysis. *Asian J Surg*. 2022 Jan;45(1):68-78.

3. Spiliopoulos S, Festas G, Paraskevopoulos I, Mariappan M, Brountzos E. Overcoming ischemia in the diabetic foot: Minimally invasive treatment options. *World J Diabetes*. 2021 Dec 15;12(12):2011-2026.
4. Brouwer RJ, Laliu RC, Hoencamp R, van Hulst RA, Ubbink DT. A systematic review and meta-analysis of hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers with arterial insufficiency. *J Vasc Surg*. 2020 Feb;71(2):682-692.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2019.07.082. PMID: 32040434
5. De Wolde SD, Hulskes RH, Weenink RP, Hollmann MW, Van Hulst RA. The Effects of Hyperbaric Oxygenation on Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis. *Biomolecules*. 2021 Aug 14;11(8):1210.
6. Capó X, Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Batle JM, Tur JA, Pons A, Sureda A, Tejada S. Hyperbaric Oxygen Therapy Reduces Oxidative Stress and Inflammation, and Increases Growth Factors Favouring the Healing Process of Diabetic Wounds. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 11;24(8):7040. doi: 10.3390/ijms24087040. PMID: 37108205; PMCID: PMC10139175.
7. Kang H. Sample size determination and power analysis using the G*Power software. *J Educ Eval Health Prof*. 2021;18:17
8. Prihartini Widiyanti Purnomo Suryohudoyo, The role of hyperbaric oxygen to platelet aggregation in noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2021 Jun 25;32(4):617-621. doi: 10.1515/jbcpp-2020-0481.
9. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 24;2015(6):CD004123. doi: 10.1002/14651858.CD004123.pub4. PMID: 26106870; PMCID: PMC7055586.
10. Pei Y, Shu Y, Deng B, Liu Y. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2023 May 4;23(1):98. doi: 10.1186/s12902-023-01355-w. PMID: 37143027; PMCID: PMC10158161

1.5. Оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

На основу увида у приложени Пријаву докторске дисертације, Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Драгана Кнежевића закључује да је предложена тема научно оправдана и актуелна, дизајн истраживања је прецизно дефинисан и научно образложен, док је методологија јасно описана. Предмет истраживања, циљ студије, постављене хипотезе, као и методолошки приступ истраживању међусобно су усклађени и адекватно одабрани. Очекивани резултати овог истраживања имаће научни али и практични значај односно битне реперкусије на клиничку праксу током лечења пацијената улкусним променама на ногама узрокованим периферном артеријском оклузивном болешћу. Резултати овог истраживања тј. праћење зарастање улкусних промена, као и утицај хипербаричне оксигенације на оксидациони стрес, инфламаторни одговор организма и друге лабораторијске и клиничке параметре који се прате могли би имати велики значај у прецизнијем и јаснијем дефинисању индикација за примену хипербаричне оксигенације код ових пацијената.

2. Подаци о кандидату

2.1. Име и презиме кандидата:

Драган Кнежевић

2.2. Студијски програм докторских академских студија и година уписа:

Докторске академске студије – медицинске науке, година уписа: 2011.

2.3.Биографија кандидата (до 1500 карактера):

Драган Кнежевић је рођен 25.07.1984. године у Крагујевцу. Основну и средњу школу завршио је у Крагујевцу као одличан ђак. Факултет медицинских наука уписао је школске 2003./2004. године а завршио у новембру 2009. године са просечном оценом 9.44. Од 2009. до 2012. године радио је као волонтер у Центру за анестезију и реанимацију КЦ Крагујевац. Истовремено, у току 2011. и 2012. радио је у Хитној помоћи у Тополи. Од августа 2012. запослен у Центру за васкуларну хирургију, а у октобру 2012. уписао је специјализацију из васкуларне хирургије. Током сецијализације, провео је 14 месеци на Клиници за васкуларну хирургију Института за кардиоваскуларне болести Дедиње и 14 месеци на Клиници за васкуларну и ендоваскуларну хирургију Универзитетског Клиничког центра Србије. У новембру 2017. године положио је специјалистички испит са оценом одличан и стекао звање специјалиста васкуларне хирургије. Након положеног специјалистичког испита, био је на едукацији за трајне дијализне приступе у КБЦ Звездара. 2011. године уписане Докторске академске студије, смер Клиничка и експериментална хирургија, усмени докторски испит положен 28.06.2024. са оценом десет. Школске 2024/25 уписао је поново трећу годину Докторских академских студија. Школске 2023/2024. уписана ужа специјализација из Баромедицине, положен усмени испит у јануару 2025. са оценом одличан. Просечна оцена на Докторским академским студијама 9. Од јуна 2024. године запослен је као сарадник у настави на Факултету медицинских наука, Катедра за хирургију. Члан је Удружења кардиоваскуларних хирурга Србије, члан Европског удружења васкуларних хирурга. Учесник је више домаћих и међународних конгреса.

2.4.Преглед научноистраживачког рада кандидата (до 1500 карактера):

Кандидат др Драган Кнежевић, специјалиста васкуларне хирургије, као студент докторских студија, учесник је бројних домаћих и међународних стручних конгреса у области медицине. Кандидат је први аутор у једном часопису категорије M51 и коаутор још једног рада из категорије M51 и коаутор у 3 рада категорије M20.

2.5.Списак објављених научних радова кандидата из научне области из које се пријављује тема докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

1. **Knezevic D**, Jokovic V, Sretenovic S, Mirkovic N, Prodanovic N, Minic R, Kovacevic V, Capric M, Jovanovic D, Iliac vessels injury during disc herniation surgery- case report, Ser J Exp Clin Res. 2024; doi: 10.2478/eabr-2024-0050. M51
2. Tanaskovic S, Ilijevski N, Koncar I, Matejevic D, Popovic M, Stefanovic Z, Babic A, Lazic A, **Knezevic D**, Damjanovic Z, Pesic S, Stankovic J, Marjanovic I, Davidovic L. Analysis of Lower Extremity Amputations from the SerbVasc Registry. J Endovasc Ther. 2023;15266028231199919. doi: 10.1177/15266028231199919. M22
3. Stojadinovic IB, Ristic BM, **Knezevic DR**, Milenkovic ZS, Prodanovic NS, Zornic NR, Milosevic JB. The effect of tranexamic acid on the reduction of intraoperative and postoperative blood loss and thromboembolic risk in patients with hip fracture. Open Med (Wars). 2022;17(1):857-862. doi: 10.1515/med-2022-0482. M22

¹Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

4. Mirković, N. Prokić, M. Novčić, M. Arsenijević, M. Sretenović, S. **Knežević, D.** Kovačević, V. Šorak, M. Kostić, O. Successful Management of Thyrocervical Trunk Aneurysm Ruptured into the Thoracic Cavity After Cesarean Section in Nonstable Patient with Neurofibromatosis Type I. Medicina 2025;61:49. doi:10.3390/medicina61010049 M21
5. Jovanovic D, Mitrovic S, Alic D, Besic D, **Knezevic D**, Dimitrijevic J, Ilic M. Prognostic significance of p21 protein in breast cancer. Ser J Exp Clin Res 2023; DOI: 10.2478/sjecr-2023-0005. M51

2.6. Оцена испуњености услова кандидата у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

На основу увида у научно-истраживачки рад кандидата др Драгана Кнежевића, може се закључити да кандидат, као први аутор, има објављен рад у часопису категорије М51 у коме је први аутор, 3 рада као коаутор у часопису категорије М20, још један рад као коаутор у часопису категорије М51, чиме испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању, Правилником о пријави и изради докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. На основу увида у приложену документацију за Пријаву теме докторске дисертације, Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Драгана Кнежевића упућује предлог Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Већу за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу да донесе одлуку којом се кандидату др Драгану Кнежевићу одобрава израда докторске дисертације под насловом „Ефекти хипербаричне oksigenотерапије на клиничке и лабораторијске параметре код пацијената са улкусом доњих екстремитета узрокованим периферном артеријском оклузивном болешћу“

3. Подаци о предложеном ментору

3.1. Име и презиме предложеног ментора:

Владимир Живковић

3.2. Звање и датум избора:

Редовни професор, датум избора 25.05.2023.

3.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:

Медицинске науке, Физиологија

3.4. НИО у којој је запослен:

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

3.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова за ментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице, од-до, DOI број, категорија):

1. Juskovic A, Nikolic M, Ljubic B, Matic A, Zivkovic V, Vucicevic K, Milosavljevic Z, Vojinovic R, Jovicic N, Zivanovic S, Milivojevic N, Jakovljevic V, Bolevich S, Miletic Kovacevic M. Effects of Combined Allogenic Adipose Stem Cells and Hyperbaric Oxygenation Treatment on Pathogenesis of Osteoarthritis in Knee Joint Induced by Monoiodoacetate. Int J Mol Sci. 2022 Jul 12;23(14):7695. doi:

10.3390/ijms23147695. PMID: 35887046; PMCID: PMC9317268. M21 2. Antonijević A, Stojanović E, Jevtić A, Živković V, Bolevich S, Jakovljević V. The effect of a 6-month walking program on biochemical parameters in sedentary adults with type 2 diabetes mellitus. Nagoya J Med Sci. 2022 Aug;84(3):580-592. doi: 10.18999/nagjms.84.3.580. PMID: 36237879; PMCID: PMC9529630. M23 3. Rankovic M, Krivokapic M, Bradic J, Petkovic A, Zivkovic V, Sretenovic J, Jeremic N, Bolevich S, Kartashova M, Jeremic J, Bolevich S, Jakovljevic V, Tomovic M. New Insight Into the Cardioprotective Effects of <i>Allium ursinum</i> L. Extract Against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. Front Physiol. 2021 Jul 30;12:690696. doi: 10.3389/fphys.2021.690696. PMID: 34393815; PMCID: PMC8361798. M21 4. Mihajlovic K, Milosavljevic I, Jeremic J, Savic M, Sretenovic J, Srejsovic I, Zivkovic V, Jovicic N, Paunovic M, Bolevich S, Jakovljevic V, Novokmet S. Redox and apoptotic potential of novel ruthenium complexes in rat blood and heart. Can J Physiol Pharmacol. 2021 Feb;99(2):207-217. doi: 10.1139/cjpp-2020-0349. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32976727. M23 5. Govoruskina N, Jakovljevic V, Zivkovic V, Milosavljevic I, Jeremic J, Bradic J, Bolevich S, Omarov IA, Djuric D, Radonjic K, Andjic M, Dragicin N, Stojanovic A, Srejsovic I. The Role of Cardiac N-Methyl-D-Aspartate Receptors in Heart Conditioning-Effects on Heart Function and Oxidative Stress. Biomolecules. 2020 Jul 16;10(7):1065. doi: 10.3390/biom10071065. PMID: 32708792; PMCID: PMC7408261. M21
3.6. Списак референци којима се доказује компетентност ментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
1. Juskovic A, Nikolic M, Ljubic B, Matic A, Zivkovic V, Vucicevic K, Milosavljevic Z, Vojinovic R, Jovicic N, Zivanovic S, Milivojevic N, Jakovljevic V, Bolevich S, Miletic Kovacevic M. Effects of Combined Allogenic Adipose Stem Cells and Hyperbaric Oxygenation Treatment on Pathogenesis of Osteoarthritis in Knee Joint Induced by Monoiodoacetate. Int J Mol Sci. 2022 Jul 12;23(14):7695. doi: 10.3390/ijms23147695. PMID: 35887046; PMCID: PMC9317268. M21 2. Dragicin N, Milosavljevic I, Andjic M, Jeremic J, Nikolic M, Sretenovic J, Kocovic A, Srejsovic I, Zivkovic V, Bolevich S, Bolevich S, Curcic S, Jakovljevic V. Short-Term Administration of Lemon Balm Extract Ameliorates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: Focus on Oxidative Stress. Pharmaceuticals (Basel). 2022 Jul 8;15(7):840. doi: 10.3390/ph15070840. PMID: 35890139; PMCID: PMC9317599. M21 3. Joksimovic Jovic J, Jovic N, Sretenovic J, Zivkovic V, Nikolic M, Rudic J, Milošević V, Ristić N, Andric K, Dimkic Tomic T, Milicic B, Jakovljevic V. Normotensive rats with PCOS exhibit the hypertensive pattern: focus on oxidative stress. Reproduction. 2021 Dec 9;163(1):11-21. doi: 10.1530/REP-21-0219. PMID: 34762597. M21
3.7. Да ли се предложени ментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?
ДА
3.8. Оцена испуњености услова предложеног ментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Проф. др Владимир Живковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну Физиологија, испуњава све услове у складу са Стандардом 9, Правилником о стандардима и поступку за акредитацију студијских програма на високошколским установама, студијским програмом, општим актом Факултетета и општим актом Универзитета. Налази се на листи ментора акредитованог студијског програма Докторских академских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Додатно, списак референци проф. др Владимира Живковића указује на компетентност ментора у вези са предложеном темом докторске дисертације
4. Подаци о предложеном коментору
4.1. Име и презиме предложеног коментора:
[унос]
4.2. Звање и датум избора:
[унос]
4.3. Научна област/ужа научна област за коју је изабран у звање:
[унос]
4.4. НИО у којој је запослен:
[унос]
4.5. Списак референци којима се доказује испуњеност услова коментора у складу са Стандардом 9 (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број*, категорија):
[унос]
4.6. Списак референци којима се доказује компетентност коментора у вези са предложеном темом докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број, категорија):
[унос]
4.7. Да ли се предложени коментор налази на Листи ментора акредитованог студијског програма ДАС?
[изаберите]
4.8. Оцена испуњености услова предложеног коментора у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):
[унос]
5. ЗАКЉУЧАК
На основу анализе приложене документације Комисија за писање извештаја о оцени научне заснованости теме и испуњености услова кандидата и предложеног ментора предлаже да се кандидату др Драгану Кнежевићу одобри израда докторске дисертације под насловом, „Ефекти хипербаричне oksigenотерапије на клиничке и лабораторијске параметре код пацијената са улкусом доњих екстремитета узрокованим периферном артеријском оклузивном болешћу” и да се за ментора/коментора именује Владимир Живковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу / [име и презиме коментора], [звање].

Чланови комисије:



Проф. др Александар Цветковић, ванредни
професор

Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

за ужу научну област Хирургија

Председник комисије



Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни
професор

Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу

за ужу научну област Физиологија

Члан комисије

Проф. др Момир Шарац, ванредни професор

Медицинског факултета Војномедицинске
академије Универзитета одбране у Београду

за ужу научну област Хирургија

Члан комисије

