

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**  
**КРАГУЈЕВАЦ**  
**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

**ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ**  
**ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

**1. Одлука Наставно научног већа**

Одлуком Наставно научног већа Факултета Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, бр. 01-5586/3-8 од 03.06.2015. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Милена Илић, под називом:

**„ПОВЕЗАНОСТ ДЕПРЕСИВНОСТИ И АНКСИОЗНОСТИ СА ЕКСПРЕСИЈОМ РЕЦЕПТОРА ЗА НЕУРОКИНИНЕ КОД ЖЕНА ОБОЛЕЛИХ ОД КАРЦИНОМА ДОЈКЕ”**

На основу одлуке Наставно научног већа, формирана је Комисија у саставу:

1. **Проф. др Славица Ђукић Дејановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник;
2. **Доц. др Иван Јовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, члан;
3. **Доц. др Миљан Крстић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

**2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

Кандидат др Милена Илић, испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

## 2.1. Кратка биографија кандидата

Др Милена Илић је рођена 05.08.1984. Дипломирала је на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу 2010. године, са просечном оценом 9,59. У октобру 2010.г. уписала Академске докторске студије. У току студија положила све испите предвиђене планом и програмом и положила усмени докторски испит са оценом 10.

На предмету Патолошка анатомија била је ангажована као демонстратор у периоду од 2006. до 2009. године. Од јануара 2011.г. запослена на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу, на предмету Патолошка анатомија као сарадник у настави. У марту 2014. г. изабрана је у звање асистента на истом предмету. Дванаестог новембра 2012.г. уписала је специјалистичке студије из Патологије.

Учесник је јуниор (интерног) пројеката Факултета медицинских наука (ЈП 01-3907) под називом: „Испитивање нежељених дејстава новосинтетисаних деривата платине на анималном моделу *in vivo*: функционални и морфолошки аспекти неуротоксичности и токсичности других ткива и органа“ и „Нивои цитокина пре и после хистероскопске полипектомије код инфертилних пацијенткиња“. 2008.-2009. Стипендиста Фонда за младе таленте Министарства Омладине и Спорта – стипендија за хиљаду најбољих студената у Србији; 2004.-2009. Стипендиста Министарства Просвете Републике Србије.

До сада је објавила укупно 6 радова *in extenso* у иностраним и домаћим часописима (при чему је у два рада први аутор, а у 4 рада је коаутор), од којих 2 са SCI листе.

Од поменутих радова за извештај је релевантан:

Илић М, Јовановић Д, Милосављевић М, Станковић В, Ђорђевић Г, Протрка З, Недовић Ј, Митровић С: Hypercalcemic type of small cell carcinoma of the ovary, *Vojnosanit Pregl.* 2015; 72(3): 295–298. (M23-3 бода)

## 2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

**Наслов:** „Повезаност депресивности и анксиозности са експресијом рецептора за неурокидине код жена оболелих од карцинома дојке“.

**Предмет:** Предмет овог истраживања би био анализа могуће повезаности између депресивности/ анксиозности код жена оболелих од карцинома дојке и експресије рецептора за неурокинин (енг. *neurokinin receptor* - NKr) у ћелијама тумора, као и њихова могућа веза са хистоморфолошким и имунофенотипским карактеристикама тумора. Нови резултати о потенцијалној вези депресивности/анксиозности и експресије NKr у ћелијама тумора могли би бити од користи у бољем разумевању молекуларних карактеристика и степена агресивности карцинома дојке. Све то би се искористило за добијање смерница ка модификацији и индивидуализацији постојеће терапије, а све са крајњим циљем побољшања прогнозе карцинома.

**Хипотезе:** Хипотезе су: жене оболеле од карцинома дојке показују различит степен анксиозности и депресивности; степен депресивности је у позитивној корелацији са нивоом експресије NKr у карциному дојке; експресија NKr утиче на пролиферацију, апоптозу и ангиогенезу у карциному дојке; имунофенотип карцинома дојке корелира са експресијом NKr; експресија васкуларног ендотелијалног фактора раста (енг. *vascular endothelial growth factor* - VEGF) и микроваскуларне густине су у позитивној корелацији са експресијом NKr.

### 2.3. Подобност кандидата

Кандидат је објавио рад у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Пић М, Јовановић Д, Милосављевић М, Станковић В, Ђорђевић Г, Протрка З, Недовић Ј, Митровић С: Hypercalcemic type of small cell carcinoma of the ovary, *Vojnosanit Pregl.* 2015; 72(3): 295–298. (M23-3 бода)

### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Карцином дојке је најчешћи малигнитет код жена и други по учесталости узрок смрти. Најважнији разлог велике смртности је ширење болести у удаљене органе, што се тешко може предвидети. Кључна места где се може деловати, у циљу унапређења терапијског одговора и побољшања прогнозе, су откривање нових чињеница у молекуларној субкласификацији карцинома дојке као и јасније сагледавање механизма укључених у метастазирање тумора.

Нека од најновијих истраживања су фокусирана на улогу фактора понашања и сигналног пута укљученог у неуроендокрини одговор током стреса, како би се објасниле индивидуалне разлике које постоје код пацијенткиња оболелих од карцинома дојке идентичних хистоморфолошких карактеристика. И док су докази о улози психосоцијалних фактора укључених у иницијацију карцинома ограничени и двосмислени, ти фактори очигледно делују много снажније када је у питању улога стреса, депресије и социјалне изолације у прогресији карцинома.

С' обзиром да је за метастазирање кључна активна миграција туморских ћелија, једна од битнијих ставки је откривање фактора који су укључени у овај процес. Постоје бројни докази да важну улогу у овом процесу имају неуротрансмитери. Добро познавање система рецептор/неуропептиди и то како они регулишу миграцију туморских ћелија је важно, због евентуалне могућности примене специфичних антагониста ових рецептора у склопу хемиопревенције миграције туморских ћелија.

Пацијенткиње оболеле од карцинома дојке показују различите нивое депресивног/анксиозног поремећаја како непосредно пре, тако и након постављања дијагнозе, што скреће велику пажњу клиничара у правцу нових терапијских приступа. Сигурно је да веза између депресивног поремећаја и карцинома дојке постоји, али је она јако комплексна и недовољно разјашњена. У поређењу са другим молекулским истраживањима карцинома дојке, она усмерена на неуроимуно основу су врло ограничена. Једна од анализираних веза тиче се утицаја неуротрансмитера, како на промене понашања, тако и на прогресију болести.

Карцином дојке је повезан са неуроендокриним системом посредством продуката гена за препротахикинин-1 (енг. *preprotachykinin gene* - PPT-1). Он кодира синтезу неуропептида који имају бројне функције, у које спадају неуротрансмисија, ангиогенеза и пролиферација туморских ћелија, али и модулација имуно/хемиотерапијског одговора. Један од највише проучаваних молекула ове групе је супстанца P (енг. *substance P* - SP), широко распрострањена у ЦНС-у, али присутна и у другим ткивима и течностима (ћелије имунског система, јетра, плућа, постељица, крв, ликвор, млеко). Припада групи неурокинина (енг. *neurokinin*-NK), породици малих неуропептида, који своју активност

испољавају везивањем за себи специфичне, NK $\gamma$ , у њиховом класичном облику пуне дужине и скраћеној варијанти.

Биолошки ефекти система SP/NK $\gamma$  у ЦНС-у су повезани са регулацијом афективног понашања и спровођењем импулса бола, а инхибиција ове везе се користи у лечењу депресије и анксиозних стања. Резултати истраживања показују да се ови продукти експримирају у варијабилном проценту у бројним туморима (меланом, карциноми колоне, панкреаса, желуца, дојке и тд.), али и да их нема, рецимо, у нормалном ткиву дојке. Након везивања за NK $\gamma$  у различитим туморима, SP регулише деобу, преживљавање туморских ћелија, као и продукцију цитокина. Резултати неколико истраживања показују да се прогресија карцинома може значајно смањити применом антагониста NK $\gamma$ . Сматра се да такав ефекат испољавају спречавањем не само деобе туморских ћелија (индукцијом апоптозе), већ деловањем и на процесе ангиогенезе и миграције туморских ћелија.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

### Значај студије

Неуротрансмитери ослобођени током депресивног/анксиозног реаговања као и рецептори преко којих остварују своје деловање у организму могли би да постану значајан предмет истраживања када је у питању молекуларна субкласификација карцинома дојке, јер су исте материје пронађене у ткивима бројних карцинома. Једни од највише испитиваних јесу неурокинини, чија се утицај највише повезује са прогресијом и метастазирањем карцинома. Због тога је правовремено откривање психијатријских поремећаја важан моменат током онколошког терапијског третмана, као фактора који би евентуално могао да диктира ток болести. Истраживањем добијени резултати могли би се искористити у правцу спровођења хемиопрофилактике метастаза карцинома дојке и још боље индивидуализације терапије, а све то би допринело бољој прогнози болести и дужем преживљавању оболелих.

### Циљеви и хипотезе студије

Примарни циљ ове студије је анализа везе између анксиозности/депресивности и експресије NK $\gamma$  у карциному дојке. Да би се ово постигло, поставиће се следећи експериментални задаци:

1. Одређивање постојања и степена депресивности/анксиозности код жена оболелих од карцинома дојке, методом самопроцене.
2. Анализа експресије NK $\gamma$  у ћелијама карцинома дојке и у непромењеном/бенижном ткиву дојке, уз дефинисање тачке раздвајања (енг. *cut off*), након чега ће се истраживање усмерити на анализу експресије NK $\gamma$  у ткиву карцинома дојке различитих молекуларних група (Луминални А и В, HER-2 позитивни, троструко негативни) уз одређивање могуће повезаности са хистоморфолошким и имунофенотипским карактеристикама тумора.
3. Одређивање могуће повезаности експресије NK $\gamma$  и параметара ангиогенезе (експресија VEGF-а и микроваскуларна густина), пролиферативног и апоптотског индекса у карциномима дојке.

4. Утврђивање могуће везе између степена депресивности/анксиозности код оболелих жена са једне, и експресије NK $\gamma$ , пролиферације, апоптозе, ангиогенезе и молекуларних субгрупа карцинома дојке, са друге стране.

Из поменутих циљева изведене су следеће хипотезе:

1. Степен депресивности/анксиозности је у позитивној корелацији са нивоом експресије NK $\gamma$  у ћелијама карцинома дојке.
2. Експресија NK $\gamma$  позитивно утиче на пролиферацију и ангиогенезу, а негативно на апоптозу у карциному дојке.
3. Карциноми дојке који према имунофенотипским карактеристикама припадају групи тумора са лошијом прогнозом показују виши ниво експресије NK $\gamma$
4. Степен депресивности/анксиозности је у позитивној корелацији са хистоморфолошким и имунофенотипским карактеристикама тумора лошије прогнозе.

## 2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Највећи број досадашњих истраживања у овој области односио се на испитивање експресије NK $\gamma$  у туморским ћелијама (меланома, карцинома колоне, панкреаса, желуца), као и то какав значај и утицај они имају на ток болести. Мали број истраживања се бавио тиме да ли постоји и каква је повезаност депресивног/анксиозног поремећаја и експресије NK $\gamma$  у ћелијама канцера, с обзиром да је доказано да се током ових поремећаја ослобођају неуротрансмитери (супстанца P) који своје дејство остварују управо преко ових рецептора.

Сатин и сар. указују на улогу фактора понашања и сигналног пута укљученог у неуроендокрини одговор током стреса, како би се објасниле индивидуалне разлике које постоје код пацијенткиња оболелих од карцинома дојке идентичних хистоморфолошких карактеристика. И док су докази о улози психосоцијалних фактора укључених у иницијацију карцинома ограничени и двосмислени, ти фактори очигледно делују много снажније када је у питању улога стреса, депресије и социјалне изолације у прогресији карцинома. Муњоз и сар. показују да је за метастазирање кључна активна миграција туморских ћелија и да постоји потреба да се открију фактори који су укључени у овај процес. Они су у истраживањима доказали да важну улогу у овом процесу имају неуротрансмитери (ослобођени током депресивног/анксиозног поремећаја) који ефекат остварују посредством NK $\gamma$ . Добро познавање система рецептор/неуропептиди и то како они регулишу миграцију туморских ћелија је важно, због евентуалне могућности примене специфичних антагониста ових рецептора у склопу хемиопревенције миграције туморских ћелија. Карцином дојке је повезан са неуроендокриним системом посредством продукта PPT-1 гена. Он кодира синтезу неуропептида који имају бројне функције, у које спадају неуротрансмисија, ангиогенеза и пролиферација туморских ћелија, али и модулација имуно/хемиотерапијског одговора. Један од највише проучаваних молекула ове групе је SP, широко распрострањена у ЦНС-у, али присутна и у другим ткивима и течностима (ћелије имунског система, јетра, плућа, постељица, крв, ликвор, млеко). Припада групи NK, породици малих неуропептида, који своју активност испољавају везивањем за себи специфичне, NK $\gamma$ , у њиховом класичном облику пуне дужине и скраћеној варијанти. Виолошки ефекти система SP/NK $\gamma$  у ЦНС-у су повезани са регулацијом афективног понашања и спровођењем импулса бола, а инхибиција ове везе се користи у лечењу

депресије и анксиозних стања. Резултати истраживања показују да се ови продукти експримирају у варијабилном проценту у бројним туморима (меланом, карциноми колоне, панкреаса, желуца, дојке и тд.), али и да их нема, рецимо, у нормалном ткиву дојке. Након везивања за NK $\gamma$  у различитим туморима, SP регулише деобу, преживљавање туморских ћелија, као и продукцију цитокина. Резултати неколико истраживања показују да се прогресија карцинома може значајно смањити применом антагониста NK $\gamma$ . Сматра се да такав ефекат испољавају спречавањем не само деобе туморских ћелија (индукцијом апоптозе), већ деловањем и на процесе ангиогенезе и миграције туморских ћелија.

## 2.7. Методе истраживања

### Врста студије

Опсервационо, проспективна кохортна студија, при чему ће постојати две кохорте: кохорта жена са депресијом/анксиозношћу и кохорта жена без депресије/анксиозности.

### Популација која се истражује

У истраживање ће бити укључене пацијенткиње којима је дијагностикован и патохистолошки верификован карцином дојке, од тога једна група пацијенткиња са депресивним/анксиозним поремећајем и друга група пацијенткиња без поменутих поремећаја. Истраживање ће бити спроведено у Служби за патолошкоанатомску дијагностику КЦ Крагујевац, а након одобрења Етичког одбора КЦ Крагујевац.

### Узорковање

Критеријуми за укључивање испитаница у студију су: патохистолошки верификована малигна болест дојке, старост испод 65 година, потписан информисани пристанак за учешће у истраживању.

Искључујући критеријуми за одабир испитаница су: старост изнад 65 година, жене са већ дијагностикованим психијатријским болестима, пацијенткиње са мултиплим, синхроним и метахроним туморима.

У истраживање ће бити укључене пацијенткиње којима је дијагностикован и патохистолошки верификован карцином дојке, на Клиници за хирургију и у Служби за патолошкоанатомску дијагностику, као и пацијенткиње који су на радио и хемиотерапији у Центру за онкологију КЦ Крагујевац.

**Експериментални део истраживања** спровешће се на материјалу добијеном након хируршког отклањања тумора/дојке (тумеректомија/мастектомија). Као методе користиће се стандардна патохистолошка анализа и имунохистохемијски метод.

На стандардно, хематоксилин-еозин обојеним препаратима карцинома дојке, урадиће се патохистолошка анализа, са одређивањем свих клиничко-морфолошких параметара од значаја (промер тумора, нодални статус, хистолошки тип, митотски индекс, степен некрозе, лимфноваскуларна инвазија и тд.).

**Имунохистохемијски метод** поред анализе експресије NK $\gamma$ , укључиће и анализу експресије Er, PR, Her2, EGFR-1, панела неопходних цитокератина (CK5/6, CK7, CK8, CK14, CK19, CK20), VEGF, CD105, Ki-67 и caspase-3, применом палете моно- и поли клоналних антитела различитих произвођача, поштујући препоручене протоколе, коришћењем

узорака тумора претходно фиксираног у формалину и укалупљеног у парафин. Евалуација имунохистохемијске анализе биће одрађена семиквантитативном проценом експресије испитиваних маркера, скоровањем према скалама специфичним за сваки маркер. Експресија већине маркера биће квантификована методом Allred score-а тј. сабирањем параметара који означавају процентуалну заступљеност (од 0 до 5) и интензитет експресије у малигним ћелијама (од 1 до 3). Збир ових параметара представљаће вредности укупног скорa (од 0 до 8), при чему ће вредности  $\geq 3$  бити сматране као позитивне. Интензитет ангиогенезе биће одређен квантитативним мерењем МВГ, бројањем крвних судова у зонама са њиховом највећом густином ("вруће тачке"), према препорукама Weidner-а о величини видног поља и начину бројања. Степен пролиферације и апоптозе биће дефинисан на основу процента ћелија које експримирају Ki-67 и caspase-3. На основу добијених резултата формираће се групе са ниским (0-15%), умереним (16-30%) и високим пролиферативним односно апоптотским индексом (31-100%).

Сва имунохистохемијска бојења биће урађена уз контролу квалитета и специфичности бојења, применом позитивних и негативних контрола према пропозицијама UK NEQAS (енг. *UK National Ext Quality Assessment Immunocytochemistry*).

Микроскопска анализа тумора и оцењивање експресије маркера урадиће се на микроскопу типа *Carl Zeiss, Axioscop 40*. Препарати са репрезентативним пољима, сликаће се коришћењем три микроскопска увељача (x10, x20, x40) помоћу камере *Canon PC 1089*.

### **Варијабиле које се мере у студији**

#### **Независне варијабле:**

-**примарна независна узрочна варијабла** је ниво депресивности/анксиозности код жена са карциномом дојке, одређен Zung-овом скалом за самопроцену.

#### **Зависне варијабле:**

**примарна зависна исходишна варијабла:** експресија NKr у ћелијама карцинома дојке, испитивана имунохистохемијском анализом, а мерена семиквантитативним методом.

**секундарне зависне исходишне варијабле:** пролиферативни и апоптотски индекс, експресија VEGF-а и микроваскуларне густине, имунофенотип кацинома дојке, све анализирано имунохистохемијским методом

**Мерење депресивности/анксиозности:** Подаци ће се прикупљати проспективно и то тако што ће се пацијенткињама које долазе на операцију (преоперативно), онима које долазе по патохистолошки налаз (7-20 дана након операције), и пацијенткињама након онколошке терапије (редовне контроле), давати анкетни лист за самопроцену депресивности и анксиозности (Zung-ова скала). Упитници се састоји од 20 питања са могућношћу одговора од 1 до 4 (1-Ретко, 2-Понекад, 3-Углавном, 4-Најчешће), са тим што се одређена питања (2,5,6,11,12,14,16,17,18 и 20 у упитнику за депресивност и 5, 9, 13, 17 и 19 у упитнику за анксиозност) у скору бодују инверзно (1=4, 2=3, 3=2, 4=1). Укупан скор подразумева постојање/ непостојање поремећаја у следећем облику: до 40-нема поремећаја; 40-50-благ облик; 50-60-умерени облик; 60-70-тежи облик и 70-80-тежак облик депресивног/анксиозног поремећаја који захтева хоспитализацију.

**Снага студије и величина узорка:** Прорачун величине узорка је заснован на претпоставци да постоји повезаност између нивоа испољене депресивности/анксиозности код оболелих пацијенткиња, с једне стране и експресије NKr у ћелијама карцинома дојке,

с друге стране. Као примарна, зависна исходна варијабла је узета експресија NKr, а као примарни независни, узрочни фактор - ниво депресивност код оболелих пацијенткиња. Ове варијабле су такође коришћене као релевантне у неким студијама. Вредности експресије се изражавају у процентима (нумеричка континуирана варијабла) тако да је, на основу досадашњих студија, претпостављена статистички значајна корелација ова два параметра слабе до умерене јачине, ради добијања што већег узорка (што је мања корелација, потребан је већи узорак). Величина узорка ће се израчунати на основу разлике у експресији NKr на изолованим моноцитима код депресивних и здравих особа, приказано у студији Bardelli и сарадника, где је однос NKr/ Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТР-аза код депресивних био 3,7±1,0, а код здравих 0,8±0,2. За израчунавање величине узорка узето је да ће се користити двостани Т-тест, да је жељена снага студије 99%, а вероватноћа грешке I типа 0,001. На основу свих параметара израчуната је величина узорка према формули:  $n = (2 * f(p, \alpha) * SD^2) / d^2$   $n = (2 * 31,6 * 1) / 8,41 = 63,4 / 8,41 = 7,54 \approx 8$  пацијенткиња по групи. У студији планирамо укључивање најмање двоструко већег броја пацијенткиња од израчаног.

### Статистичка обрада података

Статистичка обрада резултата извршиће се помоћу комерцијалног програмског пакета SPSS (верзија 17.0, *SPSS Inc., Chicago, IL*). У анализи добијених резултата прво ће се користити дескриптивна статистика за опис општих карактеристика узорка: апсолутни бројеви и пропорције (фреквенције, проценти), мере централне тенденције (аритметичке средине) и мере варијабилитета (стандардна девијација). Нормалност расподеле ће се евалуирати Колмогоров-Смирнов-им тестом. За поређење средњих вредности променљиве двеју популација користиће се независни Т тест, Kruskal-Wallis-ов и Mann-Whitney-јев тест, а за поређење средњих вредности променљиве више популација Анализа варијанси. Испитивање зависности две описне променљиве реализоваће се помоћу Ни-квадрат теста и Fisher-овог теста, зависност две нумеричке променљиве помоћу Pirson-овог и Spearman-овог коефицијента корелације, док ће се утицај више променљивих на бинарну променљиву испитивати помоћу мултиваријантне бинарне логистичке регресије. Могућност да нека променљива буде маркер испитиваће се помоћу ROC криве, при чему ће се, за погодно утврђен *cut off*, одређивати сензитивност и специфичност. Одређивањем сензитивности и специфичности теста за поједине маркере, уследиће ниво поузданости ових анализа.

## 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Сходно досадашњим сазнањима и постављеним циљевима, очекивани резултати студије би били: да пацијенткиње оболеле од карцинома дојке показују различит степен депресивности/анксиозности, који је у позитивној корелацији са нивоом експресије NKr у ћелијама карцинома дојке; да експресија NKr у ћелијама карцинома дојке позитивно утиче на пролиферацију туморских ћелија и ангиогенезу, а да иста негативно утиче на апоптозу туморских ћелија; такође, очекује се да је ниво експресије NKr у ћелијама карцинома дојке у позитивној корелацији са имунофенотипским карактеристикама карцинома лошије прогнозе. Откривање фактора који би евентуално могли да утичу на ток и прогнозу болести били би од велике помоћи да се досадашња терапија карцинома дојке модификује



и још више индивидуализије, а све у циљу постизања веће ефикасности исте и боље прогнозе болести.

## **2.9. Оквирни садржај докторске дисертације**

Ранија истраживања су показала да се у туморским ћелијама експримирају NKг, а да преко истих своје дејство остварују и неурокини (нпр супстанца P), материје које се доказано ослобађају током стреса. Највећи број студија односио се на испитивање експресије NKг у туморским ћелијама као и утицајем који он има на прогресију болести, док готово да не постоје студије које су се бавиле повезаношћу депресивности/анксиозности код оболелих са експресијом NKг у ћелијама карцинома дојке.

Очекује се да ће степен депресивности/анксиозности жена оболелих од карцинома дојке бити у позитивној корелацији са степеном експресије NKг у туморским ћелијама, док иста неће бити присутна код оболелих жена које не испољавају поменуте поремећаје. Такође, очекује се да ће ниво експресије NKг у туморским ћелијама корелирати са маркерима за пролиферацију, апоптозу, ангиогенезу, као и са другим параметрима хистоморфолошких карактеристика тумора.

Очекивани закључак био би да једну од кључних улога у процесу ширења тумора имају сигурно и неуротрансмитери (материје ослобођене у стресу, депресији и тд.) са својим рецепторима (један од важнијих NKг). Због тога би дијагностиковање одређених психијатријских поремећаја био један од значајнијих момената у откривању фактора који би евентуално могли да утичу на ток и прогнозу болести. Тако би постојала могућност да се досадашња терапија карцинома дојке модификује и још више индивидуализије, а све у циљу постизања веће ефикасности исте и боље прогнозе болести.

## **2.10. Предлог ментора**

За ментора се предлаже **доц. Др Слободанка Митровић**, доцент Факултета Медицинских наука у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка анатомија.

## **2.11. Научна област дисертације**

Медицина. Ужа научна област: Онкологија.

## **2.12. Научна област чланова комисије**

- 1. Проф. др Славица Ђукић Дејановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник;
- 2. Доц. др Иван Јовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, члан;
- 3. Доц. др Миљан Крстић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан.

### **Закључак и предлог комисије**

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Милене Илић, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ утврђивање повезаности депресивности/анксиозности са еспресијом NK $\gamma$  код жена оболелих од карцинома дојке.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Милена Илић бити од великог научног, практичног и клиничког значаја, јер би нови резултати о потенцијалној повезаности депресивности/анксиозности са еспресијом NK $\gamma$  код жена оболелих од карцинома дојке могли бити од користи у прецизнијем стадирању болести и адекватном лечењу оболелих од карцинома дојке, што би омогућило бољу прогнозу, хемиопрофилактику метастаза карцинома и дуже преживљавање оболелих.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу, да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Милене Илић под називом: „**Повезаност депресивности и анксиозности са експресијом рецептора за неурокидине код жена оболелих од карцинома дојке**“ и одобри њену израду.

1. **Проф. др Славица Ђукић Дејановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник

---

2. **Доц. др Иван Јовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, члан

---

3. **Доц. др Миљан Крстић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан

---

У Крагујевцу, 26.06.2015.