

| | |
|------------|------------|
| ПРЕДСЕДНИК | 13.02.2024 |
| Орг. јед. | 1052 |
| | |
| | |

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 20.11.2023. године, одлуком број IV-03-872/21 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Повезаност депресивности и анксиозности са експресијом рецептора за неурокидине код жена оболелих од карцинома дојке” кандидата Милене Б. Илић у следећем саставу:

- др **Владимир Јањић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, **председник**
- др **Весна Станковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан
- др **Милица Мијовић**, редовни професор Медицинског факултета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици за ужу научну област Патолошка анатомија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Милене Б. Илић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Милене Б. Илић под називом „Повезаност депресивности и анксиозности са експресијом рецептора за неурокидине код жена оболелих од карцинома дојке”, урађена под менторством Слободанке Митровић,

редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем повезаности степена депресивности и анксиозности са експресијом рецептора за неурокидине код жена оболелих од карцинома дојкс (КД).

У уводном делу су презентоване основне епидемиолошке и хистоморфолошке карактеристике КД, хистолошка и молекуларна класификација, депресија као коморбидитет у малигној болести и потенцијалне везе између појаве и прогресије КД и депресије као најчешћег психијатријског поремећаја. Такође, детаљно је описан *SP/NK* рецепторски систем, његове основне карактеристике као и значај и повезаност са појавом и прогресијом карцинома и истовремено могући механизам интеракције депресије и КД. У уводном делу посебан значај има поглавље са детаљним појашњењем неуропептида (супстанца *P*) и њихових рецептора (*NKR*) који се појачано експримирају на ћелијама КД, са потенцијалним механизмима у прогресији карцинома дојке.

У делу хипотезе и циљеви истраживања јасно су описани хипотеза и главни циљеви истраживања који имају за задатак да утврде везу између депресивности/анксиозности и експресије *NKR* у карциному дојке. Главни циљеви истраживања су били:

1. Одређивање постојања и степена депресивности/анксиозности код жена оболелих од КД, методом самопроцене.
2. Анализа експресије *NKR* у ћелијама КД и у непromeњеном/бенижном ткиву дојке, уз дефинисање тачке раздвајања, након чега се истраживање усмерило на анализу експресије *NKR* у различитим молекуларним профилима КД (Луминални А и В, *HER-2* позитивни, троструко негативни) уз одређивање повезаности са хистоморфолошким и имунофенотипским карактеристикама тумора.
3. Одређивање повезаности експресије *NKR* и параметара ангиогенезе, пролиферативног и апоптотског индекса у КД.
4. Крајњи задатак је било утврђивање могуће везе између степена депресивности/анксиозности код оболелих жена са једне, и експресије *NKR*, пролиферације, апоптозе, ангиогенезе и молекуларних субгрупа КД, са друге стране.

Основне хипотезе студије су:

1. Жене оболеле од КД показују различит степен анксиозности и депресивности
2. Степен депресивности/анксиозности је у корелацији са експресијом *NKR* у КД
3. Пролиферативни индекс *Ki67* је у корелацији са експресијом *NKR*
4. Маркер апоптозе (*caspase-3*) је у корелацији са експресијом *NKR* у КД
5. Експресија маркера ангиогенезе *VEGF*-а и *endoglin* (*CD105*), су у корелацији са експресијом *NKR* у КД
6. Имунофенотип молекулских подтипова КД је у корелацији са експресијом *NKR*
7. Експресија *NKR* у КД и степен депресивности/анксиозности у корелацији је са хистоморфолошким карактеристикама карцинома дојке

Материјал и методе истраживања у складу су са онима које су наведене у пријави докторске тезе. Спровођење студије на материјалу узетом од болесника одобрио је Етички комитет Универзитетског Клиничког центра Крагујевац, Србија, као клиничко-експерименталну, неинтервентну студију, која се спроводи искључиво у научноистраживачке сврхе, број 01/15/2854 од 11.03.2015. године. Кандидаткиња је прецизно навела начин прикупљања података од пацијенткиња, ткивног материјала као и начин његове обраде. За све анализирани параметре даје детаљан опис поступка читавања резултата. Истраживање је укључило 93 пацијенткиње са потврђеном дијагнозом КД, које су претходно упознате са начином и сврхом попуњавања анкетних листића који су служили за самопроцену депресивности/анксиозности. Анализирани ткивни материјал укупљен у парафинске блокове, добијен је након хируршког уклањања туморских промена. Као методе коришћене су за макромикроморфолошку анализу стандардно Хематоксилин/Еозин (*H&E*) бојење исечака ткива тумора и имунохистохемијски метод за фенотипизацију КД и анализу експресије *NKR*, као и маркера пролиферативности, апоптозе, ангиогенезе.

Подаци потребни за испитивање прикупљани су проспективно, тако што се пацијенткињама које су долазиле на операцију (преоперативно), онима које су долазиле по патохистолошки налаз (7-20 дана након операције) и пацијенткињама након спроведене онколошке терапије (редовне контроле), давао анкетни лист за самопроцену депресивности/анксиозности (Цунгова скала за самопроцену депресивности/анксиозности;

Zung WW. A self-rating depression scale/Zung WW. A rating instrument for anxiety). Упитник се састоји од 20 питања која се односе на актуелно стање код испитаника, са могућношћу одабира само једне од четири попуђене опције одговора (1-Ретко, 2-Понекад, 3-Углавном, 4-Најчешће). Укупан скор попуђене анкете добијао се сабирањем вредности појединачних одговора, са тим што се одређена питања (2,5,6,11,12,14,16,17,18 и 20/5, 9, 13, 17 и 19) у скору болују инверзно (1=4, 2=3, 3=2, 4=1). Укупан скор подразумева постојање/непостојање поремећаја (депресивност/анксиозност) у следећем облику: скор до 40-нема поремећаја; 40-50-благи степен поремећаја; 50-60-умерени степен поремећаја; 60-80-тежи степен поремећаја који би захтевао хоспитализацију.

Приликом рутинске обраде препарата, добијени узорци ткива су фиксирани у 10% неутралном пуферисаном раствору формалина, на собној температури, током 24 часа. Након моделирања, ткивни узорци су стављени у одговарајуће касете које су монтиране у ткивни процесор (*Leica TP 1020, Leica Biosystems, Nussloch, Germany*). Потапањем кроз серију алкохола растуће концентрације узорци су у ткивном процесору дехидратисани, просветљавани у ксилолу и прожимани парафином. Након ове обраде, ткивни узорци су разливани и калупљени у парафинске блокове, са којих су сечени серијски пресеци ткива дебљине 4 μm на ротационом микротому (*Leica RM 2135, Leica Biosystems, Nussloch, Germany*), пласирани у водено купатило (*Leica HI 1210, Leica Biosystems, Nussloch, Germany*) на температури од 40°C до 45°C и на крају монтирани на плочице. После сушења у трајању од 30 минута одрађено је бојење ткивних пресека, стандардном *H&E* методом бојења. Плочице са ткивним пресецима су загрејане у термостату на температури од 58°C у трајању од 60 минута. Уследила је рехидратација ткива потапањем ткивних пресека исечака у серију алкохола опадајућих концентрација, испирање, бојење 4 минута *Mayer*-овим хематоксилином (*Hematoksilin M, HEMM-OT-1L, BioGnost S, Zagreb, Croatia*) и 3 минута алкохолним еозином (*Eozin Y 1% vodeni, EOY-10-OT-1L, BioGnost, Zagreb, Croatia*), поновна дехидратација исечака потапањем у серију растућих концентрација алкохола и просветљавање. Финално, на овако обојене ткивне пресеке нанета је Канада балзам (*Canada balsam, Centrohem, Београд, Србија*) и плочице су покриване покровним стаклима. На овај начин припремљени препарати анализирани су светлосним микроскопом под различитим увећањима (x10, x20, x40).

Класична *H&E* метода омогућила је, микроскопским прегледом постављање дијагнозе, али и детаљну патохистолошку анализу тумора, која је укључивала одређивање стандардних и нестандартних параметара КД (хистолошки тип, хистолошки и нуклеарни градус, дезмоплазија, мононуклеарна стромална реакција, некроза итд.). Формиран патохистолошки извештај садржао је податке о: стадијуму болести (*pTNM*), базиран на величини тумора и присуству метастаза у регионалним лимфним нодусима; хистолошком типу и степену диференцијације тумора; нуклеарном градусу и митотском индексу; присуству стромалне мононуклеарне реакције, екстензивне некрозе у тумору, дезмоплазије и перидукталне еластозе, постојању лимфне, васкуларне и перинеуралне инвазије, конфигурацији туморског рубца, стању ресекционих маргина, одсуству или присуству других патолошких промена и преканцерозних стања.

IHC метод базира се на реакцији антиген-антитело. Применом одговарајућих моноклонских антитела, специфичних за одређене врсте рецептора експримираних у једру, цитоплазми или на мембрани, нормалне или малигне ћелије, омогућена је визуелизација комплекса антиген-антитело, а самим тим и одређивање броја ћелија које су експримирале одређен антиген, као и интензитет те експресије. Ткивни пресеци дебљине 4 μ m, монтирани су на високо адхерентне плочице (*SuperFrost®*) и сушени 60 мин. на температури од 56°C. Након монтирања ткивних пресека на плочице одрађена је депарафинизација и рехидратација провлачњем кроз серију алкохола опадајућих концентрација. После фиксација ткива у формалину, као и калупљења ткивних узорака у парафину долази до конфигурацијских промена протеина и формирања интермолекулских веза које често маскирају антигене и тиме смањују ефекат имунохистохемијског бојења. Поступком ослобађања постиже се уклањање нежељених интермолекулских веза, чиме се обнавља примарна конфигурација антигена. Демаскирање антигена постигнуто је у микроталасној пећници (*Samsung MG23F301TAS, Seoul, South Korea*), у трајању од 20 минута, према препорукама произвођача, у 0,1M цитратном пуферу (*pH 6,0*) или комерцијалним пуферским системима (*10mM EDTA Buffer for Heat-Induced Epitope Retrieval, pH 8, AP-9004-125, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA* и *Target Retrieval Solution, High pH (50x Tris/EDTA buffer, pH 9), K8014, Dako, Glostrup, Danmark*) на температури од 96°C. Плочице са ткивним пресецима су након тога испиране дестилованом водом, у трајању од 5 минута. Како би одстранили потенцијално неспецифично бојење и блокирали ефекат ендогене

пероксидазе плочице су постављене у кивете са 3% раствором водоник-пероксида (H_2O_2), у трајању од 10 минута. Након испирања дестилованом водом, плочице су пласиране у кивете са фосфатним пуфером (енгл. *Phosphate-Buffered Saline, PBS*). Пошто је одрађено сушење плочица приступило се „овичавању“ ткивних пресека посебном оловком за ту намену и плочице су постављене на посач у влажној комори. Ткивни пресеци су на собној температури инкубирани са 100-200 μ l примарног антитела, у трајању од 20-60 минута, следећи препоруке произвођача за свако антитело. Примењена су следећа антитела, спремна за употребу или у одговарајућем разблажењу: *anti-NK-1 receptor antibody (1:1,000 Sigma-Aldrich)*, *anti-VEGFR1 antibody (monoclonal Y103, Abcam, 1:100)*, *anti-CD105 (clone SN6h, 1:20, DAKO M3527)*, *caspase-3 rabbit polyclonal antibody (1:1000 diluted; BD Biosciences, Le Pont-de-Claix, France)* *mAb ER (1D5, ready to use, IR657, DAKO, Denmark)*, *mAb PR (PgR636, ready to use, IR068, DAKO, Denmark)*, *pAb HER2 (1:1200, AO485, DAKO, Denmark)*, *Ki67 (1:200, MIB-1, IR626, DAKO, Denmark)*. За раставрање примарних антитела коришћен је 0,1 M PBS (pH 7,6) или комерцијални растварач (*Antibody diluent, TA-125-ADQ, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA*). Приликом бојења, као контрола реакције, су узимани раније тестирани негативни и позитивни узорци ткива на примењена антитела. После завршене инкубације, плочице су испиране у PBS-у, кроз три кивете, а затим је накапано секундарно антитело, дефинисано препорукама произвођача за свако примарно антитело (*UltraVision LP Large Volume Detection System: HRP Polymer (Ready-To-Use), TL-125-HL, Thermo Scientific, Waltham, MA, USA* или *EnVision FLEX, High pH, k8000, Dako, Gloustrup, Denmark*). Према протоколу произвођача инкубација плочица секундарним антителом трајала је у просеку од 30-60 минута и обављена је на собној температури. Накапавањем хромогенског супстрата омогућена је визуализација имунохистохемијске реакције. Као хромаген је коришћен *DAB (3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride)*, у трајању од 5-10 минута. Након испирања, пресеци су бојени *Mayer*-овим хематоксилином, дехидратисани у растућим концентрацијама алкохола, просветљени у ксилолу и применом *Canada balsam*-а прекривени покровним стаклом.

Сва *IHC* бојења одрађена су уз примену контрола, при чему су за негативне контроле реакције узимани ткивни узорци код којих је изостављена инкубација примарним антителом, а као позитивне контроле коришћени су тумори дојке са познатом експресијом анализираних маркера.

Експресија рецептора за естрогене (*ER*) и прогестерон (*PR*) анализирана је применом *Allred skora*, као збир процента позитивних туморских ћелија и интензитета *IHC* бојења, при чему се та вредност *Allred score* креће у опсегу од 0 до 8. Процена експресије *HER2* урађена је у складу са важећим препорукама, а заснивала се на одређивању три параметра: процента туморских ћелија чија мембрана показује имунореактивност, континуираности и интензитета *IHC* мембранског бојења. У читавању је узимана у обзир само експресија у инвазивном делу тумора и искључиво локализована на мембрани. На основу експресије *HER2*, КД су подељени у две групе: *HER2* негативне и *HER2* позитивне, при чему су они без (0) и они са слабом (1+) експресијом сврстани у прву групу, а они са континуираном и интензивном мембранском експресијом у најмање 10% туморских ћелија, у другу групу.

Експресија *Ki67* и *caspase-3* одређивана је на основу процента имунореактивних ћелија на 100 избројаних. На основу раније дефинисане граничне вредности *Ki67/caspase-3* експресије, КД су сврставани у 3 групе: са ниским (0-14%), умереним (15-30%) и високим пролиферативним односно апоптотским индексом.

За анализу експресије *NKR* коришћено је 10 репрезентативних микроскопских поља великог увећања (x40). Процењивано је присуство и интензитет имунореактивности, као и број позитивних ћелија, било да је бојење локализовано у цитоплазми или мембрани. Коначни резултат експресије *NKR* је изражаван процентуално, а дефинисањем граничне вредности, сви КД су подељени на *NKR* позитивне (>12,5%) и *NKR* негативне (≤12,5%). Интензитет бојења процењиван је као „прихватљив“ једино ако су туморске ћелије приказивале јасно бојење локализовано унутар ћелије или на цитоплазматској мембрани и то као: негативан (0) када је у узорку проценат обојених ћелија био мањи од 12,5% од укупног броја присутних ћелија у тумору; позитиван (1) када је имунореактивност туморских ћелија у узорку била између 12,5 и 50%; веома позитиван (2) када је проценат обојених туморских ћелија у узорку био преко 50%.

За анализу експресије *VEGF*-а, коришћен је семиквантитативни метод који комбинује интензитет и проценат имунореактивних туморских ћелија, групишући КД у три групе: са ниском *VEGF* експресијом (>10%), умереном (10-50%) и јаком (<50%).

Интензитет ангиогенезе одређен је квантитативним мерењем микроваскуларне густине, бројањем крвних судова у зонама са њиховом највећом густином („врхуће тачке“), према препорукама Weidner-а о величини видног поља и начину бројања. Поља са

најизраженијом неоваскуларизацијом дефинисана су под малим увеличањима светлосног микроскопа, да би се затим крвни судови пребројавали под увеличањима x200 и x400. Бројање је укључивало, поред васкуларних простора са видљим луменом, сваку обојену ендотелну ћелију или њен кластер који је јасно одвојен од постојећег крвног суда, туморске ћелије и других елемената строме. Анализу микроваскулатуре су урадила два истраживача независно, са узимањем средње вредности као финалног резултата.

Резултати истраживања су детаљно приказани помоћу 12 табела и 44 фигура. Показано је да значајан број жена оболелих од КД показује углавном виши степен депресивности/анксиозности, као и то да је присуство и степен у значајној корелацији са хистопатолошким и молекуларним карактеристикама КД (хистолошки и нуклеарни градус, молекуларни подтип, експресија *ER, PR, HER2*, маркера пролиферативности и ангиогенезе). Ниво експресије *NKR* значајно се разликовао у односу на степен депресивности/анксиозности оболелих жена, где знатно виши ниво експресије је постојао код депресивнијих/анксиознијих жена. Утврђена је и разлика у експресији *NKR* у односу на хистолошки и нуклеарни градус као и молекуларне подтипове карцинома дојке, при чему је та експресија била значајно већа код КД који имају лошију прогнозу. Експресија *NKR* је у негативној корелацији са експресијом *ER* и *PR*, маркерима апоптозе (*Caspase-3*) што поткрепљује чињеницу да је овај маркер повезан са лошијим исходом болести, баш као и његова позитивна корелација са експресијом *HER2*, високим *Ki67* пролиферативним индексом, маркерима ангиогенезе *endoglin (CD105)* и *VEGF*ом. Све наведено указује да је виши степен депресивности/анксиозности код оболелих жена и висока експресија *NKR* повезана са лошијим исходом болести. Такође, резултати овог истраживања указују да се хистолошки градус, молекуларни подтип КД, ниво експресије *NKR, ER, PR, HER2*, маркера пролиферативности (*Ki67*), ангиогенезе (*endoglin, VEGF*) и апоптозе (*Caspase-3*) битно разликују у категоријама депресивних и недепресивних жена оболелих од КД.

У поглављу **ДИСКУСИЈА**, анализирани су добијени резултати и упоређивани са литературним подацима из ове области. Коментари добијених резултата су прегледно и јасно изнети те нам пружају нове информације у погледу значаја присутне депресивности/анксиозности код жена оболелих од КД, као и утицаја експресије *NKR* на понашање и прогресију малигне болести.

2.2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Значај ове студије је у утврђивању повезаности између депресивности/анксиозности код жена са КД и одређених клиничко-хистоморфолошких карактеристика КД, као и анализа молекуларних механизма и узрочно-последичне повезаности између њих. У истраживању је потврђено да присуство и виши степен депресивности оболелих жена прати већу експресију *NKR* у КД и да овај коморбидитет може имати потенцијално значајан утицај на понашање и прогнозу карцинома. Изгледа да сложеним испреплетаним механизмима, депресивност преко *NKR* битно утиче на процес пролиферације, ангиогенезе и апоптозе у карциному дојке. На основу тога верујемо да откривање депресивности код оболелих жена може имати значајну предиктивну вредност у процени биолошког понашања карцинома дојке, са претпоставком да у овим случајевима постоји већа агресивност и лошија прогноза болести. Сва наведена запажања сугеришу да рецепторски неурокинински систем може имати важну улогу у појави, развоју и прогресији КД, због чега, потенцијално *NKR* може бити обећавајућа мета како у превенцији, тако и у персонализованом, онколошком лечењу оболелих од КД.

2.3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „*PubMed*”, „*Medline*”, „*KOBSON*”, „*SCIndeks*”, помоћу следећих кључних речи: „*breast cancer*”; „*depression*”; „*anxiety*”; „*carcinogenesis*”; „*angiogenesis*”; „*metastasis*”; „*neurokinin receptor NKR*“ није пронађена студија која се бавила истовременим испитивањем степена депресивности/анксиозности и експресије *NKR* код жена оболелих од КД и њихове везе са клиничкопатолошким карактеристикама и другим релевантним маркерима за КД.

На основу ових података, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Милене Б. Илић под називом „**Повезаност депресивности и анксиозности са експресијом рецептора за неурокинине код жена оболелих од карцинома дојке**” представља резултат оригиналног научног рада.

2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Милена Илић рођена је 05.08.1984. године у Јагодини. Основну школу “Бошко Ђуричић” завршила је у Јагодини и средњу Медицинску школу „Данило Димитријевић“ у Туприји, образовни профил „Медицинска сестра- техничар“ са просечном оценом 5.00 као ђак генерације. Интегрисане академске студије медицине уписала је 2003. године, на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, а завршила 2010. године са просечном оценом 9.59. Све време студирања била је стипендиста Министарства Просвете Републике Србије, учесник Наставно-научног већа из реда студената две године. За време студирања била је учесник студентских националних и иностраних Конгреса студената медицине и стоматологије, чији су радови штампани у књигама сажетака. Као студент имала је улогу демонстратора на предмету Патолошка анатомија у трајању од четири године. На завршној години студирања била је Стипендиста Фонда за младе таленте Министарства Омладине и Спорта – стипендија за хиљаду најбољих студената у Србији. Стручни испит положила је 2010. године. Докторске академске студије – смер Онкологија, уписала је 2010. године, на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. Након положених свих програмом предвиђених испита, укључујући и усмени докторски испит, пријавила је докторску дисертацију чија је израда одобрена 16.03.2022. године.

Др Милена Илић је запослена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу од 2011. године, тренутно у звању истраживач сарадник за ужу научну област Патолошка анатомија. Такође ангажована је као коистраживач на јуниор пројекту Факултета медицинских наука у Крагујевцу, под називом: „Испитивање нежељених дејстава новосинтетисаних деривата платине на анималном моделу ин виво: функционални и морфолошки аспекти неуротоксичности и токсичности других ткива и органа“ (ЈП 01-3907); „Нивои цитокина пре и после хистероскопске полипектомије код инфертилних пацијенткиња“ (ЈП 11-14); „Испитивање цитотоксичног дејства биоактивних супстанци и имуномодулација тумора“ (МП 02-14); „Корелација експресије *SATB2* и *microRNA31* и 182 са клиничко-морфолошким карактеристикама колоректалног карцинома“ (ЈП 10/22).

2012. године, на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, уписала је специјалистичке студије из области Патологија, а 2017. године завршила са оценом одличан и стручним називом специјалиста патологије.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у раду објављеном у часопису индексираном на SCI листи чији су резултати саставни део докторске дисертације, чиме је испунила услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова у часописима:

1. **Ilic MB**, Mitrovic SL, Vuletic MS, Radivojcevic UM, Janjic VS, Stanković VD, Vojinovic RH, Stojadinovic DS, Radmanovic BR, Jovanovic DV. Correlation of Clinicopathological Characteristics of Breast Carcinoma and Depression. Healthcare (Basel). 2019;7(3):107. **M22**
2. Jovanovic DV, Mitrovic SL, Milosavljevic MZ, **Ilic MB**, Stankovic VD, Vuletic MS, Dimitrijevic Stojanovic MN, Milosev DB, Azanjac GL, Nedeljkovic VM, Radovanovic D. Breast Cancer and p16: Role in Proliferation, Malignant Transformation and Progression. Healthcare (Basel). 2021;9(9):1240. **M22**
3. Rosic G, Selakovic D, Joksimovic J, Srejavic I, Zivkovic V, Tatalovic N, Orescanin-Dusic Z, Mitrovic S, **Ilic M**, Jakovljevic V. The effects of N-acetylcysteine on cisplatin-induced changes of cardiodynamic parameters within coronary autoregulation range in isolated rat hearts. Toxicology Letters. 2016;242:34–46. **M21**

2.5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Урађена истраживања су у потпуности у складу са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија истраживања су у сагласности са онима које су одобрени у пријави тезе.

Докторска дисертација садржи следећа поглавља: Увод, Хипотезе и циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Рад садржи 12 табела и 44 фигура.

У поглављу „Литература“ цитирано је 256 библиографских јединица из иностраних и домаћих научних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „Повезаност депресивности и анксиозности са експресијом рецептора за неурокидине код жена оболелих од карцинома дојке“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

1. Код значајног броја пацијенткиња оболелих од КД потврђено је присуство и изванредан степен анксиозности и депресивности.
2. Степен депресивности је у корелацији са одређеним клиничким и патохистолошким карактеристикама КД (молекуларни подтип, хистолошки и нуклеарни градус, експресија рецептора за *ER* и *PR*, *HER2*, *Ki67*, *VEGF*, *CD105*, *caspase-3*).
3. Степен депресивности је у позитивној корелацији са нивоом експресије *NKR* у КД
4. Експресија *NKR* је у позитивној корелацији са експресијом *HER2*, хистолошким и нуклеарним градусом.
5. Експресија *NKR* је у негативној корелацији са експресијом *ER* и *PR*.
6. Пролиферативни индекс *Ki67* је у позитивној корелацији са експресијом *NKR*.
7. Маркер апоптозе (*caspase-3*) је у негативној корелацији са експресијом *NKR* у КД.
8. Експресија маркера ангиогенезе, *VEGF*-а и *endoglin*, су у позитивној корелацији са експресијом *NKR* у КД.
9. Имунофенотип молекуларних подтипова КД је у корелацији са експресијом *NKR*.
10. Експресије *NKR* у КД и степен депресивности/анксиозности у корелацији је са хистоморфолошким карактеристикама карцинома дојке (хистолошки градус, молекуларни подтип, експресија *ER* и *PR*, *Ki67*, *VEGF*, *CD105*, *caspase-3*).

Резултати ове Докторске дисертације су верификовани објављивањем резултата истраживања у научним радовима презентованим на научним скуповима и публикованим у часопису са SCI листе.

2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Експериментални подаци приказани у овом истраживању показали су значајну учесталост анксиозног/депресивног поремећаја код жена оболелих од КД. Добијени резултати указују да постоји веза између депресивности код жена са КД и одређених клиничких и патохистолошких карактеристика карцинома, али да су молекуларни механизми баш као и узрочно-последична повезаност између њих и даље недовољно разјашњени. У истраживању је потврђено да присуство и виши степен депресивности код пацијенткиња прати већу експресију *NKR* у КД и да на тај начин овај коморбидитет може имати потенцијални значајан утицај на биолошко понашање и прогнозу болести. Показано је да сложеним и испреплетаним механизмима, депресивност преко *NKR* утиче на процес пролиферације, ангиогенезе и апоптозе у КД, због чега мислимо да откривање депресивности може имати предиктивну и прогностичку вредност за оболеле од КД.

2.8. Начин презентовања резултата научној јавности

1. **Milena B Ilic**, Slobodanka Lj Mitrovic, Milena S Vuletic, Uros M Radivojcevic, Vladimir S Janjic, Vesna D Stankovic, Radisa H Vojinovic, Dobrivoje S Stojadinovic, Branimir R Radmanovic and Dalibor V Jovanovic . Correlation of Clinicopathological Characteristics of Breast Carcinoma and Depression. *Healthcare*, 2019; 7(3): 107. **M22 2,645**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Милене Б. Илић под називом „Повезаност депресивности и анксиозности са експресијом рецептора за неурокидине код жена оболелих од карцинома дојке”, на основу свега наведеног оцењује, да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено. Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Милене Б. Илић, урађена под менторством проф. др Слободанке Митровић, има оригинални научни и практични значај у потреби откривања депресивности/анксиозности код жена оболелих од карцинома дојке, као значајног прогностичког фактора.

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „Повезаност депресивности и анксиозности са експресијом рецептора за неурокидине код жена оболелих од карцинома дојке”, кандидата Милене Б. Илић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

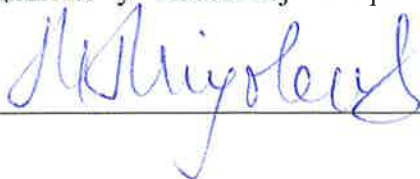
др Владимир Јањић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник



др Весна Станковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан



др Милица Мијовић, редовни професор Медицинског факултета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици за ужу научну област Патолошка анатомија, члан



У Крагујевцу, 17.01.2024. године