

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМАЉЕНО: 10. 01. 2022			
Орг. јед.	Број	Презиме	Владност
05	32		

### 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-976/18, од 15.12.2021. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Милена Илић**, под називом: „Повезаност депресивности и анксиозности са експресијом рецептора за неурокидине код жена оболелих од карцинома дојке”

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

1. **Проф. др Владимир Јањић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник;
2. **Проф. др Весна Станковић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија, члан;
3. **Проф. др Милица Мијовић**, редовни професор Медицинског факултета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици 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. године. Дипломирала је на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу 2010. године, са просечном оценом 9,59.

У октобру 2010. године 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 трајању од четири године (2006.-2009. године). Од Јануара 2011.године запослена на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу, на предмету Патолошка анатомија као стручни сарадник у настави и то на интегрисаним академским студијама медицине, интегрисаним академским студијама стоматологије и основним струковним студијама; од Марта 2014. године изабрана у звање асистента на истом предмету; од Марта 2017. године реизбор у звање асистента на истом предмету; од Јуна 2020. године избор у звање истраживач сарадник на истом предмету.

2012. године уписала специјалистичке студије из области Патологија, Универзитет у Крагујевцу, Факултет медицинских наука, и 2017. године завршила са оценом одличан, чиме је стекла стручни назив специјалиста 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“; (ЈП 11-14) „Нивои цитокина пре и после хистероскопске полипектомије код инфертилних пацијенткиња“ и (МП 02-14) „Испитивање цитотоксичног дејства биоактивних супстанци и имуномодулација тумора“. 2008.-2009. године Стипендиста Фонда за младе таленте Министарства Омладине и Спорта – стипендија за хиљаду најбољих студената у Србији; 2004.-2009. године Стипендиста Министарства Просвете Републике Србије.

Током студирања учесник Наставно-научног већа из реда студената две године, а годину дана члан Савета факултета такође из реда студената. Током 2009. године учесник у раду Комисије за евалуацију квалитета наставе на факултету.

За време студирања учесник студентских националних и иностраних Конгреса студената медицине и стоматологије, чији су радови штампани у књизи сажетака Конгреса.

До сада је објавила укупно 12 радова *in extenso* у иностраним и домаћим часописима, при чему је у 4 рада први аутор, а у 8 радова коаутор.

## 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 неурокидине 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:

- жене оболеле од карцинома дојке показују различит степен анксиозности и депресивности;
- степен депресивности и анксиозности 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 је повезан са експресијом *NKr*;

## 2.3. Подобност кандидата

Кандидат је објавио рад у часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

**Плић МВ, Јовановић ДВ, Милосављевић МЗ, Станковић В, Ђорђевић Г, Протрка З, Недовић Ј, Митровић С.** Hypercalcemic type of small cell carcinoma of the ovary. *Vojnosanit Pregl*, 2015;72(3):295-8. **M23**

## 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 са морфолошки идентичним карциномом дојке. 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 (*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 (*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 (*NK*), породици малих неуропептида, који своју активност испољавају везивањем за себи специфичне, неурокининске рецепторе (*NKr*), у њиховом класичном облику пуне дужине и скраћеној варијанти.

Биолошки ефекти система *SP/NKr* 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 итд.), али и да их нема, рецимо, у нормалном ткиву дојке. Након везивања за *NKr* 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 *NKr*. 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 карцинома других локализација. Неки од највише испитиваних јесу неурокинини, чији се утицај повезује са прогресијом малигне болести. Због тога је правовремено откривање психијатријских поремећаја важан моменат током онколошког лечења, као фактора који би евентуално могао да диктира ток болести. Добијени резултати у овом истраживању, 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 студије

Ова студија ће се бавити анализом везе између анксиозности/депресивности и експресије *NKr* у карциному дојке. Да би се ово постигло, поставиће се следећи циљеви:

1. Одредити постојање и степен депресивности/анксиозности код жена оболелих од карцинома дојке, методом самопроцене.
2. Анализирати експресију *NKr* у ћелијама карцинома дојке и у непромењеном/бенижном ткиву дојке, уз дефинисање тачке раздвајања, након чега ће се истраживање усмерити на анализу експресије *NKr* у различитим молекуларним профилима карцинома дојке (Луминални А и В, *HER-2* позитивни, троструко негативни) уз одређивање могуће повезаности са хистоморфолошким и имунофенотипским карактеристикама тумора.
3. Одредити могућу повезаност експресије *NKr* и параметара ангиогенезе, пролиферативног и апоптотског индекса у карциномима дојке.
4. Крајњи задатак је утврђивање могуће везе између степена депресивности/анксиозности код оболелих жена са једне, и експресије *NKr*, пролиферације, апоптозе, ангиогенезе и молекуларних субгрупа карцинома дојке, са друге стране.

## 2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Највећи број досадашњих истраживања у овој области односио се на испитивање експресије *NKr* у туморским ћелијама (меланома, карцинома колона, 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 *NKr* 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 са морфолошки идентичним карциномом дојке. 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 *NKr*. 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 продуката гена за препротахикинин-1 (*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* (*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, *NKr*, у њиховом класичном облику пуне дужине и скраћеној варијанти. Биолошки ефекти система *SP/NKr* 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 колона, панкреаса, желуца, дојке итд.), али и да их нема, рецимо, у нормалном ткиву дојке. Након везивања за *NKr* 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 *NKr*. 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

### 2.7.1. Врста студије

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

### 2.7.2. 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 је одобрено одлуком Етичког одбора УКЦ Крагујевац и биће спроведено у Служби за патолошкоанатомску дијагностику, Центру за онкологију и Хируршкој клиници УКЦа Крагујевац.

### 2.7.3. 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 УКЦ 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 итд.).

**Имунохистохемијски метод** поред анализе експресије *NK $\kappa$* , 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 ("врुће 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 (UK National Ext Quality Assessment for 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 увећања (x10, x20 и x40), помоћу камере *Canon PC 1089*.

#### **2.7.4. 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 одређивани имунохистохемијском анализом, мерењем експресије *Ki-67* и *caspase-3* семиквантитативним методом

-експресија *VEGF*-а и микроваскуларне густине, одређиване имунохистохемијском анализом

-имунофенотип кацинома дојке, одређиван имунохистохемијском анализом



### **Збуњујуће варијабле:**

-старост испитаница, менопаузни статус

-хистоморфолошке и клиничке карактеристике карцинома дојке

-варијабле везане за личну и породичну анамнезу (позитивна породична анамнеза-присуство малигнитета/психијатријских поремећаја у првом степену сродства, значајан стрес у блиској прошлости, епизоде поремећаја понашања током живота, ранија употреба антидепресива и антипсихотика).

**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.

### **2.7.5. 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 исходишна 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.(8,9) 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 (6), где је однос  $NKr/Na^+/K^+-ATP$ -аза код депресивних био  $3,7 \pm 1,0$ , а код здравих  $0,8 \pm 0,2$ . 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:  $n = (2 * f(p, a) * SD^2) / d^2$   
 $n = (2 * 31,6 * 1) / 8,41 = 63,4 / 8,41 = 7,54 \approx 8$  пацијенткиња по групи. У студији планирамо укључивање најмање двоструко већег броја пацијенткиња од израчунатог.

### 2.7.6. 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*-ев тест, а за поређење средњих вредности променљиве више популација Анализа варијанси. Испитивање зависности две описне променљиве реализоваће се помоћу *Hi*-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

Значај ове студије је у утврђивању повезаности између депресивности/анксиозности и експресије *NKr*, а све у циљу бољег разумевања и јаснијег сагледавања прогресије карцинома дојке. Једну од кључних улога у процесу ширења тумора имају сигурно и неуротрансмитери (материје ослобођене у стресу, депресији итд.) са својим рецепторима (један од важнијих *NKr*). Због тога је дијагностиковање одређених психијатријских поремећаја 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, што би побољшало и прогнозу ове болести.

### 2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Ранија истраживања су показала да се у туморским ћелијама експримирају *NKr*, 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 *NKr* 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 истом експресијом у ћелијама карцинома дојке.

Очекује се да ће степен депресивности/анксиозности код жена оболелих од карцинома дојке бити у позитивној корелацији са степеном експресије *NKr* у туморским ћелијама, док иста неће бити присутна код оболелих жена које не испољавају поменуте поремећаје. Такође, се очекује да ће ниво експресије *NKr* 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 итд.) са својим рецепторима (један од важнијих *NKr*). 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.

### 3. Предлог ментора

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже проф. др Слободанку Митровић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка анатомија.

Проф. др Слободанка Митровић, испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

#### 3.1. Компетентност ментора

Проф. др Слободанка Митровић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом.

Радови предложеног ментора који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Jovanovic DV, **Mitrovic SL**, Milosavljevic MZ, Ilic MB, Stankovic VD, Vuletic MS, Dimitrijevic Stojanovic MN, Milosev DB, Azanjac GL, Nedeljkovic VM and Radovanovic D. Breast Cancer and p16: Role in Proliferation, Malignant Transformation and Progression. Healthcare. 2021;9:1240.
2. Milosevic B, Cvetkovic A, Ninkovic S, Markovic S, **Mitrovic S**, Stojanovic B, Radunovic A, Vulovic M and Cvetkovic D. Mammaglobin expression in tissue as a predictor of breast carcinoma aggressiveness. Vojnosanit Pregl. 2021;78(2):160-70.
3. Ilic MB, **Mitrovic SLj**, Vuletic MS, Radivojcevic UM, Janjic VS, Stankovic VD, Vojinovic RH, Stojadinovic DS, Radmanovic BR and Jovanovic DV. Correlation of Clinicopathological Characteristics of Breast Carcinoma and Depression. Healthcare, (Basel) 2019; 12;7(3):107.

4. Markovic M, Jurišić V, Petrović M, Dagović A, Stanković V, **Mitrović S**. Appearance of ductal breast and colon carcinoma with gastrointestinal stromal tumor (GIST) in a female patient: an extremely rare case. Rom J Morphol Embryol, 2018;59(2):613-617.
5. Selakovic D, Joksimovic J, Jovicic N, **Mitrovic S**, Mihailovic V, Katanic J, Milovanovic D, Pantovic S, Mijailovic N, Rosic GL. The Impact of Hippocampal Sex Hormones Receptors in Modulation of Depressive-Like Behavior State Levels Following Chronic Anabolic Androgenic Steroids and Exercise Protocols in Rats. Frontiers in Behavioral Neuroscience. 2019;13:19.
6. Ivkovic-Kapicl T, Knezevic-Usaj S, Moldvaji E, Jovanic I, Milovanovic Z, Milentijevic M, Tatic S, **Mitrovic S**, Stojiljkovic M, Cvetanovic A. Interlaboratory concordance in HER2 testing: Results of a Serbian ring-study. J BUON. 2019;24(3):1045-53

#### **4. Научна област дисертације**

Медицина. Ужа научна област: Онкологија.

#### **5. Научна област чланова комисије**

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

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

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.

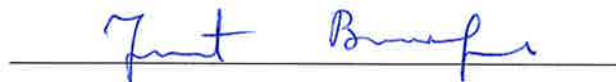
Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ утврђивање повезаности депресивности/анксиозности са експресијом *NKr* код жена оболелих од карцинома дојке.

Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Милене Илић бити од великог научног, практичног и клиничког значаја, јер би нови резултати о потенцијалној повезаности депресивности/анксиозности са експресијом *NKr* 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.

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 неурокининне код жена оболелих од карцинома дојке“ и одобри њену израду.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

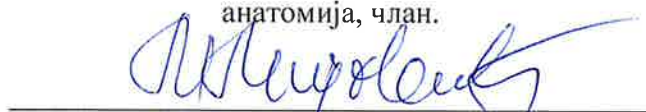
**Проф. др Владимир Јањић**, ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник;



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



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



У Крагујевцу, 23. децембар 2021. године