

## МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

## ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

обавезна садржина - свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

<b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b>
<p>1. Датум и орган који је именовао комисију <b>17.9.2018. Наставно-научно веће Медицинског факултета у Новом Саду</b></p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Проф. др Едита Стокић</b>, редовни професор Медицинског факултета у Новом Саду, Интерна медицина (Ендокринологија), изабрана у звање редовног професора 1.3.2009, Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет.</li> <li>• <b>Проф. др Мирела Ерић</b>, ванредни професор Медицинског факултета у Новом Саду, Анатомија, изабрана у звање ванредног професора 21.2.2016. године, Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет.</li> <li>• <b>Др Александра Јанковић</b>, виши научни сарадник у области природно-математичких наука - биологија, 27.4.2016, Универзитет у Београду, Институт за биолошка истраживања "Синиша Станковић".</li> </ul>
<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: <b>Мирјана Ристо Удицки</b> (девојачко: Милошевић)</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: <b>24.9.1982, Нови Сад, Република Србија</b></p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив <b>Универзитет у Новом Саду, Медицински факултет, Интегрисане академске студије медицине, Доктор медицине</b></p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија <b>2009, Докторске академске студије клиничке медицине</b></p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: -</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: -</p>
<b>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
„Анализа односа степена ухрањености са маркерима инфламације и оксидативног стреса у масном ткиву дојке код жена у репродуктивном периоду оболелих од карцинома дојке“
<b>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
Навести кратак садржај са значком броја страна, поглавља, слика, шема, графикана и сл.

Предмет истраживања докторске дисертације је испитивање улоге гојазности у развоју карцинома дојке код пременопаузалних жена. Истраживање је обухватило анализу антропометријских показатеља масе и дистрибуције масног ткива, као и показатеља дисфункције масног ткива (инфламације и оксидативног стреса). Фокус истраживања био је на интеракцији масног и туморског ткива дојке као и присуству инфламаторних промена и оксидативног стреса у масном и туморском ткиву дојке оболелих жена различитог степена ухрањености у циљу одређивања степена утицаја ових промена на развој карцинома дојке код жена у репродуктивном периоду.

Докторска дисертација је написана на 168 страна, а састоји се из следећих поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Дискусија, Закључци, Литература и Списак скраћеница. У оквиру докторске дисертације налази се 7 слика, 24 табеле и 31 графикон. Укупан број литературних навода је 447.

## **V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

### **1. Наслов докторске дисертације:**

Наслов дисертације "Анализа односа степена ухрањености са маркерима инфламације и оксидативног стреса у масном ткиву дојке код жена у репродуктивном периоду оболелих од карцинома дојке" је прецизно формулисан и јасно указује на проблем истраживања.

### **2. Увод**

У уводном делу докторске дисертације указано је на значај проблема гојазности, изнета је дефиниција гојазности, етиологија и њене компликације. Детаљно су описане хипоксичне и инфламаторне промене у масном ткиву гојазних особа праћене дисфункцијом адипоцита које се сматрају одговорним за развој кардиометаболичких компликација гојазности. Такође, указано је и на појаву оксидативног стреса у масном ткиву гојазних особа, а посебно су наведене врсте реактивних кисеоничних молекула, њихови извори и штетни ефекти, као и антиоксиданти који учествују у одбрани од реактивних кисеоничних врста, као и механизми продукције реактивних кисеоничних врста код гојазних особа.

У даљем тексту увода изнета је проблематика карцинома дојке - дати су епидемиолошки подаци, објашњени познати фактори ризика са посебним освртом на утицај гојазности у етиопатогенези карцинома дојке код постменопаузалних, као и пременопаузалних жена. Описана је грађа дојке са посебним освртом на масноткивне компартмане. Дат је преглед досадашњих сазнања о улози масног ткива дојке као микросредине погодне за развој карцинома дојке и истакнут је његов значај у обезбеђивању масних киселина као извора енергије, утицај на дукталну морфогенезу као и контролу метаболизма путем оксидације и синтезе масних киселина, секрецију анти- и проинфламаторних цитокина, контролу развоја локалне фиброзе путем продукције колагена VI и металопротеиназа, обезбеђивање мултипотентних стем-ћелија и ангиогенезу.

Детаљно су описане промене у масном ткиву дојке гојазних особа, пре свега инфламаторне, хипоксичне и функционалне промене у смислу измењене секреције адипоцитокина, са аспекта њиховог доприноса процесу карциногенеза.

Последње поглавље увода бавило се везом оксидативног стреса и карциногенезе - изворима повећане продукције слободних кисеоничних радикала у туморским ћелијама,

али и њиховом доприносу карциногенези.

*Комисија сматра да је наслов докторске дисертације јасно и прецизно формулисан, информативан, а да су у уводном делу прегледно и на систематичан начин изнета досадашња сазнања о проблематици којом се дисертација бави.*

### **3. Циљеви истраживања су:**

- Анализа антропометријских карактеристика жена у репродуктивном периоду оболелих од карцинома дојке.
- Анализа присуства маркера инфламације и оксидативног стреса у масном ткиву дојке код жена у репродуктивном периоду оболелих од карцинома дојке у односу на контролну групу жена у репродуктивном периоду са бенигним промена у дојци.
- Анализа присуства маркера инфламације и оксидативног стреса у масном ткиву код жена у репродуктивном периоду оболелих од карцинома дојке у односу на контролну групу жена у репродуктивном периоду са бенигним променама у дојци истог степена ухрањености (нормално ухрањене/гојазне).
- Анализа присуства маркера инфламације и оксидативног стреса у туморском ткиву у односу на околно масно ткиво.

*Циљеви истраживања су јасно постављени, прецизно и логично формулисани, а хипотезе одговарају наведеним циљевима истраживања.*

### **4. Материјал и методе**

Методологија израде докторске дисертације је у складу са методологијом научноистраживачког рада.

Детаљно су описани критеријуми коришћени приликом укључивања испитаница у студију (да претходно нису биле подвргнуте хормонској, хемио- или радиотерапији, као и да не носе *race-maker*, како би се могло спровести мерење масне масе биоелектричном импеданцијом; критеријум за процену менопаузалног статуса био је анамнестички податак о одсуству менструације у периоду дужем од годину дана). Дат је приказ структуре и величине узорка - табеларно је приказана структура групе у односу на патохистолошки тип промена у дојци, стероидни статус, *HER2* статус, позитивност лимфних чворова и степен ухрањености.

Детаљно је описан начин вршења антропометријских мерења (телесна висина, телесна маса, телесни обими - обим надлактице, подлактице, грудног коша, струка, кукова, натколенице и потколенице, дебљина кожних набора - предњи и задњи кожни набор надлактице, спољашњи и предњи кожни набор подлактице, подлопатични кожни набор, абдоминални кожни набор, кожни набор натколенице и медијални кожни набор потколенице, као и сагитални абдоминални дијаметар), одређивања степена ухрањености (израчунавање индекса телесне масе), одређивања специфичне дистрибуције масног ткива (израчунавање односа обима струка и обима кукова, односа обима струка и телесне висине, односа обима струка и горњег обима натколенице, односа сагиталног абдоминалног дијаметра и телесне висине и односа сагиталног абдоминалног дијаметра и средњег обима натколенице), анализе телесне композиције (одређивање укупне масне масе), као и узимања и обраде узорака масног и туморског ткива (припрема ткива за одређивање активности ензима, одређивање количине

протеина, одређивање активности антиоксидативних ензима и нивоа глутатиона, активности супероксид дисмутазе, каталазе, глутатион пероксидазе, глутатион редуктазе, тиоредоксин редуктазе, нивоа укупног глутатиона, припрема ткива за *Western blot*, електрофореза протеина, трансфер протеина са *SDS*-полиакриламидног гела на *PVDF* мембрану и имунолошка детекција имобилизованих протеина, детекција протеина након *Western blot*-а, квантификација резултата добијених *Western blot* техником).

На крају су описане методе које су коришћене приликом статистичке обраде података (дескриптивни параметри, непараметријска замена за *ANOVA* тест са прикладним *post/hoc* поређењима, *ordinary one-way ANOVA* за анализу варијансе и утврђивање постојања разлика између група која је праћена *Tukey multiple comparisons* тестом).

*Комисија сматра да је методологија израде докторске дисертације адекватна и да одговара у потпуности постављеним циљевима научноистраживачког рада. Изабране методе статистичке обраде података су одговарајуће.*

**5. Резултати** истраживања су приказани јасно, кроз велики број табела и графикана. Подељени су у неколико целина:

- анализа масе и дистрибуције масног ткива испитаница
- анализа масе и дистрибуције масног ткива испитаница у односу на степен ухрањености
- активност параметара редокс регулације у масном ткиву дојке жена у односу на степен ухрањености и тип промена
- активност параметара редокс регулације у ткиву млечне жлезде у односу на степен ухрањености и тип промена
- анализа експресије параметара редокс регулације у масном ткиву дојке у односу на степен ухрањености и тип промена
- анализа експресије параметара редокс регулације у ткиву млечне жлезде у односу на степен ухрањености и тип промена
- анализа степена експресије инфламаторних маркера у масном и жлезданом ткиву дојке у односу на степен ухрањености и тип промена
- анализа степена макрофагне инфилтрације масног и жлезданог ткива дојке у односу на степен ухрањености и тип промена
- анализа степена пролиферације туморских ћелија у односу на степен ухрањености
- анализа степена пролиферације туморских ћелија у односу на начин дистрибуције масног ткива
- анализа степена апоптозе масног и туморског ткива у односу на степен ухрањености.

*Комисија сматра да су резултати спроведеног истраживања оригинални и јасно приказани. Примењене методе статистичке обраде података су адекватне и прецизне.*

## **6. Дискусија**

У дискусији је дата адекватна интерпретација представљених резултата, као и њихово поређење са досадашњим налазима доступим из постојеће литературе. Написана је разумљиво, организована у поглавља која се односе на интерпретацију показатеља величине и дистрибуције масног ткива и репродуктивних карактеристика жена са карциномом дојке, параметара редокс регулације у масном и туморском ткиву и

показатеља инфламације у масном и туморском ткиву код нормално ухрањених и гојазних пременопаузалних жена оболелих од карцинома дојке. Кандидат је на тај начин дао систематичан преглед резултата сопственог истраживања и упоредио их са резултатима доступним у литератури и изнео је медицински засноване закључке.

*Комисија сматра да је дискусија исцрпна, детаљна, научно утемељена и да указује на завидно познавање проучаване проблематике уз критички осврт на постојећу литературу.*

#### **7. Закључци**

Закључци су концизни, јасни и прецизни, у складу са циљевима истраживања и логично су проистекли из резултата истраживања.

*Комисија сматра да су закључци логични, јасни, да су адекватно изведени из добијених резултата, као и да одговарају постављеним циљевима истраживања.*

#### **8. Литература**

Литература је обимна, свеобухватна, правилно наведена по Ванкуверским правилима и изабрана у складу са истраживачким питањем.

*Комисија сматра да је изабрана литература одговарајућа, актуелна, адекватно употребљена за упоређивање са резултатима докторске дисертације.*

*Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације.*

### **VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ**

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01. јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

- Galic BS, Pavlica T, **Udicki M**, Stokic E, Mikalacki M, Korovljev D, Čokorilo N, Drvendžija Z, Adamović D. Somatotype characteristics of normal-weight and obese women among different metabolic subtypes. Arch Endocrinol Metab 2016;60(1):60-5. **M23**
- **Milošević M**, Srdić B, Stokić E, Rastović M, Pavlica T, Matić R. Birth weight and metabolic risk in women of different nutrition levels. Med Pregl 2012;LXV(11-12):483-8. **M51**
- Kalezić A, **Udicki M**, Masovic S, Srdic B, Korac A, Jankovic A, Korac B. Redox status in breast tumor and associated adipose tissue – interplay between obesity and malignancy. Free Radical Biology and Medicine 2018;120(1):S86. **M34**
- Srdić Galić B, **Udicki M**, Adamović D, Pavlica T. Parameters of longitudinal and transversal body dimensions in women with breast cancer. 55<sup>th</sup> Congress of Anthropological Society of Serbia, accredited international congress, Zlatibor, May 23<sup>rd</sup>-26<sup>th</sup> 2018. Abstracts:89. **M34**
- **Udicki M**, Mašović S, Kalezić A, Korać A, Janković A, Korać B, Srdić Galić B. Central fat

deposition, premenopausal breast cancer and breast adipose tissue redox state. 4<sup>th</sup> International Congress of the Serbian Society for Mitochondrial and Free Radical Physiology, September 28<sup>th</sup>-30<sup>th</sup> 2018 Belgrade, Book of Abstracts:49. **M34**

- Kalezić A, **Udicki M**, Mašović S, Srdić Galić B, Korać A, Janković A, Korać B. Relation of obesity to reox regulation and metabolic reprogramming in premenopausal breast cancer. 4<sup>th</sup> International Congress of the Serbian Society for Mitochondrial and Free Radical Physiology, September 28<sup>th</sup>-30<sup>th</sup> 2018 Belgrade, Book of Abstracts:40. **M34**

## **VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА**

На основу резултата истраживања донети су следећи закључци:

- Пременопаузалне жене са карциномом дојке се нису статистички значајно разликовале у односу на степен ухрањености, а ни у односу на остале показатеље укупне масе масног ткива (телесна маса, *FAT%*, *BAI*) од пременопаузалних жена са бенигним променама у дојци и здравим пременопаузалним испитаницама.
- Пременопаузалне жене са карциномом дојке показале су тенденцију ка централној депозицији масног ткива што се манифестовало статистички значајно већим вредностима обима струка, *WHR*, *WHtR* и *WTR* у односу на пременопаузалне здраве жене, док се у односу на жене са бенигним променама у дојци нису статистички значајно разликовале.
- Вредности показатеља периферне дистрибуције масног ткива (обим надлактице, обим подлактице, средњи обим натколенице, обим потколенице, дебљине кожног набора натколенице и потколенице) били су статистички значајно већи код пременопаузалних жена са карциномом дојке у односу на здраве жене.
- Пременопаузалне нормално ухрањене жене са карциномом дојке показале су склоност ка централној дистрибуцији масног ткива и имале су статистички значајно веће вредности обима струка, *WHR*, *WHtR* и *WTR* у односу на пременопаузалне здраве жене, док се у односу на жене са бенигним променама у дојци нису статистички значајно разликовале.
- Пременопаузалне гојазне жене са карциномом дојке показале су више вредности параметара периферне дистрибуције масног ткива и имале су статистички значајно веће вредности обима надлактице, средњег обима натколенице, обима потколенице и дебљине кожног набора натколенице и потколенице у односу на здраве жене, док се у односу на жене са бенигним променама у дојци нису статистички значајно разликовале.
- Процент жена са обимом струка  $\geq 80$  cm највиши је био код жена са карциномом дојке, а најнижи међу здравим женама што се одржало и у групи нормално ухрањених. Међу гојазним женама највећи проценат оних са обимом струка  $\geq 80$  cm уочен је код испитаница са бенигним променама у дојци, а најмањи међу здравим женама.
- Испитиване групе су се значајно разликовале у односу на старост, при чему су жене са карциномом дојке биле најстарије, а жене са бенигним променама у дојци најмлађе.
- Жене са карциномом дојке имале су најранију појаву менархе.
- У групи нормално ухрањених жена, жене са карциномом дојке су имале статистички значајно већи број порођаја у поређењу са здравим женама.
- Масно ткиво дојке пременопаузалних жена оболелих од карцинома дојке показало је већу активност и експресију параметара редокс регулације у односу на масно ткиво жена контролне групе са бенигним променама.
- У масном ткиву дојке нормално ухрањених пременопаузалних жена са карциномом дојке нађена је статистички значајно већа активност *CAT* и *GSH-Px* и статистички значајно већа експресија *CAT*, *GSH-Px*, *MnSOD*, *CuZnSOD* и *TRX* у односу на нормално ухрањене жене контролне групе.

- У масном ткиву дојке гојазних пременопаузалних жена са карциномом дојке нађена је статистички значајно већа активност *GSH-Px* и статистички значајно већа експресија *GSH-Px*, *CuZnSOD* и *TRX* у односу на гојазне жене контролне групе.
- У масном ткиву дојке нормално ухрањених пременопаузалних жена са карциномом дојке нађена је статистички значајно већа експресија *CAT*, *MnSOD* и *CuZnSOD* у односу на гојазне жене са карциномом дојке.
- Туморско ткиво пременопаузалних жена оболелих од карцинома дојке показало је већу активност и експресију параметара редокс регулације у односу на жене контролне групе.
- У туморском ткиву дојке нормално ухрањених пременопаузалних жена са карциномом дојке нађена је статистички значајно већа активност параметара глутатион-метаболичког система (*GSH-Px*, *GSH* и *GR*) и статистички значајно већа експресија *CAT*, *MnSOD*, *CuZnSOD*, *GSH-Px* и *TRX* у односу на нормално ухрањене жене контролне групе.
- У туморском ткиву дојке гојазних пременопаузалних жена са карциномом дојке нађена је статистички значајно већа активност *CuZnSOD*, *GSH-Px* и *TR* и статистички значајно већа експресија *CAT*, *CuZnSOD*, *GSH-Px* и *TR* у односу на гојазне жене контролне групе.
- У туморском ткиву дојке нормално ухрањених пременопаузалних жена са карциномом дојке нађена је статистички значајно већа активност *GR* у односу на гојазне жене са карциномом дојке.
- Нормално ухрањене жене са карциномом дојке су показале статистички значајно већу активност и експресију параметара редокс регулације у односу на гојазне жене са карциномом дојке.
- У односу на степен експресије параметара редокс регулације масно ткиво нормално ухрањених жена са карциномом дојке понашало се потпуно исто као и туморско – исти параметри редокс регулације су били значајно више експримирани у односу на контролну групу (*CAT*, *GSH-Px*, *MnSOD*, *CuZnSOD*, *TR*).
- Експресија инфламаторних цитокина у масном и туморском ткиву нормално ухрањених и гојазних пременопаузалних жена са карциномом дојке није се статистички значајно разликовала у односу на контролну групу жена истог степена ухрањености.
- У масном ткиву пременопаузалних жена са бенигним променама у дојци уочено је присуство класе *M2* макрофага, док макрофаги *M1* класе су запажени у везивним септима, али не и у околини адипоцита. У масном ткиву пременопаузалних жена оболелих од карцинома дојке као и жена са бенигним променама у дојци различитог степена ухрањености није уочено присуство *CLS*.
- У ткиву млечне жлезде пременопаузалних жена оболелих од карцинома дојке и жена са бенигним променама у дојци различитог степена ухрањености уочено је одсуство *M1* макрофага у свим испитиваним групама, док су *M2* макрофаги били присти појединачно и ретко и у везиву дојке нормално ухрањених жена са бенигним променама у дојци. Све испитиване групе су показале експресију *M2* макрофагног маркера *CD163* у туморским (измењеним) ћелијама са најјачим интензитетом у групама са бенигним променама у дојци.
- У групи жена оболелих од карцинома дојке нису нађене статистички значајне разлике у вредностима маркера ћелијске пролиферације *ki67* између нормално ухрањених и гојазних жена. Вредности овог маркера нису се значајно разликовале ни у односу на вредности обима струка.
- У свим испитиваним узорцима стопа апоптозе је изузетно ниска и није запажена разлика у степену апоптозе међу испитиваним групама.

### **VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА**

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Резултати истраживања су приказани прегледно и систематично уз коришћење табела и графикана. Приказане табеле и графикони су добро креирани, прегледни и информативни. Добијени резултати одговарају на постављене циљеве истраживања, адекватно су анализирани и продискутовани у односу на резултате досадашњих истраживања. Закључци произилазе из резултата, адекватни су и научно оправдани, а указују да кандидат добро показује тематику дисертације. Подаци добијени у току истраживања обрађени су помоћу адекватних статистичких тестова.

### **IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме  
Докторска дисертација је написана у складу са образложењем у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе  
Докторска дисертација садржи све битне елементе научноистраживачког рада.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци  
Докторска дисертација се бави озбиљним здравственим проблемом данашњице - гојазношћу и његовим утицајем на развој карцинома дојке. С обзиром да је гојазност призната као фактор ризика за развој карцинома дојке код жена у постменопаузалном периоду, а да су резултати досадашњих студија који се односе на жене у пременопаузалном периоду врло опречни, циљ докторске дисертације је управо био да се анализира природа везе гојазности и карцинома дојке код жена у пременопаузалном периоду. У том смислу вршена су антропометријска мерења испитаница оболелих од карцинома дојке, жена са бенигним променама у дојци и здравих жена како би се уочило да ли жене оболеле од карцинома дојке имају тенденцију према одређеном начину дистрибуције масне масе при чему је показана склоност чак и нормално ухрањених жена оболелих од карцинома дојке ка централној депозицији масног ткива. На микроплану су испитиване инфламаторне промене и присуство оксидативног стреса у масном и жлезданом/туморском ткиву дојке оболелих од карцинома дојке и жена са бенигним променама у дојци. Пронађена је статистички значајно већа активност и експресија антиоксидативних ензима, како у жлезданом/туморском, тако и у масном ткиву дојке код жена оболелих од карцинома дојке у односу на контролну групу жена са бенигним променама. У односу на степен ухрањености уочено је да су нормално ухрањене жене са карциномом дојке показале статистички значајно већу активност и експресију параметара редокс регулације у односу на гојазне. Резултати студије су показали да није било статистички значајне разлике између степена експресије инфламаторних маркера *TNF $\alpha$*  и *IL-6* у туморском и масном ткиву особа оболелих од карцинома дојке у односу на жлездано и масно ткиво особа са бенигним променама. Истовремено, нису регистроване ни разлике у степену експресије ових адипоцитокина у масном ткиву нормално ухрањених и гојазних испитаница. У односу на инфилтрацију макрофагима, уочено је да је масно ткиво пременопаузалних жена са бенигним променама у дојци инфилтрирано макрофагима *M2* класе, који се налазе и у ткиву млечне жене са бенигним променама у дојци чак у већој мери у односу на туморско ткиво жена са карциномом дојке. Ови резултати би могли да говоре у прилог значаја централне депозиције масног ткива у процесу карциногенезе чак и код нормално ухрањених особа, те препознавању особа са повишеним



<p>ризиком од карцинома дојке применом једноставних и неинвазивних мерења. Такође, разлика у активности и експресији антиоксидативних ензима у масном и туморском ткиву оболелих особа у односу на оне са бенигним променама указује и на значај оксидативног стреса у процесу карциногенезе, подржаног од стране околних адипоцита. Са друге стране, добијени резултати анализе степена експресије инфламаторних маркера као и макрофагне инфилтрације у масном и туморском/жлезданом ткиву жена оболелих од карцинома дојке и жена са бенигним променама у дојци различитог степена ухрањености не подржавају концепт о улози инфламације у процесу карциногенезе.</p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања Увидом у докторску дисертацију Комисија није уочила недостатак који би могао да утиче на резултат истраживања.</p>
<p><b>X ПРЕДЛОГ:</b></p>
<p>На основу укупне оцене дисертације Комисија предлаже:</p>
<p>На основу позитивних вредновања појединих делова, као и укупне позитивне оцене докторске дисертације, Комисија за оцену докторске дисертације са задовољством предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Новом Саду и Сенату Универзитета у Новом Саду, да се докторска дисертација кандидата др Мирјане Удицки, под називом „Анализа односа степена ухрањености са маркерима инфламације и оксидативног стреса у масном ткиву дојке код жена у репродуктивном периоду оболелих од карцинома дојке“ прихвати, а кандидаткињи одобри јавна одбрана.</p>

Датум: 15.11. 2018.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

---

Проф. др Едита Стокић, редовни професор,  
председник Комисије

---

Проф. др Мирела Ерић, ванредни професор,  
члан

---

Др Александра Јанковић, виши научни сарадник,  
члан