

НАЗИВ ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТИЗВЕШТАЈ 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)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовео комисију:</p> <p>28.03. 2017. године Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са знаком 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> <p>1. Проф. др Душан Лалашевић, редовни професор, ужа научна област Хистологија и ембриологија, изабран у звање 2010. године, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду.</p> <p>2. Проф. др Драган Жикић, редовни професор, ужа научна област Анатомија, хистологија и физиологија животиња, изабран у звање 2016. године, Пољопривредни факултету, Универзитет у Новом Саду.</p> <p>3. Доц. др Синиша Бабовић, доцент, ужа научна област Анатомија, изабран у звање 2014. године, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду.</p>
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Јелена, Предраг, Амићић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 28.01.1978. године, Ниш, Република Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер стечени стручни назив Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, доктор медицине</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2011. год., смер Клиничка медицина, Медицински факултет у Новом Саду</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>
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Хистолошке карактеристике и регенераторни капацитет ендоцервикалних жлезда

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.

Докторска дисертација кандидата је написана систематично, јасним и разумљивим стилем на 128 страница. Садржи све неопходне делове научног рада који су организовани у 7 поглавља: увод, циљеви истраживања и хипотезе, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. Дисертација садржи 32 слике, 14 графикона и 41 табелу. Литература са 178 националних и страних библиографских јединица је у складу са важећим правилима за цитирање.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

1. **Наслов докторске дисертације је јасно и прецизно формулисан и у складу са садржајем рада.**

2. **Увод докторске дисертације** пружа основне податке о анатомској и хистолошкој грађи и ембрионалном развоју материце са посебним акцентом на грлић материце. Аутор се затим осврће на хистолошке карактеристике бенигну хиперпластичних процеса у ендocerвикалном делу грлића материце. Систематично су дате основне чињенице о појму регенерације у људском организму и до сада познати подаци о регенерацији ендocerвикалне слузнице. На крају самог увода описана су морфометријска (линеарна и стереолошка) мерења у микроскопији, као и основни принципи имунохистохемијских метода које ће бити коришћене у дисертацији, као и њихова улога и могућности.

Увод је написан јасно, систематично и пружа свеобухватан увид у истраживану проблематику.

3. **Циљеви истраживања су:**

А) У исечцима грлића материце линеарним мерењем и статистичким методама одредити просечне референтне вредности:

- броја ендocerвикалних жлезда по јединици дужине ендocerвикса
- дубине ендocerвикалних жлезда у грлићу материце
- висине цилиндричног епитела ендocerвикалне слузнице

Б) У исечцима грлића материце стереолошким мерењима и статистичким методама одредити просечне вредности:

- волуменске густине строге ендocerвикса
- волуменске густине површног епитела ендocerвикалног канала
- волуменске густине ендocerвикалних жлезда
- волуменске густине епитела ендocerвикалних жлезда
- волуменске густине лумена ендocerвикалних жлезда
- волуменске густине базалних (*p63* и *CK17* позитивних) ћелија у ендocerвикалном епителу
- волуменске густине *Ki-67* позитивних ћелија (пролиферативни индекс) у ендocerвикалном епителу.
- волуменске густине *Ki-67* позитивних и *p63* и *CK17* позитивних ћелија (пролиферативни индекс базалних ћелија ендocerвикса) у ендocerвикалном епителу.
- волуменске густине *Ki-67* позитивних и *p63* и *CK17* негативних ћелија (пролиферативни индекс цилиндричних ћелија ендocerвикса) у ендocerвикалном епителу.

В) У исечцима грлића материце утврдити да ли постоји разлика између различитих старосних категорија у просечним вредностима: броја ендocerвикалних жлезда по јединици дужине ендocerвикса, дубине ендocerвикалних жлезда у грлићу материце, висине цилиндричног епитела ендocerвикалне слузнице, волуменске густине строге ендocerвикса, волуменске густине површног епитела ендocerвикалног канала, волуменске густине ендocerвикалних жлезда, волуменске густине епитела ендocerвикалних жлезда, волуменске густине лумена ендocerвикалних жлезда, волуменске густине базалних (*p63* и *CK17* позитивних) ћелија у ендocerвикалном епителу, волуменске густине *Ki-67* позитивних ћелија у ендocerвикалном епителу, волуменске густине *Ki-67* позитивних и *p63* и *CK17* позитивних ћелија у ендocerвикалном епителу, волуменске густине *Ki-67* позитивних и *p63* и *CK17* негативних ћелија у ендocerвикалном епителу.

Г) У исечцима грлића материце утврдити да ли постоји разлика између различитих хисто-анатомских регија ендocerвикалног дела грлића материце у просечним вредностима: дубине ендocerвикалних жлезда у грлићу материце, висине цилиндричног епитела ендocerвикалне слузнице, волуменске густине строге ендocerвикса, волуменске густине ендocerвикалних жлезда, волуменске густине базалних (*p63* и *CK17* позитивних) ћелија у ендocerвикалном епителу, волуменске густине *Ki-67* позитивних ћелија у ендocerвикалном епителу, волуменске густине *Ki-67* позитивних и *p63* и *CK17* позитивних ћелија у ендocerвикалном епителу, волуменске густине *Ki-67* позитивних и *p63* и *CK17* негативних ћелија у ендocerвикалном епителу.

Д) У исечцима грлића материце утврдити да ли постоји разлика између различитих топографских предела ендocerвикалних жлезда унутар старосних категорија материце у просечним вредностима: дубине ендocerвикалних жлезда у грлићу материце, висине цилиндричног епитела ендocerвикалне слузнице, волуменске густине строге ендocerвикса, волуменске густине ендocerвикалних жлезда, волуменске густине базалних (*p63* и *CK17* позитивних) ћелија у ендocerвикалном епителу, волуменске густине *Ki-67* позитивних ћелија у ендocerвикалном епителу, волуменске густине *Ki-67* позитивних и *p63* и *CK17* позитивних ћелија у ендocerвикалном епителу, волуменске густине *Ki-67* позитивних и *p63* и *CK17* негативних ћелија у ендocerвикалном епителу.

Ђ) У исечцима грлића материце утврдити да ли се волуменска густина и дистрибуција базалних (*p63* и *CK17* позитивних) ћелија у ендocerвикалном епителу разликују код пацијенткиња без патолошких промена у ендocerвиксу у односу на пацијенткиње са бенигним инфламаторним и хиперпластичним променама ендocerвикса.

Е) У исечцима грлића материце утврдити заступљеност базалних (*p63* и *CK17* позитивних) ћелија и цилиндричних (*p63* и *CK17* негативних) ћелија ендocerвикалног епитела у укупном пролиферативном индексу (*Ki-67* позитивне епителне ћелије).

Ж) У исечцима грлића материце утврдити да ли се волуменска густина, дистрибуција и расподела пролиферативних (*Ki-67* позитивних) ћелија у ендоцервикалном епителу разликују код пацијенткиња без патолошких промена у ендоцервиксу у односу на пацијенткиње са бенигним инфламаторним и хиперпластичним променама ендоцервикса.

Циљеви рада су јасно изложени, прецизно формулисани и омогућавају доношење конкретних закључака.

4. **Материјал и методе** одговарају принципима методологије научно-истраживачког рада у медицини. Целокупно истраживање је одобрено од стране Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду. У овом поглављу су јасно и прецизно описани материјал и методе коришћени у раду. Поставка методологије је таква да се истраживање може поновити. Коришћене методе су адекватне, прихваћене и вредноване у широј научној заједници. Изабране методе одговарају постављеним циљевима и омогућавају добијање конкретних и квалитетних научних резултата. Примењене методе статистичке обраде података у потпуности су адекватне и примерене истраживачком задатку.

Коришћени материјал и методе за испитивање су савремени и у складу са постављеним циљевима и задацима.

5. **Резултати испитивања** су подељени у више целина због разумљивости и јасно демонстрирају претходно текстуално објашњене елементе у уводу рада. Резултати произилазе из примењене методологије уз коришћење савремених статистичких метода.

Резултати испитивања су уверљиво, прегледно и стручно приказани и обухватају: старост испитаника, приказ резултата линеарних мерења броја ендоцервикалних жлезда по јединици дужине, дубине ендоцервикалних жлезда и висине епителних ћелија ендоцервикса; приказ резултата стереолошких мерења волуменских густина строме, површног епитела и ендоцервикалних жлезда; приказ резултата имунохистохемијских бојења примењених на узорцима без патолошких промена у грлићу материце и узорцима са бенигним хиперпластичним стањима ендоцервикса.

Резултати испитивања приказани су табеларно и графички и пропраћени микрофотографијама хистолошких препарата високог квалитета.

Резултати произилазе из примењене методологије. Приказани су прегледно, разумљиво и на начин примерен типу података.

6. **Дискусија** је свеобухватна, јасно написана и у складу са дискутовањем конкретне теме истраживања. Кандидат аргументовано и критички анализира резултате истраживања и компарира их са релевантним наводима из литературе. Литературни подаци су адекватно одабрани, актуелни и релевантни за извођење валидних закључака из проучаване проблематике. Коментари и тумачења резултата су логични.

Дискусија добијених резултата је исцрпна, научно утемељена, те указује на завидно познавање проучаване проблематике уз критички осврт у односу на актуелну литературу.

7. **Закључци** су концизно представљени, јасни и прецизни. У потпуности су у складу са циљевима испитивања и правилно су изведени из добијених резултата.

Закључци су логично изведени из резултата истраживања, прегледно изнети и произилазе из добро постављених циљева и примењене адекватне методологије.

8. **Литература** – **Коришћена литература је обимна, савремена и правилно одабрана према захтевима теме која се разматра.**

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.

1. Fejsa Levakov A, Mocko Kaćanski M, Vučković N, Živojinov M, Amidžić J, Ilić Sabo J. The expression and localisation of estrogen receptor in the hyperplastic and neoplastic prostate lesion. *Vojnosanit Pregl.* 2015;72(10):906–13. **M 23**

2. Amidžić J, Djolai M, Mocko Kaćanski M, Gluhović A, Ilić J, Božanić S. Planocelularni karcinom u zreлом cističnom teratomu jajnika. *Med Pregl.* 2012;65(9–10):429–31. **M 51**

3. Mocko Kaćanski M, Levakov A, Djolai M, Božanić S, Amidžić J. Morfološke i imunohistohemijske karakteristike strumalnog karcinoida jajnika. *Med Pregl.* 2012;65(3–4):102–5. **M51**

VII ZAKЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

На основу добијених резултата истраживања формулисани су јасни закључци саопштени у 7 тачака, редоследом који одговара постављеним циљевима:

1) На основу резултата добијених линеарним мерењима може се предложити и закључити следеће:

а. Референтна вредност броја жлезда по сантиметру дужине ендocerвикса износи 13-29 жл/цм.

б. Број жлезда по сантиметру дужине ендocerвикса се не мења у зависности од старости пацијенткиња

в. Број жлезда по сантиметру дужине ендocerвикса је мањи у пределу базе жлезда, односно разгранатост ендocerвикалних жлезда се смањује према дубини зида грлића.

г. Референтна вредност дубине ендocerвикалних жлезда износи 1,3-4 мм (са толеранцијом до 5 мм узимајући у обзир и укупну дебљину зида ендocerвикса).

д. Дубина ендocerвикалних жлезда је највећа, са највећим распоном вредности код перименопаузалних жена, у односу на остале старосне категорије.

ђ. Дубина ендocerвикалних жлезда је најмања у пределу уз зону трансформације у односу на остале хисто-анатомске регије грлића.

е. Референтна вредност висине цилиндричног епитела ендocerвикалне слузнице је 24-46 микрометара.

ж. Висина цилиндричног епитела ендцервикалне слузнице је највећа код перименопаузалних жена у односу на остале старосне категорије.

з. Висина цилиндричног епитела ендцервикалне слузнице се не разликује између различитих топографских предела, као ни између различитих хисто-анатомских предела ендцервикса.

2) Стереолошким мерењима волуменских густина основних хистолошких параметара долази се до следећих закључака:

а. Волуменске густине строме, површног епитела, ендцервикалних жлезда, жлезданог епитела и лумена жлезда показују у свим старосним категоријама, изузев код жена старости 70-79 година, приближно сличне вредности.

б. Вредности волуменских густина строме, површног епитела, ендцервикалних жлезда, жлезданог епитела и лумена жлезда се не разликују значајно између различитих хисто-анатомских предела ендцервикса

ц. Код жена старости 70-79 година се налази највећа волуменска густина ендцервикалних жлезда, површног епитела, жлезданог епитела и лумена жлезда, која је последица постојања великог броја ретенционих циста.

3) Резултати добијени линеарним мерењима у поређењу са резултатима добијеним стереолошким мерењем дају поједнако поуздане резултате. Узимајући у обзир и чињеницу да су линеарна мерења такође лакша и бржа за извођење, у свакодневном патохистолошком раду би им требало дати предност у односу на стереолошке технике.

4) Процеом укупне волуменске густине пролиферативно активних ћелија ендцервикса у нормалној и патолошки измењеној слузници (бенигна инфламаторна и хиперпластична стања) долази се до следећих закључака:

а. Просечна вредност укупног пролиферативног индекса ендцервикалног епитела изражена кроз волуменску густину износи $0,0093 \pm 0,0049$.

б. Укупан пролиферативни индекс ендцервикалног епитела је највећи код перименопаузалних жена у односу на остале старосне категорије.

ц. Код перименопаузалних жена (жене старости од 40 до 49 година) се налази већа пролиферација ендцервикалног епитела (дубина ендцервикалних жлезда, висина цилиндричних ћелија и укупан пролиферативни индекс, као и

пролиферативни индекс цилиндричних ћелија) у односу на остале старосне категорије.

д. Тунел кластери показују мањи укупан пролиферативни индекс у односу на стања без патолошких промена у грлићу материце.

е. Укупан пролиферативни индекс у осталим бенигним патолошким стањима (наглашеним инфламаторним процесима, ендocerвикалним полипима, дифузној, лобуларној и микрогландуларној хиперплазији ендocerвикалних жлезда) је већи у односу на стања без патолошких промена у грлићу материце.

5) Резултати добијени одређивањем волуменских густина имунохистохемијски *p63* и *CK17* позитивних ћелија у нормалној и патолошки измењеној слузници ендocerвикса показују следеће:

а. *p63* и *CK17* позитивне ендocerвикалне ћелије могу се наћи у мањим групама и појединачно, дуж целог ендocerвикалног дела грлића, са тенденцијом веће волуменске густине у пределу уз унутрашње матерично ушће у односу на друге хисто-анатомске регије ендocerвикса и веће волуменске густине у епителу жлезда у односу на површни епител.

б. Број и волуменска густина *p63/CK17* позитивних ћелија у ендocerвикалном епителу се смањују код жена после 60. године старости.

ц. У ендocerвикалним полипима и микрогландуларној хиперплазији ендocerвикалних жлезда повећава се број и волуменска густина *p63/CK17* позитивних ћелија.

д. Код наглашених инфламаторних процеса ендocerвикса, лобуларне и дифузне хиперплазије ендocerвикалних жлезда и у тунел кластера се смањује број и волуменска густина *p63/CK17* позитивних ћелија.

б) Проценом пролиферативног индекса (*Ki-67* позитивне ћелије) и корелацијом пролиферативног индекса између *p63/CK17* позитивних и *p63/CK17* негативних ћелија долази се до следећих закључака:

а. *p63/CK17* позитивне ћелије у ендocerвикалном епителу показују највећи пролиферативни индекс у пределу уз зону трансформације у односу на друге хисто-анатомске регије ендocerвикса.

б. *p63/CK17* негативне ћелије ендocerвикса имају најмањи пролиферативни индекс у пределу уз зону трансформације у односу на друге хисто-анатомске

регије ендocerвикса.

ц. Код лобуларне и дифузне хиперплазије ендocerвикалних жлезда се пролиферативни индекс повећава искључиво на рачун *p63/CK17* негативних ћелија.

д. Код наглашених инфламаторних процеса ендocerвикса, ендocerвикалних полипа и микрогландуларне хиперплазије ендocerвикалних жлезда се пролиферативни индекс повећава већим делом на рачун *p63/CK17* негативних ћелија а мањим делом на рачун *p63/CK17* позитивних ћелија.

7) Процентом заступљености и дистрибуције *Ki-67* позитивних ћелија (пролиферативног индекса) у односу на *p63/CK17* позитивност у ендocerвикалном епителу у нормалној слузници и слузници са бенигним инфламаторним и хиперпластичним стањима долази се до закључка да у ендocerвикалном епителу највероватније постоје два, приближно поједнако заступљена, извора пролиферативних ћелија:

а. Један извор су *p63/CK17* позитивне ћелије које су највероватније порекла базалних ћелија плочасто слојевитог епитела и чијом деобом долази до развоја сквамозне метаплазије.

б. Други извор су *p63/CK17* негативне ћелије (цилиндричне ћелије) ендocerвикланог епитела, које такође задржавају способност деобе током целог живота жене и које би могле бити одговорне за регенерацију цилиндричног ендocerвикалног епитела.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

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

Кандидат је показао систематичан научно-истраживачки приступ у приказу резултата добијених истраживањем. Резултати истраживања у односу на постављене циљеве су приказани систематично, детаљно су обрађени и критички продискутовани. Висок квалитет фотографија хистолошких препарата, графички прикази и табеле доприносе прегледности резултата. Подаци добијени у току истраживања су обрађени и анализирани помоћу адекватних статистичких тестова.

Изабрани начин приказа резултата истраживања, као и целокупно тумачење резултата начињеног истраживања су примерени, добро одабрани, као и прегледно и разложно предочени, те их Комисија оцењује позитивно.

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 наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе

Докторска дисертација садржи све битне елементе научно-истраживачког рада на основу којих би се истраживање могло поновити.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Дисертација даје оригиналан научни допринос у области хистологије и патологије. Подаци о општим квантитативним карактеристикама ендocerвикалног дела грлића материце, који су неопходни у свакодневном раду патолога, су у доступној литератури малобројни. Резултати овог истраживања добијени морфометријским методама (линеарним и стереолошким мерењима) су значајни јер нам доносе, нове до сада не приказане податке о просечним вредностима општих хистоморфолошких параметара ендocerвикалне слузнице.

Актуелност теме регенерације, која је предмет истраживања у другом делу дисертације, потврђују бројни радови публиковани у свету последњих година. Одређивање и дефинисање популације ћелија одговорне за регенерацију и репарацију ендocerвикалног дела грлића материце није било предмет истраживања у нашем окружењу до сада.

Важност овог истраживања огледа се у томе што нам добијени резултати о потенцијалним регенераторним ћелијама ендocerвикса обезбеђују основу за даља испитивања у правцу имунохистохемијске и молекуларне анализе.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања

Докторска дисертација не садржи формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања.

X ПРЕДЛОГ:
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
<ul style="list-style-type: none">- да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана- да се докторска дисертација враћа кандидату на дораду (да се допуни односно измени) или- да се докторска дисертација одбија
На основу позитивног вредновања свих појединачних делова, као и укупне позитивне оцене докторске дисертације, Комисија за оцену докторске дисертације, предлаже да се докторска дисертација кандидата асист. др Јелене Амићић, под насловом „Хистолошке карактеристике и регенераторни капацитет ендокервикалних жлезда“ прихвати, и да се покрене поступак за јавну одбрану.

датум: 23.05.2017.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф. др Душан Лалошевић, редовни професор
Медицинског факултета у Новом Саду,
Универзитета у Новом Саду

Проф. др Драган Жикић, редовни професор
Пољопривредног факултета у Новом Саду,
Универзитета у Новом Саду

Доц. Др Сениша Бабовић, доцент
Медицинског факултета у Новом Саду,
Универзитета у Новом Саду

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.