

## РЕФЕРАТ

## ЗА ИЗБОР НА ЕДЕН НАСТАВНИК ВО НАСЛОВНО ЗВАЊЕ ЗА НАСТАВНО-НАУЧНАТА ОБЛАСТ ПАТОЛОШКА АНАТОМИЈА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП

Со Одлука бр. 2002-34/8 од 23.1.2023 година, донесена на 295. седница на Наставно-научниот совет на Факултетот за медицински науки, одржана на 23.1.2023 година, определени сме за членови на Рецензентска комисија за избор на наставник во насловно звање за наставно-научната област патолошка анатомија на Факултет за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип.

Конкурсот за овој избор беше објавен во весниците „Слободен печат“ и „Коха“ на 21.12.2022 година и во предвидениот рок се пријави:

Насловен доц. д-р Катерина Кубелка-Сабит, доктор на медицински науки и здравство, вработен во приватната клиничка болница Ацибадем-Систина во Скопје.

Врз основа на приложената документација од кандидатот, чест ни е на Наставно-научниот совет на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип да му го поднесеме следниов

## ИЗВЕШТАЈ

**Биографски податоци**

Д-р Катерина Кубелка-Сабит е родена на 3 мај 1972 година во Скопје. Основно и средно биотехнолошко училиште завршува со одличен успех во Скопје, а Медицински факултет завршува во 1997 година во Скопје на Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, со просечен успех 9.28, каде што се стекнува со звање дипломиран доктор на медицина. Во 2003 година ги завршува Интердисциплинарните постдипломски студии по молекуларна биологија и генетско инженерство, сектор Молекуларна медицина на Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, со просечен успех 10,0, со одбрана на магистерски труд на тема „Детекција на ХПВ ДНК кај рани инвазивни карциноми на грлото на матката со ин ситу хибридизација со катализирана сигнална амплификација со биотинизиран тирамид“. Притоа, се стекнува со звање магистер на науки од областа молекуларна биологија и генетско инженерство, дисциплина молекуларна медицина. Специјализација по предметот Патолошка анатомија завршува во 2006 година на Медицински факултет при Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје и се стекнува со звање специјалист по патолошка анатомија. Докторската дисертација на тема „Алгоритам за проценка на хромозомски абнормалности на плодот кај рани спонтани абортуси“ ја одбранува на 19 мај 2017 година на Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје пред Комисија во состав: проф. д-р Миљана Толовска, проф. д-р Александар Димовски, проф. д-р Глигор Димитров, проф. д-р Живка Ери и проф. д-р Дијана Плашеска-Каранфилска – ментор и стекнува звање доктор на науки, подрачје медицински науки и здравство. Активно ги познава англискиот и францускиот јазик.

По завршувањето на првиот циклус студии, кандидатката се вработува во Лабораторијата за хистопатологија и клиничка цитологија при Институтот за радиотерапија и онкологија од мај 1998 година до мај 2008 година. Од јуни 2008 година била вработена во Лабораторијата на хистопатологија и цитологија при Гинеколошко-акушерската болница „Мала Богородица - Систина“ во Скопје, а од април 2010 година е вработена во Лабораторијата на хистопатологија и цитологија при Клиничка болница „Ацибадем Систина“ во Скопје.

**Општи услови за избор:**

- Д-р Катерина Кубелка-Сабит има доставено дипломи за завршени додипломски студии каде што се стекнува со звање дипломиран доктор по медицина, потоа постдипломски студии од втор циклус и диплома за завршен трет циклус студии со звање доктор на науки, област медицински науки и здравство;

- Има просечен успех од 9,28 од додипломски студии и 10,0 од постдипломски студии (втор циклус);
- Во 2018 година е избрана за насловен доцент по предметот Патолошка анатомија на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, позиција на која е до денес;
- Има објавено вкупно 100-тина научноистражувачки трудови презентирани на стручни и научни собири, од кои 11 во последните 5 години, како и 40-тина in extenso објавени трудови во меѓународни научни списанија, од кои 15 во последните 5 години;
- Доставила потврди за познавање на два странски јазика - англиски и француски;
- Со својот досегашен ангажман како асистент и насловен доцент по предметот Патолошка анатомија, високо оценета од студентите при евалуациите, јасно ја докажува способноста за изведување на високообразовна дејност.

#### **Посебни услови:**

- Учествува во два научноистражувачки проекти: „Клеточната пролиферација, растот и апоптозата во корелација со хуман-папилома вирусната инфекција во прекурсорните интраепителни лезии и инвазивните карциноми на грлото на матката. Имунохистохемиска студија и клиничка импликација од комбинираната евалуација”, финансиран од Министерството за наука на Р. Македонија (2000-2003). Вториот е билатерален проект со Словенија насловен како „Идентификување на генетските причини за идиопатски машки инфертилитет користејќи секвенционирање на егзом” (2017-2019);
- Нејзината научноистражувачка работа е главно фокусирана на областа патолошката анатомија, молекуларната патологија и онкологијата;
- Активно учествува во едукација на соработници преку активно учество на бројни работилници и стручни состаноци;
- Автор е на практикум по предметот Патолошка анатомија, како и на скрипта по истиот предмет насловена „Клеточни адаптации”, рецензирана на Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, 2021 година.

#### **Наставно-образовна и научноистражувачка дејност**

Д-р Катерина Кубелка-Сабит била првпат избрана за помлад асистент на Катедрата за патолошка анатомија на Медицински факултет при Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје, 2004 година, а потоа и за асистент на истата катедра (2004-2008 година). Активно учествува во практичните вежби по предметот Патолошка анатомија.

Во 2018 година е избрана за насловен доцент по предметот Патолошка анатомија на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип, каде што активно учествува во наставата на студентите на општа медицина, фармација, стоматологија и стручните студии, по предметите Патолошка анатомија 1 и 2, Хистологија со ембриологија 1 и 2, како и Патологија-одбрани поглавја.

Од доставените биографски и библиографски податоци евидентно е дека кандидатката активно учествувала на голем број обуки и работилници од подрачјето на патолошката анатомија, кои биле одржани во Англија, Хрватска, Германија, Франција и Италија. Притоа, на овие едукации д-р Катерина Кубелка-Сабит се стекнува со неопходно знаење и искуство за примена на здобиените практични знаења, особено во областа на молекуларната патологија. Покрај тоа, д-р Катерина Кубелка-Сабит учествувала и на голем број релевантни конференции, конгреси, симпозиуми и други научни манифестации од нејзиното поле на интерес. Значаен е нејзиниот придонес во воведувањето нови методи во молекуларната патологија. Активно учествува во советување и едукација на студентите при изработка на дипломски трудови, како и учество на студентски конгреси.

Рецензент е на вкупно 9 трудови во стручни и научни списанија во земјава и во странство, како VJMG, Polish Journal of Pathology и JMS.

Кандидатката има доставено сепарати од 26 научноистражувачки трудови, од кои 15 објавени in extenso, публикувани во меѓународни научни списанија во последните 5 години. Во овој извештај се евалуирани трудовите на д-р Катерина Кубелка-Сабит публикувани само во последните 5 години.

Бр.	Автор	Наслов на трудот (in extenso)	Списание	Импакт фактор
1	<u>Kubelka-Sabit K</u> , Filipovski V, Sardzovski B, Jasar D.	<i>Mature teratoma of the Fallopian tube</i>	<i>JMS 2018; 1(1):77-81</i>	
2	Jasar D, Filipovski V, <u>Kubelka-Sabit K</u> , Curcic-Trajkovska B.	<i>Potential benefits and controversies related to use of amygdalin (Vitamin B17)</i>	<i>JHED 2018;(23):57-63</i>	
3	Petrov A, Krалева S, <u>Kubelka-Sabit K</u> , Petrova D.	<i>Treatment of a Patient with Merkel Cell Skin Carcinoma Using Radiation Therapy - A Case Report</i>	<i>Open Access Maced J Med Sci. 2018 Apr 14;6(4):669-672.</i>	
4	Maleva Kostovska I, Jakimovska M, Popovska-Jankovic K, <u>Kubelka-Sabit K</u> , Karagjozov M, Plaseska-Karanfilska D.	<i>TIMP3 Promoter Methylation Represents an Epigenetic Marker of BRCA1ness Breast Cancer Tumours</i>	<i>Pathol Oncol Res. 2018 Oct;24(4):937-940.</i>	<b>(IF 2.43)</b>
5	Jasar D, <u>Kubelka-Sabit K</u> , Filipovski V, Curcic-Trajkovska B, Sajkovski A.	<i>The role of diet and nutrition trends in the prevention and treatment in cancer patients</i>	<i>JHED 2019;(26):13-19.</i>	
6	Kuzmanovska M, Noveski P, Terzic M, Plaseski T, <u>Kubelka-Sabit K</u> , Filipovski V, Lazarevski S, Sukarova Stefanovska E, Plaseska-Karanfilska D.	<i>Y-chromosome haplogroup architecture confers susceptibility to azoospermia factor c microrearrangements: a retrospective study</i>	<i>Croat Med J. 2019 Jun 13;60(3):273-283.</i>	<b>(IF 2.415)</b>
7	Jasar D, <u>Kubelka-Sabit K</u> , Filipovski V, Curcic Trajkovka B.	<i>Intestinal microbiota composition and the risk of colorectal cancer – novel approach of an old issue</i>	<i>JHED 2020;(30):83-88.</i>	
8	Fachal, L., Aschard, H., Beesley, J. et al.	<i>Fine-mapping of 150 breast cancer risk regions identifies 191 likely target genes</i>	<i>Nat Genet 2020;(52):56–73.</i>	<b>(IF 38.330)</b>
9	Figlioli G, Kvist A, Tham E et al.	<i>The Spectrum of FANCM Protein Truncating Variants in European Breast Cancer Cases. Cancers</i>	<i>(Basel). 2020 Jan 26;12(2):292.</i>	<b>(IF 6.639)</b>
10	Baxter JS, Johnson N, Tomczyk K, et al.	<i>Functional annotation of the 2q35 breast cancer risk locus implicates a structural variant in influencing activity of a long-range enhancer element</i>	<i>Am J Hum Genet. 2021 Jul 1;108(7):1190-1203.</i>	<b>(IF 9.32)</b>

11	<i>Jashar D, Curcic B, Kubelka-Sabit K, Filipovski V and Kakurinov V.</i>	<i>Health issues and nutrition in the Balkans</i>	<i>JHED 2021;(35): 96-105.</i>	
12	<i>Davalieva K, Rusevski A, Velkov M, Noveski P, Kubelka-Sabit K, Filipovski V, Plaseski T, Dimovski A, Plaseska-Karanfilska D.</i>	<i>Comparative proteomics analysis of human FFPE testicular tissues reveals new candidate biomarkers for distinction among azoospermia types and subtypes</i>	<i>J Proteomics. 2022 Sep 15;267:104686.</i>	<b>(IF 3.803)</b>
13	<i>Ahearn, T.U., Zhang, H., Michailidou, K. et al.</i>	<i>Common variants in breast cancer risk loci predispose to distinct tumor subtypes</i>	<i>Breast Cancer Res 24, 2 (2022).</i>	<b>(IF 6.466)</b>
14	<i>Dennis, J., Tyrer, J.P., Walker, L.C. et al.</i>	<i>Rare germline copy number variants (CNVs) and breast cancer risk</i>	<i>Commun Biol 5, 65 (2022).</i>	<b>(IF 6.548)</b>
15	<i>Kostovska IM, Jakovchevska S, Özdemir MJ, Kiprijanovska S, Kubelka-Sabit K, Jasar D, Iljovska M, Lazareva E, Smichkoska S, Plaseska-Karanfilska D.</i>	<i>The highest frequency of BRCA1 c.3700_3704del detected among Albanians from Kosovo</i>	<i>Rep Pract Oncol Radiother. 2022 May 19;27(2):303-309.</i>	<b>(IF 1.315)</b>

**Листа на трудови и евалуација на трудовите за изборот на д-р Катерина Кубелка-Сабит (публикувани во последните 5 години)**

**Трудови презентирани како постери или усни излагања на меѓународни конгреси и симпозиуми**

- Jasar D, Filipovski V, Kubelka-Sabit K, Petrova D. The Breast cancer Immunophenotypes in Correlation with Classical Morphological Parameters as a Predictive Model for Recurrence Risk [Oral Presentation OP-03-I]. In: Abstract book of 32<sup>nd</sup> Congress of the International Academy of Pathology, 14-18 October 2018, Dead Sea, Jordan.*

Овој труд е приказ на 173 случаи на пациентки со карцином на дојка кај кои е направена молекуларна класификација во однос на стандардните имунохистохемиски методи на анализа на хормонскиот статус, како и експресијата на HER-2 генот, пролиферативниот индекс Ki-67 и протеинскиот дериват на тумор супресорскиот ген p53 во однос на појавата на релапси споредено со различните хистоморфолошки параметри. Анализите покажале дека возраста, големината на туморот и стадиумот на болеста се фактори со независна предиктивна вредност во однос на сите типови на карцином на дојка од хистолошки или молекуларен аспект.

- Kubelka-Sabit K, Jasar D, Filipovski V, Bozinovski G, Plaseska-Karanfilska D. Molecular and histological characteristics of early triploid and partial molar pregnancies [Poster Presentation P-06]. In: Abstract book of 32<sup>nd</sup> Congress of the International Academy of Pathology, 14-18 October 2018, Dead Sea, Jordan*

Во овој труд е направена анализа на 231 случај на пациентки со рани спонтани абортуси. Сите случаи се обработени со Квантитативна флуоресцентна полимераза синциреста реакција (QF-PCR) на ткиво од плацента и од децидуа кое е анализирано и по стандарден хистопатолошки метод. Анализите покажаа дека 10% од сите случаите се поврзани со триплоидија, односно од 24 пациенти 9 се со татково, а 15 со мајчино потекло

на дополнителниот хромозомски сет. Во заклучокот е потврдено дека диандричните триплоидии се сигнификантно позначајни како дијагностички параметар во дијагностиката на парцијалните хидатоформни моли.

3. *Jasar Dz, Kubelka-Sabit K, Filipovski V, Curcic B. Intestinal microbiota composition and the risk of colorectal cancer – novel approach of an old issue [Oral Presentation]. In: Book of Abstracts, p137-138, Nutricon 2019, 12-14 June, Ohrid, Macedonia.*

Во овој исклучително невообичаен труд е направен обид да се сумираат потенцијалните врски меѓу интестиналниот микробиом кај хуманата популација, диеталниот режим и појавата на колоректален канцер. Целта е да се прикаже дека промените во микробиомот интерферираат со циклусот на клеточната регулација и продукцијата на токсични метаболити кои преку хемиска карциногенеза имаат оштетувачки ефект на мукозата на дебелото црево. Во анализата на неколку трудови со иста тематика се дадени охрабрувачки резултати во насока дека промената на хигиено-диететскиот режим кој доведува до промена во целиот микробиом кај индивидуата може да настане репарација на веќе оштетено ткиво или презервација на нормалното ткиво односно истакната е превентивна улога на бактериската микрофлора.

4. *Jasar D, Kubelka-Sabit K, Filipovski V. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) expression in lung adenocarcinoma – clinicopathologic and morphologic features. [poster No.E-PS-22-004]. In: Abstract book of 31<sup>st</sup> Congress of European Society of Pathology 7-11 September 2019, Nice, France. Virchows Archiv <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02631-8>.*

Во овој труд е направена анализа на 86 наоди од цитологија и биопсија на белите дробови кај пациенти со првично дијагностициран белодробен аденокарцином. Експресијата на овој маркер е детектирана кај 15% од пациентите што е во корелација со податоците од другите објавени студии. Кај скоро 44% од случаите оваа експресија е кај муцинозниот тип на белодробен аденокарцином, а помалку застапена кај останатите типови, односно до 3% кај солидниот тип. Подобри резултати за анализа се добиваат при користење на цитолошки примерок (клеточен блок), отколку на ткивен примерок, заради поголемиот број на витални целуларни елементи во цитолошките примероци кои може да се повторуваат повеќе пати.

5. *Kubelka-Sabit K, Filipovski V, Dimova B, Jasar D. Rapid detection of mismatch repair proteins by immunohistochemistry in colorectal cancer patients. [poster No.E-PS-06-036]. In: Abstract book of 31<sup>st</sup> Congress of European Society of Pathology 7-11 September 2019, Nice, France. Virchows Archiv <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02631-8>.*

Во овој труд е даден приказ на 50 случаи на пациенти со дијагностициран колоректален канцер кај кои е направен нов имунохистохемиски тест за детекција на репараторни протеини на хуманата ДНК (DNA mismatch repair panel- MMR), со цел да се детектира потенцијална веројатност за постоење на Lynch syndrome. Панелот за детекција користи 5 типови на примарни антитела кои заедно го сочинуваат мозаикот на генска експресија, а нарушена експресија е идентифицирана кај 3 пациенти од анализираните 50. За потврда на постоење на овој генски дефект направени се дополнителни генетски испитувања, кои потврдија постоење на Lynch syndrome. Од тие причини, овој тест е верификуван како исклучително осетлив и добар за идентификација на пациентки со претходно дијагностициран ендометријален и/или колоректален карцином, кои се потенцијални кандидати за Lynch syndrome.

6. *Kubelka-Sabit K, Filipovski V, Dimova B, Trajkova K, Jasar Dz. Serous adenofibroma of the Fallopian tube with coexistent ectopic pregnancy [poster No.E-PS-11-043]. In: Abstract book of 32<sup>nd</sup> Congress of European Society of Pathology and 33<sup>rd</sup> International Congress of the International Academy of Pathology 6-8 Decembar 2020, Glasgow, United Kingdom. Virchows Archiv (2020) Vol 477 (Suppl.1):S298*

Појавата на серозен тубарен аденофибром, како редок ентитет, може да биде ризик-фактор за ектопичната бременост. Иако во литературата се само неколку случаи објавени со оваа ретка конкомитентност, ектопичната бременост може да се јави и како компликација при појава на други бенигни тумори, како што се аденоматоидни тумори, леиомиоми или матурни оваријални тератоми. Сите овие тумори може да доведат до парцијална опструкција на утерината туба и да имитираат ектопична бременост.

7. *Jasar Dz, Filipovski V, Kubelka-Sabit K. Association of dietary and lifestyle habits with risk of pancreatitis [Oral Presentation]. In: Book of Abstracts, p270, Nutricon 2021, 9-11 June, Ohrid, Macedonia.*

Во овој труд е даден осврт на квалитетот и улогата на диетално-хигиенскиот режим во превенција и лекување на акутниот, рекурентниот и хроничен панкреатитис. Истакнато е влијанието на одредени хранливи продукти како што се кафето, алкохолот и мрсната храна кај лица кои имаат ризик од појава на панкреатитис, како што се лица со хиперхолестеролемија, хипертриглицеридемија или со жолчни камења. Како заклучок на трудот е сугестијата на консумација на храна богата со протеини и незаситени масни киселини кои имаат нутритивен и заштитен ефект врз функцијата на панкреасот.

8. *Jasar Dz, Filipovski V, Kubelka-Sabit K. Clinicopathological and histomorphological association in K-ras mutated colorectal cancer [E-PS-06-013]. 34-th European Congress of Pathology - Abstracts. Virchows Arch 481 (Suppl 1), 1-364 (2022).*

Мутации на KRAS генот се често идентификувани кај напреднатиот колоректален карцином. Во оваа студија се евалуирани клиникопатолошките и хистоморфолошките карактеристики на пациентите со колоректален карцином, кај кои е најдена мутација на KRAS генот. Испитувани се вкупно 265 пациенти, при што мутација е најдена кај 148 пациенти, кои се почесто постари мажи, во напреднат стадиум на болеста, со лошо диференцирани тумори. Авторите заклучуваат дека студијата демонстрира умерена асоцираност помеѓу наодот на мутации на KRAS генот и специфичната хистолошка слика, и во одреден степен прогнозата.

9. *Kubelka-Sabit K, Jasar Dz, Filipovski V, Kondeva M. Evaluation of PD-L1 expression in various formalin-fixed paraffin embedded tumour tissue samples using SP263, SP142 and QR1 antibody clones [poster No. E-PS-15-013] 34 th European Congress of Pathology - Abstracts. Virchows Arch 481 (Suppl 1), 1-364 (2022).*

Во оваа студија е направена компарација на три различни клонови на PD-L1 антителото на вкупно 44 случаи на тројно негативни карциноми на града (24), неситноклеточни белодробни карциноми (10) и малигни меланоми (10). Резултатите од студијата покажале дека различните клонови од различни производители може потенцијално да бидат употребени за евалуација на PD-L1 туморскиот статус, но секако по претходна валидација и верификација на резултатите.

10. *Ристевски М, Кубелка-Сабит К. Солитарен фиброзен тумор на простата кој имитира карцином. Книга на апстракти/Втор конгрес на студенти по општа медицина, 9-10 мај, 2019 (2 ; 2019 ; Штун) Об, 73 стр.*

Солитарни фиброзни тумори (СФТ) се ретки мекоткивни тумори кои можат да се формираат, речиси, насекаде во телото. Повеќето СФТ се бенигни, но во ретки случаи СФТ можат да имаат и малиген биолошки потенцијал. Целта е да се прикаже дека ова е редок бениген тумор на простатата, кој клинички симулира карцином. Прикажан е случај на 37-годишен пациент со симптоми на отежнато и ноќно мокрење. Ова е редок бениген тумор на простата, клинички симулира карцином, особено заради покачените вредности на PSA. Треба да се помисли на овој ентитет во диференцијална дијагноза, особено кај помлади пациенти.

11. *Симоновска М, Кубелка-Сабит К. Синхрона екстраутерина и интраутерина бременост. Книга на апстракти/Втор конгрес на студенти по општа медицина, 9-10 мај, 2019 (2 ; 2019; Штун) P55, стр. 150.*

Ектопичната бременост е водечка причина за морбидитетот и морталитетот на мајката во текот на првиот триместар, а инциденцата драматично се зголемува кај околу 1,5-2,1% од пациентите кои се подложени на in vitro фертилизација (IVF). Поголемиот дел од ектопичната бременост од IVF или спонтанна бременост се јавуваат во фалопиевите туби, но имплантацијата може да се појави и на грлото на матката, јајниците или стомакот. Во студијата е прикажан случај на синхрона интраутерина и ектопична тубална бременост по IVF процедура на 34-годишна пациентка со историја на два спонтани абортуса во изминатите две години. Раното препознавање и внимателниот план за следење на синхроната екстраутерина и интраутерина бременост е од витално значење за да се максимизираат шансите за успешна интраутерина бременост.

*In extenso објавени трудови*

1. *Kubelka-Sabit K, Filipovski V, Sardzovski B, Jasar D. Mature teratoma of the Fallopian tube. JMS 2018; 1(1):77-81*

Тератомите на утерината туба се екстремно ретки тумори со околу 80 досега објавени случаи. Најголем дел од нив се бенигни тумори, но со различна големина. Во овој труд е даден случај на тератом на утерина туба кај 41-годишна пациентка која претходно е третирана од инвазивен карцином на грлото на матката. Иако инциденцијата на овој тумор е ретка, треба да се земе предвид овој ентитет особено заради можноста од сериозни компликации. Од хистолошки аспект, во тератомот се најдени сите можни типови на зрело ембрионално ткиво кое ја потврдува теоријата дека и овие тератоми се од герминативни клетки кои при миграцијата во ембрионалниот развој не успеале да го достигнат оваријалното ткиво и останале вклопени во структурите од кои подоцна настанува утерината туба.

2. *Jasar Dz, Filipovski V, Kubelka-Sabit K, Curcic-Trajkovska B. Potential benefits and controversies related to use of amygdalin (Vitamin B17). JHED 2018;(23):57-63.*

Во овој труд е даден осврт на некои контроверзни резултати околу улогата и потенцијалниот бенефит во третманот на малигните заболувања со витаминот В17. Администрацијата на овој витамин, односно амигдалинот има протективна улога кај некои малигни болести од аспект што го зголемува имунитетот и ја редуцира болката. Истовремено амигдалинот успешно ги контролира варијациите на хипертензијата и атеросклеротичните промени во крвните садови. Причината за неговата широка неупотреба е во фактот што овој витамин содржи големо количество на цијанид кој има токсичен ефект врз црниот дроб, од каде што и потекнува причината за негово повлекување во слободна продажба. Овој витамин е познат и во постарите записи како лек од „семка на кајсија“ кој старите народи успешно го спроведувале во болестите со „нејасна“ природа. Најсигурен начин на администрација на овој витамин, со што би се избегнале токсичните својства на истиот е преку храна богата со овој витамин, а тоа се јатки на сувите овошја.

3. *Petrov A, Kraveva S, Kubelka-Sabit K, Petrova D. Treatment of a Patient with Merkel Cell Skin Carcinoma Using Radiation Therapy - A Case Report. Open Access Maced J Med Sci. 2018 Apr 14;6(4):669-672.*

Авторите дале приказ на случај на 93-годишна пациентка кај која е дијагностициран Меркел-клеточен тумор на кожата. По спроведената зрачна терапија дошло до комплетна регресија на примарниот тумор. Но по три месеци се појавил локален рецидив и метастатски депозит во регионална лимфна жлезда. Авторите заклучиле дека радиотерапијата е одличен избор за примарна контрола на оваа болест, но за жал не може да спречи појава на рецидив на болеста.

4. *Maleva Kostovska I, Jakimovska M, Popovska-Jankovic K, Kubelka-Sabit K, Karagjozov M, Plaseska-Karanfilska D. TIMP3 Promoter Methylation Represents an Epigenetic Marker of BRCA1ness Breast Cancer Tumours. Pathol Oncol Res. 2018 Oct;24(4):937-940. (IF 2.43)*

Во трудот е анализирана фреквенцијата на метилациски промени на 24 тумор-супресорни гени и е анализирана нивната асоцираност со BRCAness профилот. BRCA1ness профилот и аберантната метилација е анализирана кај 233 примероци од карцином на града со методот MLPA и MS-MLPA. Промоторот на TIMP3 покажал значително повисока стапка на метилација кај туморите со BRCA1ness профил, како и тројно негативните карциноми на града. Така авторите заклучуваат дека метилацијата на TIMP3 е маркер за тројно негативни тумори, но е и епигенетски маркер за BRCAness тумори.

5. *Jasar Dz, Kubelka-Sabit K, Filipovski V, Curcic-Trajkovska B, Sajkovski A. The role of diet and nutrition trends in the prevention and treatment in cancer patients. JHED 2019;(26):13-19.*

Во овој труд е направена ревија на досегашните сознанија од областа на онкологијата коишто се асоцирани со типот на исхраната и превенцијата од малигните болести. Даден е детален осврт на типот на „Медитеранската диета“ како протективен вид на исхрана, како и исхрана богата со витамин В17 и витамин С. Во превенција на одредени малигноми е даден осврт на вегетеријанската диета (превенција кај карцином на простата) или на

кетогена диета (превенција кај рекурентни глиобластоми кај лица со веќе дијагностициран тумор). Суплементите како пробиотиците, глутатион и мелатонинот се дискутирани како можни бенифитори во третманот на симптомите кај пациенти со дијагностицирани малигноми.

**6.** *Kuzmanovska M, Noveski P, Terzic M, Plaseski T, Kubelka-Sabit K, Filipovski V, Lazarevski S, Sukarova Stefanovska E, Plaseska-Karanfilska D. Y-chromosome haplogroup architecture confers susceptibility to azoospermia factor c microrearrangements: a retrospective study. Croat Med J. 2019 Jun 13;60(3):273-283. (IF 2.415)*

Целта на оваа студија била процена на асоцираноста помеѓу азооспермија фактор с микроаранжмани и квалитетот на семената течност. Ретроспективната студија анализираше 486 случаи на азооспермија/ олигозооспермија и 148 нормозооспермични случаи. Биле детектирани 2 типа на микроделеции, 3 микродупликации и еден комплексен реаранжман. Во заклучокот на трудот, азооспермија фактор с парцијални делеции/дупликации и Y-хаплогрупи не биле асоцирани со нарушен квалитет на семената течност, но специфични делеции/дупликации се сигнификантно асоцирани со одредени хаплогрупи, што имплицира дека карактеристиките на Y хромозомот може да дефинираат склоност кон азооспермија фактор с реаранжмани.

**7.** *Jasar Dz, Kubelka-Sabit K, Filipovski V, Curcic-Trajkovka B. Intestinal microbiota composition and the risk of colorectal cancer – novel approach of an old issue, JHED 2020;(30):83-88.*

Во овој труд е направен обид да се сумираат потенцијалните врски меѓу интестиналниот микробиом кај хуманата популација, диетарниот режим и појавата на колоректален канцер. Детално се прикажани промените во микробиомот и начинот на кој тие интерферираат со циклусот на клеточната регулација и продукцијата на токсични метаболити, кои преку хемиска карциногенеза имаат оштетувачки ефект на мукозата на дебелото црево. Во анализата на неколку трудови со иста тематика дадени се охрабрувачки резултати во насока дека промената на хигиено-диететскиот режим кој доведува до промена во целиот микробиом кај индивидуата може да настане репарација на веќе оштетено ткиво или презервација на нормалното ткиво, односно истакната е превентивна улога на бактериската микрофлора. Од друга страна, кај заболени пациенти со колоректален карцином, промената на хигиено-диететскиот режим дава значајни ефекти во цитостаскиот третман, во смисла на подолг период на преживување.

**8.** *Fachal, L., Aschard, H., Beesley, J. et al. Fine-mapping of 150 breast cancer risk regions identifies 191 likely target genes. Nat Genet 2020;(52):56–73. (IF 38.330)*

Студиите за асоцијација на ниво на геномот (Genome-wide association studies-GWAS) идентификуваа варијанти на ризик од рак на дојка во над 150 геномски региони, но механизмите на ризикот остануваат во голема мера непознати. Оваа екстензивна мултиинституционална студија дефинираше 205 независни ризик-асоцирани сигнали со збир на веродостојни причински варијанти кај секој од нив. Со користење на Бајесовиот пристап, кој комбинира генетска асоцијација, нерамнотежа на поврзаноста и збогатени геномски карактеристики за да се одредат варијанти со високи веројатности да бидат каузални. Потенцијално причинските варијанти биле значително повеќе застапени во регулаторните региони на активните гени и местата за врзување на факторот на транскрипција. Познатите причинители на ракот, факторите на транскрипција и гените во патеките на развојот, апоптозата, имунолошкиот систем и интегритетот на ДНК беа повеќе застапени меѓу целните гени.

**9.** *Figlioli G, Kvist A, Tham E et al. The Spectrum of FANCM Protein Truncating Variants in European Breast Cancer Cases. Cancers (Basel). 2020 Jan 26;12(2):292. (IF 6.639)*

Протеин-труктирачките варијанти (PTV) на генот FANCM се поврзани со 2-4 пати зголемен ризик од рак на дојка во студии спроведени во различни европски популации. Во оваа студија се анализирани податоци за 114 случаи на рак на дојка кај жени од Европа, со FANCM PTV констатирани во 20 центри од 13 европски земји. Идентификувани биле 27 различни FANCM PTV. PTV p.Gln1701\* бил најчестиот PTV во Северна Европа со максимална фреквенција во Финска и пониска релативна фреквенција во Јужна Европа. Напротив, p.Arg1931\* бил најчестиот PTV во Јужна Европа. Исто така, p.Arg658\* е почест во Централна Европа, а p.Gln498Thrfs\*7 е веројатно основачка варијанта од Литванија. Од



23 ретки или единствени FANCM PTV, 15 не се претходно пријавени. Оваа студија дала значаен придонес во обезбедување на почетниот спектар на FANCM PTV во европските случаи на рак на дојка.

**10.** *Baxter JS, Johnson N, Tomczyk K, et al. Functional annotation of the 2q35 breast cancer risk locus implicates a structural variant in influencing activity of a long-range enhancer element. Am J Hum Genet. 2021 Jul 1;108(7):1190-1203. (IF 9.32)*

Комбинацијата на генетски и функционални пристапи идентификувала три независни локуси на ризик од рак на дојка на 2q35. Неодамнешната анализа на фино мапирање за да се усовршат овие асоцијации резултирала со 1 (сигнал 1), 5 (сигнал 2) и 42 (сигнал 3) веродостојни причински варијанти на овие локуси. Авторите предлагаат модел во кој алелот за делеција на esv3594306 јукстапонира два региони за врзување на факторот на транскрипција, за да генерира единствен проширен регулаторен елемент. Овој регулаторен елемент ја зголемува специфичната клеточна експресија на тумор-супресорниот ген IGFBP5 и, со тоа, го намалува ризикот од естроген-рецептор позитивен карцином на дојка.

**11.** *Jashar Dz, Curcic B, Kubelka-Sabit K, Filipovski V and Kakurinov V. Health issues and nutrition in the Balkans. JHED 2021;(35): 96-105.*

Даден е осврт на сите можни заболувања кои произлегуваат од несоодветната исхрана кај народите односно земјите на Балканскиот Полуостров. Даден е преглед на можните параметри кои влијаат на здравјето, како број на лекари по глава на жител, достапност за чиста вода, загаденост на почва, улогата на калорискиот внес за секоја земја посебно, телесниот индекс (BMI), број на заболени од шеќерна болест, хипертензија, срцеви заболувања, атеросклероза, како и болести на гастроинтестиналниот систем предизвикани од несоодветна исхрана како хепатоцелуларниот карцином, колоректалниот и гастричниот карцином.

**12.** *Davalieva K, Rusevski A, Velkov M, Noveski P, Kubelka-Sabit K, Filipovski V, Plaseski T, Dimovski A, Plaseska-Karanfilska D. Comparative proteomics analysis of human FFPE testicular tissues reveals new candidate biomarkers for distinction among azoospermia types and subtypes. J Proteomics. 2022 Sep 15;267:104686. (IF 3.803)*

Со цел да се разјаснат молекуларните механизми кои ја причинуваат азооспермијата и да се откријат биомаркери кои би можеле да овозможат сигурна, неинвазивна дијагноза, дизајнирана е оваа студија. Направена е споредба на тестикуларниот протеом на пациенти со опструктивна и неопструктивна азооспермија, поттипови хипосперматогенеза и синдром Sertoli-cell only. Од 2044 идентификувани протеини врз основа на  $\geq 2$  пептиди, 61 протеин имале моќ квантитативно да разликуваат опструктивна од неопструктивна азооспермија и 30 квантитативно да го разликуваат синдром Sertoli-cell only од хипосперматогенеза и опструктивна азооспермија. Меѓу нив, H1-6, RANBP1 и TKTL2 покажале супериорен потенцијал за квантитативна дискриминација помеѓу испитуваните ентитети. Авторите идентификувале неколку патишта поврзани со азооспермија и голем број на протеини специфични за тестисите и специфични за герминативните клетки, кои имаат потенцијал точно да го одредат типот на неуспех на сперматогенезата. Понатаму, споредувањето со збирките на податоци за транскриптомика засновани на анализи на генска експресија ширум геномот на примероци од хуман тестис од пациенти со азооспермија, идентификувале протеини кои би можеле да разликуваат помеѓу опструктивните и неопструктивните поттипови на азооспермија и на ниво на протеини и на mRNA. Според досегашните сознанија, ова е прва интегрирана компаративна анализа на протеомички и транскрипомички податоци од ткивата на тестисите. Податоците од оваа студија значително придонесуваат за зголемување на знаењето за молекуларните механизми на азооспермија и го отвораат патот за нови испитувања во однос на неинвазивна дијагноза.

**13.** *Ahearn, T.U., Zhang, H., Michailidou, K. et al. Common variants in breast cancer risk loci predispose to distinct tumor subtypes. Breast Cancer Res 24, 2 (2022). (IF 6.466)*

Студиите за асоцијација на ниво на геном (GWAS) идентификувале варијанти кои дефинираат повеќе од вообичаена подложност на рак на дојка. Многу од овие варијанти имаат диференцијални асоцијации со статусот на естроген рецепторот, но како тие варијантите се однесуваат кон други карактеристики на туморот и внатрешните

молекуларни поттипови е нејасно. Во оваа сеопфатна мултиинституционална студија биле анализирани 106.571 случај на инвазивен карцином на дојка и 95.762 контролни случаи со европско потекло. Анализирани се податоци за 173 варијанти на рак на дојка идентификувани во претходните GWAS, направена е проценка на варијантите во однос на повеќе карактеристики на туморот, како естрогенски и прогестеронски рецептор, хуман епидермален фактор на раст рецептор 2. Оваа студија покажала високо ниво на сложеност во етиолошката хетерогеност на варијантите кои предиспонираат кон карцином на дојка, со можност за предвидување на специфичен поттип.

**14.** *Dennis, J., Tyrer, J.P., Walker, L.C. et al. Rare germline copy number variants (CNVs) and breast cancer risk. Commun Biol 5, 65 (2022). (IF 6.548)*

Во оваа студија се анализирани ретките варијанти на бројот на копии (CNV) во гените и некодирачките региони за 86.788 случаи на рак на дојка и 76.122 контролни случаи со европско потекло. Во оваа студија биле откриени асоцијации со егзонски делеции во етаблирани гени кои се асоцирани со канцер на дојка. Исто така, биле откриени сугестивни асоцијации со некодирачки CNV во познати и нови локуси со големи ефекти.

**15.** *Kostovska IM, Jakovchevska S, Özdemir MJ, Kiprijanovska S, Kubelka-Sabit K, Jasar D, Iljovska M, Lazareva E, Smichkoska S, Plaseska-Karanfilska D. The highest frequency of BRCA1 c.3700\_3704del detected among Albanians from Kosovo. Rep Pract Oncol Radiother. 2022 May 19;27(2):303-309. (IF 1.315)*

Во оваа студија е истражувана фреквенцијата на c.3700\_3704del BRCA1 мутацијата кај албански пациенти со рак на дојка и јајници од Северна Македонија и Косово. Биле анализирани 327 пациенти со инвазивен карцином на дојка и/или јајници (111 Албанки од Северна Македонија и 216 од Косово), а биле скринирани за 13 рекурентни BRCA1/2 мутации. Ова е прв извештај за BRCA1/2 мутации кај пациенти со рак на дојка и јајници од Косово. Откритието дека BRCA1 c.3700\_3704del претставува основачка мутација во Косово со највисока пријавена фреквенција во светот го поддржува спроведувањето на брз и евтин скрининг протокол, без оглед на семејната историја, па дури и пилот скрининг заснован на популација кај ризично население.

### **Стручно-апликативна и организациско-развојна дејност**

Д-р Катерина Кубелка-Сабит активно учествувала како предавач на стручните состаноци на Здружението на патолози на Република Северна Македонија и Република Србија, како и на стручните состаноци организирани од гинеколошките здруженија во земјава.

Добитник е на Благодарница од Лекарската комора, како и Признание од Здружението „Борка“ за активно учество во борбата против ракот на дојката.

Кандидатката во рутинската работа учествува и во изготвување на извештаи од анализи или експертски извештаи, пред сè од областа на гинеколошката патологија.

### ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Д-р Катерина Кубелка-Сабит е доктор по медицински науки и здравство и единствен пријавен кандидат на Конкурсот за избор на еден наставник во насловно звање од областа патолошка анатомија. Нејзината научноистражувачка дејност е главно фокусирана на патолошката анатомија и молекуларната патологија, посебно гинеколошка патологија и патологија на дојка. Д-р Кубелка-Сабит значајно придонела во проучување на карциномите на дојка, како и гинеколошката патологија, особено трофобластните болести и карциномот на грлото на матката. Д-р Катерина Кубелка-Сабит воведува и употребува нови имунохистохемиски и молекуларни методи во дијагностицирањето на одредени типови на канцер. Таа е автор на над 100-тина трудови публикувани во меѓународни научни списанија од областа на медицинските науки и презентирани на интернационални научни манифестации од областа на медицината. Д-р Катерина Кубелка-Сабит покажува особен талент како наставник во тек на нејзината 5-годишна активност на Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип и покажува особен интерес за научноистражувачка работа.

Врз основа на приложениот материјал, како и личното познавање на кандидатката, Рецензентската комисија има особена чест и задоволство да му предложи на Наставно-научниот совет на Факултетот за медицински науки при Универзитетот „Гоце Делчев“ во Штип да ја избере **д-р Катерина Кубелка-Сабит во звање насловен вонреден професор во наставно-научната област патолошка анатомија на Факултетот за медицински науки при Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип.**

### РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Д-р Лилјана Спасевска, редовен професор во пензија, наставно-научна област патолошка анатомија – претседател, с.р.

Д-р Милјана Толовска, редовен професор во пензија, наставно-научна област патолошка анатомија – член, с.р.

Д-р Лилјана Миленкова, редовен професор во пензија, наставно-научна област хистологија со ембриологија, член, с.р.

**ТАБЕЛА НА АКТИВНОСТИ КОИ СЕ БОДУВААТ ПРИ ИЗБОР ВО ЗВАЊЕ НА  
Д-Р КАТЕРИНА КУБЕЛКА-САБИТ**

Р.бр	Наставно-образовна дејност	Поени				
1	Избор во звање наслобен доцент	30				
	<b>Вкупно</b>	<b>30</b>				
Р. бр.	Научноистражувачка дејност и стручно-уметнички активности	Поени		вкупно		
		Во земјава	Во странство			
3	Научен труд објавен во списание со ИФ (прв автор, втор автор, останати автори) (15 / 10 / 5) <b>Трудови под реден број 4, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15 - останати автори</b>	9 x 5 x 0.7		<b>31.5</b>		
4	Научен труд објавен во меѓународно научно списание (прв автор, втор автор, останати автори) (9/6/3) <b>Труд под реден број 1 - прв автор; Трудови под реден број 5 и 7- втор автор; трудови под реден број 2,3 и 11 - останати автори</b>	1 x 9 = 9 2 x 6 = 12 3 x 3 = 9		<b>30</b>		
5	Труд со оригинални научни резултати, објавен во зборник на трудови на научен собир <b>Во земјава - Трудови под реден број 3 и 7, 10 и 11; Во странство - Трудови под реден број 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9</b>	4 x 2 = 8	7 x 3 = 21	<b>29</b>		
9	Учество на научен собир со реферат (постер/усно), концерт во земјава и во странство	2 x 1,5 = 3	2 x 2 = 4	<b>7</b>		
16	Член на уредувачки одбор на научно списание (СЦИ/ЦА/останати)	1 x 1		<b>1</b>		
24	Рецензент на научен труд (СЦИ/ЦА/останати)	8 x 2 = 16 1 x 1 = 1		<b>17</b>		
	<b>Вкупно</b>			<b>115,5</b>		
Р. бр.	Стручно-апликативна дејност и организациско-развојна дејност	Поени				
		Во земјава		Во странство		
		број	поени	број	поени	вкупно
8	Учество на стручен собир со реферат (постер/усно)	1 x 0,5 = 0,5		2 x 1 = 2		<b>2,5</b>
18	Изготвување на извештаи од анализи/експертизи	70 x 0,1		<b>7</b>		
19	Стручни награди и признанија	2 x 4		<b>8</b>		
	<b>Вкупно</b>			<b>17,5</b>		
<b>ВКУПНО БОДОВИ ОД СИТЕ ОБЛАСТИ</b>		<b>163 бода</b>				