

Образац 4 – Извештај Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације

Универзитет у Београду
Студентски трг 1
Београд
14.4.2025.

**Веће за студије при Универзитету
Студијски програм: Биофизика**

Предмет: Извештај Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације Зоране Јелесијевић

На основу одлуке седнице Већа за мултидисциплинарне студије Универзитета у Београду, одржане 17. марта 2025. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације под насловом **“Мултифрактална анализа старосних морфолошких промена неурона стријатума и оливарног једра човека”** и испуњености услова кандидата Зоране Јелесијевић и предложених ментора доц. др Немање Рајковића и доц. др Драгане Радошевић.

На основу материјала предложеног уз Пријаву кандидата, Комисија подноси следећи:

**ИЗВЕШТАЈ
О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСKE
ДИСЕРТАЦИЈЕ И ИСПУЊЕНОСТИ УСЛОВА КАНДИДАТА МЕНТОРА**

1. Биографија кандидата

Зорана Јелесијевић (рођена Недељковић) је рођена 10. децембра 1993. године у Горњем Милановцу, где је завршила основну школу и гимназију. Након завршене средње школе уписује основне академске студије физике, које завршава 2016. године на Физичком факултету, Универзитета у Београду, на смеру Општа физика. Исте године уписује мастер студије физике, у трајању од две године, на смеру Општа физика, на истом факултету, које завршава 2018. године.

Након завршених мастер студија радно искуство стиче као професор физике и примењених наука у Савременој гимназији и Деветој београдској гимназији „Михаило Петровић Алас”.

Школске 2021/2022. године, уписује мултидисциплинарне докторске студије Биофизике при Универзитету у Београду и започиње сарадњу са Лабораторијом за анализу слике у медицини, Института за биофизику. У априлу 2023. године, изабрана је у звање асистента на Институту за биофизику, Медицинског факултета Универзитета у Београду, где је и запослена. Од ступања у радни однос на Медицинском факултету постаје активни члан

Лабораторије за анализу слике. На Медицинском факултету учествује у настави биофизике на српском и енглеском језику.

2. Библиографија кандидата (категорисано према категоризацији надлежног Министарства)

2.1. Објављени радови или прихваћени за штампу (DOI број или изјава уредника)

Рад у међународном часопису (M21a)

Nedeljković Z., Krstonošić B., Milošević N., Stanojlović O., Hrnčić D., Rajković N., Multifractal Analysis of Neuronal Morphology in the Human Dorsal Striatum: Age-Related Changes and Spatial Differences, *Fractal and Fractional*. 2024, 8(9), 514; doi.org/10.3390/fractalfract8090514

Рад у националном часопису (M53)

Nedeljković Z., Milošević D., Radulović M., Milošević N., Rajković N., Multifractal characterization of grayscale histopathological images: unveiling patterns linked to metastases in breast cancer, *Medicinska istraživanja* 2024, vol. 57, br. 2, str. 75-83; doi.org/10.5937/medi57-48847

3. Предмет и циљеви докторске дисертације

3.1 Предмет докторске дисертације

Предмет докторске дисертације представља истраживање морфолошких карактеристика неурона човека кроз примену савремених метода мултифракталне анализе. Истраживање је усмерено на дводимензионалне пројекције неурона, при чему се анализирају структуралне промене настале услед старења, као и потенцијалне разлике између различитих можданих региона.

Класични геометријски приступи у анализи морфологије неурона често су недовољни за адекватно описивање њихове комплексности. Насупрот томе, фрактална и нарочито мултифрактална анализа омогућавају квантификацију комплексних облика кроз параметре који одражавају скалираност и самосличност унутар структуре. Док глобалне фракталне димензије описују општу сложеност структуре, мултифрактални спектри пружају дубљи увид у локалне промене и варијације у морфолошким карактеристикама.

У дисертацији ће се примењивати три врсте мултифракталних спектара: спектар генерализованих димензија, спектар Холдерових експонената и спектар сингуларности. Поред тога, посебан акценат је стављен на увођење новог параметра - површине испод мултифракталног спектра - који има за циљ да пружи агрегатну метрику сложености структуре. Истраживање такође обухвата проверу степена мултифракталности неуронских

пројекција и анализу могућности поједностављења мултифракталног описа кроз редукцију броја параметара.

Истраживање се заснива на дигитализованим сликама хистолошки обрађених узорака неурона, добијених Голцијевом методом, из два могућна региона: стријатума и оливарног једра. Анализа обухвата укупно 116 слика неурона стријатума и 259 слика неурона оливарног једра, издвојених методом камере луциде и даље припремљених кроз процес бинаризације.

Дисертација се бави научно релевантним питањем: да ли мултифрактална анализа може да понуди нове параметре за опис и класификацију неуронске морфологије, нарочито у контексту старосних промена и регионалних разлика. Овим приступом истраживање има потенцијал да допринесе унапређењу метода за морфолошку анализу у неуронауци.

3.2. Циљеви докторске дисертације

Основни циљ докторске дисертације је да се кроз примену мултифракталне анализе изврши морфолошка карактеризација дводимензионалних бинарних пројекција неурона човека, при чему се посебна пажња посвећује старосним променама и могућим регионалним разликама.

Специфични циљеви истраживања су следећи:

- **Провера присуства мултифракталних својстава у неуронским пројекцијама**, односно испитивање облика мултифракталних спектра као индикатора постојања више скалирајућих механизма у структури објекта. Циљ је да се утврди да ли се ови објекти могу описати као мултифрактални, што би омогућило прецизнију и детаљнију морфолошку анализу.
- **Морфолошка карактеризација неурона на основу мултифракталних параметара и испитивање повезаности ових параметара са старосћу неурона**, са циљем идентификације потенцијалних морфолошких промена у процесу старења.
- **Идентификација морфолошких разлика међу неуронима три старосне групе**, у циљу процене осетљивости овог алтернативног приступа на промене услед старења.
- **Развој поједностављеног описа морфологије на основу одабраних параметара мултифракталног спектра**, укључујући и новоуведени параметар – површину испод спектра – као потенцијално редукованог, али информативног приступа при опису комплексности објекта.

3.3 Хипотезе

У складу са постављеним циљевима, истраживање се заснива на следећим научним хипотезама:

- Дводимензионалне пројекције неурона испољавају мултифракталне особине.

- Варијабле мултифракталних спектра корелирају са старошћу неурона.
- Варијабле мултифракталних спектра показују значајне морфолошке разлике између старосних група.
- Екстрактовани параметри заједно са параметром површине испод спектра могу адекватно представити целокупну мултифракталну анализу на узорку.

4. План рада

Реализација докторске дисертације биће организована кроз више фаза које обухватају теоријски оквир, припрему и обраду података, извођење анализа и интерпретацију резултата. Планирани кораци су следећи:

- Анализа релевантне научне литературе у области фракталне и мултифракталне анализе.
- Преглед постојећих метода за обраду и анализу дигитализованих слика неуронских пројекција.
- Припрема података путем бинаризације слика и њихове стандардизације у погледу резолуције и димензија, како би се обезбедила конзистентност узорка.
- Прилагођавање софтверских алата за примену изабраног типа мултифракталне анализе на дате слике.
- Израчунавање мултифракталних спектра за све узорке неурона и визуелизација резултата.
- Екстракција кључних параметара који карактеришу мултифрактални спектар, укључујући и новоуведени параметар површине испод спектра.
- Статистичка анализа добијених параметара, са циљем утврђивања корелација са старосним променама и идентификације разлика између три старосне групе неурона.
- Упоредивање две аналитичке стратегије – анализе засноване на целокупним спектрима и анализе засноване на екстрактованим параметрима – у смислу њихове учинковитости у морфолошкој карактеризацији неурона.

5. Библиографски подаци релевантни за докторску дисертацију

1. Smith TG, Lange GD, Marks WB. Fractal methods and results in cellular morphology - Dimensions, lacunarity and multifractals. Vol. 69, Journal of Neuroscience Methods. 1996. p. 123–36.
2. Di Ieva A. The Fractal Geometry of the Brain. Springer [Internet]. 2016;585 P. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-3995-4>
3. Mandelbrot BB. The Fractal Geometry of Nature [Internet]. Vol. 51, American Journal of Physics. 1983. 286 p. Available from: <http://link.aip.org/link/?AJP/51/286/1&Agg=doi>

4. Jelinek HF, Fernández E. Neurons and fractals: How reliable and useful are calculations of offractal dimensions? *J Neurosci Methods*. 1998;81(1–2):9–18.
5. Panico J, Sterling P. Retinal neurons and vessels are not fractal but space-filling. *J Comp Neurol*. 1995;361(3):479–90.
6. Lopes R, Betrouni N. Fractal and multifractal analysis: A review. *Med Image Anal* [Internet]. 2009;13(4):634–49. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841509000395>
7. Salat H, Murcio R, Arcaute E. Multifractal methodology. *Phys A Stat Mech its Appl* [Internet]. 2017;473:467–87. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378437117300341>
8. Fernández E, Bolea JA, Ortega G, Louis E. Are neurons multifractals? *J Neurosci Methods*. 1999;89(2):151–7.
9. Jelinek HF, Milošević NT, Karperien A, Krstonošić B. Box-Counting and Multifractal Analysis in Neuronal and Glial Classification BT - *Advances in Intelligent Control Systems and Computer Science*. In: Dumitrache L, editor. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 177–89. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-642-32548-9_13
10. Krstonošić B, Milošević NT, Gudović R, Marić DL, Ristanović D. Neuronal images of the putamen in the adult human neostriatum: A revised classification supported by a qualitative and quantitative analysis. *Anat Sci Int*. 2012;87(3):115–25.
11. Krstonošić B, Milošević NT, Marić DL, Babović SS. Quantitative analysis of spiny neurons in the adult human caudate nucleus: can it confirm the current qualitative cell classification? *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2015 Sep;115(3):273–80. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13760-014-0365-0>
12. Radošević D. Morfološka analiza nervnih i glijalnih ćelija glavnog maslinastog jedra čoveka. Doktorska disertacija. Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija; 2019.

6. Методе које се користе у истраживању

Кандидаткиња наводи да ће се истраживање заснивати на примени метода мултифракталне анализе у циљу карактеризације бинарних слика дводимензионалних пројекција неурона људског стријатума и оливарног језгра. Ове пројекције су добијене путем хистолошке обраде и дигитализације, а затим су стандардизоване у погледу величине и резолуције, те бинаризоване ради омогућавања доследне и прецизне мултифракталне анализе.

Основна аналитичка процедура подразумева израду три типа мултифракталних спектра, који омогућавају свеобухватан увид у различите аспекте морфолошке структуре неурона:

1. Спектар генерализованих димензија (D_0) – користи се за процену глобалних фракталних својстава слике;
2. Спектар Холдерових експонената (α) – омогућава процену локалне сложености и варијација;
3. Спектар сингуларности ($f(\alpha)$) – представља расподелу фракталних димензија монофракталних подобјеката одређених Холдеровим експонентима, чиме се идентификују доминантне структуре унутар анализираног објекта.

Сваки спектар ће садржати 81 тачку, при чему ће се свака тачка третирати као засебна варијабла у даљој статистичкој анализи. Поред анализе целокупних спектра, предвиђена је екстракција низа параметара који карактеришу екстремне и агрегатне вредности спектра – минималне и максималне вредности, као и њихови распони.

Посебан допринос методолошком оквиру представља увођење новог параметра – **површине испод мултифракталног спектра**, који се рачуна методом трапезоида и служи као сажета мера комплексности спектра, односно морфологије анализираног објекта.

У оквиру статистичке анализе, планира се испитивање:

- корелације између појединачних мултифракталних параметара и старости неурона,
- разлика у мултифракталним карактеристикама између три старосне групе неурона.

На крају, биће извршено поређење ефикасности два различита приступа мултифракталној анализи:

1. приступа који користи целокупне спектре (са 81 тачком по спектру),
2. приступа заснованог искључиво на екстракованим параметрима и параметру површине.

Циљ овог поређења је да се утврди да ли је могуће значајно редуковати број варијабли без губитка информативности, што би допринело поједностављењу и убрзању примене ове методе у будућим истраживањима.

7. Мултидисциплинарност теме

Истраживање предвиђено овом докторском дисертацијом представља јасно изражен пример мултидисциплинарног приступа, обједињујући знања и методе из више научних области: примењене математике, рачунарске обраде слике, неуробиологије и медицине.

У основи рада налази се примена мултифракталне анализе – математичког алата који потиче из теорије динамичких система и геометрије сложених структура – на дигиталне слике биолошких узорака. Оваква анализа омогућава квантитативну процену комплексности неуронских пројекција, чиме се пружају нове могућности за морфолошку класификацију неурона на основу објективних параметара.

С друге стране, сам биолошки аспект истраживања се ослања на анализу неурона из специфичних анатомских структура људског мозга – стријатума и оливарног језгра –

што може имати важне импликације за боље разумевање старења и морфолошких промена неуронских структура током времена.

8. Очекивани научни допринос докторске дисертације

Докторска дисертација има за циљ да допринесе проширењу научних сазнања у области анализе морфологије неуронских структура применом мултифракталне анализе. Очекивани научни доприноси могу се систематизовати кроз следеће кључне аспекте:

- **Валидација применљивости мултифракталне анализе на дводимензионалне неуронске пројекције.** Иако је мултифрактална анализа већ заступљена у анализи сложених структура у разним дисциплинама, њена примена у области неуробиологије, нарочито на хистолошки добијене пројекције људских неурона, и даље је недовољно истражена. Очекује се да ће резултати ове дисертације отворити нове правце у примени ових метода за квантитативно описивање неуронске морфологије.
- **Квантификација старосних морфолошких промена на основу мултифракталних параметара.** Истраживање ће омогућити утврђивање да ли постоји систематична веза између мултифракталних карактеристика и старости неурона. На тај начин би се могли идентификовати потенцијални морфолошки маркери старења неуронских структура, што има значај како за фундаментална тако и за примењена истраживања у неуронаукама.
- **Оптимизација и сажета репрезентација мултифракталних параметара.** Као један од методолошких доприноса, дисертација предвиђа увођење новог параметра – површине испод мултифракталног спектра – као сажетог дескриптора комплексности. Поред тога, анализом екстремних вредности и распона у оквиру сваког спектра, омогућиће се значајно смањење броја варијабли уз потенцијално очување информативности анализе. Оваква оптимизација представља важан корак ка развоју ефикаснијих и практичнијих метода за примену мултифракталне анализе у биолошким истраживањима.

9. Констатовање да ли постоји сагласност одговарајућих етичких комитета о етичким аспектима предложене теме (клиничка испитивања или експерименти на животињама)

За спровођење истраживања предвиђеног у оквиру докторске дисертације добијена је сагласност надлежног етичког тела. Истраживање је одобрено од стране Комисије за етичност испитивања Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, на седници одржаној 25. фебруара 2025. године, што је потврђено документом број 01-39/38/1.

10. Подаци о менторима

Име и презиме: **Немања Рајковић**

Звање: **доцент, Катедра за биофизику, Медицински факултет Београд**

Списак радова објављених у научним часописима са Science Citation Index (SCI) листе који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. **Rajkovic N.**, Ciric J., Milosevic N., Saponjic J., Novel application of the gray-level co-occurrence matrix analysis in the parvalbumin stained hippocampal gyrus dentatus in distinct rat models of Parkinson's disease, *Comput Biol Med*, 2019, 115:103482, doi: 10.1016/j.compbiomed.2019.103482
2. **Rajković N.**, Li X., Plataniotis KN., Kanjer K., Radulovic M., Milošević NT., The Pan-Cytokeratin Staining Intensity and Fractal Computational Analysis of Breast Tumor Malignant Growth Patterns Prognosticate the Occurrence of Distant Metastasis, *Front Oncol*, 2018, 8:348. doi: 10.3389/fonc.2018.00348
3. **Rajkovic N.**, Krstonosic B., Milosevic NT., Box-Counting Method of 2D Neuronal Image: Method Modification and Quantitative Analysis Demonstrated on Images from the Monkey and Human Brain, *Comput Math Methods Med*, 2017, 2017:8967902. doi: 10.1155/2017/8967902
4. **Rajković N.**, Kolarević D., Kanjer K., Milošević NT., Nikolić-Vukosavljević D., Radulovic M. Comparison of Monofractal, Multifractal and gray level Co-occurrence matrix algorithms in analysis of Breast tumor microscopic images for prognosis of distant metastasis risk, *Biomed Microdevices*, 2016, 18(5):83. doi: 10.1007/s10544-016-0103-x
5. Rajković K., Marić DL., Milošević NT., Jeremić S., Arsić-Arsenijević V., **Rajković N.** Mathematical modeling of the neuron morphology using two dimensional images. *J Theor Biol*, 2016; 390:80-5. doi: 10.1016/j.jtbi.2015.11.019

Име и презиме: **Драгана Радосевић**

Звање: **доцент, Катедра за анатомију, Медицински факултет Нови Сад**

Списак радова објављених у научним часописима са Science Citation Index (SCI) листе који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. **Radošević D.**, Erić M., Marić D., Vučinić N., Knezi N., Pupovac N., Ilić A. Morphology of the greater palatine foramen: a clinical point of view. *Surg Radiol Anat*, 2023; 45(8):1001-1007. doi: 10.1007/s00276-023-03188-7
2. Stojić D, **Radošević D.** Post mortem image analysis of astrocytes of the human principal olivary nucleus using geometrical and fractal parameters. *Fractal Fract* 2023; 7(1):6. doi: 10.3390/fractalfract7010006

3. Drvendzija Z, Stosic S, Srdic-Galic B, **Radošević D**, Udicki M, Bodiroga D, Neskovic N. Liver size and its correlation with the anthropometric parameters and age. Int. J. Morphol, 2023; 41(6):1679-1686.
4. Stojić D, **Radošević D**, Rajković N, Marić DL, Milošević NT. Classification by morphology of multipolar neurons of the human principal olivary nucleus. Neurosci Res, 2021; 170:66-75. 10.1016/j.neures.2020.10.005
5. **Radošević D**, Marić D, Ivanović D. Human skull base asymmetry analysis. Int. J. Morphol, 2020; 38(6):1566-1570.

11. Комисијски предлог и закључак

Комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације под насловом „Мултифрактална анализа старосних морфолошких промена неурона стријатума и оливарног једра човека“ кандидата Зоране Јелесијевић и предложених ментора доц. др Немање Рајковића и доц. др Драгане Радошевић, размотрила је пријаву и поднесену документацију.

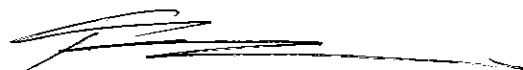
Комисија сматра да је изабрана тема значајан научни допринос у области неуробиологије и примене математичких метода у биолошким наукама. Мултифрактална анализа представља иновативан приступ у истраживању морфолошких промена неуронских пројекција, чиме се доприноси разумевању старосних промена у нервном систему. Ова тема има потенцијал за развој нових методологија које могу допринети бољем разумевању неуронске структуре и функционисања у контексту старења.

Комисија такође сматра да кандидат Зорана Јелесијевић испуњава све законске услове за израду докторске дисертације. Комисија је установила да предложени ментори доц. др Немања Рајковић и доц. др Драгана Радошевић, испуњавају све законом предвиђене услове.

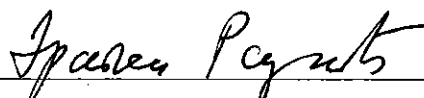
Након увида у приложену документацију, Комисија једногласно закључује да су испуњени сви прописани захтеви и да су кандидат и тема подобни за израду докторске дисертације. Стога, чланови Комисије предлажу да се прихвати тема „Мултифрактална анализа старосних морфолошких промена неурона стријатума и оливарног једра човека“ за израду докторске дисертације кандидата Зоране Јелесијевић под менторством доц. др Немање Рајковића и доц. др Драгане Радошевић.

У Београду,
14.4.2025.

Чланови комисије:




Доц. др Немања Рајковић
доцент, Медицински факултет
Универзитета у Београду




Доц. др Драгана Радошевић
доцент, Медицински факултет
Универзитет у Новом Саду



Проф. др Небојша Т. Милошевић
редовни професор, Медицински факултет
Универзитета у Београду



Проф. др Зоран Николић
редовни професор, Физички факултет
Универзитета у Београду



Проф. др Драган Хрнчић
ванредни професор, Медицински факултет
Универзитета у Београду