

## **Извештај Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације**

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

Студентски трг бр 1, Београд

ВЕЋЕ ЗА СТУДИЈЕ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТУ

Студијски програм: Биомедицинско инжењерство и технологије

На основу Одлуке Већа за студије при Универзитету број 612-4164/IX-17 т. 5.2. донете на деветој седници Већа за студије при Универзитета у школској 2017/2018. год. одржаној 25. јуна 2018. године именована је Комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације под називом **„Промене у параметрима фракталне и текстуралне анализе ћелијског једра након излагања наночестицама магнетита“** и испуњености услова кандидата прим. др Дубравке Николовски и предложених ментора доц. др Игора Пантића и проф. др Зорана Стевића.

На основу материјала предложеног уз Пријаву кандидата, Комисија подноси следећи

### **ИЗВЕШТАЈ**

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

##### **1. Биографија кандидата**

Дубравка Николовски (рођ. Петровић) након завршене Математичке гимназије у Београду на смеру „Техничар за физику ласера“ завршава 1989. године Медицински факултет Универзитета у Београду на коме специјализира у области хигијене 1999., стиче звање примаријуса 2006. и завршава ужу специјализацију 2017. у области здравственог васпитања. Мастер академске студије на студијском програму „Рециклажне технологије и одрживи развој“ завршава 2009. на Техничком факултету у Бору Универзитета у Београду. Мултидисциплинарне докторске академске студије Универзитета у Београду - студијски програм „Биомедицински инжењеринг и технологије“ уписује први пут 2010/2011 године и обнавља упис 2017/2018 године.

Радни стаж почиње као лекар на специјализацији у КБЦ „Звездара“ у Београду, а потом пар година ради у ординацији „Оријент“ где се бави интегративном медицином. Рад наставља у Заводу за медицину рада Здравственог центра „Јужни Банат“ у Панчеву, након чега прелази у Завод за јавно здравље Панчево, где наредних 22 године мења више радних позиција у различитим одселима и центрима Завода. Од 1. јануара 2018. године обавља послове руководиоца Одељења хигијене Завода за јавно здравље Панчево и ради у областима испитивања квалитета ваздуха, воде за пиће, површинских и отпадних вода, безбедности хране, здравствене исправности предмета опште употребе, узорака са површина и хигијенско-санитарног надзора. Учествоје у спољној провери квалитета рада здравствених установа на територији Јужног Баната. Задужена



је за организацију континуиране едукације у Заводу. Учествовала је у раду организационих одбора три национална конгреса, од чега два са међународним учешћем.

Оснивач је и програмски директор Центра за едукацију и истраживање у медицини, екологији и социологији у Панчеву од 2010. године. Налазила се на позицији председника Одбора за екологију Регионалне привредне коморе Панчево од 2004. - 2009. и потпредседника од 2000.-2004. Све време је активна у Српском лекарском друштву: као члан председништва Секције за акупунктуру од 1997-2006., члан председништва Српског лекарског друштва - Друштва лекара Војводине подружнице Панчево од 2008-2010., а још увек се налази на позицији секретара Интерсекцијског одбора за унапређење квалитета рада у здравству.

Објавила је преко 100 саопштења на националним и међународним конгресима и неколико радова у стручним часописима, претежно у области интегративне и превентивне медицине, екологије, ласер терапије и термовизије. Учествовала је у реализацији 25 пројеката, од чега су четири била међународна. Девет пројеката је водила као главни менаџер. Активно се служи француским, енглеским, шведским и руским језиком, а пасивно италијанским и немачким.

## 2. Библиографија кандидата

### M22

1. Dubravka Nikolovski, Marta Jeremic, Jovana Paunovic, Danijela Vucevic, Tatjana Radosavljevic, Sanja Radojević-Škodrić, Rastko Rakocovic, Igor Pantic. Application of iron oxide nanoparticles in contemporary experimental physiology and cell biology research. *Rev.Adv.Mater.Sci.* 53(2018)74-78.
2. Dubravka Nikolovski, Stefan Dugalić, Igor Pantić. Iron oxide nanoparticles decrease nuclear fractal dimension of buccal epithelial cells in a time-dependent manner. *Journal of Microscopy*, Vol. 268, Issue 1 2017, pp. 45-52. doi: 10.1111/jmi.12585. Projekat Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (175059, 41027).
3. Jovana Paunovic, Danijela Vucevic, Tatjana Radosavljevic, Senka Pantic, Dubravka Nikolovski, Stefan Dugalic and Igor Pantic. Effects of metallic nanoparticles on physiological liver functions, *Rev.Adv.Mater.Sci.* 49(2017)123-128. Projekat Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (175059, 41027, 175015).

### M52

1. Zoran Stević, Mirjana Rajčić-Vujasinović, Dubravka Nikolovski, Sanja Bugarinović, Dejan Antić, Hardware and software of a system for electro-chemical and bio-electrochemical investigations, *Acta Technica Corviniensis - Bulletin of Engineering*, 4(2011)53-55.



### 3. Предмет и циљеви докторске дисертације

#### 3.1 Предмет докторске дисертације

Предмет рада представља испитивање утицаја магнетитних наночестица на структуру ћелијског једра. Производи нанотехнологије данас заузимају значајно место у многим пољима људске делатности као што су биомедицина, електроника, компјутерска технологија, производња козметских производа, предмета опште употребе и многим другим. Ови производи садрже наночестице величине 1-100nm. У зависности од њихове величине, облика и састава зависе особине ових материјала и њихова реактивност у контакту са биолошким системима. Због различитог, често негативног, утицаја материјала који садржи наночестице и материјала истог састава са честицама већих димензија, интересовања за испитивање утицаја наночестица су велика. Ова истраживања се спроводе углавном на животињама или експерименталним моделима у *in vitro* условима.

Токсиколошке студије рађене на моделима животиња показују да наночестице могу да доспеју у организам путем респираторног тракта, гастроинтестиналног тракта или путем коже. Постоје индикације да интратрахеално унете наночестице гвожђа оксида узрокују успорен раст органа, дају благе фиброзне промене у интерстицијуму плућа, делују имуносупресивно смањујући вредности имуноглобулина IgM и IgG у периферним бронхиолама, оштећују мембрану алвеоларних ћелија активирајући хемокине које продукују алвеоларне епителијалне ћелије, а који учествују у инфламаторном и имунолошком одговору у алвеоларном окружењу. У *in vitro* условима, ове наночестице понекад показују умерен цитотоксични ефекат.

Истраживања утицаја наночестица магнетита су рађена и на пољу испитивања њихове интеракције са генетским материјалом. Испитивана је цитотоксичност генотоксичност и акумулација штетних метаболичких продуката који оштећују дезоксирибонуклеинску киселину (ДНК). Међутим, утицај наночестица магнетита на више нивое структурне организације ДНК у једру је непознат. Нарочито је мало података о потенцијалном ефекту наночестица магнетита на параметре дистрибуције хроматина у једру, на показатеље хомогености, комплексности и ентропије једарне архитектуре.

Математички параметри структуре хроматина (попут структурне комплексности и текстуалне ентропије) су важни показатељи очуваности и нивоа организације једарног хроматина. При дејству штетних агенаса попут зрачења, токсина и сл. долази до оштећења ДНК и смрти ћелије и тада се уочава измењена хроматинска комплексност. Она се, с обзиром да ДНК и једарни хроматин имају карактеристике фрактала, може испитивати математичком методом фракталне анализе којом се одређују вредности фракталне димензије и лакуарности. Смањење фракталне димензије једарног хроматина је понекад показатељ губитка комплексности.

Други начин за процену структурне комплексности биолошких структура је текстуална анализа употребом *Grey-Level Co-Occurrence Matrix* (GLCM) методе. Ова техника користи дигиталне микрографе ткива и применом статистике другог реда на дистрибуцију вредности резолуционих јединица у њима одређује квантитативне показатеље комплексности хроматина као што су ентропија, варијанса, ангуларни други моменат, текстуални контраст, текстуална корелација и инверзни моменат



разлике. Ови параметри омогућавају детекцију дискретних промена у структури хроматина које није могуће уочити само стандардном светлосном микроскопијом. Студије показују да се фрактална анализа хроматинске организације може користити и као помоћно дијагностичко и прогностичко средство током развоја неких канцера, а претпоставка је да може бити сензитиван дијагностички и прогностички фактор и великог броја других болести.

Досадашња истраживања кандидата, где су испитивани утицај наночестица магнетита на епителне букалне ћелије у *in vitro* условима, су показала статистички значајан пад фракталне комплексности једарне структуре након излагања малим дозама магнетитних наночестица. Након контакта са наночестицама је дошло до дозно зависног смањења једарне фракталне димензије и повећања лакуарности, док се GLCM математички параметри једарне структуре нису значајно променили. Ово је било прелиминарно истраживање које представља основу за наставак рада у овој области и израду докторске дисертације.

### 3.2 Радне хипотезе

Имајући у виду до сада објављена истраживања о променама математичких параметара структуре хроматина у физиолошким и патолошким условима, дате су следеће хипотезе:

1. Након излагања магнетитним наночестицама смањује се хроматинска комплексност у једру ћелија квасница.
2. Смањење хроматинске комплексности је праћено повећањем хроматинске текстуалне ентропије, као и значајним променама у другим параметрима текстуалне математичке анализе.

### 3.3 Циљеви истраживања

На основу изнетих претпоставки постављени су следећи циљеви:

1. Утврдити да ли се фрактална димензија и лакуарност мењају након излагања ћелија квасница магнетитним наночестицама, као и да ли су промене дозно зависне и временски зависне;
2. Утврдити да ли су сличне промене присутне у текстуалним параметрима хроматина, попут ентропије;
3. Утврдити да ли постоји разлика у променама математичких параметара хроматина између ћелија обојених ДНК-специфичном техником и ћелија обојених техником специфичном за све нуклеинске киселине (и за дезоксирибонуклеинску и рибонуклеинску киселину).

## 4. План рада

Рад ће бити реализован у неколико фаза:

- Прикупљање, преглед и проучавање доступних извора и литературе, као и постојећих истраживања сродних тема;
- Експериментални рад;
- Израда рада.

## 5. Материјал и методе

Планирана је експериментална *in vitro* студија на моделу ћелија квасница *Saccharomyces cerevisiae* у изотоничном сланом раствору са додатком пуфера.

*Saccharomyces cerevisiae* су једноћелијске еукариоте и припадају врсти квасница. Користе се као водеће кваснице у биотехнологији хране и другим индустријским процесима. Ове ћелије брзо расту и деле се сваких 90 минута. Имају познату генетску структуру, њима се лако манипулише и лако се одржавају у лабораторији због чега се често користе у истраживањима. Многи протеини су сличне секвенце и функције као и код других организама, тако да ова истраживања могу да помогну у детерминацији функција појединих гена и протеина код виших еукариота и човека.

Ћелије ће бити излагане различитим дозама наночестица магнетита просечне величине 90 nm, добијене од сертификованог произвођача (*Hongwu International Group Ltd. HWNANO materials*, Guangzhou, Guangdong, China). Након третмана ће се приступити прављењу размаза ћелија на предметним стаклима и фиксацији препарата у метанолу. Размази ће бити бојени модификацијом ДНК - специфичне Фелген технике која је описана и коришћена у циљу фракталне и текстуалне анализе ћелија у публикованој студији. Размази ће бити обојени и другом хистолошком методом, модификацијом толуидин плаво бојења, која је специфична за све нуклеинске киселине, ДНК и РНК. Ово бојење је коришћено за фракталну анализу промена у хроматину у публикованој студији. По потреби, анализираће се и необојени, нативни препарати, описани у претходно публикованој студији кандидата.

Након бојења приступиће се прављењу дигиталних микрографа уз помоћ инструмента *DEM 200 High-Speed Color CMOS Chip (OplenicOptronics, Hangzhou, CN)* постављеног на микроскоп Olympus CX21FS1. Дигитални микрографи ће бити направљени и обрађени по узору на публиковане студије које описују и *box-counting* методу која ће се користити.

За сваку испитивану ћелију уз помоћ софтвера *ImageJ* Националног института за здравље (САД), *CellProfiler* (Massachusetts Institute of Technology, Boston, SAD) и одговарајућих интегрисаних потпрограма (*FracLac, TextureAnalyzer*) биће одређена средња вредност хроматинске фракталне димензије, лакуарности, ентропије, варијансе, ангуларног другог момента, текстуалног контраста, текстуалне корелације и инверзног момента разлике, по угледу на публиковане студије.

За процену статистичке значајности повезаности (корелације) користиће се Pearson-ова, односно Spearman-ова корелација у зависности од параметарске природе података и нормалности дистрибуције. За процену значајности разлике користиће се Т-тест или анализа варијансе уз помоћ АНОВА теста.

## 6. Мултидисциплинарност теме

Рад подразумева повезивање медицинских и биолошких истраживања, математичких модела тумачења медицинских слика (*box-counting* методе) и примену



статистичких тестова. Применом различитих научних дисциплина потврдиће се нови приступ истраживању утицаја наноматеријала на биолошке системе.

## 7. Очекивани научни допринос докторске дисертације

Резултати фракталне и GLCM анализе у *in vitro* условима дају објективне и поновљиве податке о променама комплексности хроматина и потенцијалном утицају наночестица магнетита на структуру једра ћелија квасница. Фрактална и текстуална анализа као два математичка алгоритма су егзактне, али недовољно изучене методе са потенцијално великом применом у биомедицинским истраживањима. Обе методе су у фундаменталној медицини почеле да се користе тек пре око 10 година и многи аспекти њихове примене су и даље непознати.

Потенцијални научни допринос ове дисертације је двојак. Као прво, студија ће пружити детаљни увид у промене једарне и хроматинске комплексности (фракталне димензије) и текстуалне ентропије након изложености наночестицама магнетита и показати да овај наноматеријал поред доказаних алтерација на нивоу ДНК молекула (молекуларни ниво) делује и на макромолекуларном нивоу, односно да може да промени целокупну структурну организацију генома у једру. Овакав налаз би имао потенцијално велики значај и примену у токсикологији, као и у јавном здравству, обзиром на данашњу широку употребу магнетитних наноматеријала у индустрији.

Други потенцијални научни значај ове студије се огледа у доказаној чињеници да су методе фракталне и текстуалне анализе у могућности да детектују дискретне промене у структурној организацији биолошких система (ткива, ћелија, субцелуларних компоненти) које нису уочљиве уобичајеним техникама светлосне микроскопије. Ако се у овој студији покаже да постоји промена у овим параметрима, док се с друге стране иста промена се не уочава конвенционалном микроскопијом, то би указало да фрактална и текстуална анализа имају примену у будућем дизајну биосензора који би се користили као додатак стандардној хистолошкој и патолошкој евалуацији ткива и ћелија. Овакви биосензори, поред тога што би имали потенцијално велику сензитивност и репродуцибилност, били би приступачни великом броју лабораторија и истраживачких тимова, а били би примењиви и у клиничкој пракси у смислу дијагностике.

## 8. Литература

1. Almassalha LM, Tiwari A, Ruhoff PT, Stypula-Cyrus Y, Cerkezyan L, Matsuda H et al. The global relationship between chromatin physical topology, fractal structure and gene expression. *Scientific Reports (Nature Publisher Group)* 2017;7:1-13.
2. Borys P, Krasowska M, Grzywna ZJ, Djamgoz MBA, Mycielska ME. Lacunarity as a novel measure of cancer cells behavior. *Biosystems*. 2008;94(3):276-81.
3. Cherkezyan et al. Nanoscale changes in chromatin organization represent the initial steps of tumorigenesis: a transmission electron microscopy study. *BMC Cancer*. 2014;14:189.
4. Fernández-Martínez M, Sánchez-Granero MA. Fractal dimension for fractal structures. *Topology and its Applications*. 2014;163:93-111.



5. Hall-Beyer M. GLCM texture: a tutorial v.3.0 March 2017, University of Calgary, Calgary, Canada.
6. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. 1973. Textural features for image classification. *IEEE Trans Syst Man Cybern.* 1973;SMC-3(6):610–21.
7. Losa GA. Fractal morphometry of cell complexity. *Rivista di biologia.* 2013 Jan;95(2):239-58.
8. Metze K. Fractal dimension of chromatin: potential molecular diagnostic applications for cancer prognosis. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2013;13(7):719-35.
9. Nikolovski D, Dugalic S, Pantic I. Iron oxide nanoparticles decrease nuclear fractal dimension of buccal epithelial cells in a time-dependent manner. *J Microsc.* 2017;268(1):45-52.
10. Pantic I, Paunovic J, Perovic M, Cattani C, Pantic S, Suzic S et al. Time-dependent reduction of structural complexity of the buccal epithelial cell nuclei after treatment with silver nanoparticles. *J Microsc.* 2013a;252(3):286-94.
11. Pantic I, Pantic S, Paunovic J, Perovic M. Nuclear entropy, angular second moment, variance and texture correlation of thymus cortical and medullar lymphocytes: Grey level co-occurrence matrix analysis. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences.* 2013b;85(3):1063-72.
12. Pantic I, Basailovic M, Paunovic J, Pantic S. Relationship between chromatin complexity and nuclear envelope circularity in hippocampal pyramidal neurons. *Chaos, Solitons& Fractals.* 2015;76:271–7.
13. Pantic I, Petrovic D, Paunovic J, Vucevic D, Radosavljevic T, Pantic S. Age-related reduction of chromatin fractal dimension in toluidine blue - stained hepatocytes. *Mech Ageing Dev.* 2016;157:30-4.
14. Phulari RG, Rathore Rs, Talegaon TP. Nuclear fractal dimension: A new objective approach for discriminating normal mucosa, dysplasia and carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2016;20:400-4.
15. Shanmugavadivu P, Sivakumar V. Fractal dimension based texture analysis of digital images. *Procedia Engineering.* 2012;38:2981-6.
16. Valdiglesias V, Fernández-Bertólez N, Kiliç G, Costa C, Costa S, Fraga S, et al. Are iron oxide nanoparticles safe? Current knowledge and future perspectives. *J Trace Elem Med Biol.* 2016;38:53-63.
17. Szalay Brigitta. Iron oxide nanoparticles and their toxicological effects: in vivo and in vitro studies. PhD Thesis, Faculty of Medicine, University of Szeged, Department of Public Health, Szeged, Hungary, 2012.
18. Soenen SJH, Himmelreich U, Nuytten N, De Cuyper M. 2011. Cytotoxic effects of iron oxide nanoparticles and implications for safety in cell labelling. *Biomaterials* 32:195-205.
19. Warheit DB, Sayes CM, Reed KL, Swain KA. 2008. Health effects related to nanoparticle exposures: Environmental, health and safety considerations for assessing hazards and risks. *Pharmacol Therapeutics* 120:35-42.
20. Lead JR, Smith E. 2009. Environmental and Human Health Impacts of Nanotechnology (Chapter 1.8.1). Wiley, UK. Chapter 1.

## 9. Подаци о менторима

### Први ментор

**Доц. др Игор Пантић**, доцент, Медицински факултет Универзитета у Београду, Институт за физиологију; ужа научна област физиологија.

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

1. Pantić I, Paunović J, Vučević D, Radosavljević T, Dugalić S, Petković A, Radojević – Škodrić S, Pantić S. Postnatal developmental changes in fractal complexity of Giemsa-Stained chromatin in mice spleen follicular cells. *Microsc Microanal.* 2017 Oct;23(5):1024-1029 (M22)
2. Pantić I, Nešić D, Basailović M, Ćetković M, Matić S, Suzić-Lazić J, Popević M. Chromatin fractal organization, textural patterns and circularity of nuclear envelope in adrenal zona fasciculata cells. *Microsc Microanal.* 2016, 22(6):1120-1127 (M22)
3. Pantic I, et al. Application of fractal and grey level co-occurrence matrix analysis in evaluation of brain corpus callosum and cingulum architecture. *Microsc Microanal.* 2014 Oct;20(5):1373-81. (IF=2.624) (M22)
4. Pantic I, et al. Discriminatory ability of fractal and grey level co-occurrence matrix methods in structural analysis of hippocampus layers. *J Theor Biol.* 2015;370C:151-156 (IF=2.116) (M21)
5. Pantic I, et al. Fractal analysis and Gray level co-occurrence matrix method for evaluation of reperfusion injury in kidney medulla. *J Theor Biol.* 2016 May 21;397:61-7. (IF=2.116) (M22)
6. Pantic I, et al.. Age-related reduction of chromatin fractal dimension in toluidine blue – stained hepatocytes. *Mech Ageing Dev.* 2016 Jul;157:30-4. (IF=2.892) (M22)
7. Pantic I, et al. Chromatin Fractal Organization, Textural Patterns, and Circularity of Nuclear Envelope in Adrenal Zona Fasciculata Cells. *Microsc Microanal.* 2016 Dec;22(6):1120-1127. (IF= 1.730) (M22)

### Други ментор

**Проф. др Зоран Стевић**, редовни професор, Технички факултет у Бору Универзитета у Београду, ужа научна област електротехника.

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

1. Mirjana Rajčić-Vujasinović, Svetlana Nestorović, Vesna Grekulović, Ivana Marković, Zoran Stević, Electrochemical behaviour of sintered CuAg4at.% alloy, *Metallurgical and Materials Transactions B*, 41B(2010)5, 955-961 ISSN: 0010-9312; IF(2010)= 1.016; M21 (17/76)



2. Vesna Grekulović, Mirjana Rajčić-Vujasinović, Batrić Pešić, Zoran Stević, Influence of BTA on Electrochemical Behavior of AgCu50 Alloy, Int. J. Electrochem. Sci., 7 (2012) 5231 – 5245 ISSN: 0022-4456; IF(2011) = 3.729; M22 (9/27)
3. Mirjana Rajčić-Vujasinović, Vesna Grekulović, Zoran Stević, Nikola Vuković, Potentiostatic oxidation of AgCu50 alloy in alkaline solution in the presence of chlorides, Corrosion Science 70 (2013) 221–228 ISSN: 0010-938X; IF(2013) = 4.329; M21 (35/251)
4. Vesna J. Grekulović, Mirjana M. Rajčić-Vujasinović, Zoran M. Stević, Electrochemical Characterization of a Commercial Au-Ag-Cu Alloy in an Acidic Medium, International Journal of Electrochemical Science, 11 (2016) 165 – 174  
ISSN 1452-3981 IF(2014) = 1.731; M23 (19/28)
5. Silvana B. Dimitrijevic, Mirjana M. Rajcic-Vujasinovic, Dejan D. Trifunovic, Biserka T. Trumic, Zoran M. Stevic, Stevan P. Dimitrijevic, Microhardness of decorative gold coatings obtained from gold complex based on mercaptotriazole: Comparison with cyanide, International Journal of Materials Research, 107 (2016) 7, 624-630 ISSN 1862-5282 IF (2015) = 0.687; M23 (48/73)

#### 10. Комисијски закључак и предлог

На основу увида у приложену документацију у којој су образложени концепти докторске дисертације, теоријски и експериментални приступи потврђивања тезе (наведено кроз предмет истраживања, хипотезе, циљеве и план истраживања) комисија изриче **позитивну оцјену** о научној заснованости теме **„Промене у параметрима фракталне и текстуалне анализе ћелијског једра након излагања наночестицама магнетита“**.

У основи предмета истраживања кандидата налази се мултидисциплинарни научни приступ:

У првом сегменту је дат преглед савремених резултата истраживања путем чега је кандидат учила и проникла у феноменологију интеракције наночестица и биолошких система. На основу досадашњег експерименталног истраживања кандидата уочавају се још неки нови утицаји наночестица магнетита на једарни хроматин, а то је да након контакта са наночестицама долази до дозно зависног смањења једарне фракталне димензије и повећања лакуарности једарног хроматина. Овакви налази могу имплицирати будућу потврду дијагностичке и прогностичке сензитивности за велики број других болести.

Други сегмент представља дизајнирање експерименталног истраживања. У њему је назначен строг методолошки приступ лабораторијског испитивања (материјали сертифицираних произвођача, методологија описана у публикованим истраживањима, контролисани услови експеримента) који има за циљ да валидно прикаже резултате интеракције наночестица магнетита и једарног хроматина.

Трећи сегмент тиче се математичких и инжењерских метода и поступака обраде медицинских слика. У њему је уочљиво настојање да се искористе достигнућа савремених информатичких технологија зарад ефикасне и поновљиве процедуре (од прављења узорка, бојења препарата, прављења дигиталних микрографа, обраде слика и анализе до готових резултата), те да исти могу бити корисни, прилагодљиви и



употребљиви у другим сличним истраживањима. Осим научних резултата и бенефита у области базичних знања, овај приступ има и развојно-примењену димензију у смислу стварања предуслова за дизајн новог дијагностичког средства - биосензора који би се користио као додатак стандардној хистолошкој и патолошкој евалуацији ткива и ћелија, као и стварању предуслова за процену ризика у развоју биотехнолошких метода за примену наночестица у индустрији.

Из претходног се види да кандидат теми истраживања приступа интегративно и мултидисциплинарно тако што комбинује медицинску методологију истраживања са математичким и инжењерским техникама и употребом различитих софтвера.

У предлогу теме јасно су прецизиране радне хипотезе и циљеви, као и изводљивост њиховог егзактног потврђивања или оповргавања. Методологија која је предложена сагласна је са савременим научним трендовима који доводе до значајних научних резултата и доприноса.

Сагледавањем биографије и библиографије кандидата комисија је дошла до закључка да се ради о истраживачу са богатим радним искуством и искуством вођења пројеката, која се залаже за унапређење квалитета рада у здравству и која уме да егзактним приступом дође до валидних научних резултата, да их дисеминује на објективан начин и представи широј научној јавности публикавањем у научним часописима.

На основу свега наведеног Комисија предлаже Већу за студије при Универзитету у Београду да кандидату прим. др Дубравки Николовски одобри израду докторске дисертације под називом „Промене у параметрима фракталне и текстуралне анализе ћелијског једра након излагања наночестицама магнетита“.

#### 11. Потпис чланова комисије са именом, презименом, звањем и институцијом

У Београду, 11.07.2018. год.

Доц. др Игор Пантић, ментор, доцент,  
Медицински факултет Универзитета у Београду,  
Институт за медицинску физиологију „Рихард  
Буријан“.

Проф. др Зоран Стевић, коментор, редовни професор,  
Технички факултет у Бору Универзитета у Београду

Проф. др Данијела Вучевић, члан, ванредни професор,  
Медицински факултет Универзитета у Београду,  
Институт за патолошку физиологију.





Проф. др Дејан Нешић, члан, ванредни професор,  
Медицински факултет Универзитета у Београду,  
Институт за медицинску физиологију „Рихард  
Буријан“.



Проф. др Владан Девеић, члан, редовни професор,  
Факултет организационих наука Универзитета у  
Београду, Катедра за софтверско инжењерство.