

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

1. Одлука Наставно- научног већа Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу о прихватању теме докторске дисертације

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-7479/3-1 од 10.10.2012. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др мед. Анђелке Хедрих** под називом:

" Корелација између хромозомске нестабилности и еластичних својстава ДНК у лимфоцитима периферне крви здравих жена различитог животног доба"

На основу одлуке Наставно- научног већа формирана је Комисија у саставу:

1. Проф. др Оливера Милошевић –Ђорђевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, председник
2. Проф. др Слободан Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Гинекологија и акушерство и Медицинска генетика, члан
3. Проф. др Мирјана Варјачић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан
4. Доц. др Татјана Јевтовић-Стоименов, доцент Медицинског Факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област Клиничка Биохемија, члан
5. Проф. др Горан Ристић, редовни проф Електронског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Примењена физика, члан

Увидом у приложену документацију, Комисија подноси Изборном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **др мед. Анђелка Хедрих**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Биографија кандидата

А. Лични подаци

Анђелка Н. Хедрих рођена је 21.10.1978. у Нишу, удата мајка 3 деце. Основну школу „Ратко Вукићевић“ у Нишу завршила је 1993. као носилац „Вукове дипломе“ и ђак генерације. Гимназију „Бора Станковић“ у Нишу, природно-математички смер, завршила је у Нишу са одличним успехом. Медицински факултет Универзитета у Нишу је уписала је септембра 1997.г. Дипломирала је 2005. г. са просечном оценом 9,89 (девет и 89/100).

Била је стипендиста Фондације за стипендирање научног и уметничког подмлатка од 2000-2004. године. Добитник је стипендије Норвешке владе „За генерацију која обећава“, 2000. године.

Добитник је једне, од две додељене, награде младим истраживачима *EUROMECH Young Scientist Prize 2011*, на *7th European Nonlinear Dynamics Conference* одржаној 26-29. јула на *University La Sapienza*, у Риму, за најбоље усмено излагање за рад под називом "*Modeling oscillations of zona pelucida before and after fertilization*".

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, смер Хумана Репродукција уписала је 2005. године и закључно са септембром 2007. године, положила све програмом академских докторских студија прописане испите, са просечном оценом 9,33 (девет и 33/100).

Исте године, у уписала је и докторске студије на Универзитету у Београду, на смеру Биомедицинско инжењерство и технологије и положила све испите са просечном оценом 10 (десет).

Октобра 2009.г. засновала је радни однос на Државном Универзитету у Новом Пазару, као сарадник у настави на Департману за биомедицинске науке, а од септембра 2010. изабрана је у звање асистента.

Б. Научно истраживачки рад

Као истраживач стипендиста учествовала је на пројекту Министарства за науку и технолошки развој: "*Интеракција имобилисаних ћелија, ткива и биолошки активних молекула у биореакторским системима.*" ЕБП:142075 у периоду од 2006-2009. , којим је руководио проф. др Бранко Бугарски.

Од јануара 2011. ангажована је као истраживач на пројекту Министарства просвете и науке Р.Србије из основних наука, "*Динамика хибридних система сложених структура. Механика материјала*" (ОИ147001) који се координира преко Математичког института САНУ, а у оквиру истраживачке теме из нелинеарне динамике биомеханичких система.

В. Подаци о објављеним радовима

Кандидат Анђелка Хедрих остварила је 26,2 бода по основу радова објављених у целини у међународним или домаћим часописима:

- 2 рада у целини публикована у научном часопису међународног значаја категорије М23
- један рад у целини публикован у међународном часопису са рецензијом штампан у иностранству

- један рад у целини публикован у часопису националног значаја, M52
- 2 рада у целини публикована у научном часопису M53
- 8 саопштења са међународног скупа штампана у целини M33
- 10 саопштења са међународног скупа штампана у изводу M34
- једно саопштење са скупа националног значаја штампано у целини M63
- једно саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу M64
- као и једну монографску публикацију M43

Од поменутих радова за извештај су релевантни:

1. **A. N. Hedrih.** Mechanical models of the double DNA. *International Journal of Medical Engineering and Informatics 2011 - Vol. 3, No.4 pp. 394 - 410.* DOI: 10.1504/IJMEI.2011.044753; ISSN (Online): 1755-0661-ISSN (Print): 1755-0653. **некатегорисан**
2. Katica R. (Stevanović) Hedrih, **Andjelka N. Hedrih.** Eigen modes of the double DNA chain helix vibrations, *J. Theor. Appl. Mech.*, 2010, 48, 1, pp. 219-231. **M23**
3. **A. Hedrih,** V. Hedrih, Attitudes and motives of potential sperm donors in Serbia, (Stavovi i motivi potencijalnih davalaca sperme u Srbiji). *Vojnosanit Pregl 2012, 69 (1): pp. 49-57. ORIGINAL ARTICLE* UDC:159.923::159.947.5]::618.177-089.888.11. YU ISSN 0042-8450; **M23**
4. **Andjelka Hedrih.** Prezervacija spermatozooida. *Medicinski časopis Srpskog lekarskog drustva, Sekcija Kragujevac, 2007, Supp II, 4(2): 42-46. некатегорисан*
5. **Andjelka Hedrih,** Aleksandra Stanković, Bojana Stamenković (2005): Influence of repetitive microtrauma on pathogenesis and progression of hand and neck osteoarthritis. *Facta Universitatis. Medicine and Biology, Vol 12, 179-184. M52*
6. **Andelka Hedrih,** Milkica Nešić (2006). Funkcionalna asimetrija hemisfera - bihevioralni aspekti, *Godišnjak za psihologiju, Vol. 4., No.4-5., pp. 19-39. M53*
7. **Andjelka Hedrih.** Modeling oscillations of zona pelucida before and after fertilization. **ENOC** Young Scientist Prize Paper. *EUROMECH Newsletter 40, December 2011, European Mechanics Society, 40, pp. 6-14. M33*

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов докторске дисертације:

" Корелација између хромозомске нестабилности и еластичних својстава ДНК у лимфоцитима периферне крви здравих жена различитог животног доба"

Предмет истраживања:

Предмет истраживања ове докторске дисертације биће утврђивање повезаности промена у генетичком материјалу, које ћемо детектовати анализом фреквенце микронуклеуса, и промена еластичности хумане ДНК у односу на пол и старост испитаника. Да би утврдили да ли постоји поменута повезаност, урадићемо микронуклеус тест на лимфоцитима периферне крви 134 здраве особа различитог

животног доба приближно подједнаке полне и старосне заступљености, модификованом цитокинезис- блок микронуклеус методом по *Fenech и Morley-у*. Из пуне хепаринизоване периферне венске крви изоловаћемо ДНК помоћу *BioRobot EZ 1 System, Qiagen* и спектрофотометријски одредити концентрације изоловане ДНК. Циљну ДНК секвенцу умножићемо *PCR* методом, издвојити *PCR* умношке електрофорезом на агарозном гелу и мерити њихова еластична својстава *Atomic force* микроскопом (*AFM*)-ом сваком испитанику. За обраду података биће коришћен комерцијални програм *SPSS* вер. 20. (дескриптивна статистика, корелације и регресиона анализа). За обраду података добијених *AFM*-ом користићемо програм *MatLab*. Очекујемо да: потврдимо повезаност између резултата микронуклеус теста и животне доби, као и да утврдимо да ли се на основу старости испитаника и релевантних анамнестичких и биохемијских параметара може предвидети резултат микронуклеус теста; да утврдимо да ли се физичка својства циљне ДНК секвенце мењају са старењем и ако да, на који начин; да утврдимо да ли постоји разлика по полу по испитиваним варијаблама (микронуклеус тест, еластична својства ДНК).

Хипотезе:

1. процењено ЦБМН методом (Цитокинезис –блок микронуклеус тестом), број микронуклеуса у бинуклеарним лимфоцитима периферне крви човека код здраве популације се повећава са годинама старости.
2. степен растељивости одређене секвенце ДНК молекула се не мења са старењем.
3. не постоји повезаност између резултата микронуклеус теста и степена растељивости одређене секвенце ДНК молекула испитаника здраве популације различите животне доби
4. не постоји статистички значајна разлика између броја микронуклеуса у бинуклеарним лимфоситима периферне крви човека, (процењено ЦБМН методом), здравих особа женског и мушког пола различите старости
5. не постоји статистички значајна разлика између степена растељивости одређене секвенце ДНК молекула особа женског и мушког пола исте старосне категорије
6. не постоји повезаност између степена растељивости целокупне геномске ДНК одређене концентрације и *PCR* умношка циљне ДНК секвенце код истог испитаника;
7. не постоји полиморфизам за циљну ДНК секвенцу чију еластичност одређујемо код особа различите животне доби

2.3.Подобност кандидата

Својим досадашњим стручним и истраживачким активностима кандидат је испољио квалитет, заинтересованост и стручност за научни и истраживачки рад. Публиковани радови у часописима и на конференцијама, као у учешће на пројектима, указују на изразит смисао кандидата да се бави како теоријским, тако и сложеним експерименталним истраживањима. Кандидат, Анђелка Хедрих положила је усмени докторски испит 27.09.2007. године. У току студија објавила је 2 рада у целини публикована у научном часопису међународног значаја (M23)

од чега један у којем је први аутор, један рад у целини публикован у међународном часопису са рецензијом штампан у иностранству у којем је први аутор, један рад у целини публикован у часопису националног значаја у којем је први аутор, 2 рада у целини публикована у научном часопису у којима је први аутор чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе.

На основу биографских података кандидата, положених испита на докторским студијама, њених научних и стручних активности, као и објављених радова, Комисија сматра да је кандидат подобан за рад на предложеној теми докторске дисертације.

2.4.Преглед стања у подручју истраживања

Микронуклеуси представљају мале делове хроматина настале услед хромозомских прекида или елиминације целих хромозома насталих услед оштећења деобног вретена. Показано је да се са годинама старости повећава број микронуклеуса у лимфоцитима периферне крви. Средња вредност спонтане фреквенце микронуклеуса ретикулоцита мишева оба пола, се статистички значајно повећава у последњим месецима њиховог живота. Утврђено је да је ова хромозомска нестабилност повезана са старењем и да се јавља само код појединих сојева мишева. У хуманој популацији постоји полна разлика у дужини живота. Претпостављамо да поред хемијских промена у ДНК молекулу, које се повезују са хронолошком старашћу јединке а које могу утицати на квалитет и степен пролиферације ћелија, као и на квалитет и степен синтезе одговарајућих протеина, долази и до промена механичких својстава ДНК молекула. Да се механичка својства ћелија мењају током живота јединке већ постоје експериментални докази. Наиме, помоћу *AFM-a* (*Atomic force mikroskop*) утврђено је да ћелије млађих јединки имају већи Јунгов модул еластичности у односу на ћелије старијих особа. Аналогно овоме, претпостављамо да се и механичка својстава молекула који се налазе унутар ћелије мењају са старењем.

Постоје различите експерименталне технике којима се могу мерити еластична својства ДНК молекула: *AFM –ом*, техником оптичких маказа, техником магнетних маказа, помоћу антигенима обележене магнетне куглице. Помоћу *AFM -a* могу се мерити еластична својства ДНК молекула у раствору или вакууму, ДНК може да се наноси на различито модификовану површину лискуна или на обично покровно стакло. *High-speed AFM –ом (HS-AFM)* може се снимати динамика молекула, помоћу видео микроскопа са резолуцијом на нивоу нанометра. За високу резолуцију слике, кључни су облик и дебљина врха игле. Према теорији, еластичност ДНК је зависна од секвенце. *AFM* техника као и техника оптичких маказа су потврдиле да се кратке ДНК секвенце богате гуанин-цитозинским паровима (Г-Ц паровима) понашају као крут полимер при излагању великим силама растезања (0.1–100 pN). Секвенца утиче на модул истезања и на фазни прелаз ДНК полимера. При великим силама потребна је значајно већа сила да би се растегли молекули ДНК са већим садржајем Г-Ц парова, али то не утиче на глобални аранжман молекула дволанчане ДНК. Еластична својства ДНК зависе и од дужине дволанчане ДНК секвенце: сегменти мале дужине (10-100 базних парова-бп) могу имати веома различите конформације и различите савојне и завојне крутости. Кратки ДНК сегменти који су богати А-Т паровима су савитљивији. Fuller и сарадници (2006.) су користећи технику оптичких маказа показали да се глобална еластична својства различитих дуголанчаних

негеномских ДНК секвенци (дужине преко 10000 бп) са подједнаким садржајем А-Т и Г-Ц парова, међусобно битно не разликују.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Значај истраживања: С обзиром да у литератури не постоје подаци о еластичним својствима хумане геномске ДНК, истраживање би допринело прикупљању података који би могли бити корисни како у области регенеративне медицине тако и у области биоинжењеринга. Теоријски значај овог истраживања би се огледао у потпунијем разумевању механизма старења ДНК молекула и то са биофизичког аспекта. Уколико потврдимо хипотезу да се еластична својства ДНК молекула мењају упоредо са годинама старости, такав налаз би отворио нове терапијске приступе у лечењу последица старења.

Главни циљеви овог истраживања су:

1. Утврдити да ли постоји повезаност између спонтане фреквенце промена у генетичком материјалу телесних ћелија на нивоу хромозома и старосне доби здравих особа
2. Утврдити да ли постоји повезаност између фреквенце спонтаних хромозомских аберација и степена растељивости одређене секвенце ДНК молекула испитаника здраве популације различите старосне доби
3. Утврдити да ли постоји разлика у фреквенци спонтаних хромозомских аберација у односу на пол испитаника, и степен растељивости одређене ДНК секвенце испитаника здраве популације унутар исте старосне категорије

Остали циљеви:

1. Утврдити да ли постоји повезаности између вредности еластичних својстава (растељивост) целокупне геномске ДНК одређене концентрације и *PCR* умношка циљне ДНК секвенце код истог испитаника;
2. утврдити постојање генског полиморфизма циљне ДНК секвенце чију еластичност одређујемо код особа различите животне доби

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Претрагом литературе нису нађени подаци о еластичним својствима хумане геномске ДНК, као ни подаци о променама ових својстава упоредо са годинама старости. Резултати истраживања би допринели бољем разумевању механизма настанка промена у наследном материјалу које се дешавају са годинама старости а такође би дали и одговоре да ли би детекција фреквенце микронуклеуса и степена еластичности одређених ДНК секвенци могли бити потенцијални маркери биолошког старења, тј да на основу ових параметара направимо разлику између биолошког и хронолошког старења и да са већом сигурношћу предвиђамо повећан ризик за смрт независно од болести и хронолошке старости. За сада нема валидираних и универзално прихваћених биомаркера старења.

2.7. Методе истраживања

А. Популација која се истражује

Испитаници: здрави испитаници старости од 0-100 година подељени у 5 старосних група, свака од по приближно 30 испитаника са приближно подједнаком заступљеношћу оба пола.

Узорак: 2 мл крви из надлактичне вене, односно 2 мл крви из пупчаника.

Б. Узорковање

У студију ће бити укључени здрави испитаници оба пола који након усменог и писменог обавештења буду дали свој писмени пристанак да желе да учествују у студији. Истраживања ће бити урађена у складу са стандардима прописаним од стране надлежног Етичког комитета и у складу са Хелсиншком Декларацијом.

Критеријуми за укључивање: Као критеријуми да је особа здрава, биће коришћени биохемијски (општа крвна слика, седиментација, ниво шећера у крви) параметри као и

Критеријуми за искључивање: анамнестички искуључујући (одсуство шећерне болести, хемио- и зрачне терапије, одсуство тумора, непостојање операција уклањања тумора, одсуство изложености хемијским и физичким мутагенима, непостојање злоупотребе алкохола, и дрога, одсуство *HBV* и *HBC* инфекције) параметри. Испитаници ће бити подељени у 5 старосних група: 1. група (новорођенчад), 2. група (21-40 година), 3. група (41-60 година), 4. група (61-80 година) и 5. група (81-100 година). Узорковање 2 мл крви из надлактичне вене ће се обавити у оквиру Дома Здравља Ниш и Герантолошког центра Ниш. Узорковање 2 мл крви из пупчаника ће се обавити у породицишту ГАК КЦ Ниш.

Основне карактеристике испитаника – пол, животна доб, место рођења, место становања, стручна спрема, број деце, крвна група, лична анамнеза -(конзумирање цигарета), прележане болести и операције, да ли користи лекове и ако да које.

В. Поступак истраживања и методе:

1. Анализа фреквенце микронуклеуса у лимфоцитима периферне крви сваком испитанику применом цитокинезис блок микронуклеус методе - модификована метода по *Fenech i Morley*-у: у стерилне бочице додаћемо 5 ml подлоге (PB-MAX KARYOTYPING MEDIUM 12557, Invitrogen, California, USA) под стерилним условима, а затим укапати 40 капи свеже пуне хепаринизоване венске крви испитаника; инкубирати на 37°C 48 часова. Након 48 сати инкубације додаћемо 0,1 ml раствора *citohalazin B*. Након 24 сата припремићемо препарат за бојење; препаратација материјала: центрифугирати материјал 12 минута на 1700/об. Одлити супернатант и третирати хладним хипотоним раствором 0.56% KCl-а . Центрифугирање 12 мин на 1700/об. Одлити супернатант и третирати хладним хипотоним раствором KCl-а. Центрифугирање 12 мин на 1700/об. Након препаратације следи фиксација материјала. Фиксација материјала: супернатант третирати

фиксативом (гласијална сирћетна киселина и метанол у односу 1:3). Инкубација 15 мин на собној температури. Центрифугирање 12 мин на 1700/об. Поступак поновити још два пута. Након последњег центрифугирања супернатант ресуспендовати у малој количини фиксатива, а затим разлити на чиста и хладна предметна стакла. Препарате сушити под лампом а затим на ваздуху 4-5 дана. Након тога бојити препарат. Бојење препарата: 2% раствором Гимзе 15 мин.

Учесталост микронуклеуса биће одређивана анализом 1000 бинуклеарних ћелија (*BN*) по особи.

2. Изолација ДНК из 350 μ l хепаринизоване венске крви помоћу *BioRobot EZ 1 System, Qiagen*.
3. Спектрофотометријско одређивање концентрације изоловане ДНК.
4. У циљу умножавања одговарајућих кратких генски секвенци (до 10 000 бп) као и одређивања њихове концентрације користићемо *real time (RT) PCR* уз употребу одговарајућих прајмера. За проверу продуката умножавања користићемо електрофорезу на агарозном гелу.
5. Пречишћавање умношка ДНК са гела.
6. С обзиром да су еластична својства ДНК зависна од секвенце, у циљу коректног тумачења резултата предвиђено је и утврђивање тачног редоследа базних парова циљне ДНК секвенце техником масене спектрометрије.
7. Припрема узорка геномске ДНК одређене концентрације као и *PCR* умношка циљне ДНК секвенце за мерење степена растељивости одређене ДНК секвенце помоћу *AFM*-а.
8. Техника припреме узорка: на свеже исеченом лискуну финоће V1 и V4 (*SPI*) нанети 5 ng хумане дволанчане ДНК која је разблажена у 6 ml 10mM Tris-HCl (pH 8.0), којој је додато 30 mM MgCl₂. Након 30 секунди испрати плочицу лискуна редестилованом стерилном водом и осушити у атмосфери азота под малим притиском. Мерења ће бити начињена помоћу комерцијалног *AFM*-а који ради у динамичком моду. Ради веће резолуције слике биће коришћена силиконска игла која ради у интермитентном контактном моду (tip *SSS-NCH-8*). Мерења ће бити обављена на собној температури и при нормалној влажности ваздуха. Подтаци ће бити анализирани уз помоћ програма *Matlab*.
9. Мерење степена растељивости одређене концентрације целокупне геномске ДНК за сваког испитаника посебно.
10. Мерење степена растељивости одређене концентрације *PCR* умношка циљне ДНК секвенце
11. Обрада података: утврђивање постојања корелација између фреквенце микронуклеуса и степена растељивости одређене секвенце ДНК у односу на године старости испитаника.
12. Утврђивање постојања корелације између степена растељивости одређене секвенце ДНК, целокупне геномске ДНК одређене концентрације и *PCR* умношка циљне ДНК секвенце, код истог испитаника.

Г. Врста студије

Корелациона студија, аналитичка проспективна кохортна студија на материјалу хуманог порекла *in vitro*.

Д. Снага студије и величина узорка

Жељена снага студије је 0,95, за вероватноћу да ће се направити грешка типа 1 узимамо вредност 0,05. Врста статистичког теста којим ће се утврђивати разлика између група је тест корелација (поинт бисериски модел), а очекивана разлика у исходу између група је 0,3. На основу ових параметара уз помоћ програма G*Power 3.1.3, величина узорка је прорачуната на 134 испитаника.

Очекивана варијабилност измерених вредности исхода у свакој од група:

1. група-не већа од 1SD (стандардна девијација) 2. група- не већа од 1SD; 3. група- не већа од 2SD;

4. група- не већа од 4SD; 5. група– не већа од 3SD.

Ђ. Варијабле које се мере у студији

независна варијабла: старосна доб

зависне варијабле:

- удео лимфоцита периферне крви са микронуклеусима у популацији лимфоцита изражено на 1000 ћелија-континуална варијабла

- степен растељивости одређене секвенце ДНК мерено *AFM*-ом-континуална варијабла

- пол- бинарна варијабла

збуњујуће варијабле: пушење, повишене вредности шећера у крви, скорашње снимање зуба, незапажена тренутна вирусна инфекција, место рођења.

Е. Статистичка обрада података

За статистичку обраду података користићемо програм IBM SPSS верзија 20. Резултати ове студије ће се изражавати као средња вредност \pm стандардна грешка (*SE*). Утврђиваћемо постојање повезаности између жељених варијабли тестом корелације, а значајност повезаности варијабли тестираћемо Спримановим коефицијентом корелације. За статистички значајну разлику у добијеним вредностима између група узећемо вредност $p < 0,05$. Уколико се утврди постојање статистички значајне повезаности између већег броја варијабли, предвиђена је и регресиона анализа и *ANCOVA*. Резултати статистичке обраде биће представљени табеларно и графиконима.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекујемо да ова студија да одговор на следећа питања: да ли се фреквенца микронуклеуса у лимфоцитима периферне крви повећава у односу на животну доб? Да ли се са старењем повећава подједнако код особа оба пола; да ли се степен растељивости циљне ДНК секвенце мења са старењем и да ли је фреквенца микронуклеуса повезана са степеном растељивости циљне ДНК секвенце код особа различите животне доби?

2.9. Оквирни садржај дисертације

У овој студији ће се по први пут паралелно испитати фреквенца микронуклеуса у лимфоцитима периферне крви здравих испитаника различите животне доби и степеном растељивости циљне хумане геномске ДНК секвенце, што ће

допринети разумевању биофизичких промена које се дешавају на наследном материјалу упоредо са годинама старости и дати одговор на питање да ли постоји полна разлика у мереним параметрима код особа исте старосне категорије.

2.10. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Хумана репродукција.

2.11. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Оливера Милошевић –Ђоревевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, председник
2. Проф. др Слободан Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Гинекологија и акушерство и Медицинска генетика, члан
3. Проф. др Мирјана Варјачић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан
4. Доц. др Татјана Јевтовић-Стоименов, доцент Медицинског Факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област Клиничка Биохемија, члан
5. Проф. др Горан Ристић, редовни проф. Електронског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Примењена физика, члан

Закључак и предлог Комисије

1. На основу досадашњег научно истраживачког рада и публикованих радова кандидат др мед. Анђелка Хедрих, испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и законом о Универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације;
2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна;
3. Комисија сматра да ће докторска дисертација кандидата др мед. Анђелке Хедрих указати да су хемијске промене на ДНК молекулу (мерене фреквенцом микронуклеуса у лимфоцитима периферне крви здравих испитаника различите животне доби), које се повезују са хронолошком старашћу јединке, а које могу утицати на квалитет и степен пролиферације ћелија, као и на квалитет и степен синтезе одговарајућих протеина, повезане са промена механичких својстава ДНК молекула пре свега промена у степену растегљивости одређених циљних секвенци ДНК молекула. Студија ће показати да ли постоји полна разлика у испитиваним параметрима.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др мед. Анђелка Хедрих под називом: " **Корелација између хромозомске нестабилности и еластичних својстава ДНК у лимфоцитима периферне крви здравих жена различитог животног доба**" и одобри њену израду.

Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације Комисија предлаже **Проф. др Оливеру Милошевић –Ђорђевић**, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, **Проф. др Оливера Милошевић –Ђорђевић** поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом.

У Крагујевцу

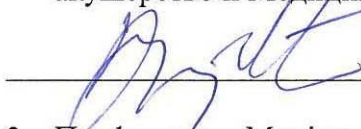
ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

22.10.2012.године

1. Проф. др Оливера Милошевић –Ђорђевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, председник




2. Проф. др Слободан Арсенијевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Гинекологија и акушерство и Медицинска генетика, члан



3. Проф. др Мирјана Варјачић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан



4. Доц. др Татјана Јевтовић-Стоименов, доцент Медицинског Факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област Клиничка Биохемија, члан



5. Проф. др Горан Ристић, редовни проф Електронског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Примењена физика, члан

