

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На IX редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 12.07.2017. године, прихваћен је извештај ментора проф. др Оливера Стојковића и доц. др Катарине Зељић о урађеној докторској дисертацији **Јелене Ж. Ђуровић**, истраживача приправника са Медицинског факултета Универзитета у Београду, под насловом „**Анализа полиморфизама гена за рецептор за витамин Д и гена асоцираних са тромбофилијом код жена са идиопатским инфертилитетом**“. На истој седници одређена је Комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу др Оливер Стојковић, ванредни професор, Универзитет у Београду-Медицински факултет, др Катарина Зељић, доцент, Универзитет у Београду-Биолошки факултет-ментор, др Горана Стаменковић, виши научни сарадник, Универзитет у Београду - Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“.

Комисија је прегледала докторску дисертацију кандидаткиње и Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији:

Докторска дисертација Јелене Ж. Ђуровић, под насловом „**Анализа полиморфизама гена за рецептор за витамин Д и гена асоцираних са тромбофилијом код жена са идиопатским инфертилитетом**“, написана је на 203 стране и садржи седам основних поглавља: **Увод** (65 страна), **Циљеви рада** (3 стране), **Материјал и методе** (12 страна), **Резултати** (39 страна), **Дискусија** (31 страна), **Закључци** (3 стране) и списак цитиране **Литературе** (43 стране). Резултати представљени у дисертацији илустровани су у оквиру 36 табела. Докторска дисертација садржи 16 слика. У докторској дисертацији је цитирано 319 библиографских јединица. Уз наведена основна поглавља, дисертација обухвата биографију кандидата (2 стране) и неопходне потписане изјаве (5 страна), сажетак на српском и енглеском језику и списак коришћених скраћеница.

Анализа докторске дисертације:

Докторска дисертација Јелене Ж. Ђуровић бави се испитивањем постојања везе између појединачних функционалних полиморфизама у генима који су асоцирани са тромбофилијом и полиморфизама у гену за рецептор за витамин Д (гену *VDR*), са једне стране, и идиопатског инфертилитета код жена, са друге стране. Додатно, у докторској дисертацији се испитује и постојање адитивних и епистатичких интеракција између анализираних генских локуса и анализа хаплотипских блокова у гену *VDR* и прати њихов заједнички ефекат на посматрани патолошки фенотип. Ова докторска дисертација проистекла је из резултата три научне студије које је кандидаткиња објавила до сада, од којих се две баве полиморфизмима у генима укљученим у тромбофиличне поремећаје

хемостазе, док се трећа студија бави генским полиморфизмом у гену за једарни рецептор за витамин Д, преко кога овај витамин остварује своје имуномодулаторно дејство.

Поглавље **Увод** обухвата тематске целине организоване у четири потпоглавља у којима је кандидаткиња систематично и детаљно представља савремена сазнања о биолошким основама сложених клиничких ентитета као што су инфертилитет код жена и тромбофилија, те пружа детаљну слику о биолошкој улози витамина Д у различитим животним процесима, са посебним освртом на имуномодулацију и репродукцију. У првом делу увода под насловом „*Инфертилитет, дефиниција и епидемиологија*“ на интересантан и разумљив начин приказани су различити узроци репродуктивног неуспеха код жена, од анатомских и морфо-функционалних, преко хормонских и имунолошких, па до психолошких. Такође, презентовани су и епидемиолошки подаци о преваленци различитих типова инфертилитета код жена. У наредном делу, под насловом „*Идиопатски инфертилитет и асистирана репродукција*“, кандидаткиња обрађује клинички веома хетерогено стање које се означава термином „идиопатски инфертилитет“, дефинишући критеријуме за примарни и секундарни идиопатски инфертилитет, те наглашава потребу да се прави разлика између идиопатског инфертилитета и инфертилитета узрокованог старосним добом жене. Такође, разматра се примена технологије асистираних репродукције у лечењу неплодности и закључује да је њена употреба у савременом третману идиопатског инфертилитета каткада прекомерна и некритична, без јасног медицинског оправдања, јер се овим третманима прибегава иако претходно нису искључена одређена стања која могу довести до репродуктивног неуспеха, а у чијој основи леже промене на нивоу гена, као што су тромбофилија или поремећај метаболизма витамина Д. Наставак увода, као уосталом и читава дисертација, бави се управо овим стањима и њиховом генетичком основом. Тако у другом потпоглављу увода, под насловом „*Тромбофилија*“, кандидаткиња свеобухватно приказује податке из литературе у вези са физиолошким и ензимским механизмима хемостазе, процеса згрушавања крви на месту повреде крвног суда, као и патолошким механизмима који леже у основи повећане склоности за настанак крвних угрушака унутар крвног суда и његову оклузију. У овом потпоглављу дисертација се детаљно бави описивањем стечене и наследне тромбофилије, са посебним освртом на до данас познате гене и њихове полиморфизме који су асоцирани са тромбофилијом, као што су мутација 1691G>A у гену за фактор 5, мутација 20210G>A у гену за фактор 2, два полиморфизма у гену за метилентетрахидрофолат редуктазу -*MTHFR* (677C>T и 1298A>C), полиморфизми у гену за инхибитор активатора плазминогена тип 1 *PAI-1* (полиморфизам 4G/5G на позицији -675), гену за антитромбин III - *ATIII* (786G>A), инсерционо-делециони (I/D) полиморфизам у гену за ангиотензин ковертујући ензим -*ACE* и полиморфизам у гену за интегрин бета 3- *ITGB3* (1565T>C). За сваки од наведених полиморфизама детаљно се описују функционалне последице на нивоу протеина и описују молекуларни механизми који могу учествовати у настанку тромботичног догађаја. Имајући у виду да је трудноћа физиолошко стање са повећаном коагулацијом, у овом делу увода исцрпно се објашњава и веза између тромбофилије и трудноће и пружају се подаци о дијагностичким и терапијским приступима у превенирању тромбозе током трудноће. Кандидаткиња даље даје преглед информација о витамину Д у трећем потпоглављу увода насловљеном „*Витамин Д*“, и пружа детаљан приказ метаболичке судбине и биолошких функција витамина Д, са посебним освртом на рецептор за витамин Д и ген који га кодира, ген *VDR*. Посебно су систематично разматрани полиморфизми појединачних нуклеотида у гену *VDR* са фокусом на FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) и TaqI (rs731236) полиморфизме. У посебној целини у оквиру трећег потпоглавља увода, кандидаткиња објашњава и указује на постојање повезаности између витамина Д и репродукције, док је повезаност витамина Д и тромбофилије објашњена у четвртном потпоглављу.

У поглављу **Циљеви рада** кандидаткиња јасно описује постављене три радне хипотезе и представља циљеве докторске дисертације. На основу изнених литературних података из увода, претпостављено је да су високоризични алели у генима који се доводе у функционалну везу са тромбофилијом, као и полиморфизми у гену за рецептор за витамин Д, повезани са имуномодулаторном улогом овог витамина, истовремено асоцирани са појавом примарног и секундарног идиопатског инфертилитета. Такође се очекује да интеракција између гена асоцираних са тромбофилијом, гена *VDR* и свих анализираних гена заједно, може резултовати дефинисањем мултилокусних генотипова који могу представљати ризик за репродуктивни неуспех. Додатно је претпостављено да је постојање специфичних хаплотипова на 3' крају гена *VDR*, где су идентификовани BsmI, ApaI и TaqI полиморфизми, асоцирано са појавом примарног и секундарног инфертилитета. Ради потврђивања постављених радних хипотеза, кандидаткиња таксативно наводи седам специфичних циљева рада.

Поглавље **Материјал и методе** је представљено у оквиру пет потпоглавља. У првом потпоглављу под насловом „*Испитиване групе*“ кандидаткиња јасно и у сажетој форми представља критеријуме како за укључивање у студију, тако и критеријуме за искључивање испитаница. Посебно се наглашавају етички аспекти процедуре прибављања узорак и наводи добијено одобрење за извођење студије од релевантног етичког комитета. Дат је приказ одлика студијске групе од 117 испитаница са идиопатским инфертилитетом и контролне групе коју је чинило 130 испитаница са најмање једним рођеним дететом без компликација. Од испитаница са идиопатским инфертилитеом, 58 је имало примарни, а 59 секундарни инфертилитет. У оквиру другог потпоглавља „*Биолошки узорци и изолација ДНК*“ кандидаткиња наводи да су прикупљани узорци пуне крви или бриса букалне слузнице, из којих је потом изолована ДНК коришћењем одговарајућег комерцијалног комплета хемикалија. У потпоглављу „*Real Time PCR генотипизација*“, кандидаткиња се бави различитим коришћеним методама за генотипизацију полиморфизама појединачних нуклеотида у генима од интереса, детаљно објашњавајући методу за генотипизацију хидролизом двоструко обележених проба (*TaqMan* есеј) и методу високорезолуционе анализе криве топљења молекула ДНК (енгл. *High Resolution Melting* - HRM). За комерцијално доступне есеје наведени су каталошки бројеви, док су за остале есеје дате секвенце прајмера и проба, као и температурни услови реакције. Метода анализе полиморфизама дужине рестрикционих фрагмената (енгл. *Restriction Fragment Length Polymorphisms* – RFLP) приказана је у посебном четвртном потпоглављу под насловом „*Генотипизација RFLP методом*“. Кандидаткиња наводи да су за некомерцијалне есеје прецизности метода утврђени укрштањем резултата на истим узорцима применом двеју различитих метода. У потпоглављу „*Статистичка анализа*“ су описани тестови за статистичку обраду добијених резултата, са посебним освртом на однос шанси (енгл. *Odds Ratio* – OR), методу за утврђивање интеракција између гена софтвером за анализу генерализоване мултифакторске редукције димензионалности (енгл. *Generalized Multifactor Dimensionality Reduction* - GMDR) и идентификацију хаплотипских блокова софтвером *Haploview*, верзија 4.2.

У поглављу **Резултати** су у виду табела презентовани добијени резултати у свим експериментима који су спроведени у оквиру ове докторске дисертације. Резултати су подељени у четири целине, где је у првој приказана анализа заступљености различитих етиолошких фактора код испитиваних група и постојање међугрупних разлика у односу на испитиване факторе; у другој целини су дати резултати анализе полиморфизама у генима асоцираним са тромбофилијом, учесталости алела и генотипова појединачних локуса и мултилокусне интеракције полиморфизама; трећа целина обухвата приказ анализе полиморфизама у гену *VDR*, мултилокусне SNP-SNP интеракције и анализа хаплотипова; у последњој целини су приказани резултати испитивања интеракција између свих анализираних полиморфизама у генима асоцираним са тромбофилијом и у гену *VDR*.

У првом потпоглављу резултата „Анализа заступљености етиолошких фактора код испитиваних група“, показано је постојање статистички верификоване значајне везе између позитивне породичне анамнезе, са једне стране, и примарног и секундарног инфертилитета, са друге стране. Запажено је да је позитивна породична анамнеза била присутнија међу испитаницама са примарним фертилитетом у поређењу са испитаницама са секундарним фертилитетом, али уочена разлика није била статистички значајна. Рачунањем односа шанси, утврђено је да позитивна породична анамнеза повећава ризик за појаву идиопатског инфертилитета 20 пута, и то 28 пута у случају примарног инфертилитета и 17 пута за секундарни инфертилитет. Овој комисији посебно је занимљив резултат којим је показано да бављење спортом, као и пушење, не утичу значајно на појаву идиопатског инфертилитета. Друго потпоглавље резултата, под насловом „Анализа полиморфизама асоцираних са тромбофилијом“, приказује резултате анализе појединачних локуса, дистрибуције алела и генотипова испитиваних полиморфизама асоцираних са тромбофилијом у контролној групи, групи пацијената са инфертилитетом као и у подгрупама са примарним и секундарним идиопатским инфертилитетом. Кандидаткиња је тестирала различите генетичке моделе у којима је испитивала ефекат анализираних гена асоцираних са тромбофилијом на репродуктивни неуспех код жена: интралокусне интеракције тестиране су кроз сва три модела (доминанти, рецесивни и кодоминантни), адитивни ефекат гена тестиран је кроз најједноставнији модел који би подразумевао збирни ефекат појединачних гена уз претпоставку да сви гени подједнако доприносе анализираном фенотипу, док су епистатичке интеракције између гена утврђиване применом статистичког модела генерализоване мултифакторске редукције димензионалности. Утврђено је постојање статистичке разлике у дистрибуцији алела *FV* 1691G>А и *FII* 20210G>А између контролне групе и групе испитаница са идиопатским инфертилитеом и контролне групе и испитаница са примарним инфертилитеом. Значајна разлика у дистрибуцији генотипова је забележена у случају *FII* 20210G>А полиморфизма између контролне групе и целокупне групе испитаница са идиопатским инфертилитеом и контролне групе и испитаница са примарним инфертилитеом. Резултати добијени рачунањем односа шанси указују да је код носиоца А алела на позицији 1691 *FV* гена ризик за настанак примарног инфертилитета повећан чак 4 пута, док присуство А алела *FII* 20210 G>А полиморфизма повећава 10 пута ризик за развој било примарног, било секундарног инфертилитета. У другом потпоглављу је анализирано и постојање мултилокусне интеракције полиморфизама асоцираних са тромбофилијом. Овом анализом дефинисани су комплекснији генотипови асоцирани са инфертилитетом. Показано је да полиморфизми *MTHFR* 677C>А и 1298A>С, *PAI-1* 4G/5G, *ACE* I/D и *ITGB3* 1565T>С ступају у две значајне интеракције, па се на овај начин могу дефинисати високоризични генотипови за настанак секундарног инфертилитета.

У трећем потпоглављу под насловом „Анализа полиморфизама у *VDR* гену“ приказани су резултати који указују на постојање разлике у учесталостима алела и генотипова FokI, BsmI, TaqI и ApaI полиморфизама између испитиваних група, те

результати анализе SNP-SNP интеракција и резултати хаплотипске анализе. Утврђено је постојање разлике у дистрибуцији алела и генотипова FokI полиморфизма између контролне групе и подгрупе са секундарним инфертилитетом, односно између контролне групе и инфертилинских пацијенткиња у случају генотипова. Сличан налаз утврђен је и за BsmI полиморфизам, тј. показано је да постоје разлике у дистрибуцији алела између контролне групе и пацијенткиња са инфертилитетом, као и само секундарним инфертилитеом. Када је реч о дистрибуцији генотипова дефинисаних BsmI полиморфним местом, постојање значајне разлике је уочено између контролне групе и групе коју су чиниле све пацијенткиње са инфертилитетом, као и између контролне групе и подгрупа са примарним и са секундарним инфертилитетом. Резултати логистичке регресионе анализе указују на постојање протективне улоге F алела у моделу ff vs. FF и здруженом моделу ff vs. Ff+FF у групи пацијената и у подгрупи са секундарним инфертилитетом. Додатно, B алел BsmI полиморфизма има протективну улогу у групи пацијената и подгрупи са секундарним инфертилитетом у свим испитиваним генетичким моделима, док је код подгрупе са примарним инфертилитеом протективна улога уочена у моделима bb vs. Bb и bb vs. Bb+BB. Хаплотипском анализом је утврђено постојање једног хаплотипског блока TaqI-ApaI-BsmI у целокупној испитиваној групи, као и у контролној групи и групи пацијената, засебно. Показано је постојање значајно повишеног ризика за појаву идиопатског инфертилитета, као и секундарног инфертилитета, у случају хаплотипа bAT. Истовремено, хаплотип BAT је идентификован као протективни у подгрупи са примарним инфертилитетом. Анализа мултилокусних интеракција полиморфизама у гену VDR није указала на њихово постојање.

У четвртој потпоглављу „Анализа мултилокусних интеракција свих испитиваних полиморфизама“ приказани су резултати анализе генерализоване мултифакторске редукције димензионалности (ГМДР) у коју су укључени сви анализирани полиморфизми у генима асоцираним са тромбофилијом и у гену VDR у циљу утврђивања постојања њихових међусобних интеракција. Резултати ГМДР анализе указују на одсуство значајних интеракција између свих упоређиваних комбинација испитиваних група.

У поглављу **Дискусија** кандидаткиња исцрпно анализира све претходно утврђене резултате и сагледава их у светлу одговарајуће и актуелне научне литературе. Дискусија је организована у четири потпоглавља која прате редослед презентованих резултата у поглављу Резултати. У оквиру овако организованих потпоглавља разматрају се и критички дискутују етиолошки фактори који могу довести до настанка идиопатског инфертилитета, наследна тромбофилија, полиморфизми у гену VDR и тромбофилија и VDR, редом. Компаративном анализом сопствених резултата у односу на бројне и често међусобно контрадикторне резултате добијене у сличним студијама у свету, кандидаткиња покушава да укаже на могуће биолошке механизме који су леже у основи овог фенотипа који би били карактеристични за људску врсту у целини, као и да укаже на генетичке специфичности посматране популације. У том смислу, посебно се дискутује генетичка условљеност тромбофилије, као поремећаја хемостатских механизма, са једне стране, односно, са друге стране имуномодулаторни ефекат витамина Д, остварен преко једарног рецептора кодираног геном VDR. Спретно обликованом дискусијом, кандидаткиња показује зрелост за објективно и критичко сагледавање добијених резултата и њихово адекватно и научно утемељено тумачење.

У поглављу **Закључци** су истакнути најважнији закључци који произилазе из експеримената спроведених у оквиру ове докторске дисертације и прегледа литературних извора. Главни закључци који проистичу из докторске дисертације су следећи:

1. Породично оптерећење тромбозама, кардиоваскуларним обољењима и компликацијама током трудноће, може бити значајан фактор за настанак инфертилитета, како примарног тако и секундарног, указујући на могуће постојање наследног фактора ризика за ова стања.

2. Присуство високоризични алела у полиморфним местима *FV 1691G>A* и *FII 20210G>A* представља независне факторе ризика за појаву примарног инфертилитета и треба да буду укључени у дијагностичке анализе идиопатског примарног инфертилитета. Остали појединачно испитивани полиморфизми у генима асоцираним са тромбофилијама нису се показали као значајни фактори ризика за ову појаву.

3. Интеракције између полиморфизама који се доводе у везу са тромбофилијом, *MTHFR 677*, *MTHFR 1298*, *PAI-1 4G/5G*, *ACE* и *ITGB3*, могу послужити за идентификовање високоризичних генотипова који могу бити узрочници секундарног инфертилитета. Добијени резултати указују на постојање епистатичких, али не и адитивних интеракција гена асоцираних са тромбофилијом, што наглашава значај тестирања ширег панела полиморфизама код жена са секундарним инфертилитетом.

4. Испитивање полиморфизама у гену *VDR* показала су да постоји значајно различита дистрибуција генотипова и алела *FokI* и *BsmI VDR* полиморфизама између анализираних група. За алел *F FokI* полиморфизма показано је да има протективну улогу у настанку секундарног инфертилитета, што сугерише да покретање имунског одговора посредованог механизмима који укључују витамин *D*, може бити значајан фактор у успостављању баланса између имунске толеранције мајке на фетус и патернална антитета, као и протективне улоге имунског система у очувању фетуса у току трудноће. Поред тога, показана је и протективна улога *B* алела у *BsmI* полиморфизму, што би се могло објаснити формирањем хаплотипских блокова са другим полиморфизмима у гену *VDR* као и/или полиморфизама неког суседног гена.

5. У гену *VDR* је идентификован један хаплотипски блок (*BsmI-ApaI-TaqI*) у свим испитиваним групама. Логистичком регресионом анализом је утврђено да је хаплотип *bAT* значајно учесталији код секундарног инфертилитета и доводи до повећаног ризика за појаву истог, док се хаплотип *BAT* показао као могући протективни фактор у асоцијацији са примарним инфертилитетом.

6. Мултилокусне *SNP-SNP* интеракције у гену *VDR* нису показале постојање значајне интеракције ових локуса које би довеле до формирања високоризичних генотипова асоцираних са појавом инфертилитета.

7. Анализом мултилокусних интеракција свих 12 испитиваних полиморфизама (8 у генима асоцираних са тромбофилијом и 4 у гену *VDR*), показано је да не постоји у интеракцији ових гена високоризични генотип који је везан са појаву идиопатског инфертилитета код жена.

У поглављу **Литература** је дата листа по абecedном реду 319 библиографских јединица навођених у тексту дисертације. Кандидаткиња је користила научно релевантне и актуелне публикације из области докторске дисертације, водећи рачуна о правилима исправног и униформног навођења литературних извора.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. Djurovic J, Stojkovic O, Todorovic J, Savic K, Stamenkovic G. Should MTHFR 1298 A>C be tested together with MTHFR 677 C>T polymorphism in women with reproductive challenges? *Genetika*, 2017; 49 (2): 377-86. **M23**
2. Djurovic J, Stojkovic O, Todorovic J, Brajic A, Stankovic S, Obradovic S, Stamenkovic G. Genetics of suspected thrombophilia in Serbian females with infertility, including three cases, homozygous for FII 20210A or FV 1691A mutations. *Human Fertility*, 2017; 20(2): 132-9. **M23**
3. Djurovic J, Stojkovic O, Ozdemir O, Silan F, Akurut C, Todorovic J, Savic K, Stamenkovic G. Association between FokI, ApaI and TaqI RFLP polymorphisms in VDR gene and Hashimoto's thyroiditis: preliminary data from female patients in Serbia. *International Journal of Immunogenetics*, 2015; 42(3): 190-4. **M23**

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. Obradovic S, Stanojevic M, Djurovic J, Vuksanovic A, Tomic T, Sarkic M, Stamenkovic G. Frequency of factor V Leiden mutation in patients with activated protein C resistance – study in Serbian population. EuroMedLab Paris 2015 – Paris, 21-25 June 2015, doi: 10.1515/cclm-2015-5023 Clin Chem Lab Med 2015; 53, Special Suppl, pp S826. **M34**
2. Djurovic J, Todorovic J, Stamenkovic G, Stojkovic O. ATIII 786 G>A decreases the possibility for pregnancy. 11th Balkan Congress of Human Genetics, Belgrade, September 17th- September 20th 2015. **M34**
3. Stamenkovic G, Djurovic J, Todorovic J, Stojkovic O. Should we test MTHFR 1298C>A together with MTHFR 677 C>T polymorphism? 11th Balkan Congress of Human Genetics, Belgrade, September 17th- September 20th 2015. **M34**
4. Djurovic J, Stojkovic O, Ozdemir O, Silan F, Todorovic J, Brajic A, Stamenkovic G. Inherited thrombophilia in women as a cause of unexplained infertility, fetal loss and unsuccessful in vitro fertilization. V Congress of the Serbian Genetic Society, Belgrade, September 28th- October 2nd 2014. **M34**
5. Simic S, Stevanovic S, Brajic A, Djurovic J, Stamenkovic G. Plasminogen activator inhibitor-1 gene 4G/5G polymorphism in group of Serbian women with primary and secondary infertility. IFCC WorldLab Istanbul 2014- Istanbul, 22-26 June 2014, Cod:1174. **M34**
6. Djurovic J, Stojkovic O, Akurut C, Silan F, Todorovic J, Stamenkovic G, Ozdemir O. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and Hashimoto's thyroiditis in Serbian population: a pilot study based on FokI, ApaI and TaqI RFLP technique. European Human Genetics Conference (ESHG) 31 May-3 June 2014, Milan/ITALY. J07.07. **M34**
7. Ckonjovic M, Stevanovic S, Djurovic J, Ilic M, Stamenkovic G. Examination of genetic polymorphisms associated with thrombophilia P35, J Med Biochem 2012; 31 (4), 419. **M34**

Мишљење и предлог Комисије:

На основу свега претходно изложеног комисија сматра да докторска дисертација **Јелене Ж. Ђуровић** под насловом „**Анализа полиморфизама гена за рецептор за витамин Д и гена асоцираних са тромбофилијом код жена са идиопатским инфертилитетом**“ представља вредан научни допринос у расветљавању генетичке основе идиопатског инфертилитета код жена.

У току израде докторске дисертације, кандидаткиња Јелена Ж. Ђуровић је показала висок степен теоријског знања и експерименталних вештина у спровођењу ове студије којом се анализира веза између идиопатског инфертилитета са једне стране и полиморфизама појединачних нуклеотида у генима од интереса, са друге стране. Кандидаткиња је показала самосталност и зрелост у постављању хипотеза и дефинисању циљева дисертације, спретност у спровођењу експеримената, систематичност у прикупљању и статистичкој обради резултата, као и критичку аналитичност у интерпретацији резултата у односу на постојеће литературне изворе.

Научни квалитет докторске дисертације је додатно потврђен и публикацијама једног дела резултата у међународним часописима и саопштењима на међународним скуповима, што представља додатну потврду значаја изучавања генетичке основе идиопатског инфертилитета.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати извештај о позитивној оцени докторске дисертације Јелене Ж. Ђуровић под насловом „**Анализа полиморфизама гена за рецептор за витамин Д и гена асоцираних са тромбофилијом код жена са идиопатским инфертилитетом**“ и кандидаткињи одобри јавну одбрану докторске дисертације.

У Београду, 13.07.2017.

КОМИСИЈА

др Оливер Стојковић, ванредни професор
Универзитет у Београду – Медицински факултет

др Катарина Зељић, доцент
Универзитет у Београду - Биолошки факултет

др Горана Стаменковић, виши научни сарадник
Универзитет у Београду – Институт за биолошка истраживања „Синиша
Станковић“