

Биолошки факултет
Број захтева: 15/456-1
Датум: 15.07.2014.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији

Молимо да, сходно члану 46. ст. 5. тач. 4. Статута Универзитета у Београду («Гласник Универзитета», број 131/06), дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата: **Иване Љ. Зековић**, дипломираног молекуларног биолога и физиолога.

КАНДИДАТ:

Ивана Љ. Зековић

пријавио је докторску дисертацију под називом:

„Компаративна анализа пигментних лезија и здравог ткива коже оптичким спектроскопским методама“.

из научне области: Биолошке науке.

Универзитет је дана 31.10.2013. године, својим актом под бр. 02 Број: 61206-4990/2-13 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације кандидата која је гласила:

„Компаративна анализа пигментних лезија и здравог ткива коже оптичким спектроскопским методама“.

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата: **Иване Љ. Зековић**, образована је на VIII редовној седници Наставно-научног већа Универзитета у Београду-Биолошког факултета, одржаној 13.06.2014. год, одлуком Факултета под бр. 15/380-13.06.2014. год. у саставу:

| Име и презиме члана Комисије | Звање | Научна област |
|------------------------------|---|----------------------------------|
| 1) Др Синиша Ђурашевић | Ванредни професор, Универзитет у Београду- Биолошки факултет | Физиологија животиња и човека |
| 2) Др Татјана Драмићанин | Виши научни сарадник, Универзитет у Београду- Институт за нуклеарне науке „Винча“ | Биофизика |
| 3) Др Мирослав Драмићанин | Научни саветник Универзитет у Београду- Институт за нуклеарне науке „Винча“ и редовни професор Физичког факултета | Биофизика |

Наставно-научно веће Биолошког факултета Универзитета у Београду прихватило је извештај Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата: Иване Љ. Зековић, на IX редовној седници одржаној 15. јула 2014. године.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Јелена Кнежевић-Вукчевић

Прилог:

- 1. Извештај Комисије са предлогом.**
- 2. Акт Наставно-научног већа факултета о усвајању извештаја**



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Студентски трг 16
11000 БЕОГРАД
Република СРБИЈА
Тел: +381 11 2186 635
Факс: +381 11 2638 500
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

15/456-15.07.2014.

На основу члана 128. Закона о високом образовању и члана 59. став 1. тачка 1. Статута Универзитета у Београду-Биолошког факултета, Наставно-научно веће Факултета, на IX редовној седници одржаној 15.07.2014. године, донело је

О Д Л У К У

Прихвата се Извештај Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата:

Иване Љ. Зековић, под називом:

„Компаративна анализа пигментних лезија и здравог ткива коже оптичким спектроскопским методама”.

Универзитет је дана 31.10.2013. године, својим актом под бр. 02 Број: 61206-4990/2-13 дао сагласност на предлог теме докторске дисертације кандидата.

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја:

1.1. Zeković, L. Lenhardt, T. Dramićanin, M.D. Dramićanin, Discrimination Among Melanoma, Nevi and Normal skin by using synchronous luminescence spectroscopy, Applied Spectroscopy, (2014) 68(8) DOI: 10.1366/13-07 153 M21

2.L. Lenhardt, I. Zeković, T. Dramićanin, M.D. Dramićanin, Artificial neural network for processing fluorescence spectroscopy data in skin cancer diagnostics, Physica Scripta, (2013) T 157 014057 (4pp) M22

Декан Биолошког факултета

Проф. др Јелена Кнежевић-Вукчевић

Доставити:

- Универзитету у Београду,
- докторанту,
- Стручној служби Факултета.

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На VIII редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду, одржаној 13. 06. 2014. године, прихваћен је извештај ментора др Синише Ђурашевића и др Татјане Драмићанин о урађеној докторској дисертацији кандидата Иване Зековић, истраживача сарадника у Институту за нуклеарне науке “Винча”, под насловом “КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА ПИГМЕНТНИХ ЛЕЗИЈА И ЗДРАВОГ ТКИВА КОЖЕ ОПТИЧКИМ СПЕКТРОСКОПСКИМ МЕТОДАМА”, и одређена је комисија за преглед и оцену докторске дисертације у саставу др Синиша Ђурашевић, ванредни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду, др Татјана Драмићанин, виши научни сарадник Института за нуклеарне науке “Винча” и др Мирослав Драмићанин, научни саветник Института за нуклеарне науке “Винча” и редовни професор Физичког факултета Универзитета у Београду.

Комисија је прегледала урађену докторску дисертацију кандидата и Већу подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Општи подаци о докторској дисертацији:

Докторска дисертација кандидата Иване Зековић под насловом “КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА ПИГМЕНТНИХ ЛЕЗИЈА И ЗДРАВОГ ТКИВА КОЖЕ ОПТИЧКИМ СПЕКТРОСКОПСКИМ МЕТОДАМА”, обухвата 105 страна компјутерски обрађеног текста. Дисертација садржи 8 табела, 22 слике и три прилога. На почетку дисертације приложени су, а необухваћени пагинацијом, апстракти на српском и енглеском језику. Пагинирани текст (95 страна) подељен је у 9 поглавља: Увод (32 стране), Циљеви (1 страна), Материјал и методе (19 страна), Резултати (21 страна), Дискусија (7 страна), Закључак (2 стране), Литература (8 страна), Биографија (2 стране) и Прилози (3 стране).

Анализа докторске дисертације:

У поглављу “УВОД” кандидат Зековић Ивана даје приказ грађе, функције и класификације коже, и извршена је подела коже по фототипу. Такође, у овом поглављу дефинисани су канцери и пигментне лезије коже, приказана је хистолошка класификација меланома, и описани су начини за клиничко дијагностиковање канцера коже. Поред тога, дат је преглед оптичких особина ткива са посебним акцентом на дефинисању појава луминесценције и фотолуминесценције, затим је дат приказ флуоресцентног спектрометра и детаљно су описане оптичке спектроскопске технике. На крају овог поглавља описана је примена оптичких спектроскопских метода у биомедицинској

дијагностици у оквиру које је дат преглед постојеће литературе која се односи на њихову употребу у дијагностици разних врста канцера укључујући и канцер коже.

У поглављу “**ЦИЉЕВИ**“ изложени су циљеви докторске дисертације који су обухватили следеће:

Идентификацију биостатистички значајне разлике у луминесцентним одговорима пигментних кожних лезија и здраве коже.

Дефинисање спектралних области методама мултиваријантне анализе у којима се уочавају најзначајније оптичке разлике између здраве коже, невуса и меланома, и грађење оптималних класификационих модела на основу тих података.

Аналізу могућности модерних луминесцентних техника (синхроне луминесцентне спектроскопије и тродимензионалне синхроне луминесцентне спектроскопије) за карактеризацију ткива, као и одређивање оптималних услова за њихову примену.

Класификацију спектралних података здраве коже, невуса и меланома неуронским мрежама у циљу успостављања аутоматизоване и објективне методе за детекцију меланома на основу луминесцентних спектра.

Аналізу могућности дифузно рефлексивне спектроскопије за карактеризацију својстава коже, као и одређивање оптималних услова за примену ове методе.

У поглављу “**МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**“ детаљно је описан експериментални део ове докторске дисертације који се састојао од мерења на две групе узорака. Први део су чинила мерења синхроних спектра на 11 узорака меланома, 15 узорака невуса и 22 узорака здраве коже. Посебна пажња посвећена је условима прикупљања и припреме узорака као и техникама за карактеризацију истих. Такође, детаљно су објашњени услови и начин мерења синхроних луминесцентних спектра, описане су луминесцентне технике (класична синхрона луминесцентна спектроскопија и тродимензионална синхрона луминесцентна спектроскопија) које су коришћене за мерења поменутих узорака, и дат је опис уређаја на коме су мерења извршена. За обраду добијених спектралних података коришћене су методе мултиваријантне анализе. Селекција синхроних спектра извршена је анализом главних компонената (*engl.* Principal Component Analysis-PCA) и линеарном дискриминантном анализом (*engl.* Linear Discriminant Analysis-LDA), док је за класификацију лезија коже коришћена дискриминантна анализа парцијално најмањих квадрата (*engl.* Partial Least Squares Discriminant Analysis-PLS-DA). Такође, за класификацију података добијених из синхроних спектра коришћене су и вештачке неуронске мреже (самоорганизујућа мрежа (*engl.* Self-Organizing Maps-SOM) и вишеслојни перцептрон (*engl.* Multi layer feed-forward network-MLP), као и метода потпорних вектора (*engl.* Support Vector Machine-SVM).

Други део експерименталног дела су чинила *in vivo* мерења дифузне рефлексивне здраве коже 105 волонтера која су извршена на две регије тела: челу и шасти. За анализу добијених рефлексивних спектра коришћена је анализа главних компонената (PCA), док је за одређивање боје коже употребљен $L^*a^*b^*$ систем.

У поглављу “РЕЗУЛТАТИ“ кандидат је добијене податке груписао у тематске целине. У првом делу приказани су синхрони спектри који су измерени на узорцима меланома, невуса и здраве коже употребом две луминесцентне технике: синхроне луминесцентне спектроскопије (SLS) и тродимензионалне синхроне луминесцентне спектроскопије (3DSLS). Добијени синхрони спектри су представљени у виду тродимензионалних синхроних луминесцентних дијаграма где су основне разлике видљиве у три спектрална региона. У првом спектралном региону меланом и невус имају интензивнију луминесценцију у односу на здраву кожу, док у другом и трећем спектралном региону здрава кожа показује интензивнији луминесцентни одзив у односу на невус и меланом. За селекцију синхроних спектра примењена је анализа главних компонената (PCA). За 19 изграђених PCA модела за сваки синхрони интервал, визуелно најбоље раздвајање је постигнуто за синхрони интервал $\Delta\lambda=70$ nm. Такође, резултати примењене линеарне дискриминантне анализе (LDA), показују да су најмање вредности класификационих грешака од 2,1% добијене за синхроне интервале од $\Delta\lambda=55-70$ nm и од $\Delta\lambda=90-105$ nm. Како би се потврдили добијени резултати PCA и LDA, коришћена је дискриминантна анализа парцијално најмањих квадрата (PLS-DA). За изграђених 20 PLS-DA класификационих модела, вредности PLS-DA грешака су се кретале од 19,1% за синхрони интервал $\Delta\lambda=30$ nm до најмање вредности од 1,1% за синхрони интервал $\Delta\lambda=70$ nm. PLS-DA модел изграђен за синхрони интервал $\Delta\lambda=70$ nm је имао најниже вредности класификационих грешака и стопу успешности од 98,9% након валидације извршене са узорцима непознатим моделу. Такође, поменути модел је имао добре вредности оперативних карактеристика и граничних вредности модела. На основу израчунатих вредности површина испод крива оперативних карактеристика за сетове података за калибрацију и сетове података унакрсне валидације, показано је да је модел којим се дискриминише здрава кожа од меланома и невуса најбољи.

У циљу класификације измерених синхроних спектра коришћене су две врсте вештачких неуронских мрежа: самоорганизујућа мрежа (SOM) и вишеслојни перцептрон (MLP). Показано је да су се за различите комбинације улазних података, вредности класификационих грешака кретале од 2 до 4%, односно да су SOM и MLP успеле да са 98% и 96% успешности диференцирају узорке меланома, невуса и здраве коже.

Класификацијом података добијених из 3DSL спектра методом потпорних вектора (SVM) показано је да су најмање вредности класификационих грешака добијене за синхроне интервале у опсегу од 70 до 90 nm ($\Delta\lambda=70-90$ nm), док је најнижа класификациона грешка од 1,5% добијена за синхрони интервал $\Delta\lambda=70$ nm.

У другом делу резултата приказани су измерени дифузно рефлексивни спектри здраве коже волонтера на две регије тела: челу и шапи. Показано је да је на основу снимљених рефлексивних спектра могуће раздвајање по фототиповима коже. На спекрима су уочена два пика у спектралним регионима од 350 nm до 425 nm и од 430 nm до 540 nm, за све фототипове коже. Анализом главних компонената примењеној на добијене рефлексивне спектре уочено је груписање коже чела и шаке.

За одређивање боје коже коришћен је $L^*a^*b^*$ систем боја који представља стандардни систем за дефинисање боја. На основу израчунатих L^* и b^* параметара из рефлексивних спектра који су снимљени на кожи чела, показано је да су у оквиру истог фототипа коже вредности L^*

параметра ниже код мушкараца што заправо значи да је кожа мушкараца тамније нијансе у односу на боју коже жена. Такође, вредност b^* параметра је виша код мушкараца него код жена за исти фототип коже. Са порастом броја фототипа коже опада вредност L^* параметра, односно кожа је тамнија, док вредност b^* параметра расте тј. кожа има већу вредност жуте компоненте.

Анализирајући боју коже на основу измерених рефлексивних спектра коже чела волонтера за две категорије, старост и фототип коже, показано је да су вредности L^* параметра ниже код старије групе волонтера за исти фототип коже. Такође, показано је да су вредности b^* параметра за фототип 3 и 4 више код старије групе волонтера, док су за фототип 2 вредности овог параметра више код млађе групе волонтера.

У поглављу “ДИСКУСИЈА“ кандидат детаљно тумачи и дискутује добијене резултате, поредећи их са литературним подацима из света.

Резултати везани за синхроне спектре који су измерени на узорцима меланома, невуса и здраве коже поређени су са литературним подацима. Дефинисане су главне флуорофоре и хромофоре коже (колаген, еластин, NADH, меланин) које су уочене у поменутом три спектрална региона. Детаљно су објашњене разлике у луминесцентном одзиву меланома, невуса и здраве коже. Показано је да се добијене вредности у овом истраживању у великој мери слажу са подацима добијеним из литературе, којих генерално има мало. Такође, извршено је поређење коришћених луминесцентних техника и показани су оптимални услови за њихову примену.

У овом поглављу, детаљно су анализирани резултати коришћених метода мултиваријантне анализе. Показано је да је применом ових метода могуће прецизно и објективно дефинисање спектралних карактеристика поменутих пигментних лезија коже. Такође, објашњени су резултати добијени из дифузно рефлексивних спектра коже, који представљају добру основу за објективно одређивање боје коже.

У поглављу “ЗАКЉУЧАК“ кандидат сумира добијене резултате који представљају значајан допринос познавању оптичке спектроскопије ткива као и потенцијала луминесцентних техника у дијагностици канцера коже. Резултати добијени у овој докторској дисертацији допринеће бољем разумевању оптичких техника у карактеризацији ткива коже, као и могућој успешној примени у дијагностици канцера коже.

Поглавље “ЛИТЕРАТУРА“ садржи 85 библиографских јединица које су адекватно и на одговарајућим местима цитиране у тексту докторске дисертације.

У поглављу “БИОГРАФИЈА“ дата је биографија кандидата као и списак објављених научних радова са посебно истакнутим радовима из докторске дисертације.

У поглављу “ПРИЛОЗИ“ дата су три прилога: изјава о ауторству, изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторске дисертације и изјава о коришћењу докторског рада

Радови и конгресна саопштења из докторске дисертације:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **I. Zeković**, L. Lenhardt, T. Dramićanin, M.D. Dramićanin, Discrimination Among Melanoma, Nevi and Normal skin by using synchronous luminescence spectroscopy, Applied Spectroscopy, (2014) 68(8) DOI: 10.1366/13-07 153 **M21**
2. L. Lenhardt, **I. Zeković**, T. Dramićanin, M.D. Dramićanin, Artificial neural network for processing fluorescence spectroscopy data in skin cancer diagnostics, Physica Scripta, (2013) T 157 014057 (4pp) **M22**

Б3. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја

1. **I. Zeković**, L. Lenhardt, T. Dramićanin, M.D. Dramićanin, Application of Supervised Self-Organizing Maps in Skin Melanoma Diagnosis by Total Synchronous Fluorescence Spectroscopy, Optics Within Life Sciences, OWLS, Book of Abstracts, Genoa (2012) pp. 130 **M34**
2. T. Dramićanin, **I. Zeković**, M.D. Dramićanin, Selection of offset wavelengths in melanoma diagnostics by synchronous fluorescence spectroscopy, 11th Conference on methods and applications of fluorescence-MAF-11, Book of Abstracts, Budapest, Hungary, 6-9 September, (2009) pp. 130 **M34**

Мишљење и предлог Комисије:

На основу изложеног, Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Иване Зековић, истраживача сарадника у Институту за нуклеарне науке “Винча”, под насловом “КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА ПИГМЕНТНИХ ЛЕЗИЈА И ЗДРАВОГ ТКИВА КОЖЕ ОПТИЧКИМ СПЕКТРОСКОПСКИМ МЕТОДАМА” представља оригинални допринос области биомедицине са посебним акцентом на дијагностици различитих пигментних лезија коже, посебно меланома.

У изради дисертације, кандидат је показао велики степен познавања научне основе проблематике, са јасно постављеним циљевима истраживања и применио је адекватне и савремене методе истраживања и обраде добијених резултата. Са аспекта примене, резултати ове дисертације представљају значајан допринос у области дијагностике канцера коже.

На основу свега наведеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да прихвати извештај и одобри Ивани Зековић јавну одбрану докторске дисертације под горе наведеним насловом.

КОМИСИЈА:

Проф. Др Синиша Ђурашевић,
ванредни професор Биолошког факултета Универзитета у Београду

Др Татјана Драмићанин,
виши научни сарадник Института за нуклеарне науке Винча

Проф. Др Мирослав Драмићанин,
научни саветник Института за нуклеарне науке Винча
редовни професор Физичког факултета Универзитета у Београду

У Београду, 23. 06. 2014