

# УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

## СТУДИЈЕ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТУ

### ВЕЋУ ЗА СТУДИЈЕ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТУ

**Предмет:** Реферат о урађеној докторској дисертацији кандидата **Анђелке Н. Хедрих**, доктора медицине

Одлуком Већа за студије при Универзитету 06 бр. 06-4558/VI-19318/4-12 2364/2 од 25.04.2016 године, именовани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата **Анђелке Н. Хедрих**, доктора медицине, под насловом **„Осцилаторно понашање *Zona-e Pelucida-e* миша пре и после оплодње“** у саставу:

1. др Михаило Лазаревић, редовни професор, Машински факултет, Универзитет у Београду
2. др Ана Митровић-Јовановић, ванредни професор, Медицински факултет, Универзитет у Београду
3. др Дејан Б. Поповић, академик САНУ, редовни професор, Електротехнички факултет, Универзитет у Београду и научни саветник, Институт техничких наука САНУ.
4. др Бранко Бугарски, редовни професор, Технолошко-металуршки Факултет, Универзитет у Београду
5. др Александра Јауковић, виши научни сарадник, Институт за медицинска истраживања, Универзитет у Београду

После прегледа достављене Дисертације и других пратећих материјала и разговора са Кандидатом, Комисија је сачинила следећи

## РЕФЕРАТ

### 1. УВОД

#### 1.1. Биографски подаци о кандидату:

Анђелка Н. Хедрих рођена је 21.10.1978. у Нишу. Основну школу „Ратко Вукићевић“ завршила је 1993 као носилац Вукове дипломе и ђак генерације. Гимназију „Бора Станковић“, природно математички смер, завршила је у Нишу са одличним успехом. Медицински факултет у Нишу је уписала је 1997.г. Дипломирала је 31.8.2005. год. са просечном оценом 9,89. Дипломски рад под насловом "Функционална асиметрија хемисфера" под менторством проф. др Милкице Нешић, одбранила је са оценом 10. 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.

Септембра 2012. добила је једномесечну истраживачку стипендију - Аустријске агенције за интернационалну сарадњу, образовање и истраживање- *One month scholarship by The Austrian Agency for International Cooperation in Education & Research (OeAD-GmbH)*. У периоду од 28-29. маја 2002. год. учествовала је на симпозијуму “*Е-трговина 2002*” на Палићу.

Добитник је награде за истакнуте резултате у научно –истраживачком раду на 45. конгресу студената медицине и стоматологије Србије и Црне Горе 2004. године. У току основних студија учествовала је на конгресима студената медицине у земљи и иностранству. Током школске 2002 године била је демонстратор на предмету Патологија на Медицинском факултету Универзитета у Нишу. У периоду од 1.9.-30.9. 2004. год. боравила је у Руској Федерацији у Јекатеринбургу у оквиру студентске размене. Учествовала је на научном семинару из Физиологије и Психологије („*Бихервиорална и когнитивна неуронаука*,,) 22. и 29. мај 2004. год. Ниш.

Положила је лекарски стручни испит 25.9.2006. у Београду. Завршила последипломски курс из *Cell and Tissue Engineering* у оквиру међународне летње школе, 3-8. јули 2006, Технолошко-металуршки факултет, Београд.

2005 године уписала је и докторске студије на Универзитету у Београду, на смеру Биомедицинско инжењерство и технологије и положила све испите са просечном оценом 10 (десет). Дана 12. 12. 2012. одобрена јој је тема докторске дисертације под називом “*Осцилаторно понашање Zona-e Pelucida-e миша пре и после оплодње*”.

У периоду од фебруара до јуна 2008 године радила је као докторант сарадник у настави на предмету Анатомија и Физиологија за инжењере на Машинском факултету Универзитета у Београду. Октобра 2009. г. засновала је радни однос на Државном Универзитету у Новом Пазару, као сарадник у настави на Департману за био-хемијске и медицинске науке, а септембра 2010. изабрана је у звање асистента на истом Универзитету.

Активно је учествовала на више међународних конференција са усменим излагањем резултата научних истраживања, које су наведене у библиографији.

Као истраживач, студент докторских студија, стипендиста Министарства науке Републике Србије у периоду јануара 2006 до октобра 2009, 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, редовни професор Технолошко-металуршког факултета, Универзитета у Београду.

Од јануара 2011 ангажована је као истраживач сарадник – асистент на пројекту Министарства просвете и науке Републике Србије ЕБП: ОИ147001 (2011-2016), “*Динамика хибридних система сложених структура. Механика материјала*”, који се координира преко Математичког института САНУ, а у оквиру теме из нелинеарне динамике биомеханичких система.

Добитник је једне од две додељене награде младим истраживачима *EUROMECH ENOC Young Scientist Prize 2011, La Sapienza University Rome, на 7th European Nonlinear Dynamics Conference* одржаној 26-29. јула 2011 у Риму за најбоље усмено излагање за рад под називом “*Modeling oscillations of zona pelucida before and after fertilization*”. Рецензент је за часопис *Psychology, Health & Medicine* IF (2014)=1.255, M22. Члан је Лекарске коморе

Србије -Регионална лекарска комора за југоисточну Србију као и Српског друштва за Механику.

## 1.2. Научна област дисертације

Дисертација под насловом “**Осцилаторно понашање Zona-e Pelucida-e миша пре и после оплодње**”, припада области Биомедицинско инжењерство, прецизније моделирање у репродуктивној медицини. Мултидисциплинарна истраживања су разматрала питања и дала одговоре у доменима био-материјала, механике биолошких система, реологије, теорије линеарних и нелинеарних осцилација, нелинеарне динамике, теорије еластичности, молекуларне биологије и биологије репродукције, као и неке елементе рачуна са нецелим изводима.

Ментори овог истраживања су др Михаило Лазаревић, редовни професор Машинског факултета Универзитета у Београду и др Ана Митровић-Јовановић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду.

## 2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

### 2.1. Садржај дисертације

Дисертација “*Осцилаторно понашање Zona-e Pelucida-e миша пре и после оплодње*” је написана на 452 страна, а поред Увода, Литературе, Прилога и Биографије аутора, садржи и шест поглавља: Хистолошке и функционалне карактеристике јајне ћелије (од 3. до 51. стране), Механички модели *zona-e pelucida-e* (од 52. до 88. стране), Моделовање осцилаторног понашања *zona-e pelucida-e* миша пре и после оплодње (од 89. до 205. стране), Нумеричка анализа осцилаторног понашања *ZP* (од 206. до 298. стране), Примена методе коначних елемената у моделовању осцилаторног понашања *Zona-e Pelucida-e* миша пре и после оплодње (од 299. до 317. стране), Осцилаторно понашање *ZP* миша након оплодње (од 318. до 342. стране) и Закључак. Литературу чини 253 библиографских јединица од тога 236 страна и 17 домаћа наслова. У дисертацији има укупно 123 слика и 10 табела.

### 2.2 Кратак преглед дисертације по поглављима

Материја изложена у докторској дисертацији може се поделити у две логичке целине. Прву целину чине прва два поглавља у којима су изложена бимедицинска сазнања о *Zona –u pelucida-u (ZP)* и њеним механичким својствима, техникама мерења одговора *ZP* на механички стрес, као и теоријским механичким реолошким моделима материјала, који су до сада коришћени у литератури као теоријска основа за израчунавање модула еластичности *ZP*. Другу целину чине наредна четири поглавља где су представљени оригинални доприноси кандидата које су резултат самосталног рада кандидата. У њему је

најпре приказана методологија за развој сферног осцилаторног модела  $ZP$  миша, а затим нумеричко испитивање осцилаторног понашања модела у односу на угао, брзину, распоред и број сперматозоида, који на њега дејствују. Приказани су модели којима се може проучавати деформациони рад односно еластични потенцијал који настаје у  $ZP$  у процесу оплодње, дате основе вишеслојног сферног осцилаторног модела  $ZP$ . У проучавању осцилаторног понашања  $ZP$  коришћена је и метода коначних елемената и метода синхронизације чворних молекула под утицајем различитих релевантних параметара.

У првом поглављу приказан је преглед литературе о хемијском саставу  $ZP$ , њеним хемијским, физичким особинама, начину њеног синтетисања и формирања, структурне и биохемијске сличности  $ZP$  у различитих врста, структурне и промене механичких својстава кроз које пролази ова структура у току процеса сазревања јајне ћелије и након процеса оплодње. У другом поглављу дат је преглед досад постојећих механичких модела  $ZP$  и техника мерења њених механичких својстава.

У трећем поглављу процес ћелијске оплодње (интеракције јајне ћелије и сперматозоида) се посматра као осцилаторни феномен и поставља осцилаторни модел  $ZP$ . Детаљно је описан једнослојни модел осцилаторне сферне мреже  $ZP$  миша, који се заснива на методи дискретног континуума и законима осциловања у ланчаним системима, аналитичкој механици и нелинеарној динамици, теорији еластичности, реологији и науци о наследним материјалима, примењеним на биолошке системе. Детаљно је дата методологија изучавања осциловања дискретног континуалног модела  $ZP$  у слободном и принудном режиму, апроксимације модела, кинетички параметри, и ограничења примене модела, разматрана теоријски осцилаторна стања  $ZP$  која могу бити погодна за успешну оплодњу.

У четвртном поглављу испитивано је осцилаторно понашање чворних молекула у репрезентативном узорку осцилаторног  $ZP$  модела у односу на угао, брзину, распоред и број сперматозоида који дејствују на репрезентативни узорак осцилаторног  $ZP$  модела. Дат је предлог за двослојни вискоеластични осцилаторни модел  $ZP$  чија се осцилаторна динамика може описати помоћу нелинеарних диференцијалних једначина нецелог реда. У четвртном поглављу, предложен је и квазистатички континуални модел  $ZP$  у виду шупље сфере и разматран је ефекат дејства сперматозоида на напон, деформације, запреминску дилатацију, специфичан деформациони рад у зависности од одговарајућих релевантних параметара (растојања тачке у  $ZP$  од центра сфере, дебљине  $ZP$ , односа унутрашњег и спољашњег полупречника, спољњег притиска- односно броја сперматозоида који дејствују на спољашњу контурну површину континуалног модела  $ZP$ ).

У петом поглављу применом методе коначних елемената испитивано је осцилаторно понашање ембриона миша приликом  $ICSI$  технике, као и динамика нелинеарног фрикционог контакта јајне ћелије и сперматозоида.

У шестом поглављу изучавани су услови више-параметарске синхронизације чворних молекула у дијагоналној позицији репрезентативног узорка нелинеарног вискоеластичног осцилаторног вишепараметарског  $ZP$  модела миша након оплодње који осцилује са пригушењем.

### 3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

**Мултидисциплинарни карактер** ове дисертације огледа се у примени и интерактивној повезаности неколико научних дисциплина у циљу целовитијег описа и разумевања сложене нелинеарне динамике процеса оплодње, који се одвија у условима спрегнутих механичких, физико- и биохемијских поља и промене структуре *Zona-e Pelucida-e* пре и после оплодње, као и повезивање биохемијског и биомеханичког модела оплодње. У истраживању везано за ову докторску дисертацију су заступљене следеће научне области: наука о био-материјалима, механика биолошких система, реологија, теорија линеарних и нелинеарних осцилација, нелинеарна динамика, молекуларна биологија и биологија репродукције, као и неки елементи рачуна са нецелим изводима примењени у дефинисању конститутивних релација биоматеријала.

#### 3.1 Савременост и оригиналност

Како у савременој научној литератури у тренутку писања ове дисертације не постоји дефинитивно и детаљно објашњење механизма, који доводе до оплодње јајне ћелије сисара, разматрање и конструкција могућих модела и следствено објашњења ове појаве је тема од врхунског интереса у савременој науци. Спајајући знања из осцилаторне механике и репродуктивне биологије, кандидат у својој докторској дисертацији предлаже и разрађује осцилаторни модел механизма оплодње. Иако се прегледом доступне литературе може наћи пар радова из 80их година 20. века у којима аутори предлажу осцилације релаксације, као могући механизам продора сперматозоида кроз *ZP*, са великом поузданошћу се може рећи да је у овој докторској дисертацији кандидата предложен први математички разрађен и прецизно дефинисан могући модел овог процеса. У том смислу, истраживање кандидата у оквиру ове дисертације отвара потенцијално нови приступ у проучавању процеса оплодње и ствара јаку основу на коју ће други истраживачи моћи да се надовежу, било прилагођавањем модела за моделовање могућих механизма оплодње код других врста сисара, било емпиријским проверама претпоставки које предложени модел садржи.

Оригиналност у приступу решавања датог проблема и добијених резултата у оквиру дисертације потврђен је публикавањем више радова у реномираним часописима.

Дисертација се може свакако оценити актуелном и успешном, узевши у обзир да су анализе, критичке дискусије и добијени резултати били пропраћени адекватним научним и инжењерским закључцима са сагледаним правцима даљих истраживања.

#### 3.2 Осврт на референтну и коришћену литературу

У докторској дисертацији је коришћена обимна литература где је наведено 253 научне референце, од којих већина представља радове објављене у међународним научним часописима у последњих 20-ак година. Прегледом коришћене литературе може се констатовати да су референце адекватне за предложену тему и довољног обима за адекватно представљање стања досадашњих истраживања у овој области. Коришћена научна литература је послужила као почетна основа кандидату за формирање прегледа

досадашњих истраживања у предметној области, као и за конципирање смерница и формулација, а што је показано у деловима докторске дисертације у којима су изложени оригинални доприноси. При томе, кандидат посебно детаљно представља досадашња истраживања својстава и интеракција *Zona-e Pellucida-e*, која је и главни предмет моделирања које кандидат предлаже у дисертацији. По својој тематици референце су доминантно из области биологије, медицине и механике, посебно из области осцилаторних процеса, што је у складу са мултидисциплинарним карактером теме и достигнутих научних резултата предложене докторске дисертације.

### 3.3 Опис и адекватност примењених научних метода

У раду су коришћене различите методе и приступи у зависности од проучаване проблематике:

- Метода дискретног континуума коришћена је за постављање математичког осцилаторног модела *Zona-e Pellucida-e*
- Методе теорије осцилација и теорије еластичности и реологије за коришћене су за постављање система обичних диференцијалних једначина, којима се описује динамика осцилаторног модела *Zona-e Pellucida-e* и за постављање конститутивних релација елемената еластичних, вискоеластичних, као и фракционих својстава структуре *Zona-e Pellucida-e*
- Методама теорије линеарних и нелинеарних осцилација су изучавани феномени вишефреквентног режима осциловања, резонанција, динамичка апсорпција, као и могући режими синхронизације;
- Метода *Lissajus*-ових кривих и атрактора синхронизације трајекторија молекула у моделу коришћена је за одређивање услова синхронизације компонентних вишефреквентних осцилаторних кретања молекула у сферном осцилаторном моделу *ZP* пре и након оплодње.
- Метода нецелих извода коришћена је за постављање двослојног модела *ZP*
- Метода коначних елемената је примењена за испитивање осцилација ембриона миша при *ICSI* техници, као и при проучавању динамике фрикционог контакта *ZP* и сперматозоида.
- Методом коначних елемената изучавана су стања напона и стања деформације у континуалном моделу *Zona-e Pellucida-e*, као и ефекти осцилација релаксација и утицај трења клизања између *Zona-e Pellucida-e* и сперматозоида

Скупом наведених метода, у докторату је формирана методологија за истраживања осцилаторних својстава на изучаваном моделу, а која се може применити и на изучавања других биодинамичких система.

Све изабране методе су адекватне за проблематику истраживања и правилно су коришћене у фази развијања теоријског модела, анализи резултата на бази спроведене симулације и при извођењу релевантних закључака.

### 3.4 Применљивост остварених резултата

У свом раду кандидат поставља, разрађује и нуди осцилаторни модел процеса оплодње код миша. Како се за овај процес у доступној литератури не налазе потпуна и задовољавајућа објашњења, по сазнањима ове комисије докторска дисертација овог кандидата је први научни рад у коме је један осцилаторни модел процеса оплодње односно проласка сперматозоида кроз *Zona-у Pellucida-у* математички детаљно разрађен. На овај начин, рад кандидата потенцијално отвара један нови приступ моделовању процеса оплодње и даје обимне претпоставке, које могу бити основа за каснија истраживања у којима би оне биле емпиријски провераване. Осим тога, овим се отвара пут за формирање једног бољег, свеобухватнијег објашњења механизма процеса оплодње код сисара, што доприноси стицању нових знања која могу имати широку примену у различитим доменима практичног рада и будућих технологија, од ефикаснијих поступака вештачке оплодње, до лечења врста инфертилитета за које савремена медицина са досадашњим нивоом знања о овом процесу није имала ефикасно решење.

### 3.5 Оцена достигнутих способности кандидата за самосталан научни рад

Кандидат Анђелка Н. Хедрих је радећи на овој дисертацији достигла и демонстрирала високе способности за самосталност у постављању, препознавању и решавању научно-истраживачких задатака као и да успешно влада научно-истраживачким методама. Дисертација кандидата је организована и написана логички кохерентно систематично и обухватно. Кандидат је проблему приступио темељно и понудио адекватно решење, које је адекватно и изграђено у складу са савременим принципима научних истраживања односно изградње научне теорије. Осим тога, током процеса рада на изради докторске дисертације кандидат је објавио већи број научних радова. У тренутку писања овог реферата према *Google scholar* кандидат има 34 цитата и *h-индекс* 4, што имајући у виду дужину његовог рада у науци, представља и више него адекватан резултат.

## 4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

### 4.1 Приказ остварених научних доприноса

Научни допринос ове дисертације се темељи на проучавању *ZP-e* са становишта осцилаторног система, дефинисању услова под којима долази до стварања повољних кинетичких параметара и услова вероватне оплодње са биомеханичког становишта.

То доприноси бољем сагледавању процеса промене кинетичких параметара и механичких својстава *ZP- e* током и после оплодње, услова удара и судара сперматозоида са *ZP-ом* и употпуњава биохемијски модел оплодње, дајући му нову димензију.

Формирана је комплексна основа методологије истраживања осцилаторних својстава *ZP* миша на дискретно континуалном осцилаторном моделу.

На основу изложеног целокупног материјала који је дат у докторској дисертацији, досадашње искуство и научно-истраживачки рад кандидата, као и објављене радове из

разматране области, научни резултати овог рада могу се систематизовати и сумирати кроз следеће доприносе:

- Дефинисане су основне поставке и кинетички параметри оригиналног сферног осцилаторног модела  $ZP$ -е који представља нови модел  $ZP$ -е и одговарајуће апроксимације и ограничења овог новог модела. Постављен је једнослојни модел осцилаторне сферне мреже  $ZP$ -е миша коришћењем знања из теорије осцилација, аналитичке механике и нелинеарне динамике примењене на биолошке системе са одговарајућим кинетичким параметрима, уз дефинисање ограничења примене модела.
- За претходно постављене системе диференцијалних једначина и добијене аналитичке изразе за решења или апроксимације решења урађена је нумеричка симулација померања карактеристичних материјалних тачака новог, оригиналног осцилаторног модела када систем осцилује у слободном, као и принудном мултифреквентном режиму у односу на угао, брзину, распоред и број сперматозоида који дејствују на нови оригинални осцилаторни модел  $ZP$ -е.
- Нумеричком анализом, по први пут одређени су услови под којима долази до резонанције између режима осциловања  $ZP$ -е и удара једног, и скупа сперматозоида у мрежу.
- Идентификовани су неки углови импулсног дејства сперматозоида, који су повољни односно неповољни за оплодњу.
- Методом *Lissajus*-ових кривих и атрактора синхронизације трајекторија материјалних тачака оригиналног осцилаторног модела одређени су услови синхронизације компонентних вишефреквентних осцилаторних кретања материјалних тачака.
- Дати су аналитички изрази за нови континуални квазистатички симетрични апроксимативни модел  $ZP$ -е у виду шупље сфере у циљу одређивања потенцијално слабе тачке/области и услова где би дошло до вероватног продирања сперматозоида.
- На новом континуалном квазистатичком централно симетричном, апроксимативном моделу  $ZP$ -е у виду шупље сфере урађена је нумеричка анализа зависности напона, дилатација, запреминске дилатације и специфичног деформационог рада од: растојања тачке у  $ZP$  од центра сфере, дебљине  $ZP$ , односа унутрашњег и спољашњег полупречника, спољњег притиска- односно броја сперматозоида.
- Дати су и аналитички изрази за унапређени динамички континуални модел  $ZP$ .
- Применом методе нецелих извода дате су основне поставке унапређеног двослојног вискоеластичног модела осцилаторне сферне мреже  $ZP$  миша.
- Методом коначних елемената на моделу континуалног слоја  $ZP$ -е одређене су неке сопствене кружне фреквенције ембриона миша
- Методом коначних елемената на унапређеном моделу континуалног слоја  $ZP$ -е анализирана је динамика нелинеарног фриксионог контакта јајне ћелије и сперматозоида за различите углове дејства сперматозоида
- Разматрано је осцилаторно понашање  $ZP$  миша након оплодње на унапређеном нелинеарном вишепараметарском моделу осцилаторне сферне мреже  $ZP$



- Постављена је комплетна методологија изучавања осцилаторне динамике модела *ZP* која се може применити и на изучавање осцилаторне динамике других биодинамичких осцилатора.
- Посредни допринос представљају предлози за даља теоријска и експериментална истраживања у области биомеханике *ZP* и процеса оплодње.

## 4.2 Критичка анализа остварених резултата истраживања

На основу прегледа литературе и сагледавања постојећих решења из области докторске дисертације, констатујемо да су овде презентовани резултати истраживања оригинални, значајни и да су применљиви у пракси. Истовремено, на основу увида у задате циљеве истраживања и резултате представљене у докторској дисертацији, може се закључити да су пружени одговори на сва релевантна питања и решени проблеми са којима се кандидат сусрео у току истраживања. Резултати истраживања докторске дисертације кандидата отварају нова питања и простор за даља експериментална и теоријска истраживања мултидисциплинарног карактера, за чију реализацију је потребан и тим истраживача различитих специјалности.

Наиме, модел дискретне осцилаторне мреже *ZP* је осцилаторни модел, који омогућава да апроксимативно одредимо сет сопствених кружних фреквенција *ZP* мреже. Предложени оригинални модел може да објасни осцилаторно понашање *ZP* у процесу оплодње, промену њеног дијаметра и конзистенције. Предложени осцилаторни модел *ZP* представља нови приступ у објашњењу структурних промена *ZP* пре и у току процеса оплодње, услове за пенетрацију сперматозоида и "*polyspermy block*". Резултати фреквенцијске анализе осцилаторног понашања *ZP* миша отварају могућности биомеханичког приступа у третману суб(ин) фертилитета код мушкараца. Комбиновање техника микроскопије и предложеног оригиналног осцилаторног модела, могло би да буде погодно за практичну валидацију резултата приказаног нумеричког експеримента. Развијена методологија би могла да се користи и за изучавање осцилаторних феномена у сложеним биоосцилаторима типа мрежа. Оригинални модел осцилаторне сферне мреже је повољан за моделовање симултаног утицаја већег броја сперматозоида на површину *ZP* у *in vitro* условима. Уз одговарајућа ограничења и адаптације сферични осцилаторни модел *ZP* миша могуће је применити на *ZP*-у других сисара.

## 4.3 Верификација научних доприноса

Научни допринос докторске дисертације кандидата Анђелке Хедрих су верификовани у научним часописима са SCI листе и на престижним конференцијама у земљи и иностранству и наведени у наставку (по М категоријама према правилнику Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије):

### Категорија M13

1. **Andjelka Hedrih** (2014) Transition in oscillatory behavior in mouse oocyte and mouse embryo through oscillatory spherical net model of mouse Zona Pellucida" ch in *Applied Non-Linear Dynamical Systems*, Springer Proceedings in Mathematics & Statistics (ed: J.

Awrejcewicz), 93, pp. 295-303. Springer International Publishing Switzerland 2014 DOI 10.1007/978-3-319-08266-0\_\_21. ISBN: 978-3-319-08265-3 (Print)

### Категорија M21

2. **Andjelka Hedrih** & Milan Banić (2016) The effect of friction and impact angle on the spermatozoa - oocyte local contact dynamics. *Journal of Theoretical Biology* 393:32–42. M21 IF (2014) =2,116, ISSN: 0022-5193, Academic Press, ELSEVIER
3. Katica R. (Stevanović) Hedrih & **Andjelka N. Hedrih** (2016) Phenomenological mapping and dynamical absorptions in chain systems with multiple degrees of freedom. *Journal of Vibration and Control*. Online First Version of Record - Mar 19, 2014 DOI: 10.1177/1077546314525984. 22(1) 18–36. IF (2013)= 4.355

### Категорија M22

4. **Andjelka Hedrih**, Mihailo Lazarević, Ana Mitrović- Jovanović (2015) Influence of sperm impact Angle on successful fertilization through mZP oscillatory spherical net model, *Computers in Biology and Medicine* 59:19–29. ISSN:0010-4825, Pergamon DOI information: 10.1016/j.compbiomed.2015.01.009. IF(2014)=1,240.

### Категорија M24

5. **Andjelka Hedrih** and Marinko Ugrčić (2012) Vibrational properties characterization of mouse embryo during microinjection. *Theoretical and applied mechanics*, 40 (S1):189-202.UDC 519.673:531:01. doi:10.2298/TAM1301189H. Srpsko društvo za Mehaniku.

### Међународни часопис са рецензијом штампан у иностранству:

6. **Hedrih Andjelka**, Lazarević Mihailo, Mitrović-Jovanović Ana (2013) Parametric Frequency Analysis of Oscillatory Behaviour of Mouse Zona Pellucida Spherical Net Model: Case Successful and Unsuccessful Fertilization. 84<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Association of Applied Mathematics and Mechanics- GAMM 2013 (Gesellschaft für Angewandte Mathematik und Mechanik), Novi Sad, Serbia, March 18-22, 2013, Contributed section-Biomechanics S2.4. *Proceedings in Applied Mathematics and Mechanics/PAMM Proc. Appl. Math. Mech.* 13, 53–54 (2013)/DOI 10.1002/pamm.201310022. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pamm.v13.1/issuetoc>. ISSN 1617-7061.

7. **Andjelka N. Hedrih** and Katica R. (Stevanović) Hedrih (2014) Analysis of energy state of discrete fractional order spherical net of mouse *zona pellucida* before and after fertilization, *Special issue of International Journal of Mechanics*, Dedicated to Centennial jubilee of Russian Academician Yury N. Rabotnov, 8:371-376. ISSN: 1998-4448 NAUN Journals
8. **Andjelka Hedrih**, Katica(Stevanović) Hedrih, Branko Bugarski. (2013) Oscillatory Spherical net model of Mouse Zona Pellucida. *Journal of Applied Mathematics and bioinformatics*. 3(4):225-268. ISSN: 1792-6602 (print), 1792-6939 (online) Scienpress Ltd, 2013. [http://www.scienpress.com/journal\\_focus.asp?main\\_id=57&Sub\\_id=IV](http://www.scienpress.com/journal_focus.asp?main_id=57&Sub_id=IV)

### Kategorija M33

9. **Andjelka N. Hedrih**, Mihailo Lazarević (2015) Multi-layer oscillatory spherical net model of mouse zona pelucida. Proceedings of 5th International Congress of Serbian Society of Mechanics, Jun15-17<sup>th</sup> 2015, Arandjelovac, Serbia. Published by Serbian Society of Mechanics and Faculty of Technical Sciences Novi Sad, Editors: Spasić T.D, Lazarević M, Grahovac N, Žigić M, ISBN 978-86-7892-715-7, COBISS.SR-ID 296997639. Electronic USB Proceedings.1-2 pp. 8 страна.
10. **Andjelka N. Hedrih**, Katica R. (Stevanovic) Hedrih. Deformation work of Zona Pelucida in process of fertilization. 13<sup>th</sup> International Conference on Dynamical Systems – *Theory and Applications, Proceedings-Mechatronics and Life Sciences, DSTA Lody 2015*, Edited by J.A. Awrejcewicy, M. Kazmierczak, J. Mrozowski, P. Olejnik, Lodz, December 7-10, 2015, Poland, ISBN 978-83-7283-707-3, Department of Automation, Biomechanics and Mechatronics, Lodz, , pp. 217-226.
11. **Andjelka N. Hedrih**, J. Tenreiro Machado, Katica R. (Stevanović) Hedrih (2015) Electromechanical analogy and generalized function of fractional order energy dissipation in spherical net discrete continuum model of mouse zona pelucida. Proceedings of 5th International Congress of Serbian Society of Mechanics, Jun15-17<sup>th</sup> 2015, Arandjelovac, Serbia. Published by Serbian Society of Mechanics and Faculty of Technical Sciences Novi Sad, Editors: Spasić T.D, Lazarević M, Grahovac N, Žigić M. ISBN 978-86-7892-715-7, COBISS.SR-ID 296997639. Plus at Electronic USB Proceedings. pp. 1-2.
12. Julijana Simonovic, **Andjelka Hedrih** (2014) Synchronization in oscillatory model of embryo's ZP molecules in context of polyspermy block, MS13-1: Nonlinear Dynamics in Biological Systems, 8th European Nonlinear Dynamics Conference - ENOC 2014, July 6-11, 2014, Vienna, Austria, Electronic USB Proceedings,
13. **Hedrih Andjelka**, Lazarević Mihailo, Mitrović-Jovanović Ana (2013) Fertilization as a biomechanical oscillatory phenomenon in mammals. Proceedings of 4th International Congress of Serbian Society of Mechanics, 4-7th June 2013, Vrnjačka Banja, Serbia,

Editors: Stevan Maksimović, Tomislav Igić, Nataša Trišović. –Belgrade: Serbian Society of Mechanics, 2013 (Bograd: Beotele Prom), D-01 pp. 579-584. ISBN 978-86-909973-5-0.

14. **Andjelka Hedrih** (2012) Frequency analysis of knot mass particles in oscillatory spherical net model of mouse *zona pellucida*. Lecture Session, Short Paper, Abstract book of 23<sup>rd</sup> International Congress of Theoretical and Applied Mechanics, (IUTAM ICTAM Beijing 2012), 19-24 August 2012, Beijing, China, SM01-049. USB proceedings pp.1-2.

## 5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

Анализом докторске дисертације под називом: „*Осцилаторно понашање Zona-e Pelucida-e миша пре и после оплодње*“, кандидата Анђелке Хедрих, комисија констатује да докторска дисертација представља оригиналан научно-истраживачки рад високог ранга у мултидисциплинарној области моделирање у репродуктивној медицини која доприноси бољем сагледавању феномена оплодње са једног новог аспекта третирајући оплодњу као биомеханички осцилаторни феномен. Комисија констатује да рукопис дисертације одговара одобреном нацрту за израду докторске дисертације и да садржи све неопходне елементе, где је постављена оригинална методологија, базирана на интердисциплинарним сазнањима наука, која је у складу са постављеним циљевима. Дисертација има теоријско-практични значај који се огледа у новој методологији и приступу у тумачењу процеса оплодње. Осим тога, резултати ове докторске дисертације могу бити основа за даља истраживања мултидисциплинарног карактера у објашњењу до сада недовољно објашњених процеса, који прате процес оплодње код сисара као патологије везане за неуспешну оплодњу повезујући биохемијске, биомеханичке и биоелектричне феномене, који се дешавају током процеса оплодње у интегративну целину, дајући тиме рафиниране основе за један сложен, свеобухватни модел оплодње, као и потенцијално могуће, нове приступе у превазилажењу актуелног проблема инфертилитета.

Комисија такође сматра да је кандидат кроз дисертацију показао завидан ниво стручног и теоријског знања које ће му омогућити успешан будући самостални научно-истраживачки рад.

На основу прегледа докторске дисертације од стране Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под називом: „*Осцилаторно понашање Zona-e Pelucida-e миша пре и после оплодње*“, кандидата Анђелке Хедрих, доктора медицине, са задовољством се констатује да је урађена докторска дисертација написана према свим стандардима и позитивној пракси у научно-истраживачком раду, као и да испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Универзитета у Београду.

Комисија предлаже Већу за студије при Универзитету у Београду да Реферат прихвати, дисертацију под називом „*Осцилаторно понашање Zona-e Pelucida-e миша пре и после оплодње*“, стави на увид јавности и да се након тога кандидат Анђелка Н. Хедрих позове на јавну одбрану.

У Београду 20.05.2016. год.

**ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:**

---

др Михаило Лазаревић, ментор, редовни професор  
Универзитета у Београду, Машински факултет

---

др Ана Митровић-Јовановић, ментор, ванредни професор  
Универзитета у Београду, Медицински факултет

---

др Дејан Б. Поповић, академик САНУ, редовни професор  
Универзитета у Београду, Електротехнички факултет  
и научни саветник Института техничких наука САНУ

---

др Бранко Бугарски, редовни професор  
Универзитета у Београду,  
Технолошко-металуршки Факултет

---

др Александра Јауковић, виши научни сарадник  
Универзитета у Београду,  
Институт за медицинска истраживања