

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА ИНЖЕЊЕРСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ**

и

**ВЕЋУ ЗА ТЕХНИЧКО-ТЕХНОЛОШКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

На седници Већа за техничко-технолошке науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 20.11.2024. године (број одлуке: IV-04-814/3) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом: „Аналитичко и нумеричко моделирање фракционе резерве протока у коронарним артеријама”, кандидата Александра Миловановића, студента докторских академских студија машинског инжењерства, за коју је именован ментор др Велибор Исаиловић, ванредни професор.

На основу података којима располажемо достављамо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. Подаци о докторској дисертацији
1.1.Наслов докторске дисертације:
Аналитичко и нумеричко моделирање фракционе резерве протока у коронарним артеријама
1.2.Опис докторске дисертације (навести кратак садржај са знаком броја страница, поглавља, слика, шема, графикона, једначина и референци) (до 500 карактера):
Докторска дисертација је представљена на 127 страница подељених у 9 поглавља: Уводна разматрања; Анатомија и физиологија срца и коронарне циркулације, настанак атеросклерозе и дијагностика; Параметри за процену физиолошког стања коронарне циркулације; Преглед досадашњих истраживања која се односе на ангиографско одређивање фракционе резерве протока; Аналитичко одређивање фракционе резерве протока; Нумеричко одређивање фракционе резерве протока; Резултати и дискусија; Закључна разматрања и Литература. Докторска дисертација садржи 43 слике, 155 једначина, 7 табела и 212 референци.
1.3.Опис предмета истраживања (до 500 карактера):
Предмет докторске дисертације је развој математичког модела за одређивање фракционе резерве протока (FFR) која представља један од најчешће коришћених параметара за дијагностиковање тежине коронарних стеноза. Основни задатак је био да се на основу досадашњих истраживања, њихове анализе и осмишљавања могућности за њихово унапређење предложи метода за аналитичко одређивање FFR која може да послужи за поуздану и ефикасну процену физиолошког значаја коронарних стеноза, а самим тим и за правовремено доношење

одлуке о одговарајућој терапији (лечење лекова, перкутана коронарна интервенција или хируршка реваскуларизација).

1.4. Анализа испуњености полазних хипотеза:

Полазне хипотезе докторске дисертације, засноване на прикупљеним клиничким подацима, биле су да је постојање исхемије миокарда доминантни фактор ризика који је тесно повезан са нежељеним клиничким исходом (срчаним ударом), те да је рана дијагноза коронарне болести од пресудне важности јер се правовременом реваскуларизацијом коронарне артерије спречавају компликације и значајно побољшава извесност излечења пацијената. Ове хипотезе су потврђене кроз анализу великог броја истраживања у овој области.

Следећа хипотеза, која се односила на коришћење FFR као поузданог параметра за утврђивање функционалне тежине стенозе у коронарној артерији, такође је верификована бројним клиничким испитивањима, на основу којих је FFR одређена инвазивном методом прихваћена од светске научне јавности као „златни стандард“ при доношењу одлуке о потреби реваскуларизације коронарне артерије.

Хипотеза да инвазивна метода за одређивање FFR, упркос доказаној поузданости, има и своје недостатке везане за знатне трошкове, изванредан ризик за пацијенте и повећано време потребно за њено спровођење у условима вазодилатације коронарних артерија, потврђена је тиме што се показало да клиничка пракса ову методу користи у веома ограниченој мери.

Имајући у виду претходне хипотезе учињена је кључна хипотеза да би довољно поуздана аналитичка метода допринела знатно ефикаснијем одређивању FFR, а тиме и бржој процени физиолошког значаја коронарне стенозе и благовременом доношењу одлуке о одговарајућој терапији. Ова хипотеза је потврђена кроз верификацију резултата развијеног математичког модела њиховим поређењем са одговарајућим резултатима добијеним коришћењем инвазивне методе. Тиме је, истовремено, потврђена хипотеза да аналитичка метода може бити заснована на коришћењу фундаменталних закона динамике флуида примењеним на струјни простор који је формиран генерисање 3D модела коронарне артерије на основу одговарајућих ангиографских снимака.

1.5. Анализа примењених метода истраживања:

При изради докторске дисертације, а у оквиру целокупног спроведеног истраживања, коришћено је неколико метода и приступа постављеном задатку, зависно од фазе израде.

У почетној фази истраживања коришћене су методе анализе и синтеза заједно са индуктивно-дедуктивним методама. Како би се сагледала досадашња истраживања и поставио оквир за сопствено истраживање, детаљно је анализиран велики број референци које су везане за тему докторске дисертације. Уочене су и систематизоване све предности и недостаци три методе (експерименталне, нумеричке и аналитичке) које се примењују при одређивању FFR као опште прихваћеног параметра за утврђивање функционалног значаја коронарних стеноза. Закључено да аналитичка метода (уколико се адекватно опишу струјни феномени у коронарној артерији са стенозом и оствари задовољавајућа дијагностичка тачност) може да буде алтернатива ресурсно и временски захтевним експерименталним (инвазивним) и нумеричким методама.

При формирању математичког модела за одређивање FFR коришћена је аналитичка метода заснована на закону о одржању енергије која разматра и узима у обзир разне врсте губитака струјне енергије, односно разне врсте губитка притиска, који настају услед присуства стенозе у коронарној артерији. Имајући у виду да су истраживања показала да класичан, упрошћен приступ одређивању пада притиска у случају локалног отпора не описује на најбољи начин струјне феномене у коронарној артерији са стенозом (као локалним отпором), овом приликом приступило комплекснијем разматрању овог проблема. Наиме, разматран је развој струјне слике дуж коронарне артерије са стенозом почев од аорте па до пресека дистално од стенозе на којем се успоставља развијени профил брзине струјања крви (престаје утицај стенозе). Овај приступ

истовремено значи формирање таквог аналитичког модела који омогућава израчунавање FFR без коришћења емпиријских параметара. Све улазне величине односе се само на геометрију артерије са стенозом и реолошке карактеристике флуида (крви).

У циљу верификације резултата добијених применом развијене аналитичке методе, коришћени су одговарајући резултати нумеричке методе добијени применом солвера ПАК-Ф развијеног на Машинском факултету (сада Факултету инжењерских наука) Универзитета у Крагујевцу, као и клинички подаци добијени експерименталном (инвазивном) методом.

За дефинисање струјног простора у коронарној артерији коришћене су методе обраде медицинских слика које су имале за циљ генерисање анатомског модела коронарне артерије са стенозом. Процес генерисања тродимензијског модела коронарне артерије са стенозом је заснован на дигиталној обради 2Д снимака направљених компјутерском томографском ангиографијом (СТА).

За приказ добијених резултата коришћене су статистичке методе. Коришћењем методе најмањих квадрата формиран су дијаграми корелације између одговарајућих величина (пада притиска и FFR) добијених теоријски (прорачуном) и експериментално. Поред ових дијаграма, у циљу што боље визуализације резултата, за приказивање додатних статистичких параметара (средње вредности и стандардног одступања) коришћени су Бланд-Алтман дијаграми. Помоћу ових дијаграма је квантификовано слагање резултата добијених развијеном аналитичком методом са резултатима које даје референтна метода.

1.6. Анализа испуњености циља истраживања:

Основни циљ истраживања се састојао у томе да се развије метода за аналитичко одређивање FFR на основу које може поуздано да се процени физиолошки, односно функционални значај коронарне стенозе и правовремено донесе одлука о предузимању одговарајуће врсте терапије код пацијената. Оправданост постављеног задатка је заснована на чињеници да инвазивно одређивање вредности FFR, упркос томе што је, због своје поузданости, опште прихваћено као референтни (такозвани „златни“) стандард у дијагностици исхемије миокарда, има и одређене недостатке. Они се односе на трајање инвазивног поступка, постојање одређеног ризика од васкуларних повреда, потребу за вазодилатацијом, као и на значајне медицинске трошкове. Са друге стране, недостатак нумеричких метода, заснованих на рачунарској динамици флуида (CFD), се огледа у томе што су оне временски прилично захтевне и што ангажују значајне рачунарске ресурсе.

Кандидат је успешно испунио постављени циљ истраживања формирајући аналитичку методу за процену функционалне тежине коронарне стенозе чија је задовољавајућа поузданост верификована поређењем добијених вредности за FFR са одговарајућим клиничким вредностима добијеним стандардном инвазивном методом, као и са вредностима добијеним нумеричким симулацијама струјања у коронарним артеријама применом солвера ПАК-Ф.

Основна предност аналитичког модела у односу на друге методе је вишеструко краће време потребно за извршавање прорачуна, односно за одређивање FFR, чиме се омогућава бржа процена функционалне тежине стенозе и штеди драгоцено време у процедури која претходи предузимању одговарајућег медицинског третмана, укључујући и евентуалну потребу за реваскуларизацијом коронарне артерије путем хируршке или перкутане коронарне интервенције.

1.7. Анализа добијених резултата истраживања и списак објављених научних радова кандидата из докторске дисертације (аутори, наслов рада, назив часописа, волумен, година објављивања, странице од-до, DOI број¹, категорија):

Докторска дисертација представља оригиналан резултат рада аутора у ужим научним областима

¹ Уколико публикација нема DOI број уписати ISSN и ISBN

Информационе технологије и Биоинжењеринг. Аутор је у својој докторској дисертацији обухватио све елементе савременог научно-истраживачког рада, поштујући основне критеријуме науке, научних циљева и метода анализе, имплементацијом постојећих и развијањем оригиналних идеја научног истраживања.

У складу са постављеним задатком у овој докторској дисертацији је развијен аналитички математички модел за одређивање FFR која је опште прихваћена као поуздан параметар за процену функционалног (хемодинамског) значаја коронарних стеноза. Резултати добијени коришћењем развијеног модела упоређени су са одговарајућим клиничким подацима за 62 пацијента који су подвргнути инвазивној коронарографији и са резултатима добијеним спровођењем CFD симулације. Показало се да FFR утврђена аналитичком методом има релативно добру корелацију са клиничким подацима, као и са резултатима који су проистекли коришћењем софтверског пакета PAK-F.

Основна предност развијеног аналитичког математичког модела у односу на друге методе је вишеструко краће време потребно за одређивање FFR, чиме се омогућава бржа процена функционалне тежине стенозе и штеди драгоцено време у процедури која претходи предузимању одговарајућег медицинског третмана.

Резултати истраживања садржани у овој докторској дисертацији објављени су у два рада у међународним часописима са SCI листе и то:

1. **Milovanovic, A.**, Saveljic, I. & Filipovic, N. (2023). Numerical vs Analytical Comparison with Experimental Fractional Flow Reserve Values of Right Coronary Artery Stenosis. *Technology and Health Care*, 31(3), 977-990. DOI 10.3233/THC-240803. M23.
2. **Milovanovic, A.**, Isailovic, V., Saveljic, I. & Filipovic, N. (2024). Accuracy of Analytically Determined Fractional Flow Reserve Derived from Coronary Angiography for Non-Invasive Assessment of Coronary Artery Stenosis. *Technology and Health Care*, 32(6), 4613-4626. DOI 10.3233/THC-240803. M23.

и представљени на међународним конференцијама

3. **Milovanovic, A.**, Isailovic, V., Saveljic, I., Filipović, N. (2023). Analytically Computed Fractional Flow Reserve based on Coronary CT Angiography. The 2nd International Conference on Chemo and BioInformatics (ICCBIG 2023), Kragujevac, Serbia, 2023, September 28-29, 2023, Serbia. Proceeding, 1371-1374. ISBN 978-86-82172-02-4.
4. Qamar, R.S., **Milovanović, A.**, Filipović, H. (2022). Computational Modeling: An Emerging Application For Drug-Coated Balloon Therapy, *Serbian international conference on applied artificial intelligence (SICAAI)*, Kragujevac, May 19-20, 2022. ISBN - 978-86-81037-71-3
5. Pavić, O., Dašić, L., Geroski, T., Pirković, M.S., **Milovanović, A.**, Filipović, N. (2024). Application of Ensemble Machine Learning for Classification Problems on Very Small Datasets. In: Filipović, N. (eds) *Applied Artificial Intelligence 2: Medicine, Biology, Chemistry, Financial, Games, Engineering. AAI 2023. Lecture Notes in Networks and Systems*, vol. 999. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-60840-7_15.

1.8. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области и анализа извештаја о провери докторске дисертације на плагијаризам (до 1000 карактера):

Према предвиђеној процедури Универзитета у Крагујевцу спроведен је поступак провере докторске дисертације на плагијаризам. У Извештају о провери оригиналности докторске дисертације бр. IV-04-677/1 од 26. 09. 2024. године, установљено је минимално укупно подударане текста у износу од 4%. У Оцени ментора о извештају и провери оригиналности докторске дисертације од 07. 10. 2024. године наводи се да се подударност у највећем делу односи на навођење библиографских података коришћене литературе, док се у преосталом делу (мање од 1%) односи на унапред дефинисани садржај пријаве дисертације и извештаја о њеној

научној заснованости, биографију кандидата, имена институција, афилијацију чланова комисије као и на навођење дефиниција, општих појмова и опште прихваћених правила писања која су у широкој употреби за одговарајуће методе истраживања.

Поред поменутог поступка провере, претрагом доступне литературе такође нису пронађене публикације сличног дизајна и методолошког приступа.

На основу свега наведеног Комисија закључује да докторска дисертација „Аналитичко и нумеричко моделирање FFR у коронарним артеријама“ представља резултат оригиналног научног рада кандидата.

1.9. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области:

Докторска дисертација кандидата Александра Миловановића, дипломираног машинског инжењера, под насловом „Аналитичко и нумеричко моделирање FFR у коронарним артеријама“ представља оригиналан резултат рада аутора у области примењене механике флуида и биоинжењеринга.

Значај ове докторске дисертације се састоји у актуелности теме која је била предмет проучавања, односно у важности утврђивања физиолошке (функционалне) тежине коронарних стеноза која је од пресудног утицаја на здравље пацијената оболелих од ове коронарне болести. Посебно се, због потенцијалне животне угрожености пацијената, истиче значај поузданог и временски ефикасног дијагностификовања степена болести, а сходно томе и правовременог предузимања одговарајуће медицинске терапије. Стога је сваки напредак у том погледу драгоцен са инжењерског, а пре свега са медицинског становишта.

Допринос докторске дисертације се састоји у развоју оригиналног математичког модела за неинвазивно одређивање FFR, као поузданог параметра за утврђивање функционалног значаја коронарних стеноза. Кандидат је развио одговарајући аналитички математички модел чија је програмска реализација ресурсно и временски мање захтевна, али који омогућава довољно поуздано одређивање FFR, односно, утврђивање степена болести и, зависно од тога, доношење адекватне одлуке о лечењу пацијената (лечење медикаментима, перкутана коронарна интервенција или хируршка реваскуларизација). Верификација развијеног аналитичког математичког модела извршена је поређењем добијених резултата за FFR са резултатима који су добијени вршењем нумеричких симулација и одговарајућим клиничким подацима добијеним применом стандардне инвазивне методе.

На основу свега наведеног, Комисија сматра да резултати и закључци ове дисертације дају значајан допринос описивању струјних феномена у коронарним артеријама и отварају простор за даља истраживања у овој мулти-дисциплинарној области, а у циљу унапређења и уопштавања развијеног математичког модела за одређивање FFR.

1.10. Оцена испуњености услова за одбрану докторске дисертације у складу са студијским програмом, општим актом факултета и општим актом Универзитета (до 1000 карактера):

Докторска дисертација кандидата Александра Миловановића, дипломираног машинског инжењера, под насловом „Аналитичко и нумеричко моделирање FFR у коронарним артеријама“ у потпуности одговара прихваћеној теми од стране Наставно-научног већа Факултета инжењерских наука и одобреној од стране Већа за техничко-технолошке науке Универзитета у Крагујевцу.

Кандидат је у приказу своје дисертације користио одговарајућу стандардизовану стручну терминологију, а структура докторске дисертације и методологија излагања су у складу са универзитетским нормама. Истраживања и резултати ове докторске дисертације представљају обиман и користан материјал за даљу публикацију радова у међународним и националним часописима и научним скуповима.

Услов за одбрану докторске дисертације прописан Правилником о пријави, изради и одбрани докторске дисертације Универзитета у Крагујевцу, а који се односи на публикување најмање једног рада који је повезан са садржајем докторске дисертације, у којем је кандидат први аутор, у часопису са импакт фактором са SCI листе, испуњен је објављивањем следећа два рада:

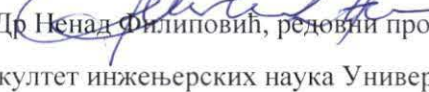
1. **Milovanovic, A., Saveljic, I. & Filipovic, N.** (2023). Numerical vs Analytical Comparison with Experimental Fractional Flow Reserve Values of Right Coronary Artery Stenosis. *Technology and Health Care*, 31(3), 977-990. DOI 10.3233/THC-240803. M23.
2. **Milovanovic, A., Isailovic, V., Saveljic, I. & Filipovic, N.** (2024). Accuracy of Analytically Determined Fractional Flow Reserve Derived from Coronary Angiography for Non-Invasive Assessment of Coronary Artery Stenosis. *Technology and Health Care*, 32(6), 4613-4626. DOI 10.3233/THC-240803. M23.

Комисија закључује да докторска дисертација под називом „Аналитичко и нумеричко моделирање фракционе резерве протока у коронарним артеријама“ кандидата Александра Миловановића по квалитету, обиму и приказаним резултатима истраживања испуњава све услове за одбрану који су дефинисани студијским програмом и општим актом Факултета инжењерских наука и општим актом Универзитета у Крагујевцу.

2. ЗАКЉУЧАК


На основу анализе докторске дисертације и приложене документације Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под насловом „Аналитичко и нумеричко моделирање фракционе резерве протока у коронарним артеријама“, кандидата Александра Миловановића, предлаже надлежним стручним органима да се докторска дисертација прихвати и да се одобри њена одбрана.

Чланови комисије:


Др Ненад Филиповић, редовни професор
Факултет инжењерских наука Универзитета у
Крагујевцу

Уже научне области: Примењена механика и
Примењена информатика и рачунарско
инжењерство

Председник комисије


Др Мирослав Живковић, редовни професор
Факултет инжењерских наука Универзитета у
Крагујевцу

Ужа научна област: Примењена механика и
аутоматско управљање

Члан комисије




Др Миљан Милошевић, виши научни сарадник

Институт за информационе технологије
Универзитета у Крагујевцу

Научна област: Техничко-технолошке науке –
електроника, телекомуникације и информационе
технологије

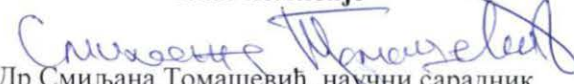
Члан комисије



Др Лазар Велички, редовни професор
Медицински факултет Универзитета у Новом
Саду

Ужа научна област: Хирургија са
анестезиологијом (Кардиохирургија)

Члан комисије



Др Смиљана Томашевић, научни сарадник

Институт за информационе технологије
Универзитета у Крагујевцу

Научна област: Техничко-технолошке науке –
информационе технологије

Члан комисије