

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ  
ФАКУЛТЕТА ИНЖЕЊЕРСКИХ НАУКА**

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

На седници Наставно-научног већа Факултета инжењерских наука у Крагујевцу одржаној 20.04.2023. године (број одлуке: 01-1/1240-6) и на седници Већа за техничко-технолошке науке одржаној 17.05.2023. године (број одлуке: IV-04-309/11) одређени смо за чланове Комисије за подношење извештаја за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације: **"Аналитичко и нумеричко моделирање фракционе резерве протока у коронарним артеријама"** у ужим научним областима Информационе технологије и Биоинжењеринг кандидата Александра Миловановића, дипл. инж. машинства. На основу података којима располажемо достављамо следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације и процена научног доприноса крајњег исхода рада**

У предложеном нацрту докторске дисертације кандидат је образложио предмет истраживања, наводећи актуелност и значај истраживања у области аналитичког и нумеричког моделирања фракционе резерве протока у коронарним артеријама.

Кандидат је истакао актуелност теме кроз веома добро представљену теоријску основу и научни приступ предметном проблему. Мотивација за истраживање заснована је на чињеници да кардиоваскуларне болести (*CardioVascular Diseases, CVD*) представљају групу болести срца и крвних судова чија се учесталост у савременом свету драматично увећава. Само за последњих сто година учешће смртности услед кардиоваскуларних болести у укупној светској популацији увећало се више од три пута. Ова промена је била посебно интензивирана крајем двадесетог и почетком двадесет првог века када се, као последица укупних друштвених кретања (социјалних, демографских, економских), јавља тзв. „епидемиолошка транзиција“ након које кардиоваскуларне болести глобално постају водећи медицински, а тиме и водећи друштвени проблем.

За дијагностику и праћење болести коронарних артерија у најширем смислу речи може се користити велики број метода и процедура<sup>1,2</sup>. Неке од њих, као што су тест крви, електрокардиографија (ЕКГ), ехокардиографија или тестови оптерећења могу да укажу на одређене нерегуларности у раду срчаног мишића, али углавном не могу да дају јасну дијагнозу евентуалне кардиоваскуларне болести. Са друге стране, постоје развијене и

<sup>1</sup> Chin, D., Battistoni, A., Tocci, G., Passerini, J., Parati, G., Volpe, M. (2012). Non-Invasive Diagnostic Testing for Coronary Artery Disease in the Hypertensive Patient: Potential Advantages of a Risk Estimation-Based Algorithm, *American Journal of Hypertension*, 25(12), 1226-1235.

<sup>2</sup> Cagle, S.D. & Cooperstein, N. (2018). Coronary Artery Disease: Diagnosis and Management. *Primary Care*, 45(1), 45-61.

друге дијагностичке методе, како инвазивне тако и неинвазивне, које омогућавају знатно поузданије описивање система коронарне циркулације и омогућавају прецизно лоцирање стенозе у коронарним артеријама. У ове методе спадају коронарна катетер ангиографија, сцинтиграфија, магнетна резонанца и компјутеризована томографска коронарна ангиографија (СТСА)<sup>3</sup>.

Све побројане технике нису у стању да директно процене физиолошки значај коронарних лезија<sup>4</sup>, посебно у случају умерених стеноза, када је сужење крвног суда између 50% и 70%. Наиме, поред величине (процента) луминалног сужења, неколико других фактора, као што су дужина, положај и облик стеноза, њихов број, затим, виталност срчаног мишића, или постојање колатералног тока, одређују да ли постојећа стеноза (стенозе) заиста узрокује исхемију. Из свих ових разлога стеноза од, на пример, 70% може бити узрок исхемије код једног пацијента, али не и код неког другог. Додатно, на комплексност интерпретације ангиографских снимака може да утиче и субјективна људска процена.

У циљу превазилажења поменутих недостатка развијени су допунски алгоритми који могу да послуже за добијање објективније процене хемодинамичког значаја стеноза како би се донеле што квалитетније одлуке о предузимању даљих корака у лечењу пацијената код којих је доказано постојање атеросклерозе (медицинска терапија или перкутана или хируршка реваскуларизација). Бројна истраживања су показала да, у поређењу са визуелном проценом опструкције коронарних артерија, знатно поузданија процена може да се изврши на основу параметара који узимају у обзир стварни утицај постојећих стеноза на функционисање миокарда<sup>5</sup>.

Међу параметрима који су успостављани како би служили за процену физиолошког стања коронарне артерије издваја се по распрострањености примене и веродостојности процене коју пружа, фракциона резерва протока (*Fractional Flow Reserve*, FFR). Потврда за то су и званичне препоруке међународних асоцијација (Европско удружење кардиолога и Амерички колеџ кардиолога) за коришћење инвазивно добијеног FFR приликом процене потребе за реваскуларизацијом коронарних артерија<sup>6</sup>. Овај параметар, којег је први предложио и верификовао Pijls<sup>7</sup> представља значајан напредак у процени функционалног значаја стенозе коронарних артерија. FFR се заснива на чињеници да стеноза представља локални отпор у крвном суду, због чега се појављује пад притиска који је пропорционалан величини тог локалног отпора, односно сужењу попречног пресека који је настао због формираног плака.

<sup>3</sup> Adamson, P.D., Newby, D.E. (2019). Non-invasive imaging of the coronary arteries, *European Heart Journal*, 40(29), 2444-2454.

<sup>4</sup> Secchi, F., Ali, M., Faggiano, E., Cannao, P.M., Fedele, M., Tresoldi, S., Di Leo, G., Auricchio, F., Sardanelli, F. (2016). Fractional flow reserve based on computed tomography: an overview. *European Heart Journal*, 8(Supplement E), E49-E56.

<sup>5</sup> Siogkas, P.K., Anagnostopoulos, C.D., Liga, R., Exarchos, T.P., Sakellarios, A.I., Rigas, G., et al. (2019). Noninvasive CT-based hemodynamic assessment of coronary lesions derived from fast computational analysis: a comparison against fractional flow reserve. *European Radiology*, 29(4), 2117-2126.

<sup>6</sup> Levine, G.N., Bates, E.R., Blankenship, J.C., et al. (2011). ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*, 124, 574-651.

<sup>7</sup> Pijls, N.H., van Son, J.A., Kirkeeide, R.L., De Bruyne, B., Gould, K.L. (1993). Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before

Његовим увођењем у великој мери су отклоњени недостаци визуелне процене тежине стенозе која је претходно вршена на основу њене геометрије, а што се заснивало на ангиографским снимцима, односу градијената притиска и протока, отпору протоку, као и на израчунавању коронарне резерве протока (*Coronary Flow Reserve, CFR*)<sup>8</sup>.

Све претходно изложено представља добру основу за развој методе за ефикасно аналитичко одређивање FFR која би могла поуздано да процени физиолошки значај стенозе, а пре свега, да обезбеди правовремену одлуку о потреби предузимања реваскуларизације коронарне артерије.

Узимајући у обзир претходно наведено, кандидат је предложио програм истраживања у наведеној области, који је у складу са савременим научним методама. Истраживање подразумева формирање одговарајућег математичког модела и његову верификацију поређењем добијених резултата са резултатима који ће се добити нумеричком симулацијом струјања у коронарним артеријама, као и са клиничким резултатима добијеним стандардном инвазивном методом.

Имајући у виду приказ проблема проучавања, полазне хипотезе и предложене научне методе истраживања, приказани нацрт докторске дисертације садржи све елементе који су потребни да би се у изради докторске дисертације дао научни допринос, значајан за даљи развој научних истраживања у области аналитичког и нумеричког моделирања FFR у коронарним артеријама.

#### **Веа са досадашњим истраживањима**

У досадашњем научноистраживачком раду кандидат је проучавао постојеће методе и алгоритме за дијагностиковање стенозе у коронарним артеријама, као и за процену њеног физиолошког значаја. Увидом у објављене радове, у научним и стручним часописима, као и радове објављене на међународним конференцијама, може се закључити да се кандидат Александар Миловановић бавио истраживањима у области биоомедицинског инжењеринга, посебно код проблема који се односе на анализу кардиоваскуларног система. Поред тога, кандидат је учествовао и на реализацији међународних и националних пројеката из ове области, што заједно представља добру основу за реализацију предложене дисертације. Рад у оквиру ове дисертације омогућава кандидату да оствари континуитет у свом истраживачком раду. Предстојећа истраживања кандидата ослањала би се на бројна досадашња истраживања у овој области и сазнања која су из њих проистекла.

De Bruyne et al. (2012), Tesche et al. (2017), Min et al. (2019), као и многи други аутори утврђују да је FFR добијена инвазивном коронарном ангиографијом (ICA) прихваћена као стандардна метода за процену анатомског и физиолошког значаја стенозе коронарних артерија, а тиме и као одлучујући параметар за доношење одлуке о евентуалној примени реваскуларизације<sup>9,10</sup>.

<sup>8</sup> Gould, K.L., Lipscomb, K., Hamilton, G.W. (1974). Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *American Journal of Cardiology*, 33, 87-94.

<sup>9</sup> De Bruyne, B., Pijls, N.H., Kalesan, B., Barbato, E., Tonino, P.A., Piroth, Z., et al. (2012). Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *New England Journal of Medicine*, 367(11), 991-1001.

<sup>10</sup> Tesche, C., De Cecco, C.N., Albrecht, M.H., Duguay, T.M., Bayer, R.R., Litwin, S.E., et al. (2017). Coronary CT angiography-derived fractional flow reserve. *Radiology*. 285(1), 17-33.



Tonino<sup>11</sup> је доказао клиничку корист интервенција предузетих на основу претходно израчунатих FFR вредности. Вредност FFR се креће у границама између 0 и 1. У случају потпуно здраве коронарне артерије, дакле без икакве оклузије је FFR = 1, док је, теоријски, у случају потпуне оклузије крвног суда FFR = 0.

Бројне студије су показале да свакако постоји варијабилност у томе на који начин се једна те иста вредност FFR одражава како на различите пацијенте, тако и у случају различитих стања појединих коронарних артерија код истог пацијента. Постоји општа сагласност велике већине аутора, што је поткрепљено бројним студијама, да коронарна стеноза није функционално значајна уколико је FFR > 0,80<sup>12,13</sup>, док се за вредности FFR < 0,75 прихвата да се свакако ради о функционално значајној стенози која може да изазове исхемију миокарда<sup>14</sup>, па се тада, по правилу, предлаже реваскуларизација коронарне артерије.

Постоје, међутим, различити приступи када се ради о вредностима 0,75 < FFR < 0,80. Једно тумачење је да се и тада ради о значајној стенози која захтева реваскуларизацију коронарне артерије. Друго тумачење ове „сиве зоне“ захтева накнадну процену која се врши на основу шире клиничке слике. Утврђивање граничне вредности FFR, и његове поузданости уопште, било је предмет више глобалних студија, пре свега DEFER (FFR to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenoses)<sup>15</sup> и FAME (FFR versus Angiography for Multivessel Evaluation)<sup>16</sup> на којима су били ангажовани читави тимови истраживача из више истраживачких центара у Европи и САД.

Ипак, клиничка пракса у извесној мери заостаје за истраживањима, па се, још увек не може говорити о томе да је FFR широко распрострањена метода за процену физиолошког значаја коронарних стеноза. Разлог томе, између осталог, лежи и у знатним трошковима, извесном ризику и повећаном времену неопходном за спровођење инвазивне процедуре у условима вазодилатације коронарних артерија изазване коришћењем хиперемичких средстава.

Истовремено, све више је нарастала свест да се сам процес дијагностиковања учини хуманијим, односно, да се уместо инвазивне методе која подразумева увођење жице са сензором за мерење притиска и протока у коронарну артерију, у што већој мери примењују одговарајуће неинвазивне методе засноване на ангиографији.

<sup>11</sup> Tonino, P.A., De Bruyne, B., Pijls, N.H., Siebert, U., Ikeno, F., et al. (2009). Fractional flow reserve versus angiography for guiding PCI in patients with multivessel coronary disease (FAME study). *New England Journal of Medicine*, 360(3), 213-224.

<sup>12</sup> Kern, M.J. & Samady, H. (2010). Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory. *Journal of American College of Cardiology*, 55(3), 173-185.

<sup>13</sup> Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., et al. (2013). ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 34(38), 2949-3003.

<sup>14</sup> Misaka, T., Kunii, H., Mizukami, H., Sakamoto, N., et al. (2011). Long-term clinical outcomes after deferral of percutaneous coronary intervention of intermediate coronary stenoses based on coronary pressure-derived fractional flow reserve. *Journal of Cardiology*, 58(1), 32-37.

<sup>15</sup> Pijls, N.H., van Schaardenburgh P., Manoharan G., et al. (2007). Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol.*, 49(21), 2105-11.

<sup>16</sup> Tonino, P.A., Fearon, W.F., De Bruyne, B., et al. (2010). Angiographic severity versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME Study (Fractional Flow Reserve versus angiography in multivessel evaluation). *Journal of American College of Cardiology*, 55(25), 2816-2821.

Као резултат истраживања појавиле су се нове, алтернативне методе укључујући NHPR<sup>17,18</sup> (*Non-Hyperemic Pressure Ratios*) којима се избегава подвргавање крвних судова хиперемiji. Развој компјутерских технологија пружио је велике могућности за унапређење техника за дефинисање FFR, пре свега за неинвазивни приступ приликом његовог одређивања, чиме се, не само избегава инвазивно увођење сензора притиска у коронарну артерију, већ се избегава и вазодилатација применом агенаса за успостављање хиперемije који често могу да проузрокују нежељене ефекте.

(Tu, S., Westra, J., Adjedj, J., et al., 2018)<sup>19</sup> дајући анализу постојећих метода за процену функционалног значаја коронарне стенозе устврђују да, упркос глобалном тренду ка ревакуларизацији вођеној физиологијом, још увек остаје јаз између препорука и клиничког усвајања функционалне процене тежине стенозе. Наглашавају да бројни приступи засновани на неинвазивној процедури за израчунавање FFR (без увођења сензора за мерење притиска и успостављања индуковане хиперемije) тек треба да нађу место у клиничкој пракси. У циљу афирмисања коришћења нових технологија, настоје да истакну принципе, дијагностичке перформансе, и предности компјутерске физиологије. Закључују да FFR одређен коришћењем CFD методе уз подршку СТА има потенцијал да постане нови *златни стандард* за дијагнозу и евалуацију терапија, са антиципираним утицајем на коришћење ресурса и исход лечења пацијената.

(Taylor, C.A., Fonte, T.A., Min, J.K., 2013)<sup>20</sup> први су предложили неинвазивно одређивање FFR коришћењем компјутерских нумеричких симулација. Показали су да CFD заједно са компјутеризованом томографијом (СТ) може прецизно идентификовати и проценити коронарне лезије које изазивају исхемију миокарда. Закључују да 3D приступ, иако показује веома добре резултате (када се пореди са инвазивним мерењем FFR) ипак подразумева прилично дуготрајну процедуру, која захтева и значајне материјалне ресурсе - рачунаре високих перформанси. Због тога упућују на изналагање могућности да се ова ограничења превазилазе коришћењем математичких модела нижег реда помоћу којих би се остварила задовољавајућа тачност уз знатно краће рачунарско време.

(Huo, Y., Svenson, M., Choy, J.S., Zhang, Z.D. & Kassab, G.S. 2012)<sup>21</sup> предлажу аналитичку методу за одређивање FFR која се заснива на примени закона о одржању енергије. У овом раду предлажу да се пад притиска услед појаве стенозе у коронарној артерији одређује узимајући у обзир разне врсте губитака струјне енергије (притиска), укључујући губитке услед конвекције, наглог сужења попречног пресека због присуства стенозе, трења, дифузије и наглог проширења попречног пресека коронарне артерије иза стенозе. Верификацију добијених резултата извршили су спровођењем

<sup>17</sup> Vijayan, S., Barnby, D.S., Pearson, I.R., Davies, A.G., Wheatcroft, S.B., Sivananthan, M. (2017). Assessing Coronary Blood Flow Physiology in the Cardiac Catheterisation Laboratory. *Current Cardiology Reviews*, 13(3), 232-243.

<sup>18</sup> Johnson, N.P., Li, W., Chen, X., Hennigan, B., et al. (2019). Diastolic pressure ratio: New approach and validation vs. the instantaneous wave-free ratio. *European Heart Journal*, 40(31), 2585-2594.

<sup>19</sup> Tu, S., Westra, J., Adjedj, J., Ding, D., Liang, F., Xu, B., Holm, N.R., Reiber, J.H.C. & Wijns, W. (2020). Fractional flow reserve in clinical practice: from wire-based invasive measurement to image-based computation, *European Heart Journal*, 41(34), 3271-3279.

<sup>20</sup> Taylor, C.A., Fonte, T.A. & Min, J.K. (2013). Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: Scientific basis. *Journal of American College of Cardiology*, 61(22), 2233-2241.

<sup>21</sup> Huo, Y., Svenson, M., Choy, J.S., Zhang, Z.D., Kassab, G.S. (2012). A validated predictive model of coronary fractional flow reserve. *Journal of the Royal Society Interface*, 9: 1325-1338.

експерименталних истраживања на два начина: (1) *in vitro* коришћењем симетричних и асиметричних модела коронарне артерије у којима је надувавањем манжетни симулирана стеноза, (2) *in vivo* на свињама тако што су сужења у коронарним артеријама изазивана вештачки, такође убацивањем одговарајућих манжетни. Запажено је сасвим солидно слагање резултата добијених предложеном аналитичком методом са резултатима добијеним експерименталним путем. Тиме је потврђена претпоставка да аналитички модели за одређивање FFR могу да буду сасвим задовољавајућа алтернатива приликом процене функционалног значаја тежине коронарне стенозе.

(Zhang, J., Han, H., Tan, R., Chai, P., et al., 2021)<sup>22</sup> су предложили аналитичку методу која се у циљу одређивања FFR ослања на снимке направљене коришћењем компјутеризоване томографске коронарне ангиографије (СТСА). Коришћењем ових снимака генерише се 3D модел коронарне артерије на основу којег се одређују све потребне анатомске карактеристике које дефинишу хемодинамику коронарних артерија са стенозом (минималан попречни пресек стенозе, дужина стенозе, углови њеног сужења и проширења, површина лумена). Геометрија стенозе је апроксимирана тако што се сматра да се стеноза састоји из три дела: проксималног (конфузорског) дела, дела стенозе са минималним пречником и дисталног (дифузорског) дела. Укупан пад притиска узима у обзир губитке струјне енергије (притиска) на три претходно дефинисана сегмента стенозне артерије. Поред аналитичког, Zhang и сарадници су вршили и одређивање FFR коришћењем CFD методе. Показало се да су дијагностичке особине ове две методе веома упоредиве, док је рачунарско време потребно за спровођење аналитичког одређивања FFR било много краће. Установљена је добра корелација резултата добијених применом аналитичке методе са резултатима добијеним стандардном инвазивном методом.

(Morris, P.D., Ryan, D., Morton, A.C., et al., 2013)<sup>23</sup> су урадили студију VIRTU-1 (VIRTUal Fractional Flow Reserve From Coronary Angiography) чији је циљ био да се развије модел (VIRTUHEART model, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom) који ће тачно одредити виртуални FFR (vFFR) на основу ангиографских снимака коронарних артерија, без инвазивних мерења и без успостављања хиперемije. Како би се добили подаци за формирање 3D модела коронарне артерије пацијенти са стабилном коронарном болешћу су подвргнути ротационој коронарној ангиографији (*Rotational Coronary Angiography*, RoCA). Након генерисања 3D модела прорачунски домен је дискретизован са приближно милион елемената у облику тетраедра. Извршена је симулација коришћењем CFD софтвера ANSYS CFX, третирајући струјање као тродимензијско и нестационарно. На основу добијених резултата израчунаване су вредности за vFFR које су показале веома добро слагање са одговарајућим FFR вредностима одређеним коришћењем стандардне инвазивне методе.

(Kornowski, R., Lavi, I., Pellicano, M. et al., 2016)<sup>24</sup> су предложили метод који се заснива на коронарној ангиографији и примени CFD симулација за решавање 3D струјања, на

<sup>22</sup> Zhang, J.M, Han, H., Tan, R.S., Chai, P., et al., (2021). Diagnostic Performance of Fractional Flow Reserve from CT Coronary Angiography with Analytical Method. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 8, 739633.

<sup>23</sup> Morris, P.D., Ryan, D., Morton, A.C., et al. (2013). Virtual fractional flow reserve from coronary angiography: Modeling the significance of coronary lesions: Results from the VIRTU-1 (VIRTUal Fractional Flow Reserve From Coronary Angiography) study. *JACC. Cardiovascular Interventions*, 6(2), 149-157.

<sup>24</sup> Kornowski, R., Lavi, I., Pellicano, M., Xaplanteris, P., Vaknin-Assa, H., Assali, A., Valtzer, O., Lotringer, Y., & De Bruyne, B. (2016). Fractional Flow Reserve Derived from Routine Coronary Angiograms. *Journal of American College of Cardiology*, 68 (20), 2235-2237.

основу чега се израчунава FFR која је означена као *FFRangio*. Одређивање овог индекса подразумева формирање тродимензијског модела целокупног коронарног стабла на основу три или више ангиографских снимака. Након формирања 3D модела следи процес његове верификације извлачењем 2D пројекција ради упоређивања са изворним ангиографским снимцима. Аутоматском анализом формираног 3D модела, односно свих његових сегмената (грана и рачви) детектује се свака стеноза. Компанија CathWorks, Ltd из Израела је развила одговарајући комерцијални софтвер за одређивање *FFRangio*. Применом CathWorks софтвера коронарно стабло се моделира, аналогно електричном колу, као низ редно везаних сегмената (отпора) од којих сваки има своје карактеристике одређене одговарајућом дужином, пречником, коефицијентом трења, као и обликом стенозе који утиче на степен турбуленције иза коронарне лезије. При томе се за одређивање пада притиска користе Поазејев и Бернулијев закон. На овај начин се формирају два модела коронарног стабла – стабло са стенозом и стабло без стенозе. Одређивање *FFRangio* се врши доводећи у однос максималне протоке за ова два случаја коронарног стабла, а спроводи се неинвазивно, без катетеризације и без употребе хиперемичких агенаса.

Поред претходно детаљније изложених радова истраживања у оквиру предложене докторске дисертације ослањаће се и на следеће радове:

1. Adamson, P.D., Newby, D.E. (2019). Non-invasive imaging of the coronary arteries, *European Heart Journal*, 40(29), 2444-2454.
2. Bhatt, D.L. (2018). Fractional Flow Reserve Measurement for the Physiological Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity. *JAMA*, 320(12), 1275-1276.
3. Ngam, P.I., Ong, C.C., Chai, P., Wong, S.S., Liang, C.R., Teo, L.L.S. (2020). Computed tomography coronary angiography – past, present and future. *Singapore Medical Journal*, 61(3), 109-115.
4. Seeley, B. D., and Young, D. F. (1976). Effect of Geometry on Pressure Losses Accross Models of Arterial Stenosis, *Journal of Biomechanics*, 9(7), 439-448.
5. Spaan, J.A.E., Piek, J.J., Hoffman, J.I.E., Siebes, M. (2006). Physiological Basis of Clinically Used Coronary Hemodynamic Indices, *Circulation*, 113, 446-455.
6. Филиповић, Н. (2012). *Основи биоинжењеринга*. Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу.
7. Secchi, F., Ali, M., Faggiano, E., Cannao, P.M., Fedele, M., Tresoldi, S., Di Leo, G., Auricchio, F., Sardanelli, F. (2016). Fractional flow reserve based on computed tomography: an overview. *European Heart Journal*, 8 (Supplement E), E49-E56.
8. De Bruyne, B., Pijls, N.H., Kalesan, B., Barbato, E., Tonino, P.A., Piroth, Z., et al. (2012). Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *New England Journal of Medicine*, 367(11), 991-1001.
9. Lyras, K.G., Lee, J. (2021). An improved reduced-order model for pressure drop across arterial stenosis. *PLoS One*, 16 (10), e0258047.
10. Filipovic, N., & Shima, H. (2011). Numerical simulation of flow field within the aortic arch during cardiac assist. *Artificial organs*, 35(4), 73-83.
11. Xu, B., Tu, S., Qiao, S., Qu, X., Chen, Y., Yang, J., et al. (2017). Diagnostic accuracy of angiography-based quantitative flow ratio measurements for online assessment of coronary stenosis. *Journal of American College of Cardiology*, 70(25), 3077–87.



12. Tesche, C., De Cecco, C.N., Albrecht, M.H, Duguay, T.M, Bayer, R.R., et al. (2017). Coronary CT angiography-derived fractional flow reserve. *Radiology*, 285(1), 17-33.
13. Kojic, M., Filipovic, N., Stojanovic, B., Kojic, N.(2008). *Computer Modeling in Bioengineering: Theoretical Background, Examples and Software*. John Wiley & Sons, Chichester, ISBN 978-0-470- 06035-3.
14. Pijls, N.H., van Schaardenburgh P., Manoharan G., et al. (2007). Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *Journal of American College of Cardiology*, 49, 2105-2111.
15. Garcia, D., Pibarot, P., and Duranda, L.G. (2005). Analytical Modeling of the Instantaneous Pressure Gradient Accross the Aortic Valve, *Journal of Biomechanics*, 38(6), 1303-1311.
16. Papafaklis, M.I., Muramatsu, T., Ishibashi, Y., et al. (2014). Fast virtual functional assessment of intermediate coronary lesions using routine angiographic data and blood flow simulation in humans: comparison with pressure wire–fractional flow reserve. *Euro-Intervention*, 10, 574-583.
17. Collet, C., Onuma, Y., Sonck, J., et al. (2018). Diagnostic performance of angiography-derived fractional flow reserve: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *European Heart Journal*, 39, 3314-3321.
18. Tu, S., Westra, J., Yang, J., von Birgelen, C., Ferrara, A., Pellicano, M., et al. (2016). Diagnostic Accuracy of Fast Computational Approaches to Derive Fractional Flow Reserve From Diagnostic Coronary Angiography: The International Multicenter FAVOR Pilot Study. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 9(19), 2024-2035.
19. Westra, J., Andersen, B.K., Campo, G., Matsuo, H., Koltowski, L., Eftekhari, A., et al. (2018). Diagnostic performance of in-procedure angiography-derived quantitative flow reserve compared to pressure-derived fractional flow reserve: the FAVOR II Europe-Japan study. *Journal of American Heart Association*, 7(14), e009603.
20. Fearon, W.F., Achenbach, S., Engstrom, T., et al. (2019). FAST-FFR Study Investigators Accuracy of fractional flow reserve derived from coronary angiography. *Circulation*, 139, 477-484.
21. Filipovic, N., & Kojic, M. (2004). Computer simulations of blood flow with mass transport through the carotid artery bifurcation. *Theoretical and Applied Mechanics*. 31(1), 1-33.
22. Савелић, И. (2016). *Нумеричко решавање односа правог и лажног лумена акутне аортне дисекције – докторска дисертација*, Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу.
23. Zhang, J.M., Shuang, D., Baskaran, L., Wu, W., Teo, S.K., Huang, W., et al. (2018). Advanced analyses of computed tomography coronary angiography can help discriminate ischemic lesions. *International Journal of Cardiology*, 267, 208–214.
24. Tesche, C., De Cecco, C.N., Baumann, S., Renker, M., McLaurin, T.W., et al. (2018). Coronary CT angiography–derived fractional flow reserve: Machine learning algorithm versus computational fluid dynamics modeling. *Radiology*, 288, 64–72
25. Kojic M., Filipovic N., Zivkovic M., Slavkovic R., Grujovic N., Milosevic M. (2018). *PAK Finite Element Program*. Serbia and R&D Center for Bioengineering, Kragujevac, Serbia: University of Kragujevac.



## 2. Образложење предмета, метода и циља који уверљиво упућују да је предложена тема од значаја за развој науке

### Предмет, циљеви и хипотезе ове дисертације обухватају следеће:

Предмет предложене докторске дисертације је развој математичког модела за одређивање FFR која представља један од најчешће коришћених параметара за дијагностиковање тежине коронарних стеноза. Планом израде докторске дисертације предвиђено је да се на основу досадашњих истраживања, њихове анализе и осмишљавања могућности за њихово унапређење предложи метода за аналитичко одређивање фракционе резерве протока (*aFFR*) која ће моћи да послужи за поуздану и ефикасну процену физиолошког значаја коронарних стеноза, а самим тим и за правовремено доношење одлуке о одговарајућој терапији (лечење медикаментима, перкутана коронарна интервенција или хируршка реваскуларизација).

Први циљ докторске дисертације представља дефинисање ефикасне аналитичке методе за одређивање FFR која може поуздано да процени тежину стенозе и потребу за реваскуларизацијом коронарне артерије. Други циљ дисертације садржан је у верификацији развијене аналитичке методе која ће се обавити на основу поређења резултата добијених нумеричком симулацијом струјања у коронарним артеријама, као и са клиничким резултатима добијеним стандардном инвазивном методом.

О значају предложене теме најuverљивије говори податак Светске здравствене организације да је у 2021. години у свету је било 18,6 милиона смртних случајева узрокованих кардиоваскуларним болестима, што чини око 33% свих смртних случајева<sup>25</sup>. То је знатно више од броја смртних случајева узрокованих канцером, другим водећим узроком смртности (18%). У Србији су болести срца и крвних судова такође водећи узрок умирања и то са знатно већим учешћем од светског просека (око 41,4%).

Имајући у виду да се већина кардиоваскуларних болести развија дуги низ година очигледно је да се оне највише испољавају у старијем животном добу, па се са продужењем животног века становништва може очекивати само пораст стопе оболелих, а тиме и пораст морталитета. Нажалост, кардиоваскуларне болести се све више појављују и код радно способног становништва, па је рано откривање болести од изузетне важности не само са медицинског, већ и са социјално-економског становишта. У том погледу од пресудне важности је унапређење дијагностичких и терапијских метода у овој области<sup>26</sup>. Процењује се да би бар 80% превремених смртних случајева узрокованих кардиоваскуларним болестима могло да се спречи правовременом дијагностиком и лечењем, као и контролом главних фактора ризика (пушење, конзумирање алкохола, неправилна исхрана, висок крвни притисак, гојазност, хронична болест бубрега, затим инфламаторна стања, као што су Кронава болест и реуматоидни артритис, стрес и физичка неактивност)<sup>27</sup>.

<sup>25</sup> Vaduganathan, M., Mensah, G., Turco, J.V., Fuster, V., Roth, G. (2022). The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors. *Journal of American College of Cardiology*, 80 (25), 2361-2371.

<sup>26</sup> Neumann, F.J., Sechtem, U., Banning, A.P., et al. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 41(3), 407-477.

<sup>27</sup> Perel, P., Avezumy, A., Huffman, M., Paisx, P., Rodgersk, A., Vedanthan, R., Wood, D., Yusuf, S. (2015). Reducing Premature Cardiovascular Morbidity and Mortality in People with Atherosclerotic Vascular Disease. The World Heart Federation Roadmap for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Global Heart*, 10(2), 99-110.

У оквиру групе кардиоваскуларних болести далеко је најраспрострањенија болест коронарних (срчаних) артерија (*Coronary Artery Disease, CAD*). Узрок ове болести у више од 95% случајева је *атеросклероза* која угрожава крвне судове (коронарне артерије) којима се срце храни крвљу и кисеоником<sup>28,29</sup>.

Атеросклероза<sup>30</sup> се најчешће јавља на артеријама срца, мозга и бубрега. Овај процес се развија годинама а стимулишу га већ поменути фактори ризика. Са нагомилавањем холестерола настаје сужавање коронарних артерија чиме се смањује њихов проточни пресек, а тиме отежава или потпуно блокира проток крви ка срчаном мишићу. У том случају оболели крвни суд не може да обезбеди довољну количину кисеоника што доводи до нежељене појаве која се назива исхемија миокарда. Исхемија миокарда, може довести до оштећења срчаног мишића угрожавајући његову способност да пумпа крв, чиме се изазива абнормални ритам срца. У случају да се атеросклеротски плак одлепи од зида и блокира проток крви кроз коронарну артерију може доћи до инфаркта миокарда (срчаног удара)<sup>31,32</sup>.

Пошто је срчани мишић веома ефикасан у искоришћавању кисеоника из крви често се коронарна болест увелико развије, а да се још увек нису појавили њени први симптоми. Крвни судови могу бити блокирани и више од 70% (понекад и до 90%) а да се не појаве никакви знаци упозорења. Тада, веома често, први знак буде истовремено и изузетно озбиљан. Стога је рана дијагноза и лечење болести коронарних артерија од највеће важности јер може спречити развој компликација код пацијената<sup>33</sup>. Правовремена реваскуларизација стенозе коронарне артерије која изазива исхемију миокарда омогућава значајно побољшање извесности њиховог излечења.

На основу проучавања досадашњих истраживања везаних за изналажење метода за процену физиолошког значаја коронарних стеноза на основу којих се поуздано може предложити одговарајући третман пацијената, проистекле су основне хипотезе предложене дисертације:

- Постојање исхемије миокарда је доминантни фактор ризика који је тесно повезан са нежељеним клиничким исходом (срчаним ударом).
- Рана дијагноза коронарне болести је од пресудне важности јер се правовременом реваскуларизацијом коронарне артерије спречавају компликације и значајно побољшава извесност излечења пацијената.
- FFR представља параметар помоћу кога се са довољно високом поузданошћу може утврдити физиолошки значај коронарних стеноза.

<sup>28</sup> Bauersachs, R., Zeymer, U., Brière, J.B., Marre, C., Bowrin, K., Huelsebeck, M. (2019). Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovasc Therapeutics*, doi:10.1155/2019/8295054.

<sup>29</sup> Mancini, G. B. J., Gosselin, G., Chow, B., et al. (2014). Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the diagnosis and management of stable ischemic heart disease. *Canadian Journal of Cardiology*, 30(8), 837-849.

<sup>30</sup> Pothineni, N.V.K., Subramany, S., Kuriakose, K., Lily, F. Shirazi, L.F., Romeo, F., Shah, P.K. & Mehta, J.L. (2017). Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease, *European Heart Journal*, 38(43), 3195-3201.

<sup>31</sup> Roger, V.L., Go, A.S., Lloyd-Jones, D.M., Adams, R.J., Berry, J.D., Brown, T.M., et al. (2011). Heart disease and stroke statistics-2011 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 123, e18-e209.

<sup>32</sup> Townsend, N., Wilson, L., Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Rayner, M., & Nichols, M. (2016). Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*, 37, 3232-3245.

<sup>33</sup> Fihn, S.D., Blankenship, J.C., Alexander, K.P., Bittl, J. A., Byrne, J.G., Fletcher, B.J., et al. (2014). ACC/AHA/AATS/ PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Circulation*, 130, 1749-1767.

- Одређивање FFR инвазивном методом прихваћено је од светске научне јавности као *златни стандард* при доношењу одлуке о потреби реваскуларизације коронарне артерије.
- Клиничка пракса још увек не користи у довољној мери поменути *златни стандард* за процену физиолошког значаја коронарних стеноза, а разлог лежи у знатним трошковима, извесном ризику и потребном времену за спровођење инвазивне процедуре у условима вазодилатације коронарних артерија изазване коришћењем хиперемиских средстава.
- Поуздана аналитичка метода која би избегла рачунарски захтевне CFD симулације допринела би знатно ефикаснијем одређивању FFR, а тиме и бржој процени физиолошког значаја коронарне стенозе и благовременом доношењу одлуке о одговарајућој терапији.
- Класичан, упрошћен приступ заснован на примени Закона о одржању енергије при дефинисању пада притиска не описује најбоље струјне феномене у коронарној артерији са стенозом и не даје могућност за добру процену FFR.
- У коронарним артеријама преовладава ламинаран режим струјања; изузетак је струјање крви на излазу из стенозе где се јавља турбулентно струјање услед појаве вртложних зона.
- Профил брзине у коронарној артерији од излаза из аорте до улаза у стенозу има облик параболоида (развијени профил брзине за ламинарно струјање).
- Истраживања које су спровели Gould<sup>34</sup> и Нuo и сарадници<sup>21</sup> дају добру основу за побољшање алгорита за одређивање FFR аналитичком методом.

### Методe истраживања

У току израде дисертације биће коришћене савремене научно-истраживачке методе које се односе на нумерички и аналитички приступ решавању постављеног задатка.

Да би се постигли постављени циљеви предложене докторске дисертације најпре ће се анализирати литература из наведене области како би се сагледала досадашња истраживања и постојећа решења за одређивање FFR у коронарним артеријама.

Методологија којом се одређује аналитичка FFR (*aFFR*) биће развијена фокусирајући се на унапређење досадашњих решења која се односе на дефинисање и израчунавање пада притиска, односно губитка струјне енергије у коронарним артеријама, а који настаје као последица присуства стенозе која представља отпор струјању крви. При томе се полази од сасвим реалне претпоставке да се крв при струјању кроз коронарне артерије понаша као нестишљив вискозан њутновски флуид.

Приликом аналитичког одређивања FFR усвојена је претпоставка да у артеријама преовладава ламинаран режим струјања. Изузетак је струјање крви на излазу из стенозе где се јавља турбулентно струјање уз појаву вртложних зона.

При одређивању укупног пада притиска у коронарној артерији са стенозом узеће се у обзир следећи парцијални падови притиска<sup>35,36,37</sup>:

<sup>34</sup> Gould, K. L. (2009). Does coronary flow trump coronary anatomy? *Journal of American College of Cardiology, Cardiovascular Imaging*, 2(8), 1009-1023.

<sup>35</sup> Sisavath, S., Jing, X., Pain, C.C. & Zimmerman, R.W. (2002). Creeping Flow through an Axisymmetric Sudden Contraction or Expansion. *Journal of Fluids Engineering*, 124(1), 273-278.



- пад притисака услед конвекције (промене брзине струјања),
- пад притисака услед наглог сужења попречног пресека због присуства стенозе,
- пад притисака услед дифузије (који се троши на савладавање отпора трења, али се њему приписују и губици који настају услед убрзавања струјања у стенози),
- пад притисака услед наглог проширења попречног пресека артерије иза стенозе

За нумеричко одређивање FFR користиће се постојећа решења за симулацију струјања нестишљивог њутновског флуида заснована на прорачунској динамици флуида (CFD). Решавањем основних једначина динамике флуида<sup>38</sup> (Навије-Стоксове једначине и једначину континуитета) уз задавање одговарајућих граничних услова дефинишу се поља физичких величина (брзине и притиска), а на основу тих података одређује се нумеричка фракциона резерва протока (nFFR). За дефинисање струјног простора у коронарној артерији користиће се методе обраде медицинских слика које имају за циљ генерисање анатомског модела коронарне артерије са стенозом.

Процес генерисања тродимензијског модела коронарне артерије са стенозом, биће заснован на дигиталној обради 2Д снимака направљених компјутерском томографском ангиографијом (СТА). Овај процес ће се састојати од неколико фаза<sup>39</sup>:

- аквизиција СТ снимака
- сегментација СТ снимака и детектовање контуре
- генерисање 3Д модела
- обрада 3Д модела
- креирање мреже коначних сегмената

За добијање 2Д СТ снимака користи се скенер марке *Siemens SOMATOM Dual Source 256*, са димензијом пиксела од 0.33 mm и дебљином слоја од 0.3 mm. Да би се постигао оптималан облик 3Д модела користиће се неколико софтверских пакета:

- *MIMICS (Materialises Interactive Medical Image Control System)*
- *Geomagic Studio 10*
- *FEMAP (Finite Element Modelling and Post-processing)*
- *FEM\_PAK*

### Оквирни садржај докторске дисертације

Планирано је да докторска дисертација садржи следећа поглавља:

1. Уводна разматрања
2. Параметри за процену физиолошког стања коронарне циркулације
3. Преглед досадашњих истраживања која се односе на ангиографско одређивање FFR

<sup>36</sup> Fargie, D. and Martin, B. W. (1971). Developing laminar flow in a pipe of circular cross-section. *Proceedings of Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 321(1547), 461–476.

<sup>37</sup> Oliveira, P.J. & Pinho, F. T. (1997) Pressure drop coefficient of laminar Newtonian flow in axisymmetric sudden expansions. *International Journal of Heat Fluid Flow*, 18(5), 518-529.

<sup>38</sup> Voronjес. K., Obradović, N. (1979). *Mehanika fluida, Građevinska knjiga, Beograd.*

<sup>39</sup> Савелић, И. (2016). *Нумеричко решавање односа правог и лажног лумена акутне аортне дисекције – докторска дисертација, Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу.*

4. Аналитичко одређивање FFR
5. Нумеричко одређивање FFR
6. Резултати и дискусија
7. Закључна разматрања
8. Литература

У поглављу 1 биће изложен проблем који настаје због појаве кардиоваскуларних болести, као и основе анатомије и физиологије коронарне циркулације, развој атеросклерозе и методе за њено дијагностиковање.

У поглављу 2 изложиће се постојећи параметри (индекси) који служе за процену физиолошког стања коронарне циркулације (FFR, CFR, индекс микроваскуларне резистенције), као и основи коронарне хемодинамике.

У поглављу 3 приказаће се преглед и анализа досадашњих истраживања која се односе на ангиографско одређивање FFR (истраживања заснована на примени коронарне ангиографије и CFD технике, истраживања заснована на примени аналитичких модела и истраживања везана за формирање метода за одређивање фракционе резерве протока и за њену верификацију).

У поглављу 4 изложиће се поступак креирања предложене методологије за аналитичко одређивање FFR који се заснива на одређивању укупног пада притиска у коронарним артеријама које садрже стенозу, а на основу израчунавања губитака струјне енергије насталих услед присуства различитих видова отпора струјању крви.

У поглављу 5 биће описана и примењена методологија за нумеричко одређивање FFR која најпре подразумева дефинисање струјног домена на основу обраде медицинских слика, а затим симулацију струјања у коронарној артерији са стенозом коришћењем CFD методе.

У поглављу 6 биће приказани резултати добијени применом аналитичке и нумеричке методе и њихово поређење са одговарајућим клиничким резултатима добијеним коришћењем стандардне инвазивне процедуре.

У поглављу 7 биће изложена закључна разматрања као и могући правци будућих истраживања.

У поглављу 8 биће наведена цитирана литература.

### **3. Образложење теме за израду докторске дисертације које омогућава закључак да је у питању оригинална идеја или оригиналан начин анализирања проблема**

На основу представљеног концепта докторске дисертације може се закључити да је олакшано праћење тока коронарне болести уз избегавање инвазивних захвата од интереса за клиничку праксу. Оригиналноста рада се огледа у томе што ће предложени аналитички модел свеобухватније третирати губитке струјне енергије, односно падове притисака, чиме се омогућава њихово прецизније израчунавање, а тиме и поузданије дефинисање вредности FFR као критеријума који служи за процену физиолошког значаја коронарних стеноза.

Дисертација има практичан карактер, јер предложени алгоритам који омогућава ефикасно одређивање FFR може да служи као подршка одлучивању у дијагностици и третману болести коронарних артерија.

Комисија закључује да је предложена тема "Аналитичко и нумеричко моделирање фракционе резерве протока у коронарним артеријама", кандидата Александра Миловановића, са образложеним предметом и циљевима рада, научним доприносима, као и очекиваним резултатима који су настали детаљном анализом доступних научних радова у научном и стручном смислу, оригинална научна идеја.

**4. Усклађеност дефиниције предмета истраживања, основних појмова, предложене хипотезе, извора података, метода анализе са критеријумима науке уз поштовање научних принципа у изради коначне верзије докторске дисертације**

Кандидат Александар Миловановић ће у својој докторској дисертацији обухватити све елементе савременог научно-истраживачког рада, поштујући основне критеријуме науке, научних циљева и метода анализе, имплементацијом постојећих и развијањем оригиналних идеја научног истраживања.

Кандидат ће детаљно проверити полазне хипотезе, теоријски - анализом обимне литературе и извора, у већини случајева новијег датума, као и експериментално.

У достављеној пријави теме, кандидат се служио одговарајућом терминологијом из области која је предмет рада. Дефиниција предмета истраживања је усклађена са основним појмовима, предложеним хипотезама и методама истраживања. Кандидат је показао добру способност за селекцију и анализу литературних извора.

Имајући у виду да су циљеви истраживања проистекли из потреба клиничке праксе, нов математички модел за одређивање FFR проистекао из предложене докторске дисертације представљао би оригиналан допринос истраживачкој области.



## 5. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

### а) Лични подаци

Александар Миловановић је рођен 18. 01. 1985. године у Крагујевцу, Република Србија. Основно образовање стекао је у основној школи „21. октобар“ у Крагујевцу, док је средње образовање стекао у Првој крагујевачкој гимназији.

Дипломске академске студије у трајању од пет година завршио је на Факултету инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу 2011. године са просечном оценом 8,03. Дипломски рад под називом *Примена мултимедијалних алата у концепту учења на даљину* одбранио 26. 10. 2011. године са оценом 10.

У периоду од 01. 12. 2011. године до 30. 06. 2012. године био је запослен у предузећу „TSS Metal Industry doo“, Крагујевац, на радном месту *инжењер конструктор*, док је у периоду од 06. 09. 2012. до 22. 10. 2014. године радио у предузећу „Таково осигурање АДО“, Крагујевац, на радном месту *проценитељ и ликвидатор штета на моторним возилима*.

Боравио је месец дана у периоду мај-јун 2012. године на стручној пракси на Техничком универзитету у Копенхагену, Данска (Technical University of Denmark) у оквиру TEMPUS WBC-VMNet пројекта.

Током 2013. године похађао је летњу школу рачунарства у компанији HERMES SoftLAB (садашњи COMTRADE).

На Техничком универзитету у Копенхагену (Данска) похађао је током јуна 2013. године *EASETECH Training course - Управљање животним циклусом чврстог отпада*. На основу овог боравка стечено је право на коришћење софтвера EASETECH за истраживачке намене на Факултету инжењерских наука.

На Факултету инжењерских наука био је запослен од маја 2015. до децембра 2019, на пројектима Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, најпре на пројекту *Истраживање когенерацијских потенцијала у комуналним индустријским енерганама и могућности за ревитализацију и изградњу нових когенерационих постројења* (III 42013), којим је руководио проф. др Душан Гордић, а затим на пројекту *Примена биомедицинског инжењеринга у предклиничкој и клиничкој пракси* (III 41007) чији је руководилац био проф. др Ненад Филиповић.

Од децембра 2019. године запослен је на Институту за информационе технологије Универзитета у Крагујевцу.

Докторске академске студије на Факултету инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу, најпре је уписао 2014. год. на студијском програму Машинско инжењерство, научна област Енергетика и процесна техника, да би их поново уписао 2020. године, такође на студијском програму Машинско инжењерство, научна област Биоинжењеринг. Положио је све предмете предвиђене планом и програмом. са просечном оценом 10.

Као студент докторских студија, био је ангажован на извођење наставних активности (вежби) на предметима *Механика флуида*, *Инжењерски алати* и *Енергија и животна средина*.

Говори енглески, а служи се и немачким језиком.

## б. Научно-истраживачки рад

### • Списак објављених радова

#### M23 Рад у међународном часопису

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: official journal of the European Society for Engineering and Medicine*, 31(3), 977-990, Doi: 10.3233/THC-220435, ISSN 0928-7329.

#### M33 Саопштење са међународног скупа штампано у целини

1. 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.
2. Pavić, O., Dašić, L., Geroski, T., Stanojević Pirković, M., **Milovanović, A.**, Filipović N. (2023). Application of Ensemble Machine Learning for Classification Problems on Very Small Datasets, *The second Serbian international conference on applied artificial intelligence (AAI2023)*, Kragujevac, May 19-20, 2023.

#### M34 Саопштење са међународног скупа штампано у изводу

1. **Milovanović, A.**, Saveljić, I., Exarchos T., Parodi O. and Filipović, N. (2018). Numerical approach for determination of virtual functional assessment index in coronary arteries, *BelBi 2018*, 40(1) (Special Edition), 85, ISSN 2334-6590.
2. **Milovanovic, A.**, Saveljic, I., Savic, S. & Filipovic, N. (2019). 3D reconstruction and numerical calculation of fractional flow reserve in atherosclerotic coronary arteries, *The 7th International Congress of the Serbian Society of Mechanics*, Sremski Karlovci, Serbia, 2019.

#### M51 Рад у врхунском часопису националног значаја

1. Jurišević N., Josijević N., Rakić N., **Milovanović A.** (2016). Specific energy consumption in pre-school institutions in Kragujevac. *Energija, ekonomija i ekologija*, ISSN 0354-8651, 17(1-2), 390-396.
2. Bošković G., Jovanović S., Jovičić N., Djordjević Z., **Milovanović A.** (2015). Energetski aspekti sistema upravljanja komunalnim otpadom - slučaj grada Kragujevca, *Energija, ekonomija i ekologija*, ISSN 0354-8651, 3-4(17), 312-318.

#### M53 Рад у научном часопису

1. Anić, M., Savić, S., **Milovanović, A.**, Milošević, M., Milićević, B., Simić, V., Filipović, N. (2020). The solution of fluid flow through the left heart ventricle, *Applied Engineering Letters*, ISSN 2466-4677, 5(4), 120-125.
2. Starcevic, S., Savic, S., Filipovic, N., **Milovanovic, A.**, Djordjevic, M. (2019). Abdominal Aortic Aneurysm – Computer Modelling and Numerical Solution, *Applied Engineering Letters*, ISSN 2466-4677, 6(2), 80-87.

• **Учешће у научноистраживачким пројектима**

Кандидат је учествовао у реализацији 4 научноистраживачка домаћа и међународна пројекта.

**Учешће на пројектима ресорног министарства**

1. *Примена биомедицинског инжењеринга у предклиничкој и клиничкој пракси*, III 41007, Пројекат Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије за период 2011-2019. Руководилац пројекта: проф. др Ненад Филиповић.
2. *Истраживање когенерацијских потенцијала у комуналним индустријским енерганима Републике Србије и могућности за ревитализацију и изградњу нових когенерационих постројења*, III 42013. Руководилац пројекта: проф. др Душан Гордић.

**Учешће на међународним пројектима**

1. *H2020-PHC-2015 single stage, SMARTTOOL: Simulation modeling of coronary artery disease: a tool for clinical decision support*: H2020-PHC-2015 single stage, Project reference: 689068, 2016-2019. Руководилац пројекта: проф. др Ненад Филиповић.
2. *SCI -PM-04-2016 HARMONICSS - Harmonization and integrative analysis of regional, National and international cohorts on primary Sjogren's Syndrome (pSS) towards improved stratification, treatment and health policy making*, 2017-2020. Руководилац пројекта: проф. др Ненад Филиповић.

**7. Предлог ментора са његовим референцама којима се доказује испуњеност услова за менторство**

Комисија предлаже да ментор ове докторске дисертације буде др Велибор Исаиловић, ванредни професор Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу.

**Референце којима се доказује испуњеност услова за менторство**

1. Filipovic N., Gibney, B.C., Kojic, M., Nikolic, D., **Isailovic, V.**, Ysasi, A., Konerding, M.A., Mentzer, S.J. Tsuda, A. (2013). Mapping cyclic stretch in the postpneumonectomy murine lung. *Journal of Applied Physiology*, 115(9), 1370-1378. (M21).
2. Filipovic, N., Nikolic, D., **Isailovic, V.**, Milosevic, M., Geroski, V., Karanasiou, G., Fawdry, M., Flanagan, A., Fotiadis D. & Kojic, M. 2021. In vitro and in silico testing of partially and fully bioresorbable vascular scaffold, in print: *Journal of Biomechanics*, 1(115), ISSN 0021-9290, Doi <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2020.110158>, (M22).
3. **Isailovic, V.**, Filipovic, N., An algorithm for finding and adding boundary conditions with the aim of solving the contact problem in computational mechanics, *Simulation Modelling Practice and Theory*, Elsevier, 108, 10247, ISSN 1569-190, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.simpat.2020.102247>, 2021 (M21).
4. **Isailovic, V.**, Peulic, A., Djapan, M., Savkovic, M., Vukicevic, A.M. (2022). The compliance of head-mounted industrial PPE by using deep learning object detectors,



Scientific Reports, *Nature*, 12, 16347, ISSN 2045-2322,  
Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20282-9>, (M21).

5. Vukicevic, A., Djapan, M., **Isailovic, V.**, Milasinovic, D., Savkovic, M., Milosevic, P. 2022. Generic compliance of industrial PPE by using deep learning techniques, *Elsevier, Safety Science*, 148, 105646, ISSN 0925-7535, <https://doi.org/10.1016/j.ssci.2021.105646>. (M21)

На основу свега наведеног у претходним тачкама овог извештаја Комисија доноси следећи

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Александар Миловановић, дипломирани инжењер машинства, испунио је све предвиђене услове за одобрење израде докторске дисертације. Предложена тема докторске дисертације је оригинална и има научну заснованост. Предложена методологија израде докторске дисертације је у складу са научним принципима. Очекивани резултати докторске дисертације треба да представљају оригинални научни допринос у области процене физиолошког значаја коронарних стеноза што представља основни критеријум за доношење одлуке о предузимању одговарајућег третмана пацијената код којих је присутна коронарна болест.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу и Већу за техничко-технолошке науке Универзитета у Крагујевцу да предложеној тему за докторску дисертацију:

### "Аналитичко и нумеричко моделирање фракционе резерве протока у коронарним артеријама"

прихвати и одобри њену израду кандидату Александар Миловановић, дипломираном инжењеру машинства.

Комисија предлаже да ментор ове докторске дисертације буде др Велибор Исаиловић, ванредни професор Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу.

У Крагујевцу,  
05. 06. 2023. год.

## КОМИСИЈА



**Др Велибор Исаиловић, ванр. проф.** – председник Комисије  
Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу  
Ужа научна област: Информационе технологије



**Др Ненад Филиповић, ред. проф.** члан  
Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу  
Уже научне области: Примењена механика, Примењена информатика и рачунарско инжењерство



**Др Миљан Милошевић, ванр. проф.** – члан  
Факултет информacionих технологија, Универзитет  
Метрополитен у Београду  
Ужа научна област: Рачунарске науке