

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 24.12.2019. год. (број одлуке: 01-1/5041-12) и на седници Већа за техничко-технолошке науке одржаној 22.01.2020. год. (број одлуке: IV-04-8/9), којом смо одређени као чланови Комисије за подношење извештаја, за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације: „Сурогат модели мишића засновани на вештачким неуронским мрежама са применом у анализи методом коначних елемената" у научној области **Примењена информатика и рачунарско инжењерство**, кандидата **Богдана Милићевића, маг. информ.** 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 сурогат модела мишића.

Биофизички модели мишића нису погодни за употребу у пракси приликом моделирања мишићних органа, јер су рачунски неефикасни. Креирање сурогат модела, који опонашају биофизичке моделе али су рачунски ефикаснији, би омогућило коришћење ових модела мишића у реалним проблемима приликом анализе методом коначних елемената. Коришћење биофизичких модела мишића, односно сурогат модела мишића, може да омогући праћење ефеката мутација у протеинима на контракцију мишића. Поред тога рачунарске симулације могу да омогуће бољи увид утицаја лекова на разне болести срчаног мишића.

Кандидат је предложио програм истраживања у наведеној области, који је у складу са савременим научним методама истраживања. Истраживање се заснива на нумеричким методама и методама машинског учења.

Имајући у виду приказ проблема истраживања, 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 сурогат модела мишића.

Веза са досадашњим истраживањима

Увидом у објављене радове, у научним и стручним часописима, као и радове објављене на међународним конференцијама, може се закључити да се кандидат Богдан Милићевић бавио применом нумеричких метода и метода машинског учења у области биомедицинског инжењеринга, и проблемима који се односе на биомеханику мишића. Рад у оквиру ове дисертације омогућава кандидату да оствари континуитет у свом истраживачком раду, што поред стручног усавршавања кандидата има за циљ и могућност примене решења у клиничкој пракси. Предстојећа истраживања кандидата ослањала би се на публиковане радове следећих аутора:

(S.M. Mijailovich, J.J. Fredberg, J.P. Butler, 1996)¹ су се у свом раду бавили реформулацијом Хакслијеве теорије клизећих филамената. Увели су у разматрање растегљивост актинских и миозинских филамената од којих се састоје мишићна влакна. У току развијања изометријске силе актински и миозински филаменти се растежу и клизе релативно један у односу на други. Растегљивост филамената указује на то да је релативно померање филамената неуниформно у пределу преклапања филамената и да је напрезање попречних мостова варијабилно дуж преклапајућег региона. Чак и када је дужина саркомере константна, локалне брзине редукују генерисану силу испод нивоа силе које би била генерисана да су филаменти нерастегљиви.

(P. J. Hunter, A. D. McCulloch, H. E. D. J. Ter Keurs, 1998)² су се у свом раду бавили механичким моделима срчаног мишића, погодним за моделирање целог срца. Модели су засновани на експерименталним подацима који су добијени испитивањем узорака узетих од различитих животињских врста, под различитим температурама. Експериментални тестови укључују развијање изометријске силе, изотонично оптерећење и слично. Представљени модели укључују пасивну еластичност миокарда, брзо везивање калцијума за тропонин Ц, кинетику тропомиозинског померања, доступност актин сајтова и кинетику попречних мостова.

(F. Ghavamian, A. Simone, 2019)³ су се у свом раду бавили креирањем сурогат модела Перзина вископластичног модела који је коришћен као микромодел. Користили су

¹ S.M. Mijailovich, J.J. Fredberg, J.P. Butler. On the theory of muscle contraction: filament extensibility and the development of isometric force and stiffness. *Biophys. J.* 71 (3) :1475–84, 1996.

² P. J. Hunter, A. D. McCulloch и H. E. D. J. Ter Keurs. Modelling the Mechanical Properties of Cardiac Muscle, *Progress in biophysics and molecular biology.* 69(2/3):289-332, 1998.

³ F. Ghavamiana, A. Simone, Accelerating multiscale finite element simulations of history-dependent materials using a recurrent neural network, *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, vol. 357, doi:10.1016/j.cma.2019.112594, August 2019.

модификацију рекурентне неуронске мреже, такву да процес обуке подсећа на нелинарну анализу методом коначних елемената.

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

Кардиомиопатија означава групу болести које захватају срчани мишић. Промене на миокарду, срчаном мишићу, су обично споре и често без симптома, теку прогресивно и временом доводе до тешких последица. Узрок фамилијарне кардиомиопатије су варијације у људским генима које доводе до мутација у протеинима. У питању су гени који синтетишу мишићне протеине. Мишић се састоје од мишићних влакана који имају способност контракције. Мишић се контрахује под утицајем надражаја који долази од нервног система. Способност контракције се заснива на присуству контрактилних влакана који се састоје од протеина актина и миозина. Да би фамилијарна кардиомиопатија била боље проучава и да би се лечење пацијената побољшало треба направити рачунарску симулацију коју би користили истраживачи и лекари. Најпре се биолошки системи описују диференцијалним једначинама, односно креира се математички модел система који треба моделирати и симулирати. Пошто није могуће решити ове једначине аналитичким путем, користе се нумерички поступци. Једна од нумеричких метода за решавање парцијалних диференцијалних једначина је метод коначних елемената.

Основна идеја анализе методом коначних елемената јесте дискретизација домена на поддомене, односно коначне елементе, на које се примењују општа знања и искуства механике континуума и нумеричке анализе. Објекат од интереса се моделира мрежом састављеном од једноставних геометријских форми као што су троуглови и четвороуглови у дводимензионом, или различити полиедри у тродимензионом простору. У свакој интеграционој тачки коначних елемената потребно је одредити материјалне карактеристике, при чему се користе одговарајући материјални модели.

Материјални модели мишића се могу поделити на феноменолошке и биофизичке. Феноменолошки модели су засновани на експериментима. Ови модели су конзистентни са фундаменталном теоријом функционисања мишића, али не потичу директно из ње. Насупрот томе биофизички модели су засновани на физиолошком понашању мишића. Феноменолошки модели описују понашање мишића на макронивоу, а биофизички на микронивоу. Типичан пример феноменолошког модела је Хиллов модел, а типичан пример биофизичког модела је Хакслијев модел. Да би подаци из генетске анализе били повезани са њиховим последицима на понашање срца потребно је користити биофизичке моделе. Са аспекта прорачуна ови модели су много сложенији од феноменолошких, прорачун захтева више времена и рачунарске меморије. Пошто је потребно одредити материјалне карактеристике у свакој интеграционој тачки модела, за велике моделе срца, какви су потребни у пракси, је готово немогуће користити биофизичке материјалне моделе. Једно

од решења је да се креирају сурогат модели биофизичких модела мишића. Сурогат моделирање представља инжењерску технику којом се опонаша оригинални модел, што приближније могуће, са разликом што је сурогат модел рачунски пуно ефикаснији. Циљ рада је креирати сурогат моделе који опонашају биофизичке моделе мишића.

У циљу развоја сурогат модела биофизичких модела мишића ради ефикаснијег коришћења у анализи методом коначних елемената, уведене су следеће претпоставке:

1. Неопходне и довољне улазне величине сурогат модела, на основу којих ће бити прорачунат напон и извод напона за активни део мишића у текућем временском кораку анализе методом коначних елемената су:
 - Активација мишића у текућем временском кораку и у претходним временским корацима МКЕ анализе,
 - Издужење мишићног влакна у текућем временском кораку и у претходним временским корацима МКЕ анализе,
 - Напон и извод напона у претходним временским корацима МКЕ анализе.
2. Биофизички модели мишића су уграђени у софтвере под називом *Musico* и *Mexie*. Претпоставка је да су ови модели довољно тачни и тачно имплементирани.
3. Из софтвера наведених у другој претпоставци, биће прикупљане вредности улазних и излазних величина наведених у првој претпоставци. На основу прикупљених вредности, биће креирани сурогат модели коришћењем различитих типова вештачких неуронских мрежа.
4. Након довољно добре обуке, сурогат модели ће дати резултате који не одступају за више од 5% од резултата које дају оригинални биофизички модели и биће рачунски ефикаснији од њих.
5. Вредности за активацију мишића и издужење мишићног влакна, морају бити доступне у програму за МКЕ анализу у свакој интеграционој тачки.
6. Сет параметара, који се односе на мутације протеина, ће бити константан у току креирања сурогат модела и у току МКЕ анализе. Ови параметри се не користе као улазне величине сурогат модела.
7. Сет параметара из претходне тачке је унапред одређен.

Методе истраживања

У току израде ове докторске дисертације кандидат ће користити различите нумеричке методе и методе машинског учења. Приликом анализе механичког одзива мишића кандидат ће користити нелинеарну анализу методом коначних елемената. У оквиру методе коначних елемената, треба за дату деформацију прорачунати активан напон и извод активног напона у мишићу у свакој интеграционој тачки модела. У општем случају напон и извод напона се рачунају на основу деформације, и на основу параметара и стања материјалног модела мишића. Да би биофизички модели мишића били примењиви у пракси, неопходно је убрзати прорачун. Техника којом треба да се постигне одговарајуће убрзање се назива сурогат модел. Да би сурогат модел био креиран најпре је потребно прикупити велику количину улазних и излазних података. Ови подаци се прикупљају из рачунарских симулација. Кандидат ће за прикупљање података користити симулацију под називом Musico (Muscle simulation code), у којој су имплементирани биофизички модели. Након прикупљања података, кандидат ће применити методе машинског учења. За креирање сурогат модела биће коришћене вештачке неуронске мреже, као што су вишеслојни перцептрон, рекурентне и конволуционе неуронске мреже. Обуком неуронске мреже добија се модел који на основу одговарајућих улаза предвиђа вредности за напон и извод напона.

За креирање сурогат модела кандидат ће користити библиотеке за рад са неуронским мрежама Tensorflow и Keras. Кандидат ће користити софтвер под називом *Mexie* за анализу понашања мишића методом коначних елемената. Овај софтвер има уграђен Хакслијев материјални модел мишића, па је у њему могуће тестирати да ли је понашање сурогат и оригиналног модела довољно слично. Сурогат моделе је потребно уградити у софтвере за анализу методом коначних елемената ПАК и Алуа, који ће бити коришћени у пракси. Ови софтвери у себи поред модула за механику, поседују и модуле за транспорт и електрофизиологију, што је неопходно да би анализа понашања срца била комплетна.

Оквирни садржај докторске дисертације

Планирано је да докторска дисертација буде реализована кроз десет поглавља:

1. Увод
2. Феноменолошки и биофизички модели мишића
3. Нумеричке методе за моделирање механичког одзива мишића
4. Сурогат модели
5. Вештачке неуронске мрежа
6. Креирање сурогат модела биофизичких модела мишића

7. Примена сурогат модела у анализи методом коначних елемената
8. Резултати и дискусија
9. Закључна разматрања
10. 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, може се закључити да постоји потреба за развојем сурогат модела мишића, који ће омогућити ефикасније испитивање понашања мишића у истраживањима и клиничкој пракси приликом анализе методом коначних елемената. Имајући у виду на мали број студија које се баве сурогат моделима мишића, предложена докторска дисертација даће допринос овој врсти студија.

Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације, са образложеним предметом и циљевима рада, научним доприносима и очекиваним резултатима, насталим детаљном анализом доступних научних радова у научном и стручном смислу, оригинална 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 Богдан Милићевић 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.

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 изразиту способност за селекцију и анализу литературних извора.

Циљеви истраживања су проистекли из запажених недостатака биофизичких модела мишића. С обзиром да ће кандидат креирати нове моделе (сурогат моделе), добијени резултати представљали би оригиналан допринос истраживачкој области.

5. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

а. Лични подаци

Богдан Милићевић је рођен 20.08.1992. године у Крагујевцу, Република Србија. Основну школу "Драгиша Луковић-Шпанац", у Крагујевцу, завршио је 2007. године. Средњу школу Прву крагујевачку гимназију, завршио је 2011. године.

Основне академске студије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу уписао је 2011. године. Завршни рад на тему "Вештачка интелигенција за препознавање текста на сликама" одбранио је 2015. године чиме је стекао звање дипломирани информатичар. Мастер студије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу уписао је 2015. године. Мастер рад на тему "Имплементација вишескалног модела дифузије на паралелним архитектурама" одбранио је 2016. године, чиме је стекао звање мастер информатичар. Докторске академске студије уписао је школске 2017/2018 године, на Факултету инжењерских наука у Крагујевцу, под менторством др Ненада Филиповића, ред. проф. Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу.

Запослен је на Факултету инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу као истраживач приправник од јуна 2018. године на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије III41007 „Примена биоинжењеринга у претклиничкој и клиничкој пракси“. Учествоје у реализацији наставе на Факултету инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу на предметима: Практикум из основа рачунарске технике, Основи рачунарске технике 2, Рачунарске основе интернета и Рачунарски алати.

б. Научно-истраживачки рад

Као аутор или коаутор до сада је објавио **12** радова у научно-стручним часописима као и на међународним и домаћим научно-стручним скуповима.

Списак објављених радова:

M21 Рад у врхунском међународном часопису (2 рада)

1. Miljan Milosevic, Dusica Stojanovic, Vladimir Simic, **Bogdan Milicevic**, Andjela Radisavljevic, Petar Uskokovic, Milos Kojic: A Computational Model for Drug Release from PLGA Implant, Materials, ISSN 1996-1944, Vol.11, No.12, pp. 17, 2018.

2. Miljan Milosevic, Vladimir Simic, **Bogdan Milicevic**, Eugene J. Koay, Mauro Ferrari, Arturas Ziemys, and Milos Kojic: Correction Function for Accuracy Improvement of the Composite Smearred Finite Element for Diffusive Transport in Biological Tissue Systems, Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering, ISSN 0045-7825, Vol.338, No.1, pp. 97-116, 2018.

M22 Рад у истакнутом међународном часопису (1 рад)

1. Raffaella Santagiuliana, Miljan Milosevic, **Bogdan Milicevic**, Giuseppe Sciume, Vladimir Simic, Arturas Ziemys, Milos Kojic: Coupling tumor growth and bio distribution models, Biomedical Microdevices, ISSN 1387-2176, Vol. 21, No.2, pp. -, 2019.

M33 Саопштење са међународног скупа штампано у целини (1 рад)

1. **Bogdan Milicevic**, Milos Ivanovic, UNIVERSAL SERVICE FOR SOLVING SYSTEMS OF LINEAR EQUATIONS, 4th South-East European Conference on Computational Mechanics - SEECM 2017, Kragujevac, 2017, 3th-5th July, ISBN 978-86-921243-0-3.

M34 Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (4 рада)

1. **Bogdan Milicevic**, Miljan Milosevic, Vladimir Simic, Milos Kojic, MUSCLE MODEL WITH NET OF FIBERS USED FOR MODELING CELL MIGRATION, Belgrade BioInformatics Conference, Belgrade, Serbia, 2018, 18-22 June, pp. 121, ISBN 2334-6590.

2. Vladimir Simic, Miljan Milosevic, **Bogdan Milicevic**, Milos Kojic, APPLICATION OF MULTISLACE SMEARED FINITE ELEMENT MODEL FOR MODELING OF MASS TRANSPORT IN CAPPILLARY SYSTEMS AND BIOLOGICAL TISSUE, Belgrade BioInformatics Conference, Belgrade, Serbia, 2018, 18-22 June, pp. 93, ISBN 2334-6590.

3. **Bogdan Milicevic**, Lazar Vasovic, Milos Ivanovic, Boban Stojanovic, SURROGATE MODELS OF HUXLEY MUSCLE MODEL BASED ON ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS, 8th International Conference on Computational Bioengineering, Belgrade, Serbia, 4-6 September, 2019, pp. 36, ISBN 978-86-81037-75-1.

4. Milos Kojic, Miljan Milosevic, **Bogdan Milicevic**, Vladimir Simic, HEART MECHANICAL MODEL BASED ON HOLZAPFEL EXPERIMENTS, 8th International Conference on Computational Bioengineering, Belgrade, Serbia, 2019, 4-6 September, pp. 36-37, ISBN 978-86-81037-75-1.

M64 Саопштење са националног скупа штампано у изводу (4 рада)

1. **Bogdan Milicevic**, Raffaella Santagiuliana, Miljan Milosevic, Vladimir Simic, Bernhard Schrefler, Milos Kojic, COMPUTATIONAL PROCEDURE FOR COUPLING OF TUMOR GROWTH AND DRUG DISTRIBUTION MODEL, 7th International Congress of Serbian Society of Mechanics, Sremski Karlovci, Srbija, 2019, June 24-26, pp. 164-166, ISBN 978-86-909973-7-4.

2. Miljan Milosevic, Dusica Stojanovic, Vladimir Simic, **Bogdan Milicevic**, Andjela Radisavljevic, Petar Uskokovic, Milos Kojic, NUMERICAL MODELS FOR DRUG RELEASE FROM DRUG-LOADED NANOFIBERS, 7th International Congress of Serbian Society of Mechanics, Sremski Karlovci, Srbija, 2019, June 24-26, pp. 166-168, ISBN 978-86-909973-7-4.

3. Vladimir Geroski, Milos Kojic, Miljan Milosevic, Vladimir Simic, **Bogdan Milicevic**, Nenad Filipovic, COUPLED ELECTROPHYSIOLOGICAL AND MECHANICAL FINITE ELEMENT MODEL OF THE HEART WALL, 7th International Congress of Serbian Society of Mechanics, Sremski Karlovci, Srbija, 2019, June 24-26, pp. 180-182, ISBN 978-86-909973-7-4.

4. Vladimir Simic, Miljan Milosevic, **Bogdan Milicevic**, Milos Kojic, APPLICATION OF THE CSFE FINITE ELEMENT IN LIVER MODEL WITH TUMORS, 7th International Congress of Serbian Society of Mechanics, Sremski Karlovci, Srbija, 2019, June 24-26, pp. 172-173, ISBN 978-86-909973-7-4.

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

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Богдан Милићевић, мастер информатичар, 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 требало би да представљају оригинални научни допринос у сурогат моделирању мишића заснованом на вештачким неуронским мрежама.

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

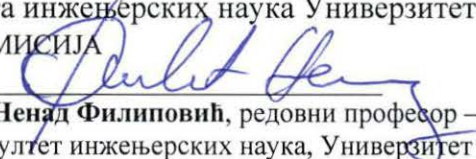
„Сурогат модели мишића засновани на вештачким неуронским мрежама са применом у анализи методом коначних елемената“

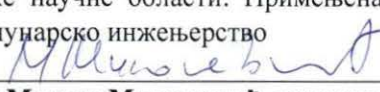
прихвати и одобри њену израду кандидату **Богдану Милићевићу, мастер информатичару.**

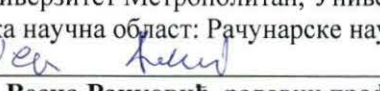
Комисија предлаже да ментор ове докторске дисертације буде др Ненад Филиповић, редовни професор Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу.

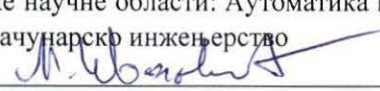
У Крагујевцу,
07.02.2020. год.

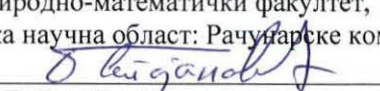
КОМИСИЈА


Др **Ненад Филиповић**, редовни професор – председник Комисије
Факултет инжењерских наука, Универзитет у Крагујевцу
Уже научне области: Примењена механика, Примењена информатика и
рачунарско инжењерство


Др **Миљан Милошевић**, ванредни професор – члан
Универзитет Метрополитан, Универзитет у Београду
Уже научна област: Рачунарске науке


Др **Весна Ранковић**, редовни професор – члан
Факултет инжењерских наука, Универзитет у Крагујевцу
Уже научне области: Аутоматика и мехатроника, Примењена информатика
и рачунарско инжењерство


Др **Милош Ивановић**, ванредни професор – члан
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
Уже научна област: Рачунарске комуникације


Др **Бобан Стојановић**, ванредни професор – члан
Природно-математички факултет, Универзитет у Крагујевцу
Уже научна област: Примењено рачунарство и Информационе технологије и
системи