

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ФАКУЛТЕТА ИНЖЕЊЕРСКИХ НАУКА
ВЕЋУ ЗА ТЕХНИЧКО-ТЕХНОЛОШКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У
КРАГУЈЕВЦУ

Бр. 01-1/443

702. 2020 год.

КРАГУЈЕВАЦ

На седници Наставно-научног већа Факултета инжењерских наука у Крагујевцу одржаној 24.12.2019. год. (број одлуке: 01-1/5041-11) и на седници Већа за техничко-технолошке науке одржаној 22.01.2020. год. (број одлуке: IV-04-8/8), којом смо одређени као чланови Комисије за подношење извештаја, за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата за израду докторске дисертације: „Анализа и примена дистрибуиране (*smear*) методологије у моделирању транспорта у оквиру биолошких система" у научној области Примењена механика, кандидата Владимира Симића, магистар инжењерских наука. 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 транспорта лекова и механике унутар деформабилних биолошких система.

Све већи број кардиоваскуларних обољења изискује потребу за подробнијим истраживањима у циљу проналажења иновативнијих метода за лечење ове групе болести, као и развојем нових алата и методологија које би та истраживања подигла на виши ниво. Стога, нумеричка анализа транспорта, примена дистрибуиране методологије као и развој биомеханичких симулација има за циљ боље разумевање транспортних процеса у биолошким системима као и саме механике срца и његових механичких особина. Предности овог дистрибуираног приступа у моделирању огледа се најпре у неинвазивности, робусности, тако и једноставнијем процесу израде модела а самим тим и краћем временском периоду од тренутка израде модела до добијања релевантних резултата. Тачност резултата обезбеђује се поређењем дистрибуираних модела са детаљним моделима (добијени традиционалним методама и алатима за моделирање сложених система). Овај концепт и развијени софтверски пакет ПАК (софтвер који се базира на методи коначних елемената, развијен у Истраживачко-развојном центру за биоинжењеринг БиоИРЦ и Факултету инжењерских наука) као и софтвер за визуализацију резултата, нуде рачунске алате који могу бити примењени за анализирање и приказ различитих врста поља физичких величина у оквиру система читавих органа, као и на специфичне домене унутар ових органа као нпр. тумора. Свеукупно, дистрибуирани модели користе стандардне и мерљиве материјалне параметре биолошких окружења као и биолошких баријера. Сама методологија се може сматрати полазним оквиром који може бити проширен укључивањем у обзир електрохемијских и биохемијских ефеката транспорта кроз мембране као и у моделирању механичких особина и понашања ткива, као нпр.

срца. Кандидат је предложио програм истраживања у наведеној области, који је у складу са савременим научним методама истраживања. Истраживање се заснива пре свега на нумеричким методама и поређењем добијених нумеричких резултата са експериментима.

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 нумеричког изучавања транспортних процеса и механике унутар деформабилних биолошких медијума.

Веза са досадашњим истраживањима

У досадашњем научно-истраживачком раду кандидат је проучавао транспортне процесе у оквиру сложених биолошких система као што су органи са туморима као додатним ткивима, као и механичко понашање срчаног мишића применом различитих материјалних модела. Увидом у објављене радове, у научним и стручним часописима, као и радове објављене на међународним конференцијама, може се закључити да се кандидат Владимир Симић свеобухватно бави применом нумеричких метода у области биомедицинског инжењеринга. Континуитет који би кандидат у оквиру израде докторске дисертације остварио односи се на примену дистрибуираних модела у оквиру дифузионог транспорта лекова унутар биолошких система и развој методологије и њену примену на механику срца. При томе, предстојећа опсежна истраживања кандидата ослањала би се на публиковане радове следећих аутора:

Транспорт масе кроз системску циркулацију, као и њена примена у процесу транспорта лекова и наномедицини, проучавана је у оквиру интердисциплинарног поља под називом онкофизика, у радовима (Ferrari, 2010)¹ Blanco et al, 2015)². У оквиру тих истраживања, уочено је да је транспорт масе пре свега транспорт вођен посредством градијената- градијентом притиска за конвективни, и градијентом концентрације за дифузиони транспорт. Такође, за транспорте вођене градијентима, масени флуks зависи од физичких и хемијских карактеристика молекула и честица који се транспортују као и медијума који окружује капиларе, што је показано у раду (Reulen et al., 1977)³. Комплексност транспортних процеса, неправилност капиларне мреже кроз коју се транспорт одвија и компјутерско моделирање детаљне мреже капилара које изискује доста времена, довели су до идеје развоја дистрибуиране методологије, која представља рачунски метод базиран на физичким законима. Такође, методологија је робусна, тачна и применљива на уопштене услове транспорта унутар великих домена као што су органи, као и унутар мањих медијума као што су тумори унутар органа.

Приликом развоја компјутерских модела који се односе на проблеме транспорта масе у живим организмима, требало је увести одређен број претпоставки и апроксимација. На пример, крв се сматра хомогеним флуидом иако представља јако сложен вишефазни флуид, што је код моделирања транспорта у великим крвним судовима примењено коришћењем одређених вискозних особина, приказаним у

¹ M. Ferrari, *Frontiers in cancer nanomedicine: directing mass transport through biological barriers*, Trends Biotechnol. 28 (2010) 181–188.

² E. Blanco, H. Shen, M. Ferrari, *Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery*, Nat. Biotechnol. 33 (2015) 941–951.

³ H.J. Reulen, R. Graham, M. Spatz, I. Klatzo, *Role of pressure gradients and bulk flow in dynamics of vasogenic brain edema*, J. Neurosurg. 46 (1977) 24–35.

истраживању (Shi et al., 2011)⁴. Утицај вискозног коефицијента на хематокрит (удео црвених крвних зрнаца у крви) и пречнику капилара (познатијем као *Fahraeus-Linquist* ефекат) показао се као значајан у истраживањима (Pries, Secomb, 2005)⁵ (Pries, Secomb, 1990)⁶.

Узимајући у обзир ткиво, претпоставка је да се ткиво састоји од ћелија и међућелијског простора испуњеног флуидом. Транспорт унутар међућелијског простора вођен је и дифузијом и конвекцијом. Овај транспорт, био је предмет истраживања бројних студија (нпр. унутар можданог ткива у раду (Nicholson, 2001)⁷ или у студији *in vitro* у раду (Swabb et al. 1974)⁸). Преглед модела коришћених за описивање процеса дифузије и конвекције дат је у (Khaled, Vafai, 2003)⁹ док је дифузивност молекула декстрана, најчешће коришћеног у истраживањима допремања лекова, унутар тумора експериментално мерена и показана у радовима (Nuggent, Jain, 1984)¹⁰ (Gerlowski, Jain, 1986)¹¹. Подаци добијени из наведених радова, као и претпоставке које су усвојене, представљале су полазну основу за идеју и развој дистрибуиране методологије као новог алата у оквиру моделирања транспорта у биолошким системима.

Претходно наведени радови једни су од најзначајнијих и најбитнијих из области која је и тема саме дисертације и добра су основа за даљи научни рад кандидата Владимира Симића. Даљи рад на развоју ове дисертације као и њена писана израда омогућава кандидату да оствари континуитет у свом истраживачком раду и области којом се бави.

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

Један од кључних и основних процеса који се одвијају у живим организмима представља транспорт масе између крвних судова (артерије, вене, капилари) и околног ткива. На овај начин, врши се допремање хранљивих материја, кисеоника, лекова до ткива, а у супротном смеру- транспорт нус-продуката ћелијског метаболизма ка крвним судовима. Основни механизми биолошког транспорта масе су дифузија молекула, где насумично кретање молекула води до транспорта раствора или честица из зоне више у зону ниже концентрације посредством градијента концентрације, и конвекција, којом се раствор или честица креће посредством флуида који их носи.

Унутрашњост биолошких система и организама (као нпр. ћелија), представља веома сложен систем који се састоји од великог броја подсистема. Унутрашњост ћелије се састоји од различитих ентитета. Унутар флуида који испуњава ћелије – цитосола, урођене су органеле које укључују ћелијско језгро, митохондрије, ендозоме, везикуле које

⁴Y. Shi, P. Lawford, R. Hose, Review of zero-D and 1-D models of blood flow in the cardiovascular system, Biomed. Eng. Online 10 (2011) 33.

⁵ A.R. Pries, T.W. Secomb, Microvascular blood viscosity in vivo and the endothelial surface layer, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 289 (2005) 2657–2664.

⁶ A.R. Pries, T.W. Secomb, P. Gaetgens, J.F. Gross, Blood flow in microvascular networks. Experiments and simulation, Circ. Res. 67 (1990) 826–834.

⁷ C. Nicholson, Diffusion and related transport mechanisms in brain tissue, Rep. Prog. Phys. 64 (2001) 815–884.

⁸ E.A. Swabb, J. Wei, P.M. Cullino, Diffusion and convection in normal and neoplastic tissues, Canc. Res. 34 (1974) 2814–2822.

⁹ A.-R.A. Khaled, K. Vafai, The role of porous media in modeling flow and heat transfer in biological tissues, Int. J. Heat Mass Tran. 46 (2003) 4989–5003.

¹⁰ L.J. Nugent, R.K. Jain, Extravascular diffusion in normal and neoplastic tissues, Canc. Res. 44 (1984) 238–244.

¹¹ L.E. Gerlowski, R.K. Jain, Microvascular permeability of normal and neoplastic tissues, Microvasc. Res. 31 (1986) 288–305.

имају своје сопствене мембране и транспортне особине. Ослањајући се на рачунске методе, приликом моделирања било ког биолошког система, неопходно је узети у обзир три одвојена домена: крвне судове, међућелијски простор и унутрашњост ћелија. За моделирање транспорта честица између ових домена, треба користити физичке законе као што су Хаген-Поилов, Фиков закон, Дарсијев закон итд. Из свега наведеног, врло је лако закључити да је детаљно моделирање чак и најједноставнијег ћелијског окружења јако захтеван и практично немогућ посао, с обзиром на сложеност и величину простора који се моделира (микро и наноскала).

Такође, у пољу моделирања срчаног ткива компјутерске симулације представљају моћан алат потребан за боље разумевање срчаних функција и његовог понашања при различитим условима и оптерећењима. Уобичајена метода која се користи у моделирању срчаног ткива на више скала је метода коначних елемената (МКЕ) у оквиру нелинеарне механике и транспорта лекова. Рад срчаног мишића може бити подељен на три основна физичка проблема: електрофизиологију, механику солида и динамику флуида. Срчани мишић се уопштено сматра анизотропним материјалом у односу на оријентацију влакана, и приликом моделирања механике срца треба узети у обзир два напонска извора- пасивни и активни. У циљу развоја рачунских модела и тестирања механичких особина зида срчаног ткива кандидат је приступио процесу формулације ортотропног материјалног модела базираног на *Holzappel*- овим експерименталним истраживањима пасивних материјалних особина миокардијума. Тачност ових модела је показана поређењем детаљног дводимензионалног модела зида срца који се састоји од домена флуида, окружујућег солида и различитих типова ћелија, са еквивалентним дистирубираним моделом. Овај приступ моделирању проблема у механици срца представља једноставнији алат за моделирање сложених деформација ткива са циљем потенцијалног повезивања солид- флуид интеракције и симулације рада читавог срца.

Предмет рада ове докторске дисертације је креирање и развој дистрибуиране (engl. *smearred*) методологије, пратећих софтвера за симулирање различитих процеса у биолошким системима (дифузије, конвекције, механике ткива) као и различитих врста једноставних и сложених нумеричких модела који служе за валидацију саме методологије. Нумеричка анализа модела ће бити подељена на два дела: при део обухвата анализу једноставних модела који су креирани за потребе валидације саме методологије као и потврду тачности резултата (поређење детаљних и упрошћених (*smearred*) модела), док други део анализе представљају сложенији модели креирани на основу СТ снимака, као и на основу студија из препоручене литературе, и служе за потврду методологије као новог решења за моделирање сложеног транспорта лекова као и механике у оквиру деформабилних медијума и органима. Неки од сложених примера који ће бити представљени су модел јетре са ткивима тумора, детаљни модела панкреаса са и без тумора, механички модел срца са применом *Holzappel*- овог материјалног модела. При анализи свих ових проблема биће примењена метода коначних елемената као и софтверски пакет ПАК,

У циљу развоја дистрибуиране (*smearred*) методологије као и рачунских модела потребних за моделирање транспорта и механичких процеса унутар биолошких система као и валидацију саме методологије, уведене су следеће хипотезе:

- Крв се сматра хомогеном, иако представља јако сложен флуид који се састоји од плазме (која је такође јако сложена) и ћелија које се налазе унутар крви, док се транспорт молекула и честица одвија дифузионим и конвективним транспортом унутар флуида (крви).

- Претпоставка је да композитни дистрибуирани коначни елемент (енгл. *Composite Smeared Finite Element*) у основи садржи два домена- капиларе и ткиво, као и 1Д коначне елементе који служе за повезивање ових домена укључујући материјалне и геометријске особине зидова капилара. Сви домени се сматрају одвојеним пољима физичких величина. Ткиво је композитно и садржи међућелијски простор и ћелије које су такође композитни медијум са цитосолом и органелама.
- Моделирање ткива и васкулатуре сложених органа, стандардном применом методе коначних елемената и доступних компјутерских алата, представља изузетно сложен процес који може трајати јако дуго (од детаљне израде модела до приказа резултата) стога је претпоставка да примена дистрибуиране методологије у моделирању сложених система и транспорта унутар њих као и њихових механичких особина, може помоћи стручњацима у бољем разумевању процеса који се одвијају унутар сложених биолошких система (јетра, панкреас, плућа) као и механичком понашању срчаног мишића и који то спољашњи фактори утичу на његов рад (присуство калцијума, миозин итд.).
- Тачност примењене методологије биће проверена поређењем са резултатима добијеним моделирањем транспортних процеса у реалним моделима исечака ткива са различитим типовима ћелија, док је тачност могуће побољшати увођењем корекционих фактора у дистрибуираном моделу.
- Узимањем у обзир механике као физичког поља, могуће је моделирати и процес контракције срчаног мишића док електромеханичко спрезање нуди могућност моделирања мишића, у општем смислу, применом дистрибуиране методологије.

Методe истраживања

За реализацију докторске дисертације кандидат ће користити савремене научно-истраживачке методе. Нумеричка метода је главна метода која ће бити коришћена при изради дисертације и добијању релевантних резултата.

Нумеричка метода, која ће се користити, је метода коначних елемената (МКЕ). Ова метода је нашла велику примену у инжењерству, посебно у области биоинжењеринга. Разлог велике примене МКЕ у овој области је могућност решавања сложених проблема, који укључују неправилну геометрију. Као резултат нумеричких прорачуна, добијених коришћењем ове методе, долазимо до значајних информација, које могу користити лекарима, при чему се примена инванзивних метода може избећи, као и бољег разумевања транспортних процеса који се одвијају у органима и међућелијском простору. Предност МКЕ је могућност креирања великог број различитих случајева, како би се обухватили различити гранични услови. За потребе нумеричких прорачуна, који ће бити обухваћени приликом израде предложене докторске дисертације, користиће се програмски пакет ПАК, који се развија на Факултету инжењерских наука и у Истраживачко развојном центру за биоинжењеринг (БиоИРЦ). Поред наведене опреме и софтвера за МКЕ, користиће се различити софтверски алати за потребе креирања претходно описаних модела.

Паралелно са нумеричким методама, биће коришћени и експериментални резултати добијени из лабораторија (нпр. Houston Methodist Hospital), потребни за валидацију резултата добијених применом дистрибуираних (*smearred*) модела.

Оквирни садржај докторске дисертације

Планирано је да докторска дисертација буде реализована кроз девет поглавља:

1. Увод
 2. Преглед основних једначина за моделирање транспорта у крвним судовима и ткиву
 3. Формулација композитног дистрибуираног коначног елемента (енгл. *Composite Smearred Finite Element*)
 4. Примена композитног дистрибуираног коначног елемента у решавању механичких проблема у композитним медијумима
 5. Валидација дистрибуиране (*smearred*) методологије на једноставним (тест) примерима
 6. Примена дистрибуиране (*smearred*) методологије на сложеним биолошким системима
 7. Нумеричка анализа реалних модела органа применом дистрибуиране (*smearred*) методологије
 8. Закључна разматрања
 9. 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 интересовање за развојем дистрибуираних модела, који ће омогућити клиничарима боље разумевање транспортних процеса и механичких својстава деформабилних биолошких система и органа. Имајући у виду мали број студија које се баве нумеричком анализом дифузионо-конвективног транспорта и механике деформабилних система применом дистрибуиране методологије, предложена докторска дисертација даће допринос овој врсти студија.

Комисија закључује да је предложена тема докторске дисертације, „Анализа и примена дистрибуиране (*smearred*) методологије у моделирању транспорта у оквиру биолошких система“, 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 Владимир Симић 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 проверавати полазне хипотезе, теоријски - анализом обимне литературе и извора наведених у пријави теме докторске дисертације, у већини случајева новијег датума и експериментално – поређењем добијених нумеричких резултата са експерименталним.

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.

С обзиром на то да су циљеви истраживања проистекли из запажених недостатака и недовољне изражености проблема, добијени резултати представљали би оригиналан допринос истраживачкој области која је и тема саме дисертације.

5. Преглед научно-истраживачког рада кандидата

а. Лични подаци

Владимир Симић рођен је 18.08.1991. године у Крагујевцу, Република Србија. Основно образовање је стекао у ОШ „Станислав Сремчевић“ у Крагујевцу коју је, као носилац Вукове дипломе, завршио 2006. године. Након завршетка основне, уписује Прву техничку школу, смер електротехничар рачунара, и завршава је 2010. године са одличним успехом као ђак генерације.

Школске 2011/2012. године уписао је Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу, смер машинско инжењерство. Основне академске студије, на смеру Примењена механика и аутоматско управљање, је завршио 2014. године са просечном оценом 9,00 (девет и 00 /100). Завршни рад, под називом „Нумеричко моделирање дифузије у тумору“, из предмета Основи биоинжењеринга под менторством проф. Ненада Филиповића, одбранио је 26.09.2014. године са оценом 10. Исте године је уписао и мастер академске студије на Факултету инжењерских наука, смер Машинско инжењерство, модул Примењена механика и аутоматско управљање. Мастер студије је завршио са просечном оценом 9,47 (девет и 47 /100), а мастер рад на тему „Развој методологије и софтвера за конвективно- дифузиони транспорт лекова у тумору и органима“ одбранио је са највишом оценом, дана 27.06.2016. године.

Током основних и мастер академских студија био је стипендиста Министарства просвете, науке и технолошког развоја. Током мастер академских студија био је стипендиста Истраживачко развојног центра за биоинжењеринг (BioIRC), где запослен након завршетка студија.

Након завршених мастер академских студија уписује докторске академске студије, школске 2015/2016 године, на Факултету инжењерских наука у Крагујевцу, под менторством др Ненада Филиповића, ред. проф. Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу. Положио је све предмете предвиђене планом и програмом, са просечном оценом 10.

Запослен је на Факултету инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу као истраживач приправник од јуна 2017. године на пројекту Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије

III41007 „Примена биоинжењеринга у претклиничкој и клиничкој пракси“. Учествује у реализацији наставе на Факултету инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу на предметима: Механика 2, Механика 3 и Основи електротехнике и електронике.

Има учешће у националним и међународним научноистраживачким пројектима.

б. Научно-истраживачки рад

Као аутор или коаутор објавио је укупно **34** рада у научно-стручним часописима као и на међународним и домаћим научно-стручним скуповима.

• Списак објављених радова

M20 Радови објављени у научним часописима међународног значаја

M21a Међународни часопис изузетних вредности

1. Kojic Milos, Milosevic Miljan, Simic Vladimir DR, Koay E.J, Fleming J.B, Nizzero S, Kojic Nikola, Ziemys Arturas, Ferrari Mauro, A composite smeared finite element for mass transport in capillary systems and biological tissue. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, ISSN 0045-7825, Vol 324, pp 413-437, doi.org/10.1016/j.cma.2017.06.019, 2017.
2. Milosevic Miljan, Simic Vladimir DR, Milicevic Bogdan, Koay E.J, Ferrari Mauro, Ziemys Arturas, Kojic Milos, Correction function for accuracy improvement of the Composite Smeared Finite Element for diffusive transport in biological tissue systems. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, ISSN 0045-7825, Vol. 338, No. -, pp. 97-116, doi.org/10.1016/j.cma.2018.04.012, 2018.
3. Ziemys Arturas, Yokoi Kenji, Kai Megumi, Liu Y.T., Kojic Milos, Simic Vladimir DR, Milosevic Miljan, Holder A., Ferrari Mauro, Progression- dependent transport heterogeneity of breast cancer liver metastases as a factor in therapeutic resistance, *Journal of Controlled Release*, ISSN 0168-3659, Vol. 291, No. -, pp. 99-105, doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.10.014, 2018.
4. Milosevic Miljan, Stojanovic Dusica B, Simic Vladimir DR, Milicevic Bogdan, Radisavljevic Andjela, Uskokovic Petar S, Kojic Milos, A Computational Model for Drug Release from PLGA Implant, *Materials*, ISSN 1996-1944, Vol. 11, No. 12, pp. 1-17, doi.org/10.3390/ma11122416, 2018.
5. Milos Kojic, Milosevic Miljan, Vladimir Simic, Bogdan Milicevic, Vladimir Geroski, Sara Nizzero, Arturas Ziemys, Nenad Filipovic, Mauro Ferrari, Smeared Multiscale Finite Element Models for Mass Transport and Electrophysiology Coupled to Muscle Mechanics, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, ISSN 2296-4185, Vol. 7, No. 381, pp. 1-16, doi.org/10.3389/fbioe.2019.00381, 2019.

M22 Истакнути међународни часопис

1. Kojic Milos, Milosevic Miljan, Simic Vladimir DR, Koay E.J., Kojic Nikola, Ziemys Arturas, Ferrari Mauro, Multiscale smeared finite element model for mass transport in biological tissue : From blood vessels to cells and cellular organelles, *Computers in Biology and Medicine*, ISSN 0010-4825, Vol. 99, No. -, pp. 7-23, 10.1016/j.combiomed.2018.05.022, 2018.

2. Kojic Milos, Milosevic Miljan, Simic Vladimir DR, Geroski Vladimir N, Ziemys Arturas, Filipovic Nenad D, Ferrari Mauro, Smeared multiscale finite element model for electrophysiology and ionic transport in biological tissue, *Computers in Biology and Medicine*, ISSN0010-4825, Vol.108, No. -, pp.288-304, doi.org/10.1016/j.combiomed.2019.03.023, 2019.

M33 Саопштење са међународног скупа штампано у целини

1. Milos Kojic, Miljan Milosevic, Velibor Isailovic, Vladimir Simic, Mauro Ferrari, Arturas Ziemys, Computational models for convective and diffusive drug transport in capillaries and tissue, 15th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering, Belgrade, Serbia, November 02nd-04th, 2015, ISBN: 978-1-4673-7982-3, IEEE Computer Society, 10.1109/BIBE.2015.7367633.
2. Milosevic M., Simic V., Kojic M., Numerical modeling of drug delivery in organs: from CT scans to FE model, 2nd EAI International Conference on Future Access Enablers of Ubiquitous and Intelligent Infrastructures (FABULOUS), Belgrade, Serbia, October 24-25, 2016, ISBN 978-3-319-74935-8, pp. 87-92, *Pervasive Computing Paradigms for Mental Health*, doi.org/10.1007/978-3-319-74935-8_12.
3. Kojic M, Milosevic M, Simic V, Ziemys A, Ferrari M, Coupling fluid and solid domains in modeling drug transport within tumor, COUPLED PROBLEMS 2015 - Proceedings of the 6th International Conference on Coupled Problems in Science and Engineering, Venice, Italy, May 20-25, 2015, ISBN: 9788494392832, pp. 583-592, International Center for Numerical Methods in Engineering.
4. Mauro Ferrari, Milos Kojic, Miljan Milosevic, Vladimir Simic, Arturas Ziemys, Multiscale models for drug transport in tumors and biological tissue, ECCOMAS 2nd International Conference on Multi- scale Computational Methods for Solids and Fluids, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, 10–12 June, 2015, University of Sarajevo, Faculty of Civil Engineering, ISBN 9783319279947.

M34 Саопштење са међународног скупа штампано у изводу

1. Milos Kojic, Miljan Milosevic, Vladimir Simic, Arturas Ziemys, Mauro Ferrari, A computational model for drug transport in tumor, 5th International Congress of Serbian Society of Mechanics, Serbian Society of Mechanics (SSM), Arandjelovac, Serbia, June 15-17, 2015.
2. Miljan Milosevic, Vladimir Simic, Ananth Annapragada, Milos Kojic, “Modeling of convective-diffusive transport within mouse brain”, 5th International Congress of Serbian Society of Mechanics, Serbian Society of Mechanics (SSM), Arandjelovac, Serbia, June 15-17, 2015.
3. Mauro Ferrari, Milos Kojic, Miljan Milosevic, Vladimir Simic, Rita Serda, Ananth Annapragada, Arturas Ziemys, A computational model for drug transport within tumors and large blood vessel networks, Houston, Texas, 5th Annual International Conference in Computational Surgery, Computational Surgery International Network, USA 19–21 January 2015.
4. Miljan Milosevic, Milos Kojic, Vladimir Simic, Dusica Stojanovic, Petar Uskokovic, NUMERICAL MODELING OF DIFFUSION IN POLY(LACTIC-CO-GLYCOLIC ACID) CONSISTED OF DRUG-LOADED EMULSION ELECTROSPUN NANOFIBERS, Crete Island, Greece, ECCOMAS Congress

- 2016, VII European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering, 5–10 June 2016.
5. Milos Kojic, Miljan Milosevic, Vladimir Simic, Mauro Ferrari, Eugene J. Koay, Arturas Ziemys, A MODEL FOR DRUG TRANSPORT IN TUMOR, Crete Island, Greece, ECCOMAS Congress 2016, VII European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering, 5–10 June 2016.
 6. M. Kojic, M. Milosevic, V. Simic, E.J. Koay, A. Ziemys, M. Ferrari, On transport and computational models for tissue and tumors, Bordeaux, France, 6th Annual International Conference on Computational Surgery, 25–26 May 2016.
 7. Miljan Milošević, Miloš Kojic, Vladimir Simić, Accuracy of Smeared Finite Element Model Improved by a Field of Correction Factors, Kragujevac, Serbia, Book of Abstracts, ISBN 978-86-921243-0-3, 4th South- East European Conference on Computational Mechanics, 03-04 July 2017, pp 26-27.
 8. Miloš Kojic, Miljan Milošević, Vladimir Simić, Nikola Kojic, Arturas Ziemys, Mauro Ferrari, Convection- Diffusion Transport Model Using Composite Smeared Finite Element, Kragujevac, Serbia, Book of Abstracts, ISBN 978-86-921243-0-3, 4th South- East European Conference on Computational Mechanics, 03-04 July 2017, page 27.
 9. Miloš Kojić, Miljan Milošević, Vladimir Simić, „Convection- diffusion transport model using composite smeared finite element“, Tara, Serbia, Book of Abstracts, ISBN 978-86-909973-6-7, The 6th International Congress of Serbian Society of Mechanics, 19-21 June, 2017, page 162.
 10. Miljan Milošević, Miloš Kojić, Vladimir Simić, Field of Correction Factors for Smeared Finite Element, Tara, Serbia, Book of Abstracts, ISBN 978-86-909973-6-7, The 6th International Congress of Serbian Society of Mechanics, 19-21 June, 2017, page 163.
 11. Vladimir Simić, Miljan Milošević, Bogdan Milićević, Miloš Kojić, Application of multi-scale smeared finite element model for modeling of mass transport in capillary systems and biological tissue, Belgrade, Serbia, Book of Abstracts, ISSN 2334-6590, Vol 40, No. 1, Belgrade BioInformatics Conference, 18-22 June, 2018, page 93.
 12. Vladimir Simic, Miljan Milosevic, Arturas Ziemys, Milos Kojic, Application of CSFE for drug delivery in liver model with tumor, Belgrade, Serbia, Proceedings of 8th International Conference on Computational Bioengineering (ICCB2019), ISBN: 978-86-81037-75-1, 8th International Conference on Computational Bioengineering, 4-6 September 2019. pp 38-39.
 13. Milos Kojic, Miljan Milosevic, Bogdan Milićević, Vladimir Simic, Heart mechanical model based on Holzapfel experiments, Belgrade, Serbia, Proceedings of 8th International Conference on Computational Bioengineering (ICCB2019), ISBN: 978-86-81037-75-1, 8th International Conference on Computational Bioengineering, 4-6 September 2019. pp 36-37.
 14. Milos Kojic, Miljan Milosevic, Vladimir Simic, Bogdan Milicevic, Vladimir Geroski, Nenad Filipovic, Smeared finite element model of heart wall: electrophysiology coupled with muscle mechanics, Athens, Greece, 19th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE), IEEE Computer Society, 10.1109/BIBE.2019.00089, pp. 458-461, Oct 28-30, 2019.
-

M51 Рад у часопису националног значаја

1. M. Kojic, M. Milosevic, V. Simic, M. Ferrari, A 1D PIPE FINITE ELEMENT WITH RIGID AND DEFORMABLE WALLS, JSSCM, ISSN 1820-6530, Vol. 8, No. 2, pp. 38-53, 2014.
2. M. Kojic, V. Simic, M. Milosevic, Incremental Finite Element Formulation for Large Strains Based on The Nodal Force Increments, JSSCM, ISSN 1820-6530, Vol. 11, No. 1, pp. 97-109, 10.24874/jsscm2017.11.01.10, 2017.
3. M. Kojic, V. Simic, M. Milosevic, A radial 1D Finite Element for Drug Release from Drug Loaded Nanofibers, JSSCM, ISSN 1820-6530 Vol. 11, No. 1, pp. 82-93, 10.24874/jsscm2017.11.01.08, 2017.
4. M. Kojic, M. Milosevic, V. Simic, E. J. Koay, N. Kojic, A. Ziemys, M. Ferrari, Extension of the Composite Smeared Finite Element (CSFE) to Include Lymphatic System in Modeling Mass Transport in Capillary Systems and Biological Tissue, JSSCM, ISSN 1820-6530, Vol. 11, No. 2, pp. 108-119, 10.24874/jsscm2017.11.02.09, 2017.

M53 Рад у научном часопису

1. Kojic Milos, Simic Vladimir, Milosevic Miljan, Composite smeared finite element- some aspects of the formulation and accuracy, IPSI BgD Transactions on Advanced Research (TAR), ISSN 1820-4511, Vol. 13, No. 2, July 2017.

M60 Предавања по позиву на скуповима националног значаја

M64 Саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу

1. Vladimir Simic, Miljan Milosevic, Bogdan Milicevic, Milos Kojic, APPLICATION OF THE CSFE FINITE ELEMENT IN LIVER MODEL WITH TUMORS, Proceedings of 7th International Congress of Serbian Society of Mechanics, ISBN 978-86-909973-7-4, Sremski Karlovci, Serbia, June 24-26, 2019, pp. 172-173.
2. Bogdan Milicevic, Raffaella Santagiuliana, Miljan Milosevic, Vladimir Simic, Bernhard Schrefler, Milos Kojic, COMPUTATIONAL PROCEDURE FOR COUPLING OF TUMOR GROWTH AND DRUG DISTRIBUTION MODEL, Proceedings of 7th International Congress of Serbian Society of Mechanics, ISBN 978-86-909973-7-4, Sremski Karlovci, Serbia, June 24-26, 2019, pp. 164-166.
3. Miljan Milosevic, Dusica Stojanovic, Vladimir Simic, Bogdan Milicevic, Andjela Radisavljevic, Petar Uskokovic, Milos Kojic, NUMERICAL MODELS FOR DRUG RELEASE FROM DRUG-LOADED NANOFIBERS, Proceedings of 7th International Congress of Serbian Society of Mechanics, ISBN 978-86-909973-7-4, Sremski Karlovci, Serbia, June 24-26, 2019, pp. 166-168.
4. Vladimir Geroski, Milos Kojic, Miljan Milosevic, Vladimir Simic, Bogdan Milicevic, Nenad Filipovic, COUPLED ELECTROPHYSIOLOGICAL AND MECHANICAL FINITE ELEMENT MODEL OF THE HEART WALL, Proceedings of 7th International Congress of Serbian Society of Mechanics, ISBN 978-86-909973-7-4, Sremski Karlovci, Serbia, June 24-26, 2019, pp. 180-182.

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

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Владимир Симић, мастер 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 требало би да представљају оригинални научни допринос у области транспортних процеса у биолошким системима као и механичком понашању срчаног мишића.

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:


„Анализа и примена дистрибуиране (*smear*ed) методологије у моделирању транспорта у деформабилним биолошким системима“


прихвати и одобри њену израду кандидату **Владимиру Симићу, мастер инжењеру машинства**.

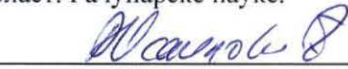
Комисија предлаже да ментор ове докторске дисертације буде др Ненад Филиповић, редовни професор Факултета инжењерских наука, Универзитета у Крагујевцу, а да коментор дисертације буде др Миљан Милошевић, ванредни професор Факултета информационих технологија, Универзитета Метрополитан.

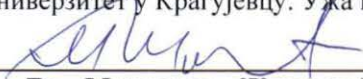
У Крагујевцу,
07.02.2020. год.

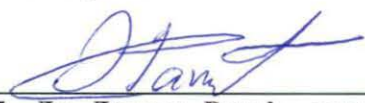
КОМИСИЈА


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


2. Др **Миљан Милошевић**, ванредни професор-члан, Факултет информационих технологија Универзитета Метрополитан. Ужа научна област: Рачунарске науке.


3. Др **Велибор Исаиловић**, доцент – члан, Факултет инжењерских наука, Универзитет у Крагујевцу. Ужа научна област: Биоинжењеринг,


4. Др **Мирослав Живковић**, редовни професор-члан, Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу. Уже научне области: Примењена механика, Примењена информатика и рачунарско инжењерство.


5. Др **Драган Ракић**, доцент-члан, Факултет инжењерских наука, Универзитет у Крагујевцу, Уже научне области: Примењена механика, Примењена информатика и рачунарско инжењерство.