

СТУДИЈЕ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТУ  
УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

ВЕЋЕ ЗА СТУДИЈЕ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТУ  
Биомедицинско инжењерство и технологије

**Предмет:** Извештај о урађеној докторској дисертацији кандидата Зорана Матића.

Одлуком Већа за студије при Универзитету, именовани смо за чланове Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Зорана Матића под насловом:

*„Испитивање интеракција срчаног и респираторног ритма код физиолошких пертурбација респирације“*

После прегледа достављене Дисертације и других пратећих материјала и разговора са Кандидатом, Комисија подноси Већу за студије при Универзитету у Београду следећи

## ИЗВЕШТАЈ

### 1. УВОД

#### 1.1. Хронологија одобравања и израде дисертације

Кандидат Зоран Матић је школске 2013/2014. године уписао докторске академске студије при Универзитету у Београду на студијском програму Биомедицинско инжењерство и технологије. У току студија положио је све испите са просечном оценом 9.67 и испунио све обавезе везане за студијски истраживачки рад предвиђене планом и програмом.

Кандидат је пријавио тему докторске дисертације под насловом *„Испитивање интеракција срчаног и респираторног ритма код физиолошких пертурбација респирације“*, а Сенат Универзитета у Београду је на седници одржаној 11. јула 2018. године донео одлуку о именовању чланове комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације под насловом *„Испитивање интеракција срчаног и респираторног ритма код физиолошких пертурбација респирације“*.

На седници Већа за студије при Универзитету одржаној 06. јуна 2019. године усвојен је извештај Комисије за оцену научне заснованости предложене теме докторске дисертације под називом *„Испитивање интеракција срчаног и респираторног ритма код физиолошких пертурбација респирације“*, а за менторе ове докторске дисертације

именовани су др Тијана Бојић, научни саветник Института за нуклеарне науке „Винча“, Института од националног значаја за Републику Србију и проф. др Михаило Лазаревић, редовни професор Машинског факултета, Универзитет у Београду.

Веће за студије при Универзитету на седници одржаној 06. септембра 2021. године донело је одлуку о продужетку студија кандидата Зорана Матића и одлуку о именовању Комисије за преглед, оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Зорана Матића под називом *„Испитивање интеракција срчаног и респираторног ритма код физиолошких пертурбација респирације“* у следећем саставу:

1. Др Тијана Бојић, научни саветник, Институт за нуклеарне науке „Винча“ - Институт од националног значаја за Републику Србију - Универзитет у Београду. Ужа област научноистраживачког рада: неуронауке, интегративна физиологија (ментор);
2. Проф. др Михаило Лазаревић, редовни професор, Универзитет у Београду – Машински факултет. Ужа област научно-истраживачког рада: механика, биомедицинско инжењерство (ментор);
3. Проф. др Љубица Константиновић, редовни професор, Универзитет у Београду Медицински факултет. Ужа област научно-истраживачког рада: рехабилитациона медицина (члан комисије);
4. Проф. др Сениша Павловић, редовни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет. Ужа област научно-истраживачког рада: интерна медицина, (члан комисије);
5. Проф. др Вања Ковић, ванредни професор на Филозофском факултету Универзитета у Београду. Ужа област научно-истраживачког рада: неурокогниција и примењена когниција (члан комисије).

## 1.2. Научна област дисертације

Ужа научна област у коју спада докторска дисертација јесте Биомедицинско инжењерство. Сама поставка теме, њена научна обрада и методолошки приступ карактерише мултидисциплинарност, што подразумева повезивање техничких наука (област обраде електрофизиолошких сигнала), област медицине и информационих технологија. Ментори докторске дисертације су др Тијана Бојић, научни саветник, Институт за нуклеарне науке „Винча“ - Институт од националног значаја за Републику Србију - Универзитет у Београду (ужа област научно-истраживачког рада: неуронауке, интегративна физиологија) и проф. др Михаило Лазаревић, редовни професор, Универзитет у Београду – Машински факултет (ужа област научно-истраживачког рада: механика, биомедицинско инжењерство). Споменути ментори се активно баве научним истраживањима и иза себе имају значајан број научних радова у врхунским међународним часописима, чиме испуњавају све формалне и законске услове за менторе ове докторске

дисертације. Радови ментора који потврђују њихову компетентност за област докторске дисертације су наведени приликом саме пријаве теме докторске дисертације кандидата.

### 1.3. Биографски подаци о кандидату

Зоран Матић, рођен 21. октобра 1986. године у Лозници, дипломирани је инжењер – мастер машинства (Машински факултет Универзитета у Београду) и истраживач сарадник при Институту за нуклеарне науке „Винча“. Од 2013. до 2016. године учествовао је у истраживањима мултидисциплинарног тима при Неурокардиолошкој лабораторији Клиничко-Болничког центра Бежанијска Коса, која се тичу испитивања утицаја стања аутономног нервног система на терапеутске ефекте лекова и акупунктуре. Као инжењер тим истраживањима доприносио је кроз обраду и анализу ЕКГ параметара снимљених на експертском систему Task Force Monitor, као и кроз обављање статистичких анализа, класификација и кластеризација резултата клиничких испитивања која су се, затим, користила у развоју неуро-кардиолошког софтвера ANSA SCAN. Током докторских, мастер и основних студија биомедицинског инжењерства упознао се са савременим клиничким истраживањима, дијагностичком и терапеутском опремом више приватних и државних клиника као што су Клинички Центар Србије, ВМА, лабораторије Nanolab (Машински факултет у Београду), AS medicus ( у којој је обавио М. Sc. праксу), ORS Hospital (у којој је обавио В. Sc. праксу). Од 2017. г. учествује у интердисциплинарним истраживањима при Лабораторији за радиологију и молекуларну генетику 080, Института за нуклеарне науке Винча, Универзитет у Београду, Србија, под менторским руководством др Тијане Бојић, научног саветника и руководством у анализи биомедицинских сигнала од стране др Александра Калаузија, научног саветника у пензији.

Објавио је 2 рада у међународним часописима са *impact* фактором (ИФ) који су на SCI листи и који су до сада укупно 5 пута цитирани. Успешно је обавио 2 рецензије научних радова који су објављени у међународним часописима *Reviews in Cardiovascular Medicine* са ИФ 0.66 и *Computational and Structural Biotechnology Journal* са ИФ 7.271. Учествовао је на 17 домаћих и иностраних научних скупова на којима је у 4 конференције био у организацији; одржао је 5 усмених презентација и презентовао 10 радова у постер сесијама. Добитник је ALBA-FKNE-YIBRO diversity grants за учешће у FENS 2020 Virtual Forum, Глазгов, 11-15. јул, 2020. Један је од победника конкурса у конкуренцији Educatio 2013. године, за објављивање одабраних радова домаћих и страних аутора који доприносе иновирању и подизању нивоа знања; након чега му је у издаваштву Задужбине Андрејевић штампана научна монографија *Логос квантне медицине* у тиражу од 500 примерака. Радови произашли из истраживања приликом рада на докторској дисертацији су наведени у поглављу 4.3. Верификација научних доприноса. Преостали део библиографије кандидата обухвата следеће објављене референце:

## Листа објављених радова

### Радови објављени у часописима међународног значаја

1. **Z. Matić**, M. Platiša, A. Kalauzi, T. Bojić, Slow 0.1 Hz Breathing and Body Posture Induced Perturbations of RRI and Respiratory Signal Complexity and Cardiorespiratory Coupling, *Frontiers of Physiology*, 14 February 2020, <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00024> M21, IF 4.566, цитиран 3 пута.
2. **Z. Matić**, T. Bojić, Acupuncture, autonomic nervous system and biophysical origin of acupuncture system, *Vojnosanitetski pregled*, Vol. 77, No. 01, pp 79-86, 2020, <https://doi.org/10.2298/VSP170818016M> M23, M23, IF 0.168, цититан 1 пут.

### Предавање по позиву на међународној конференцији штампано у целини M31

1. Bojić T, **Matić Z**, Platiša M, Kalauzi A, Breathing modulation of cardiopulmonary coupling-a potential way out of autonomic deconditioning after prolonged microgravity exposure, SEE UNIVERSE, South East Europe Space Conference 2020 proceedings, Belgrade, Serbia, Publication of the Astronomical Observatory of Belgrade (in press).

### Радови саопштени на скупу међународног значаја штампани у целини M33

1. T. Bojić, **Z. Matić**, S. Mandić Rajčević, I. Soldatović, Lj. Čvorović, Z. Rašić Milutinović, A. Kalauzi, Sleep - a multifunctional phenomenon: memory consolidation and protective effect with respect to psychosomatics, in: M. Subotić, S. Maksimović (Editors), Proc. SPEECH AND LANGUAGE 2019, 7th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Speech and Language, Life activities advancement center & The Institute for Experimental Phonetics and Speech Pathology, Belgrade, 2019, pp. 337-341, ISBN: 978-86-89431-39-1.
2. **Z. Matić**, S. Mandić Rajčević, I. Soldatović, Lj. Čvorović, Z. Rašić Milutinović, A. Kalauzi, T. Bojić, Physiology of speech and sleep: converging evidences about the core pathophysiological mechanism of chronic tinnitus, in: M. Subotić, S. Maksimović (Editors), Proc. SPEECH AND LANGUAGE 2019, 7th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Speech and Language, Life activities advancement center & The Institute for Experimental Phonetics and Speech Pathology, Belgrade, 2019, pp. 384-393, ISBN: 978-86-89431-39-1.
3. **Z. Matić**, T. Bojić, A. Žikić, D. Raković, B. Milovanović. Neurocardiological anamnesis: development from complementarities with syndrome differentiation of Traditional Chinese Medicine. In: *Sovilj M, Subotić M*, editors. Proceedings of VI International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Speech and Language, Oct 27-29; Belgrade, Serbia. Belgrade: Institute for Experimental phonetics and Pathology of Speech, Belgrade, 2017, p. 351-360; [http://www.iefpg.org.rs/Conference/2017/2017\\_proceedings\\_SandL.pdf](http://www.iefpg.org.rs/Conference/2017/2017_proceedings_SandL.pdf)
4. **Z. Matić**, A. Žikić, D. Raković, B. Milovanović, Neurocardiology as integrative science: coordination with Traditional Chinese Medicine, The book of abstracts *Neurocard 2016*:The 8th International Symposium on Neurocardiology, University Press Targu Mures, Belgrade, 2016, p. 70-74, ISSN 2069-0169, <http://www.sas-serbia.org>

1. **Matić Z**, Kalauzi A, Moser M, Stojković M, Platiša M, Lazarević M, Bojić T. State related hyperbolic dependence of breathing rate on the pulse respiration quotient – possible impact for artificially ventilated patients. Proc. of virtual Fens Regional meeting 2021. Federation of European Neuroscience Societies (FENS), Polish Neuroscience Association (PNA) and the Lithuanian Neuroscience Association (LNA), Krakow, August, 25-27, 2020, p. 208; [https://fensfrm2021.pl/upload/FENS-abstracts/FRM\\_2021-AbstractBook.pdf](https://fensfrm2021.pl/upload/FENS-abstracts/FRM_2021-AbstractBook.pdf).
2. **Bojić T**, **Matić Z**, Moser M, Stojković M, Platiša M, Lazarević M, Kalauzi A. Pulse respiration quotient – posture and breathing regime patterns with possible impact for artificially ventilated patients. Proc. of virtual Fens Regional meeting 2021. Federation of European Neuroscience Societies (FENS), Polish Neuroscience Association (PNA) and the Lithuanian Neuroscience Association (LNA), Krakow, August, 25-27, 2020, p. 88; [https://fensfrm2021.pl/upload/FENS-abstracts/FRM\\_2021-AbstractBook.pdf](https://fensfrm2021.pl/upload/FENS-abstracts/FRM_2021-AbstractBook.pdf).
3. Bojić T, **Matić Z**, Stojković M, Platiša M, Kalauzi A, Lazarević M, Moser M. Cardiorespiratory coupling is influenced by body position and slow paced 0.1Hz breathing in a state specific manner. Proc. of international symposium FENS 2020 Virtual Forum. Federation of European Neuroscience Societies (FENS) and British Neuroscience Association (BNA), Glasgow, July, 11-15, 2020. <https://doi:10.14293/S2199-1006.1.SOR-PPQROQH.v1>
4. **Z. Matić**, A. Kalauzi, M.M. Platiša, T. Bojić, Artificial neural networks can recognize physiological states by means of nonlinear fluctuations from cardio-respiratory oscillators, in: A. Isaković, S. Misirlić-Denčić, T. Nikolić, FENS Regional Meeting 2019, Belgrade, July 10-13th 2019. p. 646, ISBN: 978-86-917255-3-2.
5. **Z. Matić**, M. M. Platiša, A. Kalauzi, T. Bojić, Influence of body posture and breathing frequency on fractal scaling geometry of cardiac and respiration rhythm in healthy subjects, in: N. Varma, A. Baranchuk, B. Milovanović, ICE 2019, International Congress on Electrocardiology Joint meeting of ISHNE and ICE, Belgrade, May 30 - June 1, 2019.
6. **Z. Matić**, T. Bojić, A. Kalauzi, M. Platiša. Body posture and slow breathing effects on complexity parameters of RR intervals and respiratory rhythm”. The book of abstracts *Neurocard 2018: The 10th International Symposium on Neurocardiology*, 12-13 of October 2018, University Press Targu Mures, Belgrade, 2017, p. 90-91, ISSN 2069-0169, <http://www.sas-serbia.org>
7. **Z. Matić**, A. Kalauzi, T. Bojić, M. Platiša. Scaling properties of heart and respiratory rhythm in response to slow breathing and orthostasis, The book of abstracts “Biological Oscillations and health”: The 10<sup>th</sup> ESCGO European Study Group on Cardiovascular Oscillations conference, September 17-19<sup>th</sup>, Vienna, Austria, 2018, Human Research Institute, 1<sup>st</sup> Edition, ISBN: 978-3-9503613-1-5.
8. T. Bojić, **Z. Matić**, S. Mandić-Rajčević, M. Platiša, A. Kalauzi, Tinnitus and REM sleep incompatibility – a pathophysiological milestone for unraveling functional neural networks

overlaps, Proceedings of the conference 11<sup>th</sup> Tinnitus Research Initiative (TRI) Meeting and TINNET Conference 2018, Regensburg, Germany, March 14-16, 2018.

9. **Z. Matić**, T. Bojić, D. Raković, B. Milovanović. Artificial neural networks for removing artifacts from heart rate variability signals. The book of abstracts *Neurocard 2017: The 9th International Symposium on Neurocardiology*, 22-23 of September 2017, University Press Targu Mures, Belgrade, 2017, p. 100, ISSN 2069-0169, <http://www.sas-serbia.org>
10. **Z. Matić**, T. Bojić, D. Raković, B. Milovanović. Heart from the perspective of Neurocardiology. The book of abstracts *Neurocard 2017: The 9th International Symposium on Neurocardiology*, 22-23 of September 2017, University Press Targu Mures, Belgrade, 2017, p. 114-115, ISSN 2069-0169, <http://www.sas-serbia.org>
11. **Z. Matić**, Z. Ševarac, B. Milovanović, T. Gligorijević. Application of artificial intelligence and heart rate variability spectrum in classification of sympatho-vagal dis/balance". The book of abstracts *Neurocard 2015: The Seventh International Symposium on Neurocardiology* University Press Targu Mures, Belgrade, 2015, p. 85, ISSN 2069-0169, <http://www.sas-serbia.org>
12. A. Žikić, **Z. Matić**, B. Milovanović. Treating hypertension using the basic principles of Traditional Chinese Medicine". The book of abstracts, *Neurocard 2015: The Seventh International Symposium on Neurocardiology* University Press Targu Mures, Belgrade, 2015, p. 110, ISSN 2069-0169, <http://www.sas-serbia.org>
13. **Z. Matić**, D. Raković, B. Milovanović, T. Mišić, Lj. Konstantinović. Influence of acupuncture on autonomic nervous system: A case study". Proceedings Brain Awareness Week (BAW), *M. B. Popović, N. Miljković, A. Savić* (Editors), Academic Mind & University of Belgrade - School of Electrical Engineering, Belgrade, 2015, p. 21, ISBN: 978-86-7466-542-8, <http://bmit.etf.bg.ac.rs>
14. **Z. Matić**, S. Stanković. Expert system for traditional Serbian medicine, Proceedings Brain Awareness Week (BAW), *M. B. Popović, N. Miljković, A. Savić* (Editors), Academic Mind & University of Belgrade - School of Electrical Engineering, Belgrade, 2015, p. 20, ISBN: 978-86-7466-542-8, <http://bmit.etf.bg.ac.rs>;
15. **Z. Matić**, D. Raković, B. Milovanović, Lj. Konstantinović, T. Mišić. Autonomous nervous system versus acupuncture system. Proceedings Brain Awareness Week (BAW), *M. B. Popović, N. Miljković, A. Savić* (Editors), Academic Mind & University of Belgrade - School of Electrical Engineering, Belgrade, 2014, p. 12, ISBN: 978-86-7466-542-8, <http://bmit.etf.bg.ac.rs>
16. **Matić, Z.**, Mileusnić, I., Simić-Krstić, J., Koruga, Đ., Biomolecular information system based on biological water, microtubules and gap junctions", Proceedings of V International conference *Contemporary Materials 2012*, Banja Luka, 05–07th July 2012 The Book of Abstracts, pp. 123–124.

Монографија националног значаја M42

1. **Матић З**, *Логос Квантне медицине*, научна монографија, Задужбина Андрејевић, Београд, 2013, ISBN 978-86-525-0122-9.

Учешће на пројекту Фонда за иновациону делатност Републике Србије Доказ концепта 5537 „Хибридна терапија пренамењеним антиепилептичким средством и фармакотерапијом-нови приступ лечењу Менијерове болести“, руководилац пројекта др Тијана Бојић, научни саветник.

## 2. ОПИС ДИСЕРТАЦИЈЕ

### 1.1. Садржај дисертације

Докторска дисертација, насловљена „*Испитивање интеракција срчаног и респираторног ритма код физиолошких пертурбација респирације*“, исписана је ћириличним писмом, на српском језику; има 154 странице (178 страница са биографијом, захвалницом и изјавама) куцаног текста и садржи 44 слике, 5 табела и 296 литературних навода поређаних по редоследу цитирања у тексту дисертације. Текст дисертације је садржајно сложен у 9 поглавља:

1. Увод
2. Методи
3. Резултати
4. Дискусија
5. Закључак
6. Клиничка применљивост истраживања
7. Ограничења изведеног истраживања у тези
8. Додаци
9. Литература

Осим наведеног садржаја, на почетку дисертације налазе се: насловна страна на српском и енглеском језику, подаци о менторима и члановима комисије, захвалница, сажетак дисертације на српском и енглеском језику, садржај, а на крају, након поглавља Литература придодати су биографија кандидата и три потписане изјаве (изјава о ауторству, изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада и изјава о коришћењу). Формално и по садржају израђена дисертација испуњава све стандарде Универзитета у Београду за докторску дисертацију.

### 1.2. Кратак приказ појединачних поглавља

На самом почетку Увода извршено је образлагање теме и концепата повезаних са темом (срчани ритам, дисање, кардиореспираторно спрезање, сложеност, варијабилност, физиолошка стања лежање са спонтаним дисањем, стајање са спонтаним дисањем, лежање са успореним дисањем и стајање са успореним дисањем) и указано на актуелност, фундаменталан научни значај и клинички потенцијал истраживања интеракција срчаног ритма и дисања под утицајем промене положаја тела и режима дисања. Предочено је и да је истраживање наведене теме спроведено кроз детаљно предефинисан и мултидисциплинаран теоријски и експериментални приступ. Увод садржи и пет

потпоглавља. У потпоглављу 1. 1. наведене су хипотезе и циљеви, предефинисани непосредно пред почетак извођења истраживања. На то се надовезује потпоглавље 1.2., „Карактеристике срчаног ритма и дисања као биолшких осцилација“, у коме је сагледана инжењерска и физиолошка карактеризација срчаног ритма и дисања. Она се своди на приказ и анализу ових ритмова као биолошких осцилација чији је заједнички именитељ тзв. хомеодинамика – одржавање учесталог (интензивног) осциловања вредности, а које се показује да има изузетан значај за високо-прилагодљиво физиолошко функционисање и здравље. Затим следи потпоглавље 1.3., „Интеракције срчаних и респираторних осцилација - кардиореспираторно спрезање“. У њему је описан општи карактер спрезања, уз навођење аналогија спрезања код техничких и природних (биолошких) система, а затим је дат и преглед савремених истраживања о појму кардиореспираторног спрезања. На ова разматрања надовезује се потпоглавље 1.4., „Значај аутономног нервног система у регулацији временске променљивости, сложености и спрезања срчаног ритма и дисања“. Оно је посебно значајно јер указује на примарне механизме који су у основи прилагодљивости хомеодинамичких карактеристика и спрезања срчаног ритма и дисања, а то су синхронизациона, симултана и антагонистичка дејства симпатичког и парасимпатичког дела аутономног нервног система (АНС). Ту се налази и детаљно објашњење да је смисао указивања на споменуте механизме управо у томе да се обезбеди научна основа за физиолошку интерпретацију експерименталних резултата добијених у студији докторске дисертације. На крају Увода налази се потпоглавље 1.5., „Сложеност осцилаторних образаца срчаног ритма и дисања“. Њиме се сугерише на велики значај нелинеарних образаца у динамици срчаног ритма и дисања. Другим речима, сажети су увиди о сложености ових ритмова, која одликује здраво стање, док је патогенеза праћена губљењем образаца сложености. Уз то, наведене су и напомене о инжењерским приступима процене сложености срчаног ритма и дисања уз помоћ мултискалирајуће анализе.

У поглављу Методи описани су методолошки поступци који су примењени у експерименталном истраживању ради испитивања хипотеза наведених у Уводу. Ради лакше прегледности и ово поглавље је организовано у потпоглавља којих овде има седам. У потпоглављу 2.1. „Испитаници“ дефинисани су критеријуми укључивања и искључивања за учешће добровољно пријављених испитаника у експерименталном истраживању. Следи потпоглавље 2.2. „Протокол студије“ у коме је дат преглед дефинисаних услова експерименталног истраживања, план спровођења студије и опис експерименталних поступака, детаљи око припреме снимања сигнала и испитаника и практичног спровођења самих експерименталних поступака као што је успорено дисање са фреквенцом од 0.1 Hz. Након тога, потпоглавље 2.3. „Прикупљање експерименталних података“ садржи навођење хардвера, софтвера који су коришћени за снимање и обраду сигнала срчаног ритма и дисања. У наредном поглављу 2.4. „Обрада података“ описани су поступци уклањања грешака (артефаката) из сигнала, математичка извођења и алгоритми којима се добијају линеарни и нелинеарни параметри срчаног ритма и дисања, уз посебно

детаљан графички приказ и математичко извођење новог параметра који је назван међу-фрактални угао. На крају поглавља Методи приказани су 2.5. „Статистички поступци“ помоћу којих је извршено поређење добијених резултата изражених кроз вредности линеарних и нелинеарних параметара.

У поглављу Резултати наведене су табеле и графици који садрже израчунате вредности параметара срчаног ритма и дисања у четири физиолошка стања (Леж, Ст, Леж01, Ст01), као и табеле са статистичким поређењима вредности добијених параметара у Ст, Леж01, Ст01 у односу на Леж, као референтно стање. Уз ове табеларне и графичке приказе налазе се и констатације о значајним повећањима и смањењима вредности параметара под утицајем промене положаја тела и режима дисања.

У поглављу Дискусија извршена је биофизичка и физиолошка интерпретација добијених резултата, као и анализа увида добијених на основу резултата у контексту актуелних и релевантних научних истраживања. И дискусија је организована по потпоглављима у којима су посебно анализирани линеарни и нелинеарни параметри, као и параметри спрезања.

У поглављу Закључак сажети су најзначајнији научни увиди и сазнања о сложености и спрезању срчаног ритма под утицајем промене положаја тела и режима дисања, произашли из докторске дисертације, уз истицање стајања са успореним дисањем као стања у коме су се десиле најспецифичније и најизраженије промене регулационих механизма.

У поглављу Клиничка применљивост истраживања указано је на могући значај да се истраживачки поступак и научна сазнања испитају, осим на здравим испитаницима, и на пацијентима са различитим обољењима. Другим, речима, сугерисано је да се овим истраживањем добијају референтне смернице за дефинисање реактивности и прилагодљивости регулационих функција АНС карактеристичних за здраво стање и да је извесно да стање стајања са успореним дисањем има велики потенцијал примене у кардиореспираторној рехабилитацији у различитим патогеним стањима и условима.

У поглављу Ограничења изведеног истраживања у тези указано је на извесну мањкавост истраживања због техничког фактора у вези захтевности подешавања темпа дисања на фреквенцију 0.1 Hz, и нарочито што је у том стању диктирано исто трајање удаха и издаха, које се испоставља различитим у односу на спонтано дисање у коме је однос удаха и издаха пропорционалан у односу удах: издах=1:2.

У поглављу Додаци налазе се додатна појашњења биолошких осцилација (потпоглавље 8.1), спрезања (потпоглавље 8.2), параметара нелинеарног хиперболичног фитовања (потпоглавље 8.3), као и програмски кодови алгоритама који су коришћени приликом израчунавања параметара сложености и спрезања (потпоглавље 8.4).

У поглављу Литература наведени су сви научни радови, књиге, поглавља и други извори који су цитирани у докторској дисертацији

### 3. ОЦЕНА ДИСЕРТАЦИЈЕ

#### 3.1. Савременост и оригиналност

У докторској дисертацији је Зоран Матић разматра на веома оригиналан, детаљан и научно интерактиван начин актуелан проблем кардиораспираторног спрезања код здравих испитаника. У докторској тези по први пут на биолошким сигнаlima (срчаном ритму и респираторном сигналу) су примењени методи израчунавања нелинеарног спрезања два сигнала cross Detrended Fluctuation Analysis<sup>1-6</sup> и cross Multiple Scaling Entropy<sup>7-8</sup> које су дале прве оригиналне резултате који се односе на нелинеарно спрезање срчаног ритма и респираторног сигнала у четири физиолошка стања, типична по аутономном обрасцу регулације срчаног ритма. Кандидат Зоран Матић се приликом израде докторске дисертације бавио свим фазама истраживачког процеса: активно је учествовао у организацији и извођењу експеримента на испитаницима, анализи биолошких сигнала, теоријској разради научног концепта. Такође, кандидат је активно и успешно учествовао у писању и концепцији свих научних публикација које су проистекле из његове тезе. Његова посвећеност и суштинско разумевање кардиореспираторног спрезања од посебног су значаја за пројекат Фонда за иновациону делатност Републике Србије Доказ концепта 5537 „Хибридна терапија пренамењеним антиепилептичким средством и фармакотерапијом-нови приступ лечењу Менијерове болести“ у коме концепције из докторске тезе добијају практичан, технолошки и комерцијални облик. Кандидат Зоран Матић је кроз рад на докторској дисертацији показао високу професионалност и изузетне личне особине које су неопходни предуслов квалитетног истраживача и научника.

#### 3.2. Осврт на референтну и коришћену литературу

Кандидат Зоран Матић је у докторској дисертацији консултовао велики број научних радова, књига и других извора и на основу њих произнео пресек сазнања до којих се у савременим истраживањима дошло у вези кардиореспираторног спрезања и сложености

---

<sup>1</sup> Podobnik B, Stanley HE. Detrended cross-correlation analysis: A new method for analyzing two nonstationary time series. *Physical Review Letters* 2008;100. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.100.084102>.

<sup>2</sup> Horvatic D, Stanley HE, Podobnik B. Detrended cross-correlation analysis for non-stationary time series with periodic trends. *EPL* 2011;94. <https://doi.org/10.1209/0295-5075/94/18007>.

<sup>3</sup> Podobnik B, Jiang ZQ, Zhou WX, Stanley HE. Statistical tests for power-law cross-correlated processes. *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics* 2011;84. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.84.066118>.

<sup>4</sup> Zebende GF. DCCA cross-correlation coefficient: Quantifying level of cross-correlation. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications* 2011;390:614–8. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2010.10.022>.

<sup>5</sup> Kristoufek L. Measuring correlations between non-stationary series with DCCA coefficient. *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications* 2014;402:291–8. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2014.01.058>.

<sup>6</sup> Kwapien J, Oświęcimka P, Drozd S. Detrended fluctuation analysis made flexible to detect range of cross-correlated fluctuations. *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics* 2015;92. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.92.052815>.

<sup>7</sup> Richman JS, Moorman RJ. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology* 2000;278:H2039–49. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.6.H2039>.

<sup>8</sup> Costa M, Goldberger A. L, Peng, C. K. Multiscale Entropy Analysis (MSE). Tutorial from Physionet website 2005. Available on line at: <https://www.physionet.org/physiotools/mse/tutorial/tutorial.pdf>.

срчаног ритма и дисања. Тиме је показао да је стекао компетентност у научној области споменуте теме. Такође, закључке које је извео из експерименталног истраживања поткрепио је наводима из референци. У оквиру докторске дисертације кандидат је цитирао 296 референци које су већином објављене у претходних 5 година. На основу прегледа текста може се закључити да је кандидат Зоран Матић овладао стручном терминологијом, да је био у стању да многе стручне појмове задовољавајуће дефинише и преведе са енглеског језика. Такође, приметно је да је кандидат на основу познавања литературе, изнео проницљива запажања и повезивања, те да на јасан начин истакне допринос тезе у односу на претходна истраживања. Прегледом пописане литературе уочљиво је да су наведене квалитетне и пробране референце. На основу свега тога, кандидат је испољио зрелост и способност самосталног научно-истраживачког рада.

### 3.3. Опис и адекватност примењених научних метода

Концепт дисертације је детаљно образложен, у складу са научним принципима и и научном методологијом. Методолошки апарат, који укључује све теоријске и експерименталне поступке је јасно и предледно изведен, а у складу са тим, приказани су и резултати на научно задовољавајући начин, кроз графике и табеле са свим потребним означавањима и детаљима. На основу свега тога обезбеђена је поновљивост истраживања и добијених резултата. Кандидат је развио научну самосвест и критички приступ, обазривост приликом примене научних метода и добијања резултата. Сазрео је погледу поштовања строгости у дефинисању услова истраживања, као и неопходности проверавања добијених резултата, преиспитивања закључака и интерпретација у циљу превазилажења субјективности и истраживачке грешке. Дакле, истраживање у докторској дисертацији је засновано на принципима научне етике и доследног научног рада, научног доказивања и логике. Сва спроведена експериментална испитивања су урађена након добијања дозволе етичког комитета (дозвола бр 2650/IV-24). Напошетку, целокупни опис испитивања и дискусија резултата могу бити примењени од стране клинички орјентисаних истраживача биомедицине и биомедицинског инжењерства, у циљу настављања и унапређења клиничке, софтверске и технолошке примене резултата приказаних у докторској дисертацији.

### 3.4. Применљивост остварених резултата

Добијени резултати су наведени уз детаљна појашњења и логичким следом тако да и други истраживачи могу применити ново-оформљени истраживачки поступак и метод анализе кардиореспираторног спрезања како код здравих испитаника, тако и у популацији пацијената оболелих од кардиореспираторних болести. Поред ове две главне групе, постоје специјалне групе испитаника који би имали директну корист од ове врсте истраживања, као што су елитни спортисти, припадници војске (пилоти, астронаути). Дијагностичка средства која ће укључити готове софтвере које су резултат ове тезе

представљају предмет будуће заштите интелектуалне својине.

### 3.1. Оцена постигнутих способности кандидата за самостални научни рад

Кандидат Зоран Матић је приликом извођења експерименталног истраживања и израде докторске дисертације испољио значајну посвећеност и одговорност и у самосталном раду и у тимској сарадњи са лекарима и инжењерима. Кандидат се кроз рад на докторској дисертацији оспособио за тимски рад у групама високе научне изврности што је од интереса и за читаву друштвену заједницу. Овај квалитет је запажен у практичној раду у лабораторији, као и у професионалној и ажурној комуникацији писменим путем приликом израде радова и припреме излагања на међународним скуповима. Такав утисак се стекао и прегледом резултата које је кандидат објавио у међународним часописима и зборницима међународних конференција, као и на основу доброг сналажења приликом проласка кроз процес рецензирања радова у тим часописима и зборницима. Такође, кандидат Зоран Матић је у току израде докторске дисертације умео самостално и стручно да обавља претраживање савремене литературе, да активно учествује у планирању истраживања, осмишљавању, припреми и реализацији експерименталне студије, као и при снимању и обради сигнала, систематизацији и анализи добијених резултата. Имајући у виду испољене квалитете, мотивисаност, стручне способности и знање у извођењу научних и инжењерских активности, Комисија сматра да кандидат Зоран Матић поседује компетентност и све квалитете који су неопходни услови за успешан самостални научно-истраживачки рад. Истичемо да је кандидат Зоран Матић, у изузетно отежаним условима пандемије постао добитник ALBA-FKNE-YIBRO diversity grants за учешће у FENS 2020 Virtual Forum, Глазгов, 11-15. јул, 2020. Један је од победника конкурса у конкуренцији Educatio 2013. године, за објављивање одабраних радова домаћих и страних аутора који доприносе иновирању и подизању нивоа знања; након чега му је у издаваштву Задужбине Андрејевић штампана научна монографија *Логос квантне медицине*.

## 4. ОСТВАРЕНИ НАУЧНИ ДОПРИНОС

### 4.1. Приказ остварених научних доприноса

Кључни допринос докторске дисертације налази се у синтези фундаменталних научних и примењених клиничких истраживања из којих произилазе нови увиди и приступи који могу бити примењиви у академском образовању и здравству. Новодобијена сазнања су потврду значајности добила кроз објављивање у међународним часописима и представљања на међународним скуповима. Иако су споменути радови (проистекли из докторске дисертације) недавно објављени (потпоглавље 4.3, један рад категорије M21 и један рад категорије M23) већ су изазвали значајно интересовање и рефлексije од стране истраживача који се баве истом темом (кроз дискусије на академским интернет порталима researchgate и academia.edu). Такође, брзо препознавање се испољило и кроз чињеницу да

су споменути радови већ 4 пута цитирани у међународним часописима од стране независних истраживачких. Нов и оригиналан протокол истраживања кардиореспираторног спрезања у различитим физиолошким стањима који је врло прецизно документован у докторској дисертацији може послужити као образац за будуће студије и за друга физиолошка стања и услове за шта су дате назнаке и смернице у закључку и у перспективама истраживања докторске дисертације. Нови параметри који су примењени у докторској дисертацији су показали већу осетљивост на промене физиолошких стања у односу на раније традиционалне мере испитивања. Параметар међу-фрактални угао и метод његовог израчунавања су већ препознати и успешно примењени од стране индијских научника у раду *Vardhini P., Ramakrishnan S. (2021). Fractal angle based differentiation of term pregnancies using uterine electromyographic signals. Biomedical Sciences Instrumentation, 57(2), 349-354.* Поред тога, нарочито су значајни резултати добијени за стање стајања са успореним дисањем (Ст01). По први пут су за Ст01 у нормалном здравственом стању утврђени линеарни и нелинеарни обрасци који имају одређену специфичност. Као такво, Ст01 се у тези препоручује на даља истраживања и примену у виду новог комплементарног приступа за стања као што су хипотензија након свемирских летова, спортски стрес и замор, пост-Ковид кардиореспираторног опорављањем, рекреативно, психосоматско благостање и ментално усредсређивање (wellbeing, mindfulness) итд.

Резултати у докторској дисертацији су добијени савременом биомедицинском инструментацијом у строго дефинисаним и контролисаним лабораторијским условима уз употребу наменски написаних Матлаб програма за израчунавање линеарних и нелинеарних параметара. Уз то, примењени су напредни статистички поступци за поређење резултата, који су, такође, извођени аутоматски, уз помоћ рачунарских алгоритама, па се могу прилагодити и применити и у другим студијама. Укратко, из докторске дисертације произашао је методолошки апарат којим се ефективно добијају резултати напредних и сложених анализа. Резултати су коришћени и за тренирање вештачких неуронских мрежа за препознавање физиолошких стања на основу фракталности сигнала дисања и срчаног ритма, што има потенцијал за развој софтвера, тј. експертског система за препознавање кардиореспираторних образаца типичних за различита физиолошка стања. С једне стране, овакав приступ испитивања кардиореспираторног спрезања јединствен је за научну заједницу у нашој земљи, а с друге стране, у складу је са научним критеријумима истраживачких група које се баве овом темом у земљама са великим улагањима у науку, као што су Аустрија, Немачка, Енглеска, Русија. На основу рада на докторској дисертацији, у зачетку су и међународне научне сарадње.

Укратко, у докторској дисертацији се налазе научни доприноси у виду новог применљивог истраживачког протокола за кардиореспираторну анализу, изналажења нових кардиореспираторних параметара, добијања значајних резултата на пољу фундаменталних научних увида (физиологије), карактерисања линеарних и нелинеарних

образаца стајања са успореним дисањем као обећавајућег маневра за тренирање и обнављање кардиореспираторних аутономних неуронских мрежа погођених патогенишћућим условима.

#### 4.2. Критичка анализа резултата истраживања

Резултати приказани у дисертацији су интерпретирани упоредо, уз критичку анализу и преглед савремених истраживања и резултата других научника који се баве темом кардиореспираторног спрезања. Приступ испитивању неистражених аспеката кардиореспираторног спрезања и нарочито стања стајања са успореним дисањем изведен је кроз мултидисциплинарну сарадњу тима истраживача у којем су фигурисали истраживачи неуронаука, инжењери, кардиолози, лекари рехабилитационе медицине, стручњаци за медицинску статистику и информационе технологије. У том смислу, докторска дисертација кандидата Зорана Матића пружа нов научно-истраживачки приступ дисемениације и интерпретације резултата. Нарочито је значајно повезивање сазнања о регулационим механизмима аутономног нервног система са инжењерском теоријом система на основу чега се добијају модели физиолошког функционисања погодни за даља теоријска истраживања, али и за могућу предиктивну и дијагностичку употребу.

У истраживачком приступу докторске дисертације остварена је синтеза више научних дисциплина: биофизике (математичко формулисање и параметарска карактеризација сигнала срчаног ритма и дисања), интегративне физиологије (тумачење механизма који су у основи повећавања и смањења вредности параметара и њихових динамичких карактеристика под утицајем промене положаја тела и режима дисања), хрономедицине (карактерисање срчаног ритма и дисања преко концепата биолошких осцилација и хомеодинамике и праћење образаца ритмова у различим временским скалама (мултискалирајућа анализа)), техничких наука (снимање, обрада и анализа сигнала дисања и срчаног ритма) итд.

#### 4.3. Верификација научних доприноса

Зоран Матић је, као аутор и коаутор, објавио 1 рад у врхунском међународном часопису M21, 1 рад у међународном часопису M23, 1 рад у истакнутом националном часопису M52, 4 саопштења са међународних скупова штампана у целини M33 и 16 саопштења са међународних скупова штампана у изводу 34, једну монографију националног значаја M42 и 1 рад по позиву саопштен на међународној конференцији штампан у целости M31. Научни доприноси докторске дисертације потврђени су кроз следеће радове:

##### **M21 - Радови у врхунским међународним часописима**

1. **Z. Matić**, M. Platiša, A. Kalauzi, T. Bojić, Slow 0.1 Hz Breathing and Body Posture Induced

Perturbations of RRI and Respiratory Signal Complexity and Cardiorespiratory Coupling, *Frontiers of Physiology*, 14 February 2020, <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00024>  
[ИФ 4.566 у 2020. години; Категорија: Физиологија (14/81)]

### **M23 - Радови у међународним часописима**

1. **Z. Matic**, T. Bojić, Acupuncture, autonomic nervous system and biophysical origin of acupuncture system, *Vojnosanitetski pregled*, Vol. 77, No. 01, pp 79-86, 2020, <https://doi.org/10.2298/VSP170818016M.M23>, M23, IF 0.168, цитатан: 1 пут.  
[ИФ: 0.168 у 2020. години; Категорија: Медицина, општа и интерна (165/169)]

### **M33 - Саопштења са међународних скупова штампана у целини**

1. **Z. Matic**, T. Bojić, A. Žikić, D. Raković, B. Milovanović. Neurocardiological anamnesis: development from complementarities with syndrome differentiation of Traditional Chinese Medicine. In: *Sovilj M, Subotić M*, editors. Proceedings of VI International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Speech and Language, Oct 27-29; Belgrade, Serbia. Belgrade: Institute for Experimental phonetics and Pathology of Speech, Belgrade, 2017, p. 351-360; [http://www.iefpg.org.rs/Conference/2017/2017\\_proceedings\\_SandL.pdf](http://www.iefpg.org.rs/Conference/2017/2017_proceedings_SandL.pdf)
2. **Z. Matic**, A. Žikić, D. Raković, B. Milovanović, Neurocardiology as integrative science: coordination with Traditional Chinese Medicine, The book of abstracts *Neurocard 2016*: The 8th International Symposium on Neurocardiology, University Press Targu Mures, Belgrade, 2016, p. 70-74, ISSN 2069-0169, <http://www.sas-serbia.org>

### **M34 - Саопштења са међународних скупова штампана у изводу**

1. Bojić T, **Matic Z**, Stojković M, Platiša M, Kalauzi A, Lazarević M, Moser M. Cardiorespiratory coupling is influenced by body position and slow paced 0.1Hz breathing in a state specific manner. Proc. of international symposium FENS 2020 Virtual Forum. Federation of European Neuroscience Societies (FENS) and British Neuroscience Association (BNA), Glasgow, July, 11-15, 2020. <https://doi:10.14293/S2199-1006.1.SOR-PPQROQH.v1>.
2. **Z. Matic**, M. M. Platiša, A. Kalauzi, T. Bojić, Influence of body posture and breathing frequency on fractal scaling geometry of cardiac and respiration rhythm in healthy subjects, in: N. Varma, A. Baranchuk, B. Milovanović, ICE 2019, International Congress on Electrocardiology Joint meeting of ISHNE and ICE, Belgrade, May 30 - June 1, 2019.
3. **Z. Matic**, T. Bojić, A. Kalauzi, M. Platiša. Body posture and slow breathing effects on complexity parameters of RR intervals and respiratory rhythm". The book of abstracts *Neurocard 2018*: The 10th International Symposium on Neurocardiology, 12-13 of October 2018, University Press Targu Mures, Belgrade, 2017, p. 90-91, ISSN 2069-0169, <http://www.sas-serbia.org>

4. **Z. Matic**, A. Kalauzi, T. Bojic, M. Platisa. Scaling properties of heart and respiratory rhythm in response to slow breathing and orthostasis, The book of abstracts "Biological Oscillations and health": The 10<sup>th</sup> ESCGO European Study Group on Cardiovascular Oscillations conference, September 17-19<sup>th</sup>, Vienna, Austria, 2018, Human Research Institute, 1<sup>st</sup> Edition, ISBN: 978-3-9503613-1-5.

Предавање по позиву на међународној конференцији штампано у целини М31

1. Bojic T, **Matic Z**, Platisa M, Kalauzi A, Breathing modulation of cardiopulmonary coupling-a potential way out of autonomic deconditioning after prolonged microgravity exposure, SEE UNIVERSE, South East Europe Space Conference 2020 proceedings, Belgrade, Serbia, Publication of the Astronomical Observatory of Belgrade (in press).

## 5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

Докторску дисертацију кандидата Зорана Матића смо пажљиво прегледали и установили да задовољава све академске и научне стандарде потребне за одбрану. Дисертација садржи сагласне и доследно представљене резултате, у научном смислу, строго изведених вишегодишњих теоријских и експерименталних истраживања у чијој је основи мултисциплинаран и интегративан приступ повезивања инжењерске обраде сигнала и информационих технологија са биофизиком и физиологијом. У дисертацији се могу пронаћи нова сазнања о утицају промене положаја тела и режима дисања на хомеодинамичке карактеристике срчаног ритма и дисања. Главна указивања односе се на резултате који означавају повишену хомеодинамику у физиолошком стању стајања са успореним дисањем (St01). Оно је до сада било скоро потпуно научно неистражено. Дисертација може пружити даљи подстицај истраживања и примене St01 као маневра за кардиореспираторну рехабилитацију. Истраживање приказано у докторској дисертацији се ослања на ранија истраживања кардиореспираторног спрезања код нас и у иностранству, али је исто тако и оригинално и изведено уз помоћ напредних алгоритама и аналитичких поступака који су посебно осмишљени за потребе саме докторске дисертације, и надасве, произвело је нове и фундаменталне увиде.

Највећи део резултата добијених из истраживања приказаног у докторској дисертацији су представљени и у научним радовима који су објављени у *peer reviewed* међународним часописима (са стручном рецензијом) и међународним научним скуповима. У складу са правилима Универзитета у Београду, дисертација је преконтролисана и подвргнута софтверској провери, приликом чега нису пронађени непрописни и ненаучни поступци, тј. плагијаризам. Кандидат је положио све испите предвиђене програмом докторских студија и испунио све потребне услове да брани докторску дисертацију на Универзитету у Београду.