

Институција је сатисфакторна
Т.Ђорђевић

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ	
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ	
Број одлуке	28.09.2020
Број предмета	05 440/14 - -
Број предмета	- -

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКОГ ФАКУЛТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

**ВЕЋУ ЗА ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКЕ НАУКЕ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

На седници Наставно-научног већа Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу одржаној 8. 7. 2020. године (одлуком број 270/X-1) и на седници Већа за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 15.7.2020. године (број одлуке IV-01-466/14) одређени смо за чланове Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације **Марине Свичевић** под насловом **„Вишескални рачунарски модел мишића заснован на макромоделу коначних елемената и Хакслијевом микромоделу“**. Марина Свичевић је поднела рукопис своје докторске дисертације Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу на оцену. Чланови Комисије детаљно су прегледали рукопис, проценили научни квалитет дисертације и указали кандидату на потребне корекције. Марина Свичевић је усвојила све предлоге Комисије у оквиру коначне верзије дисертације, чиме су се стекли услови да Комисија поднесе следећи Извештај.

**ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ УРАЂЕНЕ
ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

**„Вишескални рачунарски модел мишића заснован на макромоделу коначних елемената и Хакслијевом микромоделу“
кандидата Марине Свичевић**

Докторска дисертација **„Вишескални рачунарски модел мишића заснован на макромоделу коначних елемената и Хакслијевом микромоделу“** написана је на 120 страна и садржи следеће делове:

- 1) Сажетак у коме је дат кратак приказ читаве докторске дисертације
- 2) Сажетак (*Abstract*) докторске дисертације на енглеском језику
- 3) Садржај
- 4) Листа слика
- 5) Листа табела
- 6) Листа скраћеница
- 7) Увод
- 8) Поглавље под насловом „Физиологија мишића“
- 9) Поглавље под насловом „Једноскални модели мишића“
- 10) Поглавље под насловом „Вишескални модели мишића“
- 11) Поглавље под насловом „Примењене нумеричке методе“
- 12) Поглавље под насловом „Вишескални модел мишића KE-Хаксли“
- 13) Поглавље под насловом „Методи паралелизације вишескалних модела мишића“

- 14) Поглавље под насловом „Резултати и анализе“
- 15) Закључна разматрања
- 16) Додатак „Анализа великих деформација методом коначних елемената“
- 17) Литература
- 18) Биографија кандидата
- 19) Прве стране научних радова у којима су објављени резултати дисертације

Дисертација садржи 43 слике, 3 табеле и 90 библиографских јединица.

1. Преглед садржаја урађене дисертације

У уводу је изложена мотивација за израду дисертације, циљеви којима се тежило током њене израде, као и полазне хипотезе. Као циљ дисертације, кандидат је поставио развој модела мишића који обухвата концепте вишеслојне механике, где је мишић представљен као биомеханички систем са ортотропним вискоеластичним карактеристикама материјала. Кандидат је дефинисао да развој једног оваквог модела треба да омогући:

- модификацију Хакслијевог биофизичког модела за израчунавање тренутног активног напона и крутости влакана, у циљу прецизнијег предвиђања понашања мишића, посебно при неизометријским условима;
- интеграцију активних и пасивних карактеристика са микроскале у механику континуума на макроскали;
- примену специфичног биофизичког скупа параметара на локалним регијама моделованог реалног система, при чему свака регија може имати себи својствене параметре. Ова хетерогена спецификација биолошких параметара има за циљ да омогући праћење понашања мишића под различитим физиолошким аномалијама или ефектима лека;
- предвиђање понашања мишића у разумном временском оквиру, коришћењем одговарајућег концепта паралелизације;
- једноставно проширивање новим микромоделима.

Основна хипотеза се базира на претпоставци да се коришћењем Хакслијевог микромодела и макромодела коначних елемената може развити модел који би адекватније репрезентовао процесе на више скала и њихову узрочно-последичну повезаност. Претпоставка је базирана на прегледу стања и разумевању недостатака постојећих вишескалних модела мишића.

У уводу су постављене и следеће хипотезе:

- постојећи Хакслијев модел попречних мостова се може модификовати тако да промена дужине преклапања филамената миозина и актина услед издуживања или скраћивања мишића буде узета у обзир. Може се извршити корекција једначине која представља укупну промену стања попречних мостова, увођењем корекционог фактора преклапања;

- ефекте симулација на микронивоу је могуће веродостојно пренети на макрониво;
- локалне карактеристике мишићног ткива могу се придружити интеграционим тачкама сваког елемента мреже коначних елемената и тако искористити за израчунавање деформације целог мишића и генерисане силе;
- изградњом свеобухватног вишескалног модела мишића може се постићи прецизно предвиђање понашања мишића при разним условима и оптерећењима;
- на основу постојећих метода снимања мишићних органа може се дефинисати прецизна геометрија и сложена конфигурација мишићних влакана, који су неопходни за дефинисање модела;
- добијеним моделом сложене мишићне структуре је могуће унапређивати постојеће теорије о функционисању мишића, анализирати утицаје болести и одговарајућих терапија, као и ефекте спортских вежби и повреда;
- одговарајућом рачунарском имплементацијом могуће је добити резултате симулација у разумним временским оквирима.

На крају увода је дат преглед садржаја дисертације.

Друго поглавље даје кратак преглед физиологије мишића и њихове способности да генеришу силу неопходну за покретање тела, промену облика органа и одржавање виталних функција. Описана је структура скелетних мишића и приказани механизми генерисања силе у мишићу.

У оквиру трећег поглавља дат је преглед постојећих једноскалних модела мишића и њихове основне карактеристике. Као типични представници феноменолошких и биофизичких модела истакнути су Хиллов феноменолошки и Хакслијев биофизички модел. У наставку овог поглавља је описана и софтверска платформа MUSICO, која омогућава симулацију просторно експлицитног молекуларног модела мишића и која је коришћена за валидацију резултата предложеног вишескалног модела.

Четврто поглавље садржи приказ основних принципа формирања вишескалних модела, са посебним освртом на постојеће вишескалне моделе мишића. Дат је преглед најзначајнијих модела, наведене су њихове предности али и недостаци.

У петом поглављу су приказане математичке методе које су у наставку рада коришћене за моделовање како на макроскали, тако и на микроскали. За формирање макромодела је коришћен метод коначних елемената, док је за решавање парцијалних диференцијалних једначина којима се описује микромодел коришћен метод карактеристика.

Остатак дисертације описује развој вишескалног модела мишића заснованог на макромоделу коначних елемената и Хакслијевом микромоделу и његову валидацију серијом тестова.

Шесто поглавље пружа детаљан опис КЕ-Хаксли вишескалног модела мишића који представља главни резултат ове дисертације. Изложене су основе карактеристике

коришћених макро и микро модела, као и њихова међусобна комуникација и размена информација.

У оквиру седмог поглавља представљен је специфичан метод паралелизације којим се постиже извршавање симулација вишескалног модела у разумним временским оквирима и тиме обезбеђује употребљивост добијених резултата у пракси. Описана је софтверска платформа *Mexie*, која омогућава паралелно извршавање симулација вишескалног модела мишића у оквиру хетерогеног рачунарског окружења. Изложен је метод декомпозиције прорачуна, који користи Хиллов феноменолошки модел и концепте машинског учења за предвиђање прорачунске захтевности сваке интеграционе тачке КЕ-Хаксли вишескалног модела, чиме је омогућено равномерније оптерећење стандардних процесорских јединица и графичких процесорских јединица.

Осмо поглавље садржи приказ резултата којима се потврђује тачност предложеног КЕ-Хаксли модела у предвиђању понашања мишића при неизометријским условима и наглим активацијама мишића. У првом делу поглавља је приказана методологија подешавања вредности параметара модела. Валидација је извршена поређењем добијених резултата са експерименталним подацима, али и са резултатима добијеним коришћењем платформе MUSICO. Употребљивост КЕ-Хаксли модела у реалним истраживањима и клиничким апликацијама са аспекта временских оквира у којима се симулације могу извести је демонстрирана кроз имплементацију специфичне стратегије паралелизације прорачуна.

У оквиру деветог поглавља су дата закључна разматрања, анализа употребне вредности представљеног вишескалног модела мишића и предлози за његово унапређење и даљи развој.

На крају дисертације налази се додаток у коме су представљене основе анализе великих деформација методом коначних елемената.

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

Рачунарска биомеханика се све чешће бави проблемима у којима се део физичке стварности моделује по широком распону просторних и временских скала. Одатле се јавила потреба за вишескалним моделима мишића који описују сложен процес повезивања феномена на различитим скалама и објашњавају размену информација између тих скала. С обзиром на то да моделовање реалних мишићних система захтева добро познавање физичких и хемијских процеса који се одвијају на више просторних и временских скала, детаљан вишескални модел мишића мора обухватати све те процесе. Разматрањем постојећих вишескалних модела мишића, чији је преглед дат у оквиру четвртог поглавља ове дисертације, може се закључити да симулирање понашања мишића у великој мери зависи од уграђеног микромодела. Недостаци постојећих вишескалних модела најчешће произилазе управо из одабира микромодела и огледају се у:

- имплементацији зависности између брзине и силе која се ослања на Хилов феноменолошки модел, који је валидан само за изотоничке режиме скраћивања мишића;
- занемаривању просторне дистрибуције попречних мостова и њихове међусобне зависности;
- директном скалирању активног напона одговарајућом вредношћу са Гордонове криве добијене при изометријским условима, што резултује неадекватним резултатима у условима динамичних контракција и издужења.

У овој дисертацији је у циљу отклањања недостатака постојећих вишескалних модела мишића дефинисан КЕ-Хаксли модел скелетних мишића заснован на вишескалној механици, који представља главни исход дисертације. Представљени модел мишић посматра као биомеханички систем са карактеристикама ортотропних вискоеластичних материјала. За потребе израчунавања активног напона и крутости мишића на микроскали, симулација користи побољшану верзију Хакслијевог модела попречних мостова, док се карактеристике везивног ткива и неконтрактилних делова мишића дефинишу на макроскали. Коришћењем принципа механике континуума, активне и пасивне материјалне карактеристике се на макроскали интегришу, резултујући унутрашњим силама и померањима мишића.

За потребе решавања проблема механике континуума, у дисертацији су наведени и основни принципи решавања проблема механике солида методом коначних елемената, са нагласком на моделовање структура које су изложене великим померањима и деформацијама, што је код мишића доминантан случај оптерећивања. Због своје веома сложене структуре, мишићи показују изразито нелинеарне материјалне карактеристике, па се приликом њиховог моделовања користи итеративни поступак решавања једначина равнотежног стања.

Генерисана сила у мишићу се израчунава на основу тренутне расподеле попречних мостова у свакој интеграционој тачки макромодела, због чега предложени биофизички модел мишића даје прецизније предвиђање понашања мишића у прелазним и нестабилним режимима у односу на феноменолошке еквиваленте. Активна сила и тренутна крутост у посматраном мишићном влакну прослеђују се макромоделу и на тај начин одражавају колективни ефекат формираних попречних мостова. Предложени модел директно у кинетичку једначину Хакслијевог модела укључује и смањење максималног броја могућих попречних мостова у функцији дужине саркомере. На овај начин се омогућава тачније предвиђање понашања мишића у режимима скраћивања и издуживања, узимањем у обзир да у таквим условима постоје места на филаментима на којима физички није могуће успоставити везу.

Због велике рачунске захтевности, за извршавање сложених КЕ-Хаксли симулација је коришћена специфична софтверска платформа *Mexie*, која омогућава извођење прорачуна у хетерогеном рачунарском окружењу са произвољним бројем централних процесорских и графичких процесорских јединица. Примењени метод паралелизације врши статичку декомпозицију домена макромодела засновану на посебном алгоритму којим се обезбеђује равномерно оптерећење доступних ЦП/ГП јединица коришћењем техника машинског учења.

3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Имајући у виду актуелно стање у области вишескалних модела мишића, можемо констатовати да докторска дисертација кандидата Марине Свичевић садржи оригиналне научне резултате који нису били предмет ниједног до сада објављеног истраживања.

4. Преглед остварених резултата кандидата у одређеној научној области

Кандидат Марина Свичевић се бави научним радом у области вишескалних модела мишића и до сада има објављене следеће научне радове:

- 1) B. Stojanovic, **M. Svcevic**, A. Kaplarevic-Malistic, R.J. Gilbert, S.M. Mijailovich. *Multi-scale striated muscle contraction model linking sarcomere length-dependent cross-bridge kinetics to macroscopic deformation*. Journal of Computational Science 2020, 39: 101062. DOI: 10.1016/j.jocs.2019.101062, ISSN: 1877-7503, M21
- 2) M. Ivanović, A. Kaplarević-Mališić, B. Stojanović, **M. Svičević**, S. Mijailovich. *Machine learned domain decomposition scheme applied to parallel multi-scale muscle simulation*. The International Journal of High Performance Computing Applications 2019, 33 (5): 885-896. DOI: 10.1177/1094342019833151, ISSN 1094-3420, M21
- 3) B. Stojanovic, A. Kaplarevic-Malistic, **M. Svcevic**, S.M. Mijailovich. *Assessing the effects of muscle disease on force generation using multi-scale muscle model*. 14th Serbian Mathematical Congress, Serbia, May 16-19, 2018. M34
- 4) B. Stojanovic, M. Ivanovic, A. Kaplarević-Malistic, V. Simic, M. Milivojevic, Dj.Nedic, **M. Svcevic**, N. Milivojevic, S. Mijailovich. *Multi-modeling and multi-scale modeling as tools for solving complex real-world problems*. Journal of the Serbian Society for Computational Mechanics 2016, 10(1): 34–49. ISSN 1820-6530, M51
- 5) B. Stojanovic, **M. Svcevic**, A. Kaplarevic-Malistic, M. Ivanovic, Dj. Nedic, N. Filipovic and S.M. Mijailovich. *Coupling Finite Element and Huxley Models in Multiscale Muscle Modeling*. IEEE 15th International Conference on BioInformatics and BioEngineering - BIBE 2015, Belgrade, Serbia, 2-4 November, 2015. ISBN 978-1-4673-7982-3, DOI: 10.1109/BIBE.2015.7367674, M34
- 6) A. Kaplarevic-Malistic, M. Ivanovic, B. Stojanovic, **M. Svcevic**, D. Antonijevic. *Employing Phenomenological Model in Load-balancing Optimization of Parallel Multi-scale Muscle Simulations*. IEEE 15th International Conference on BioInformatics and BioEngineering - BIBE 2015, Belgrade, Serbia, 2-4 November, 2015. ISBN 978-1-4673-7982-3, DOI: 10.1109/BIBE.2015.7367673, M34

5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Приложена докторска дисертација у погледу обима и квалитета испуњава све захтеве који су постављени пријавом теме докторске дисертације. Циљеви докторске дисертације су у потпуности испуњени и добијени су очекивани резултати.

6. Научни резултати докторске дисертације

Главни исход дисертације је KE-Хаксли вишескални модел скелетних мишића заснован на макромоделу коначних елемената и Хакслијевом микромоделу (KE-Хаксли). На макроскали је геометрија мишића представљена мрежом коначних елемената, док се тренутне материјалне карактеристике у свакој интеграционој тачки сваког коначног елемента израчунавају према Хакслијевом кинетичком моделу. Сва предвиђања добијена предложеним KE-Хаксли вишескалним моделом валидована су поређењем са експерименталним резултатима и резултатима симулација просторно експлицитног молекуларног модела (MUSICO). Извршене анализе су показале да предложени вишескални модел мишића даје реалније симулације понашања мишића у односу на постојеће моделе засноване на феноменолошким микромоделима. Употреба KE-Хаксли модела у симулацијама сложених мишића приказана је на поједностављеном 2Д моделу људског језика. Извршене симулације су показале да се, захваљујући представљеном концепту паралелизације прорачуна, предвиђања понашања комплексних мишићних структура могу добити у разумном временском року. Поред могућности моделовања здравих мишића, у овој дисертацији је приказана и могућност коришћења KE-Хаксли модела у симулацијама болести мишића кроз промене одговарајућих кинетичких параметара микромодела. Отклањајући поменуте недостатке постојећих модела, KE-Хаксли вишескални модел мишића представља значајан напредак у области вишеслојне механике мишића. У поређењу са постојећим феноменолошким моделима мишића, предложени вишескални KE-Хаксли модел значајно је побољшао симулирање понашања мишића у неким прелазним стањима, при наглим оптерећењима и наглим активацијама мишића.

7. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси

Предложени вишескални приступ омогућава анализирање понашања мишића у различитим физиолошким и патофизиолошким условима, као и квантитативне процене ефеката лекова. Развијен модел је погодан за употребу у будућим истраживањима поремећаја рада мишића, као и за праћење напредовања различитих болести и дефинисање терапија специфичних за сваког посматраног појединца. Такође, KE-Хаксли модел може бити веома моћан алат у пројектовању разних спортских реквизита, који су засновани на адекватном оптерећењу мишића. На основу специфичних прорачуна KE-Хаксли симулација, кондициони тренери могу базирати програм и анализу вежби за сваког индивидуалног спортисту. На овај начин могу се спречити спортске повреде настале услед неадекватних вежби, које нису прилагођене конкретном појединцу.

8. Начин презентовања резултата научној јавности

Део резултата из докторске дисертације је презентован научној јавности излагањем на научним семинарима Института за математику и информатику Природно-математичког факултета у Крагујевцу, затим на међународним конференцијама:

- B. Stojanovic, A. Kaplarevic-Malisic, **M. Svicevic**, S.M. Mijailovich. *Assessing the effects of muscle disease on force generation using multi-scale muscle model*. 14th Serbian Mathematical Congress, Serbia, May 16-19, 2018. M34
- B. Stojanovic, **M. Svicevic**, A. Kaplarevic-Malisic, M. Ivanovic, Dj. Nedic, N. Filipovic and S.M. Mijailovich. *Coupling Finite Element and Huxley Models in Multiscale Muscle Modeling*. IEEE 15th International Conference on BioInformatics and BioEngineering - BIBE 2015, Belgrade, Serbia, 2-4 November, 2015. ISBN 978-1-4673-7982-3. DOI: 10.1109/BIBE.2015.7367674, M34
- A. Kaplarevic-Malisic, M. Ivanovic, B. Stojanovic, **M. Svicevic**, D. Antonijevic. *Employing Phenomenological Model in Load-balancing Optimization of Parallel Multi-scale Muscle Simulations*. IEEE 15th International Conference on BioInformatics and BioEngineering - BIBE 2015, Belgrade, Serbia, 2-4 November, 2015. ISBN 978-1-4673-7982-3. DOI: 10.1109/BIBE.2015.7367673, M34,

као и публикавањем следећих радова у часописима:

- B. Stojanovic, **M. Svicevic**, A. Kaplarevic-Malisic, R.J. Gilbert, S.M. Mijailovich. *Multi-scale striated muscle contraction model linking sarcomere length-dependent cross-bridge kinetics to macroscopic deformation*. Journal of Computational Science 2020, 39: 101062. DOI: 10.1016/j.jocs.2019.101062, ISSN: 1877-7503, M21
- M. Ivanović, A. Kaplarević-Mališić, B. Stojanović, **M. Svičević**, S. Mijailovich. *Machine learned domain decomposition scheme applied to parallel multi-scale muscle simulation*. The International Journal of High Performance Computing Applications 2019, 33 (5): 885-896. DOI: 10.1177/1094342019833151, ISSN 1094-3420, M21
- B. Stojanovic, M. Ivanovic, A. Kaplarević-Malisic, V. Simic, M. Milivojevic, Dj.Nedic, **M. Svicevic**, N. Milivojevic, S. Mijailovich. *Multi-modeling and multi-scale modeling as tools for solving complex real-world problems*. Journal of the Serbian Society for Computational Mechanics 2016, 10(1): 34–49. ISSN 1820-6530, M51.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

Из изложених података Комисија закључује:

- кандидат Марина Свичевић испуњава све суштинске и формалне захтеве који се траже од кандидата за одбрану докторске дисертације;
- урађена докторска дисертација **„Вишескални рачунарски модел мишића заснован на макромоделу коначних елемената и Хакслијевом микромоделу“** кандидата Марине Свичевић, урађена под менторством др Бобана Стојановића, ванредног професора Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу, је значајна и са теоријског и са практичног становишта и представља битан научни допринос у области рачунарства.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Природно-математичког факултета у Крагујевцу и Већу за природно-математичке науке Универзитета у Крагујевцу да позитивно оцени урађену докторску дисертацију кандидата Марине Свичевић, под насловом „**Вишескални рачунарски модел мишића заснован на макромоделу коначних елемената и Хакслијевом микромоделу**“ и одобри њену одбрану.

Крагујевац,
25.09.2020.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ



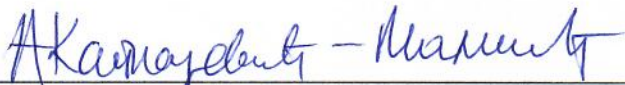
др Ненад Филиповић, редовни професор (председник комисије)
Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу
ужа научна област: Примењена механика и Примењена информатика и Рачунарско инжењерство



др Марко Петковић, редовни професор
Природно-математички факултет Универзитета у Нишу
ужа научна област: Рачунарске науке



др Милош Ивановић, ванредни професор
Природно-математички факултет Универзитета у Крагујевцу
ужа научна област: Рачунарске комуникације



др Ана Капларевић-Малишић, доцент
Природно-математички факултет Универзитета у Крагујевцу
ужа научна област: Програмирање



др Србољуб Мијаиловић, Research Professor
Illinois Institute of Technology, Chicago, USA
ужа научна област: Рачунарска физиологија (Computational physiology)