

НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат: Др Маја Милошевић Нале

“КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ ИЗОПЕРИМЕТРИЈСКИХ И ФРАКТАЛНИХ СВОЈСТАВА ЛЕВЕ КОМОРЕ ДОБИЈЕНИХ АНАЛИЗОМ СЛИКА МАГНЕТНЕ РЕЗОНАНЦЕ СРЦА КОД БОЛЕСНИКА СА ХИПЕРТРОФИЧНОМ КАРДИОМИОПАТИЈОМ”

Одлуком Наставно научног већа Медицинског факултета у Београду од 08.06.2026. године, под бројем 7/XVII-2/1-ММН именована је Комисија за оцenu научне заснованости теме докторске дисертације “КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ ИЗОПЕРИМЕТРИЈСКИХ И ФРАКТАЛНИХ СВОЈСТАВА ЛЕВЕ КОМОРЕ ДОБИЈЕНИХ АНАЛИЗОМ СЛИКА МАГНЕТНЕ РЕЗОНАНЦЕ СРЦА КОД БОЛЕСНИКА СА ХИПЕРТРОФИЧНОМ КАРДИОМИОПАТИЈОМ” кандидата др Маје Милошевић Нале, у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Горан Лончар	Доцент	Кардиологија	Медицински факултет Универзитета у Београду
др Милорад Тешић	Доцент	Кардиологија	Медицински факултет Универзитета у Београду
др Ивана Петровић	Професор	Кардиологија	Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Милан Добрић	Доцент	Кардиологија	Медицински факултет Универзитета у Београду
др Бојан Божић, хем. инг.	Научни саветник	Хемија	Биолошки факултет Универзитета у Београду

На основу анализе приложене документације у вези са темом предложене докторске дисертације, након разговора са кандидатом, а према критеријумима за процену научне заснованости теме докторске дисертације, чланови Комисије подносе Наставно научном већу Медицинског факултета у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

A. Подаци о кандидату:

Маја Милошевић Нале запослена је од 2018. године на Институту за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, где тренутно ради као специјалиста интерне медицине у Кабинету за ехокардиографију. Медицински факултет Универзитета у Београду завршила је са просечном оценом 9,90, а током студија била је демонстратор на Институту за медицинску физиологију „Рихард Буријан“ и у више наврата носилац Похвалнице декана Медицинског факултета за најбољег студента. На завршној години студија била је стипендиста Фонда за младе таленте „Доситеја“. Тренутно је на ужој специјализацији из кардиологије и докторским студијама, модул истраживања у кардиоваскуларној медицини.

Њено интересовање усмерено је на наследне и ретке кардиоваскуларне болести, пре свега кардиомиопатије. Едукацију из области молекуларне генетике започела је 2023. године на Институту за молекуларну генетику и генетичко инжењерство у Београду, а потом исте године наставила у референтном центру за наследне срчане болести у Универзитетској болници Пителије-Салпетријер у Паризу, под менторством проф. др Филипа Шарона. Даље усавршавање наставила је кроз међународни програм *Parcours Maladies cardiaques héréditaires, Diplôme Inter Universitaire (DIU)*, из области наследних срчаних болести, акредитован од стране Сорбоне, Универзитета у Лиону и Нанту (ментор проф. др Филип Шарон, тема завршног рада: *„Danon disease: variable expressivity in women with an X-linked disease“*).

Своје истраживачко усмерење наставила је кроз учешће у пројектима Министарства науке, технолошког развоја и иновација у области кардиогенетике и кардиомиопатија („Истраживање генетичке основе уникуспидне аортне валвуле“ и „Нови алгоритам за дијагнозу пацијената са фамилијарном хипертрофичном кардиомиопатијом“), као и кроз израду докторске дисертације усмерене на анализу морфолошких карактеристика леве коморе применом магнетне резонанце срца код болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом. Такође, учествовала је као истраживач и студијски координатор у више клиничких студија.

Б. Списак публикованих радова кандидата објављених у целини

I Оригинални научни радови in extenso у часописима са JCR листе (M21–M22)

1. Mitović N, Stamatovski MM, Ilić D, Makki DY, Alsaadi H, Puflović D, Milošević M, Jovanović M, **Milošević Nale M**, Gostiljac D. *Nutrient Deprivation in Artemia franciscana: Developmental Stage, Nutritional History, and Phenotypes Linked to Conserved Pathways*. Int J Mol Sci. 2026;27(8):3621. doi:10.3390/ijms27083621.
2. **Milošević M**, Balint B, Ilić I, Dukuljev N, Otašević P. *C-reactive protein apheresis in acute myocardial infarction*. Curr Pharm Des. 2023;29(8):555–558. doi:10.2174/1381612829666230310090601.
3. Ilić I, Timčić S, **Milošević M**, Bošković S, Odanović N, Furtula M, Dobrić M, Aleksandrić S, Otašević P. *The imPAct of trimetazidine on microcirculation after stenting for stable coronary artery disease (PATMOS study)*. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1112198. doi:10.3389/fcvm.2023.1112198.
4. **Milošević M**, Balint B, Bošković S, Bojić M, Nikolić A, Otašević P. *Early selective C-reactive protein apheresis in a patient with acute ST-segment elevation myocardial reinfarction*. Blood Purif. 2021;50(3):399–401. doi:10.1159/000510554.

II Остали радови у часописима са JCR листе (M23)

1. Boganović M, Pavlekić S, **Milošević M**, Radnić B, Lakčević J, Veljković S, Alempijević Đ, Babić M. *Giant intrapericardial lipoma: clinical and forensic implications*. Vojnosanit Pregl. 2023;80(3):275–278. doi:10.2298/VSP200922023B.
2. Babić MD, Tomović M, **Milošević M**, Djurdjević B, Žugić V, Nikolić A. *Inappropriate shock delivery due to electromagnetic interference from faulty electrical installation*. Noninvasive Electrocardiol. 2022;27(5):e12952. doi:10.1111/anec.12952.
3. Ranković-Ničić L, Unić-Stojanović D, **Milošević M**, Micović S, Ivošević T, Stojičić M, Otašević P. *Predictors of early deterioration of renal function in patients older than 70 years undergoing valvular surgery*. Heart Surg Forum. 2022;25(2):E196–E203. doi:10.1532/hcf.4387.
4. Veljković S, **Milošević M**, Ostojić M, Bošković S, Nikolić A, Bojić M, Otašević P. *Is it appropriate when the Heart Team changes the decision regarding the modality of myocardial revascularization?* Vojnosanit Pregl. 2021;78(7):701–707. doi:10.2298/VSP190704120V.
5. Babić MD, Angelkov L, Tomović M, Jovičić M, Boljević D, Suluburić I, Babić A, **Milošević M**, Bojić M, Đuranović A. *Severe pacemaker pocket infection during the COVID-19 pandemic: transvenous lead removal*. J Infect Dev Ctries. 2021;15(9):1277–1280. doi:10.3855/jidc.15225.

III Радови у часописима који нису на JCR листи (M52)

1. **Milošević M**, Otašević P. *Treatment-resistant hypertension*. Arh Farm. 2022;72:1–19. doi:10.5937/arhfarm72-34248.
2. **Milošević M**, Otašević P. *Spironolactone in the therapy of resistant hypertension*. Galenika Medical Journal. 2022;1(1):29–37. doi:10.5937/Galmed2201029M.

IV Поглавља у књигама и уџбеницима (M45)

1. **Milošević M**, Bošković S, Mihajlović B, Petrović I, Bajčetić M. *Nitrati*. U: Beleslin B, ur. **Kardiologija: klinički vodič**. 2. izd. Beograd: Udruženje kardiologa Srbije; 2025. str. 848–850.
2. **Milošević M**, Bošković S, Mihajlović B, Bajčetić M, Otašević P. *Nitrati*. U: Beleslin B, Đorđević Dikić A, Giga V, Dobrić M, ur. **Kardiologija: klinički vodič**. Beograd: Udruženje kardiologa Srbije; 2020. str. 747–750.
3. Radak Đ, Otašević P, **Milošević M**, Rakočević J. *Ateroskleroza karotidnih arterija*. U: Kanjuh V, Todorović V, ur. **Histologija i embriologija kardiovaskularnog i limfnog sistema – klinički značaj**. Podgorica: CANU; 2020. str. 272–274.
4. **Milošević M**, Otašević P. *Srčani bol*. U: Stevanović P, Nešić D, Lađević N, ur. **Medicina bola**. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2019. str. 341–349.

Ц. ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ТЕМЕ:

1. НАУЧНА ОБЛАСТ:

МЕДИЦИНА (Кардиологија)

2. ПРЕДМЕТ РАДА:

Докторска дисертација ће обухватити ретроспективно, опсервационо истраживање чији је циљ процена клиничког значаја квантитативних геометријских параметара леве коморе добијених анализом слика магнетне резонанце срца код болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом. У истраживању ће бити анализирани подаци добијени током прегледа магнетном резонанцом срца укупно 120 одраслих испитаника, подељених у две групе: 60 болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом и 60 испитаника без клиничких и морфолошких знакова хипертрофичне кардиомиопатије.

Истраживање ће се заснивати на анализи постојећих база података и медицинске документације Института за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, укључујући снимке магнетне резонанце срца, извештаје и доступну клиничку документацију. Биће коришћени подаци добијени током прегледа изведених у периоду од 2022. до 2026. године, при чему су сви прегледи урађени у оквиру рутинске клиничке праксе, а не у истраживачке сврхе.

Квантитативна анализа геометрије леве коморе биће спроведена на анонимизованим сликама кратке осе леве коморе, применом ручног опцртавања ендокардне контуре и интракавитарних структура, укључујући трабекуле, папиларне мишиће и субвалвуларне структуре. Добијене контуре биће коришћене за фракталну и изопериметријску анализу применом посебно развијеног програма написаног у програмском језику *Python*.

У оквиру истраживања биће одређивани фрактална димензија и изопериметријски индекси, а њихов дијагностички значај у диференцирању болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом од испитаника без знакова ове болести биће процењен применом одговарајућих статистичких метода. Поред тога, биће испитана повезаност ових параметара са конвенционалним параметрима магнетне резонанце срца, клиничким карактеристикама болести и показатељима њене тежине.

3. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА:

Примарни циљ:

Утврдити дијагностички значај квантитативних геометријских параметара леве коморе (изопериметријских индекса и фракталне димензије) у диференцирању болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом од испитаника без клиничких и морфолошких знакова хипертрофичне кардиомиопатије.

Секундарни циљеви:

- Испитати повезаност геометријских параметара леве коморе са конвенционалним параметрима магнетне резонанце срца
- Испитати повезаност геометријских параметара са клиничким параметрима и показатељима тежине болести.

4. ХИПОТЕЗЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Геометријски параметри леве коморе, изражени изопериметријским индексима и фракталном димензијом, значајно се разликују између болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом и испитаника без хипертрофичне кардиомиопатије, те квантитативно одражавају степен морфолошких промена миокарда. Очекује се да ће ови параметри показати значајну повезаност са конвенционалним параметрима магнетне резонанце срца као и са клиничким карактеристикама болести.

5. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА:

Докторска дисертација ће бити дизајнирана као ретроспективна, опсервациона студија у једном центру. У истраживању ће бити анализирани подаци добијени током прегледа магнетном резонанцом срца код укупно 120 одраслих испитаника, подељених у две групе: 60 болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом и 60 испитаника без клиничких и морфолошких знакова хипертрофичне кардиомиопатије. Анализа ће бити спроведена на основу постојећих база података и медицинске документације Института за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, укључујући снимке магнетне резонанце срца, извештаје и доступну клиничку документацију.

Сви испитаници су претходно подвргнути прегледу магнетном резонанцом срца у оквиру рутинске клиничке праксе, према стандардизованом протоколу заснованом на савременим међународним препорукама за примену ове методе у процени кардиомиопатија. Прегледи су изведени на основу клиничких индикација, а не у истраживачке сврхе. У оквиру истраживања биће анализирани анонимизоване CMR слике добијене из *SAX (engl. short-axis) cine* секвенци леве коморе. На свим сликама биће спроведено ручно опцртавање ендокардне контуре, као и трабекула, папиларних мишића и субвалвуларних структура. На основу добијених маски ендокардне контуре спровешће се фрактална и изопериметријска анализа применом посебно развијеног програма написаног у програмском језику *Python*. Биће одређивани фрактална димензија, изопериметријски индекс и кориговани изопериметријски индекс, а добијене вредности биће изражене као средње вредности за сваког испитаника.

Резултати ће бити приказани као број и проценат, аритметичка средина са стандардном девијацијом или медијана са интерквартилним распоном, у зависности од типа и расподеле података. За поређење између група користиће се одговарајући параметарски и непараметарски тестови. Повезаност између испитиваних параметара процењиваће се корелационом и регресионом анализом. Дијагностичка способност изопериметријских индекса и фракталне димензије у диференцирању болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом од контролне групе биће процењена применом *ROC (engl. receiver operating characteristic)* анализе, уз израчунавање површине испод криве (*engl. area under the curve, AUC*) као мере дискриминативне способности. Ради прецизније процене доприноса испитиваних параметара, биће примењени и индекс побољшања рекласификације (*engl. net reclassification improvement, NRI*) и индекс побољшања дискриминације (*engl. integrated discrimination improvement, IDI*). Статистички значајним сматраће се вредности $p < 0,05$. Статистичка анализа података биће спроведена коришћењем програма *IBM SPSS Statistics 31.0* и програмског језика *R*.

6. ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ:

На основу дефинисаног истраживачког оквира, очекује се да ће спроведено истраживање допринети бољем разумевању геометријских карактеристика леве коморе код болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом. Очекује се да ће изопериметријски индекси и фрактална димензија показати значајне разлике између болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом и испитаника без клиничких и морфолошких знакова ове болести, што би указивало на њихов потенцијални дијагностички значај. Такође се очекује да ће ови параметри квантитативно одражавати степен геометријске комплексности и структурног ремоделовања леве коморе.

На основу постојећих сазнања о структурним променама миокарда код болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом, очекује се значајна повезаност изопериметријских индекса и фракталне димензије са конвенционалним параметрима магнетне резонанце срца, пре свега са максималном дебљином зида, масом леве коморе и параметрима карактеризације миокарда. Такође се очекује да ће испитивани геометријски параметри бити повезани са клиничким карактеристикама болести и показатељима њене тежине.

Резултати истраживања могли би омогућити идентификацију нових квантитативних параметара за процену геометрије леве коморе, који би могли допунити постојеће приступе засноване на конвенционалним морфолошким показатељима. Очекује се да би добијени резултати могли представљати основу за унапређење фенотипске карактеризације болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом и допринети развоју савремених приступа заснованих на квантитативној анализи сликовних података.

7. НАУЧНИ ДОПРИНОС:

Научни допринос ове докторске дисертације огледа се у детаљнијем сагледавању геометријских карактеристика леве коморе код болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом применом квантитативне анализе слика добијених магнетном резонанцом срца. Истраживање ће допринети бољем разумевању структурног ремоделовања леве коморе, са посебним освртом на улогу изопериметријских индекса и фракталне димензије као нових параметара за квантитативну процену геометријске комплексности миокарда.

Иако магнетна резонанца срца представља референтну методу у процени болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом, савремени дијагностички и прогностички приступи и даље се у великој мери заснивају на ограниченом броју конвенционалних морфолошких параметара, пре свега максималној дебљини зида и маси леве коморе. Ови параметри не одражавају у потпуности просторну организацију, степен архитектонске неправилности и комплексност ендокардне површине леве коморе. Досадашња примена фракталне анализе у клиничким истраживањима омогућила је напредак у квантитативној процени комплексности ендокардне контуре. Међутим, једно од основних ограничења овог приступа је то што не узима у обзир глобалну геометрију коморске шупљине и однос између обима и површине.

Увођењем изопериметријских индекса као нових квантитативних параметара, ово истраживање има потенцијал да омогући интегративнији приступ анализи геометрије леве коморе и допринесе бољем разумевању морфолошких промена које прате хипертрофичну кардиомиопатију. Истовремена примена изопериметријске и фракталне анализе омогућиће међусобно поређење њихових карактеристика и процену њихове повезаности са конвенционалним параметрима магнетне резонанце срца и клиничким карактеристикама болести.

Очекује се да ће резултати истраживања допринети унапређењу фенотипске карактеризације болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом, идентификацији нових квантитативних параметара геометријског ремоделовања леве коморе и развоју савремених приступа заснованих на анализи сликовних података. С обзиром на то да, према доступним подацима из литературе, изопериметријски принцип до сада није примењиван у процени геометрије леве коморе код болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом, очекивани резултати могли би представљати основу за даља истраживања и потенцијалну клиничку примену нових геометријских параметара у процени ове болести.

8. СПИСАК КОРИШЋЕНЕ ЛИТЕРАТУРЕ:

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44:3503-3626.
2. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Global burden of hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail*. 2018;6:376-378.
3. Brenes JC, Doltra A, Prat S. Cardiac magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2018;2018:22.
4. Cardim N, Haugaa K, Mohiddin SA, Hinojar R, Hirsch A, Szabo L, et al. Role of multi-modality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy in 2025. A Clinical Consensus Statement of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the ESC. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2026;27(3):369-399.
5. Yang C, Xu H, Qiao S, Jia R, Jin Z, Yuan J. Papillary and trabecular muscles have substantial impact on quantification of left ventricle in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12:2029.
6. Aguiar Rosa S, Thomas B, Pieroni M, Maurizi N, Zampieri M, Cappelli F, et al. Role of cardiovascular magnetic resonance in evaluation of left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023;39:793-809.
7. Weng Z, Yao J, Chan RH, He J, Yang X, Zhou Y, He Y. Prognostic value of late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:1392-1402.
8. Yang Z, Yao FY, Long YT, Meng X, Gao LC, You Y, et al. Association between cardiac dysfunction and late gadolinium enhancement confined to the LV intramural region in hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Med*. 2025;57:2533425.
9. Tsuda T. Clinical assessment of ventricular wall stress in hypertrophic response and ventricular remodeling. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8:122.
10. Casanova JD, Carrillo JG, Jiménez JM, Muñoz JC, Esparza CM, Álvarez MS, et al. Trabeculated myocardium in hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Med*. 2020;9:3171.
11. Zhang Y, Zhou D, Zhu Y, Huang Q, Wang J, Zhang C, et al. Patterns of left ventricular trabeculation in hypertrophic cardiomyopathy. *BMC Med*. 2025;23:318.
12. Jiang WY, Chen BH, Zhang C, Shi RY, Wu R, An DA, et al. Fractal analysis in cardiovascular magnetic resonance. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2023;13:1030-1042.
13. Wang J, Li Y, Yang F, Bravo L, Wan K, Xu Y, et al. Fractal analysis: prognostic value of left ventricular trabecular complexity in hypertrophic cardiomyopathy. *Radiology*. 2021;298:71-79.
14. Captur G, Muthurangu V, Cook C, Flett AS, Wilson R, Barison A, et al. Quantification of left ventricular trabeculae using fractal analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:36.
15. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology: a comprehensive summary and update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2023;25(1):42.
16. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1):17.
17. Herzog BA, Greenwood JP, Plein S, Garg P, Haaf P, Onciul S, editors. *Cardiovascular Magnetic Resonance Pocket Guide*. 2nd ed. European Society of Cardiology; 2017.

Д. ЗАКЉУЧАК

На основу разматрања приложене документације, Комисија оцењује да је предложена тема докторске дисертације „КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ ИЗОПЕРИМЕТРИЈСКИХ И ФРАКТАЛНИХ СВОЈСТАВА ЛЕВЕ КОМОРЕ ДОБИЈЕНИХ АНАЛИЗОМ СЛИКА МАГНЕТНЕ РЕЗОНАНЦЕ СРЦА КОД БОЛЕСНИКА СА ХИПЕРТРОФИЧНОМ КАРДИОМИОПАТИЈОМ“ кандидата др Маје Милошевић Нале научно оправдана, актуелна и значајна, те да пружа могућност за остваривање оригиналног научног доприноса у области квантитативне процене геометрије леве коморе код болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом. Предложена тема обухвата морфолошке и геометријске аспекте ремоделовања леве коморе, са посебним акцентом на примену изопериметријских индекса и фракталне димензије као нових квантитативних параметара добијених анализом слика магнетне резонанце срца.

Досадашњи стручни и научни рад кандидата др Маје Милошевић Нале, компетентност ментора доц. др Милана Добрића и коментора др Бојана Божића, научног саветника, као и актуелност и научни значај предложене теме, пружају уверење да ће истраживање бити спроведено компетентно и у складу са савременим научним стандардима.

Сагледавајући целокупан приложени материјал, Комисија једногласно закључује да су, поред законских, испуњени и сви остали формални услови за израду докторске дисертације, те предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да кандидату др Маји Милошевић Нале одобри израду докторске дисертације са предложеном темом.

Комисија:

Београд, 16. 06. 2026. године

1. доц. др Горан Лончар

2. доц. др Милорад Тешић

3. проф. др Ивана Петровић