

Факултет за физичку хемију

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

(Број захтева)Веће научних области природних наука
(Назив већа научне области коме се захтев упућује)_____
(Датум)**ЗАХТЕВ****за давање сагласности на реферат о урађеној докторској дисертацији
за кандидата на докторским студијама**Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 4. Статута Универзитета у Београду (Гласник Универзитета", број 162/11-
пречишћен текст, 167/12, 172/13 и 178/14, дате сагласност на реферат о урађеној докторској дисертацији:КАНДИДАТ дипл. физикохем. Стеван (Радован) Маћешаћ
(име, име једног од родитеља и презиме)студент докторских студија на студијском програму "Докторске академске студије физичке хемије"

пријавио је докторску дисертацију под називом;

"Развој метода за испитивање стабилности неравнотежних стационарних стања сложених реакционих
система" из научне области "Физичка хемија"Универзитет је дана 28.11.2013. године својим актом под бр. 02 61206-5714/2-13 МЦ дао сагласност на предлог
теме докторске дисертације која је гласила: "Развој метода за испитивање стабилности неравнотежних
стационарних стања сложених реакционих система"Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације образована је на седници одржаној 11-09.2014. године одлуком
Факултета под бр. 950/1 од 16.09.2014. године, у саставу:

Име и презиме члана комисије	звање	научна област	Установа у којој је запослен
1. <u>др Љиљана Колар-Анић</u>	<u>редовни професор</u>	<u>физичка хемија</u>	<u>ИХТМ - Центар за катализу и хемијско инжењерство</u>
2. <u>др Жељко Чупић</u>	<u>научни саветник</u>	<u>физичка хемија</u>	<u>ИХТМ - Центар за катализу и хемијско инжењерство</u>
3. <u>др Драгомир Станисављевић</u>	<u>редовни професор</u>	<u>физичка хемија</u>	<u>Факултет за физичку хемију</u>
4. <u>др Милош Мојовић</u>	<u>ванредни професор</u>	<u>физичка хемија</u>	<u>Факултет за физичку хемију</u>
5. <u>др Александар Липковски</u>	<u>редовни професор</u>	<u>математика</u>	<u>Математички факултет</u>

Напомена: Уколико је члан Комисије у пензији, навести датум пензионисања.

Наставно-научно веће Факултета прихватило је реферат Комисије за оцену и одбрану докторске дисертације на седници одржаној дана 15.10.2014. године.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

Проф. др Шћепан Миљанић

Прилог: 1. Реферат комисије са предлогом
2. Акт Наставно-научног већа Факултета о усвајању реферата
3. Примедбе дате у току стављања реферата на увид јавности, уколико је таквих примедби било
4. Електронска верзија

Na osnovu članova 103. i 104. Statuta Univerzitet u Beogradu - Fakulteta za fizičku hemiju, Nastavno-naučno veće Fakulteta, na I redovnoj sednici, održanoj 15.10.2014. godine, donosi sledeću

O D L U K U

1.- Prihvata se pozitivni izveštaj Komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije kandidata **dipl. fizikohem. Stevana (Radovan) Maćešića, studenta doktorskih studija**, pod nazivom: "**Razvoj metoda za ispitivanje stabilnosti neravnotežnih stacionarnih stanja složenih reakcionih sistema**", Komisije u sastavu:

- 1) dr Ljiljana Kolar-Anić, redovni profesor, Fakultet za fizičku hemiju,
- 2) dr Željko Čupić, naučni savetnik, IHTM - Centar za katalizu i hemijsko inženjerstvo,
- 3) dr Dragomir Stanisavljev, redovni profesor, Fakultet za fizičku hemiju,
- 4) dr Miloš Mojović, vanredni profesor, Fakultet za fizičku hemiju,
- 5) dr Aleksandar Lipkovski, redovni profesor, Matematički fakultet,

2.- Univerzitet je, dana 11.04.2013. godine, svojim aktom 02 broj: 61206-1569/2-13 MC od 11.04.2013. godine, dao saglasnost na predlog teme doktorske disertacije koja je glasila: "**Razvoj metoda za ispitivanje stabilnosti neravnotežnih stacionarnih stanja složenih reakcionih sistema**", .

3.- Objavljeni rezultati koji čine deo doktorske disertacije:

Radovi u časopisima međunarodnog značaja - M₂₂

1. **S. Maćešić**, Ž. Čupić, S. Anić, Lj. Kolar-Anić, Autocatalator as the Source of Instability in the Complex Nonlinear Neuroendocrine Model, *International Journal of Non-linear Mechanics* (in press)

Radovi u časopisima međunarodnog značaja - M₂₃

1. **S. Maćešić**, Ž. Čupić, Lj. Kolar-Anić, Model of the nonlinear reaction system with autocatalysis and autoinhibition: Stability of dynamic states, *Hemijska Industrija* 66 (2012) 637–646.

2. V. Marković, Ž. Čupić, **S. Maćešić**, A. Stanojević, V. Vukojević, Lj. Kolar-Anić, Modelling cholesterol effects on the dynamics of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, *Mathematical Medicine & Biology* (in press)

3. **Stevan R. Maćešić**, Željko D. Čupić, Slavica M. Blagojević, Nataša D. Pejić, Slobodan R. Anić, Ljiljana Z. Kolar-Anić, Current rates and reaction rates in the Stoichiometric Network Analysis (SNA), *Central European Journal of Chemistry* (in press)

4.- Izveštaj Komisije za ocenu i odbranu o urađenoj doktorskoj disertaciji dostavlja se Univerzitetu u Beogradu – Veću naučnih oblasti prirodnih nauka, radi davanja saglasnosti na isti.

5.- Po dobijenoj saglasnosti iz tačke 2., kandidat može da pristupi odbrani doktorske disertacije.

Obrana doktorske disertacije je javna. Datum i mesto odbrane se oglašavaju na Web lokaciji Fakulteta i oglasnoj tabli Fakulteta, najmanje tri dana pre odbrane.

Doktorska disertacija se brani pred komisijom, koja po završenoj odbrani ocenjuje kandidata, utvrđujući da je "odbranio" ili "nije odbranio" disertaciju.

Odluku dostaviti:

- kandidatu,
- Komisiji,
- Stručnom veću
Univerziteta,
- Arhivi Fakulteta.

D e k a n
Fakulteta za fizičku hemiju

Prof. dr Šćepan Miljanić

Na V redovnoj sednici Naučno-nastavnog veća Fakulteta za fizičku hemiju, održanoj 11. 9. 2014. godine, imenovani smo u Komisiju za ocenu i odbranu doktorske disertacije Stevana Maćešića, diplomiranog fizikohemičara, pod nazivom:

"Razvoj metoda za ispitivanje stabilnosti neravnotežnih stacionarnih stanja složenih reakcionih sistema"

Nakon pregleda rukopisa doktorske disertacije podnosimo sledeći

I Z V E Š T A J

A. Prikaz sadržaja disertacije

Disertacija Stevana Maćešića napisana je na 129 stranica kucanog teksta (formata A4) i sadrži: **Rezime** na srpskom i engleskom jeziku, **Sadržaj** disertacije, **Uvod** (glava 1, 4 strane), **Cilj rada** (glava 2, 1 strana) **Analizu stabilnosti jednostavnih reakcionih sistema** (glava 3, 18 strana), **Analizu stehiometrijskih mreža (SNA)** (glava 4, 48 strana), **Bifurkacionu analizu složenih reakcionih sistema primenom metoda numeričke kontinuiteta i ispitivanja dinamičkih stanja** (glava 5, 40 strana), **Zaključak** (glava 6, 2 strane), **Literaturu** (5 strana), **Dodatak A: Belousov-Zhabotinsky reakcija** (5 strana), **Dodatak B: Hipotalamo-hipofizo-adrenalni (HPA) sistem** (3 strane), **Dodatak C: Bray-Liebhafsky reakcija** (4 strane), **Biografiju autora** (1 strana) i **Priloge** (prilog 1 - Izjava o autorstvu, prilog 2 – Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada i prilog 3 – Izjava o korišćenju, 4 strane).

Doktorska disertacija sadrži ukupno devetnaest slika, šesnaest tabela i 80 referenci.

B. Opis rezultata teze

U okviru poglavlja **Uvod** objašnjena je problematika kojom se bavi doktorska disertacija i objašnjeni su pojmovi potrebni za njeno razumevanje. Definisani su tipovi reakcionih sistema, sistemi koji su ispitivani u okviru ove disertacije, kao i metode koje su korišćene.

U okviru poglavlja **Cilj rada**, jasno je definisan cilj ove disertacije.

U okviru poglavlja **Analiza stabilnosti jednostavnih reakcionih sistema**, definisani su pojmovi stacionarnih stanja, lokalne stabilnosti, kao i primeri lokalnih bifurkacija koji se mogu odrediti analizom stacionarnih stanja. Takođe je prikazan i postupak koji se može primeniti u analizi jednostavnih reakcionih sistema i pokazano zašto se ovaj metod ne može primeniti u analizi višedimenzionanih modela.

U okviru poglavlja **Analiza stehiometrijskih mreža (SNA)** definisani su osnovni pojmovi SNA. Detaljno je objašnjeno kako izabrati intermedijerne vrste bitne za izvođenje analize stabilnosti, izračunati matricu struja **E**, pojednostaviti dobijene uslove nestabilnosti i ono što je najbitnije dat je odgovor na pitanje koji je od dva tipa parametara, brzina reakcija v_{ss} i brzina struja **j**, bitniji za analizu stabilnosti. Pored toga pokazano je na modelima HPA sistema i BL reakcije, kako se SNA efikasno može primeniti u analizi složenih reakcionih sistema.

U okviru poglavlja **Bifurkaciona analiza složenih reakcionih sistema primenom metoda numeričke kontinuitete i ispitivanja dinamičkih stanja**, predstavljena su dva pristupa bifurkacionoj analizi: metod numeričke kontinuitete i bifurkaciona analiza ispitivanjem uticaja promena parametara na karakteristike dinamičkih stanja (kraće: ispitivanje dinamičkih stanja). U prvom delu ove glave detaljno su opisane tehnike numeričke kontinuitete kao i praktični aspekti njihovog unošenja u program koji je napisan u okviru MATLAB programskog paketa. U okviru drugog dela ovog poglavlja opisan je način na koji se ispitiuju dinamička stanja, kao i načini na koji se mogu detektovati bifurkacije. Na kraju je pokazano kako se ova dva metoda mogu kombinovano primeniti u cilju što efikasnijeg izvođenja bifurkacione analize.

U okviru poglavlja **Zaključak** rezimirani su rezultati dobijeni u ovoj doktorskoj disertaciji. Istaknuto je da je primena klasične analize stabilnosti ograničena na modele koji sadrže najviše dve intermedijerne vrste.

U vezi rezultata vezanih za primenu SNA istaknuto je da su za potrebe ove disertacije napisani programi u MATLAB programskom paketu koji omogućavaju izračunavanje matrice **E**, korišćenjem algoritama opisanih u disertaciji, i izvođenje analize stabilnosti kompleksnih reakcionih sistema detekcijom negativnih minora. Pored toga istaknuto je da su obrađeni sledeći problemi vezani za primenu SNA: izbor intermedijernih vrsta značajnih za analizu stabilnosti, kako se dobijeni uslovi mogu pojednostaviti i kako se primenom kombinatornog pristupa mogu odrediti funkcionalni delovi modela koji su odgovorni za nastanak bifurkacija Andronov-Hopf i sedlasti čvor. Detaljnom analizom, kroz primere pokazano je da je za efikasnu analizu stabilnosti neravnotežnih stacionarnih stanja složenih reakcionih sistema neophodno koristiti oba tipa parametara (klasično-kinetičkih i SNA): *brzina reakcija* i *brzina struja*. Uz sve navedeno, istaknuto je da je predstavljen i novi metod izračunavanja vrednosti konstanti brzina koji omogućava dobijanje oscilatorne dinamike u željenom koncentracionom opsegu.

Pored navedenog, istaknuto je da su u disertaciji obrađena dva pristupa u bifurkacionoj analizi *tehnike numeričke kontinuitete* i pristup zasnovan na *ispitivanju dinamičkih stanja*. Navedeno je da su detaljno obrađeni problemi vezani za primenu *tehnika numeričke kontinuitete*, kao i da su napisani odgovarajući programi. Istaknuto je i da je pokazano kako se ova dva pristupa mogu zajedno primeniti sa ciljem što efikasnije analize i dobijanja podataka o načinu na koji funkcionišu ispitivani sistemi.

C. Uporedna analiza rezultata doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Modeliranje složenih reakcionih sistema se sastoji od nekoliko faza od kojih su neke karakteristične za sve sisteme dok su neke svojstvene samo sistemima sa samoorganizacijom u stanjima daleko od termodinamičke ravnoteže. Budući da je glavna osobina sistema koji se mogu samoorganizovati obrazujući različita dinamička stanja i prostorne strukture, da imaju dinamička stanja koja u neravnotežnim stacionarnim stanjima mogu biti nestabilna, izvođenje analize stabilnosti kao i bifurkacione analize (određivanje tipova bifurkacija tj. tačaka u kojima se menja dinamika) predstavlja najefikasnije i najvažnije korake u njihovom modeliranju. U zavisnosti od kompleksnosti ispitivanog sistema moraju se upotrebiti različiti pristupi u analizi stabilnosti.

Klasična analiza stabilnosti, koja se zasniva na određivanju analitičkih izraza za svojstvene vrednosti nalaženjem nula karakterističnog polinoma, može se primeniti samo na one reakcione sisteme koji imaju najviše dve intermedijerne vrste. Zato se za ispitivanje reakcionih sistema koji imaju više od dve intermedijerne vrste moraju koristiti drugi metodi. Kao veoma efikasan metod pokazala se analiza stehiometrijskih mreža (SNA) koji je predložio Klark (Clarke B.L., *Cell Biophys.* 12 (1988) 237–253). SNA je do sada primenjena na modele nekih oscilatornih reakcija u hemiji i biologiji, sa osnovnim ciljem da se ispita pod kojim uslovima se menjaju dinamička stanja tih sistema. Primenjivost SNA na višedimenzionalne modele je zasnovana na uvođenju novih parametara: brzina struja i recipročnih koncentracija u neravnotežnom stacionarnom stanju čija se stabilnost ispituje, te predstavljanju *brzina reakcija* u vidu linearnih kombinacija *brzina struja*, i određivanju reakcionih puteva u vidu izračunavanja matrice struja E , pomoću kojih se preko različitih kriterijuma kao što su Hurvicove determinante, alfa aproksimacija i dijagonalni minori matrice $V(j)$ ispituje stabilnost modela. U okviru ove doktorske disertacije obrađen je čitav niz problema koji su sastavni deo primene SNA za ispitivanje stabilnosti neravnotežnih stacionarnih stanja složenih reakcionih sistema. Objasnjeno je kako izabrati intermedijerne vrste bitne za izvođenje analize stabilnosti, odrediti i pojednostaviti dobijene uslove nestabilnosti. Na osnovu izvedenih analiza pokazano je da se može primeniti bilo koji od navedenih kriterijuma, ali da je ipak najprimenljivija analiza dijagonalnih minora, što je u skladu sa do sada objavljenim rezultatima u literaturi. Takođe je pokazano i kako odrediti funkcionalne delove ispitivanih modela koji su odgovorni za nastanak bifurkacija Andronov-Hopf i sedlasti čvor. Pored toga objašnjen je i značaj postojanja dva tipa parametara (klasično-kinetičkih i SNA) koji se javljaju u analizi stabilnosti, što do sada nije obrađivano iako je veoma bitno za primenljivost SNA. Pored navedenog, predstavljen i metod izračunavanja vrednosti konstanti brzina, čijom se primenom mogu odrediti vrednosti konstanti brzina neophodne da ispitivani model osciluje u željenom koncentracionom opsegu intermedijernih vrsta.

Bifurkaciona analiza je metoda ispitivanja tipova dinamike koji se mogu javiti u posmatranom sistemu, koja je svoju primenu našla u različitim oblastima koje su od interesa u nauci i industriji. U okviru bifurkacione analize postoje dva pristupa, prvi koji podrazumeva ispitivanje dinamičkih stanja i drugi koji podrazumeva upotrebu tehnika numeričke kontinuitate. Prvi pristup je uspešno primenjivan u eksperimentalnom određivanju tipova bifurkacija koje se javljaju u sistemima kao što su oscilatorne reakcije, mada se prvenstveno koristi za analizu matematičkih modela. Numeričke metode bifurkacione analize prvenstveno se zasnivaju na korišćenju tehnika numeričke kontinuitate, čiji se razvoj poklapa sa razvojem računara, koji su omogućili njihovu efikasnu primenu. Do sada je bifurkaciona analiza uspešno primenjivana na niz problema koji se javljaju u fizičkoj hemiji, biologiji, industriji i drugim oblastima. U ovoj disertaciji pokazano je kako se ova dva pristupa mogu zajedno primeniti sa ciljem što efikasnije analize složenih modela, kao što je model HPA sistema, što do sada nije rađeno.

D. Objavljeni ili saopšteni rezultati koji čine deo teze:

Radovi u časopisima međunarodnog značaja - M₂₂

1. **S. Maćešić**, Ž. Čupić, S. Anić, Lj. Kolar-Anić, Autocatalator as the Source of Instability in the Complex Nonlinear Neuroendocrine Model, *International Journal of Non-linear Mechanics* (in press)

Radovi u časopisima međunarodnog značaja - M₂₃

1. **S. Maćešić**, Ž. Čupić, Lj. Kolar-Anić, Model of the nonlinear reaction system with autocatalysis and autoinhibition: Stability of dynamic states, *Hemijska Industrija* 66 (2012) 637–646.

2. V. Marković, Ž. Čupić, **S. Maćešić**, A. Stanojević, V. Vukojević, Lj. Kolar-Anić, Modelling cholesterol effects on the dynamics of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, *Mathematical Medicine & Biology* (in press)

3. **Stevan R. Maćešić**, Željko D. Čupić, Slavica M. Blagojević, Nataša D. Pejić, Slobodan R. Anić, Ljiljana Z. Kolar-Anić, Current rates and reaction rates in the Stoichiometric Network Analysis (SNA), *Central European Journal of Chemistry* (in press)

Međunarodne konferencije štampane u celini - M₃₃

1. V. M. Marković, **S. Maćešić**, S. Damjanović, Lj. Kolar-Anić, Inclusion of cholesterol in hypothalamic-pituitary-adrenal axis stoichiometric model, *Proceedings of 11th International Conference on fundamental and applied aspects of Physical chemistry*, Beograd, Serbia, (2012), 264-266.

2. **S. Maćešić**, V.M. Marković, A. Ivanović-Šašić, Ž. Čupić, Optimization of hypothalamic-pituitary-adrenal model with cholesterol, *Proceedings of 11th International Conference on fundamental and applied aspects of Physical chemistry*, Belgrade, Serbia, (2012), 267-269.

3. V. Marković, A. Stanojević, **S. Maćešić**, Z. Čupić, V. Vukojević, Lj. Kolar-Anić Dynamic states of Cortisol as a Function of Cholesterol Concentration in a Model Of HPA Axis Dynamics, Fourth Serbian (29th Yu) Congress On Theoretical and Applied Mechanics Vrnjačka Banja, Serbia 4-7 June, (2013) pp. 889-894

3. Međunarodne konferencije štampane u izvodu - M₃₄

1. **S. Maćešić**, V. M. Marković., A. Ivanović-Šašić, Ž. Čupić, Lj. Kolar-Anić, Bifurcation analysis of the oscillatory region of a hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis model, Symposium Nonlinear Dynamics – Milutin Milanković, Multidisciplinary and Interdisciplinary Applications (SNDMIA 2012), Beograd 2012, 113-114.

2. Lj. Kolar-Anić, Ž. Čupić, S. Jelić, V. Marković, **S. Maćešić**, V. Vukojević, Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis as nonlinear system with feedback, Symposium Nonlinear Dynamics – Milutin Milanković, Multidisciplinary and Interdisciplinary Applications (SNDMIA 2012), Beograd 2012, 121-122.

E. Zaključak

Na osnovu materijala izloženog u ovom izveštaju može se zaključiti da rezultati kandidata Stevana Maćešića, diplomiranog fizikohemičara, koji obuhvataju primenu i unapređenje analize stehiometrijskih mreža (SNA), kao i kombinovanu primenu metoda numeričke kontinuitacije i ispitivanja dinamičkih stanja imaju značajan doprinos u analizi stabilnosti složenih reakcionih sistema, kojim se obezbeđuje efikasnije sagledavanje načina na koji funkcionišu ovi sistemi.

Delovi Doktorske disertacije kandidata publikovani su u obliku 1 rada kategorije (M22), 3 rada kategorije (M23), 3 (tri) saopštenja na međunarodnim skupovima štampanim u celini (M33) i 2 (dva) saopštenja štampana u izvodu (M34).

Na osnovu svega izloženog, Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Fakulteta za fizičku hemiju Univerziteta u Beogradu da predati rukopis **Stevana Maćešića, diplomiranog fizikohemičara**, pod naslovom:

"Razvoj metoda za ispitivanje stabilnosti neravnotežnih stacionarnih stanja složenih reakcionih sistema"

prihvati kao disertaciju za sticanje stepena Doktora fizičko-hemijskih nauka i odobri njenu javnu odbranu.

U Beogradu, 17. 09. 2014. god

Komisija u sastavu:

1. dr Ljiljana Kolar-Anić, redovni profesor,
Fakultet za fizičku hemiju, Beograd

2. dr Željko Čupić, naučni savetnik,
Institut za hemiju, tehnologiju i metalurgiju, Beograd

3. dr Dragomir Stanisavljev, redovni profesor,
Fakultet za fizičku hemiju, Beograd

4. dr Miloš Mojović, vanredni profesor,
Fakultet za fizičku hemiju, Beograd

5. dr Aleksandar Lipkovski, redovni profesor,
Matematički fakultet, Beograd
