

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ФАКУЛТЕТА ЗА ФИЗИЧКУ ХЕМИЈУ

На X редовној седници Наставно-научног већа Факултета за физичку хемију Универзитета у Београду, одржаној 10.9.2019. године, одређени смо за чланове Комисије ради спровођења поступка за стицање научног звања **научни сарадник др Владимира Марковића**.

На основу приложене и прикупљене документације о кандидату, биографских података и прегледа научно-истраживачког рада, а у складу са Законом о научно-истраживачкој делатности и Статутом Факултета за физичку хемију подносимо следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А. Општи подаци о кандидату

Кандидат др Владимир Марковић рођен је у Панчеву, где је завршио Основну школу „Јован Јовановић Змај“, Основну музичку школу "Јован Бандур" и Гимназију "Урош Предић".

Основне студије на Факултету за физичку хемију Универзитета у Београду уписао је академске 2005/2006. године, и завршио их је са просечном оценом 9,97. Дипломски рад под називом „Моделовање утицаја полних хормона (естрадиола-17 β и тестостерона) на функционисање хипоталамо-хипофизно-адреналног система" одбранио је 20. 08. 2009. године са оценом 10.

Докторске студије на Факултету за физичку хемију Универзитета у Београду уписао је академске 2009/2010. године, и завршио их је са просечном оценом 10,00 одбравивши 24. 06. 2013. године докторску дисертацију чија је тема била „Моделирање динамичких стања хипоталамо-хипофизно-адреналног система и концентрације кортизола“.

Др Владимир Марковић запослен је на Факултету за физичку хемију Универзитета у Београду од 01. 09. 2009. године. Најпре је радио као истраживач-приправник на националном пројекту бр. 142025 „Физичка хемија динамичких стања и структура неравнотежних система - од монотоне до осцилаторне еволуције и хаоса" (под руководством проф. др Љиљане Колар-Анић), а од 18. 11. 2010. године као истраживач-сарадник у оквиру пројекта бр. 172015 Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, под називом „Динамика нелинеарних физичкохемијских и биохемијских система са

моделирањем и предвиђањем њихових понашања под неравнотежним условима“ (руководилац др Љиљана Колар-Анић, професор емеритус).

Од 01. 10. 2012. године ради као асистент на Факултету за физичку хемију Универзитета у Београду. Кандидат је као асистент учествовао у извођењу наставе на основним академским студијама Факултета за физичку хемију на већем броју предмета: Хемијска кинетика (пролећни семестар 2015/2016-2018/2019), Општи курс физичке хемије 2 (пролећни семестар 2012/2013, 2013/2014, 2015/2016-2018/2019), Општи курс физичке хемије 1 (јесењи семестар 2012/2013-2014/2015, 2016/2017-2018/2019), Физичка хемија за студијски програм Биохемија Хемијског факултета Универзитета у Београду (јесењи семестар 2016/2017-2018/2019), Физичка хемија 1 за студијски програм Хемија Хемијског факултета Универзитета у Београду (јесењи семестар 2016/2017), Статистичка термодинамика (јесењи семестар 2013/2014, 2014/2015), Молекулска спектрохемија (пролећни семестар 2013/2014, 2014/2015). У извођењу наставе учествовао је и на мастер академским студијама Факултета за физичку хемију, и то на предметима Биофизичка хемија и динамика неравнотежних процеса (јесењи семестар 2016/2017, 2017/2018) и Динамика нелинеарних процеса (јесењи, пролећни семестар 2012/2013-2014/2015, 2016/2017), као и на докторским академским студијама на предмету Нове физикохемијске методе (јесењи и пролећни семестар 2012/2013).

У звање научни сарадник изабран је 28. 5. 2014. године (Напомена: У периоду од 1.3.2015. до 31.12.2015. године кандидат је био на неплаћеном одсуство ради стручног усавршавања на Националном институту за здравље (Istituto Superiore di Sanità) у Риму, Република Италији).

Кандидат је добитник неколико признања и награда: стипендија Фонда Рајко и Мај Ђермановић Краљевске шведске академије за 2011. годину; Специјално признање Српског хемијског друштва за 2010. годину; диплома „Павле Савић” Друштва физикохемичара Србије за 2010. годину; награда „Круна успеха” фонда породице Петровић у сарадњи са Амбасадом Швајцарске у Београду за 2009. годину; „Еуробанк ЕФГ стипендија” за 2008. годину. Током 2007-2009. године био је стипендиста Републичког фонда за развој научног и уметничког подмлатка.

Говори енглески, а служи се и немачким језиком.

Области научног интересовања кандидата налазе се у домену динамике нелинеарних процеса (осцилаторни процеси у хемијским, физикохемијским и биолошким системима), системске хемије и моделирање сложених реакционих процеса.

Б. Библиографија

1. Монографије, монографске студије, тематски зборници, лексикографске и картографске публикације међународног значаја

1.1. Рад у тематском зборнику водећег међународног значаја (M13)

1.1.1. Ž. Čupić, V. Marković, A. Ivanović, Lj. Kolar-Anić, “Modeling of the Complex Nonlinear Processes: Determination of the Instability Region by the Stoichiometric Network Analysis”, in *Mathematical Modelling*, C. R. Brennan (ed.), Nova Science Publishers Inc., New York, 2012, pp. 111-178. ISBN: 978-1-61209-651-3

2. Радови објављени у научним часописима међународног значаја

2.1. Радови у међународним часописима изузетних вредности (M21a):

$$*1 \times 10 = 10$$

$$1 \times 10 / (1 + 0,2(6-5)) = 8,33$$

$$1 \times 10 / (1 + 0,2(7-5)) = 7,14$$

$$\Sigma = 25,47 \text{ (од претходног избора у звање)}$$

2.1.1. V. M. Markovic, T. Bánsági Jr., D. McKenzie, A. Mai, J. A. Pojman, A. F. Taylor, “Influence of reaction-induced convection on quorum sensing in enzyme-loaded agarose beads”, *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 29 (2019) 033130.

<https://doi.org/10.1063/1.5089295>.

2.1.2. Ž. Čupić, A. Stanojević, V. M. Marković, Lj. Kolar-Anić, L. Terenius, V. Vukojević, The HPA axis and ethanol: a synthesis of mathematical modelling and experimental observations, *Addiction Biology* (2016), doi:10.1111/adb.12409

2.1.3. Ž. Čupić, V. M. Marković, S. Maćešić, A. Stanojević, S. Damjanović, V. Vukojević, Lj. Kolar-Anić. Dynamic transitions in a model of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, *Chaos* (2016) 26, 033111, doi: 10.1063/1.4944040.

2.2. Рад у врхунском међународном часопису (M21):

$$*1 \times 8 = 8 \text{ (од претходног избора у звање)}$$

2.2.1. A. Stanojević, **V. M. Marković**, Ž. Čupić, Lj. Kolar-Anić, V. Vukojević, „Advances in mathematical modelling of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis dynamics and the neuroendocrine response to stress“, *Current Opinion in Chemical Engineering* 21 (2018) 84-95.
<https://doi.org/10.1016/j.coche.2018.04.003>

2.2.2. A. Z. Ivanović-Šašić, **V. M. Marković**, S. R. Anić, Lj. Z. Kolar-Anić, Ž. D. Čupić, “Structures of chaos in open reaction systems”, *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13 (2011) 20162-20171.
<https://doi.org/10.1039/C1CP22496D>

2.3. Рад у истакнутом међународном часопису (M22):

*1 × 5/(1+0,2(6-5)) = 4,17

2.3.1. **V. M. 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 and Biology*, (2016) 33, 1-28.
<https://doi.org/10.1093/imammb/dqu020>

2.4. Радови у међународном часопису (M23):

*2 × 3 = 6 (од претходног избора у звање)

2.4.1. A. Stanojević, **V. M. Marković**, S. Maćešić, Lj. Kolar-Anić, V. Vukojević, “Kinetic modelling of testosterone-related differences in the hypothalamic–pituitary–adrenal axis response to stress”, *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis* 123(1) (2018) 17-30.
<https://doi.org/10.1007/s11144-017-1315-7>

2.4.2. A. Stanojević, **V. M. Marković**, Ž. Čupić, V. Vukojević, Ljiljana Kolar-Anić, “Modelling of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations by externally induced cholesterol pulses of finite duration and with asymmetrically distributed concentration profile”, *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 91 (2017) 2600-2607.
<https://doi.org/10.1134/S0036024417130027>

2.4.3. **V. M. Marković**, Ž. Čupić, V. Vukojević, Lj. Kolar-Anić, “Predictive Modeling of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis Response to Acute and Chronic Stress”, *Endocrine Journal*, 58 (2011) 889-904.
<https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ11-0037>

2.4.4. **V. M. Marković**, Ž. Čupić, A. Ivanović, Lj. Kolar-Anić, “The Stability of the Extended Model of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis examined by Stoichiometric Network Analysis (SNA)” *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 85 (2011) 2327-2335.

<https://link.springer.com/article/10.1134/S0036024411130115>

2.4.5. I. Stanković, **V. M. Marković**, Lj. Kolar-Anić, “System with Variable Energy, Volume and Number of Particles: Evaluation of Partition Function and Thermodynamic Quantities“, *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 85 (2011) 2257 - 2263.

<https://link.springer.com/article/10.1134/S0036024411130280>

3. Зборници са међународних научних скупова

3.1. Саопштење са међународног скупа штампано у целини (M33)

$$*4 \times 1 = 4$$

$$1 \times 1/(1+0,2(6-5)) = 0,83$$

$$\Sigma = 4,83 \text{ (од претходног избора у звање)}$$

3.1.1. Ž. Čupić, V. Vukojević, A. Stanojević, **V. M. Marković**, S. Maćešić, Lj. Kolar-Anić, Decoupling the autocatalytic and the autoinhibitory steps in a stoichiometric model of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, in: *Physical Chemistry 2018, 14th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry*, Belgrade, Serbia, 24-28 September 2018, Society of Physical Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, 2018, Vol. 1, pp. 296-303. ISBN 978-86-82475-36-1

3.1.2. M. Anđelković, A. Stanojević, **V. M. Marković**, Ž. Čupić, Lj. Kolar-Anić, Modelling of externally induced cholesterol pulses on hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbed with ethanol, in: *Physical Chemistry 2018, 14th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry*, Belgrade, Serbia, 24-28 September 2018, Vol. 1, Society of Physical Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, 2018, Vol. 1, pp 317-320. ISBN 978-86-82475-36-1

3.1.3. A. Stanojević, **V. M. Marković**, Lj. Kolar-Anić, V. Vukojević, ”Mathematical modeling of interactions between the central circadian clock, the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and alcohol”, *Physical Chemistry 2016, 13th International Conference on Fundamental and Applied*

Aspects of Physical Chemistry, The Society of Physical Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, 2016, Vol. 1, pp. 351-354. ISBN 978-86-82475-34-7

3.1.4. A. Stanojević, **V. M. Marković**, Ž. Čupić, V. Vukojević, "Mathematical modeling of interleukin-6 effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis", *Physical Chemistry 2016, 13th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry*, The Society of Physical Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, 2016, Vol. 1, pp. 323-326. ISBN 978-86-82475-34-7

3.1.5. A. Stanojević, Lj. Kolar-Anić, Ž. Čupić, **V. M. Marković**, V. Vukojević, "Effects of gradual cholesterol pulses with normally distributed intensity profiles on the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dynamics", in *Physical Chemistry 2014 - Proceedings of the 12th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry*, Vol. 1, S. Anić and Ž. Čupić (eds.), The Society of Physical Chemists of Serbia, Belgrade, 2014, pp. 340-343. ISBN 978-86-82475-30-9

3.1.6. **V. M. Marković**, A. Stanojević, S. Maćešić, Ž. Čupić, V. Vukojević and Lj. Kolar-Anić, "Dynamic States of Cortisol as a Function of Cholesterol Concentration in a Model of HPA Axis Dynamics", in *Proceedings of the 4th International Congress of Serbian Society of Mechanics*, S. Maksimović, T. Janjić and N. Trišović (eds.), Serbian Society of Mechanics, Belgrade, 2013, pp. 889-894. ISBN:978-86-909973-5-0

3.1.7. **V. M. Marković**, S. Maćešić, S. Damjanović and Lj. Kolar-Anić, "Inclusion of cholesterol in hypothalamic-pituitary-adrenal axis stoichiometric model", in *Physical Chemistry 2012 – Proceedings of the 11th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry*, Vol. 1, S. Anić and Ž. Čupić (eds.), Society of Physical Chemists of Serbia, Belgrade, 2012, pp. 264-266. ISBN: 978-86-82475-27-9

3.1.8. S. Maćešić, **V. M. Marković**, A. Ivanović-Šašić and Ž. Čupić, "Optimization of a hypothalamic-pituitary-adrenal model with cholesterol", in *Physical Chemistry 2012 – Proceedings of the 11th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry*, Vol. 1, S. Anić and Ž. Čupić (eds.), Society of Physical Chemists of Serbia, Belgrade, 2012, pp. 267-269. ISBN: 978-86-82475-27-9

3.1.9. Ž. Čupić, **V. Marković**, Lj. Kolar-Anić, “Stoichiometric networks: from reaction routes to metabolic fluxes and backward”, in *Physical Chemistry 2010 – Proceedings of the 10th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry*, Vol. 1, S. Anić and Ž. Čupić (eds.), Society of Physical Chemists of Serbia, Belgrade, 2010, pp. 200-208. ISBN: 978-86-82475-17-0

3.1.10. **V. Marković**, S. Jelić, V. Vukojević, Lj. Kolar-Anić, “Modelling the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis response to external perturbations with cortisol“, in *Physical Chemistry 2010 – Proceedings of the 10th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry*, Vol. 1, S. Anić and Ž. Čupić (eds.), Society of Physical Chemists of Serbia, Belgrade, 2010, pp. 212-214. ISBN: 978-86-82475-17-0

3.1.11. **V. Marković** and Ž. Čupić, “Improved stoichiometric network analysis (SNA) of the model of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis”, in *Physical Chemistry 2010 – Proceedings of the 10th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry*, Vol. 1, S. Anić and Ž. Čupić (eds.), Society of Physical Chemists of Serbia, Belgrade, 2010, pp. 239-241. ISBN: 978-86-82475-17-0

3.2. Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (M34):

***1 × 0,5 = 0,5 (од претходног избора у звање)**

9 × 0,5/(1+0,2(6-5)) = 3,75 (од претходног избора у звање)

1 × 0,5/(1+0,2(7-5)) = 0,36 (од претходног избора у звање)

Σ = 4,61 (од претходног избора у звање)

3.2.1. Lj. Kolar-Anić, Ž. Čupić, **V. M. Marković**, A. Stanojević, S. Maćešić, V. Vukojević, Modelling the influence of stress, cholesterol and alcohol on the neuroendocrine hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) system, *EURASIAN HEALTH&MEDICINE 2018*, 3-4 November 2018, Shenzhen, China, p. 11.

3.2.2. Lj. Kolar-Anić, Ž. Čupić, **V. M. Marković**, A. Stanojević, S. Maćešić, V. Vukojević, Modeling of a Complex Biochemical System for Various Applications, *XXXVII Dynamics Days Europe International Conference*, Faculty of Sciences and Informatics, University of Szeged, June 5-9 2017, Szeged, Hungary, 2017, p. 83.

3.2.3. Ž. Čupić, Lj. Kolar-Anić, **V. M. Marković**, A. Stanojević, S. Maćešić, V. Vukojević, Influence of Circadian Function on the Dynamical States and Bifurcation Diagrams of the Hypothalamic Pituitary-Adrenal Axis, *XXXVII Dynamics Days Europe International Conference*, Faculty of Sciences and Informatics, University of Szeged, June 5-9 2017, Szeged, Hungary, 2017, p. 84.

3.2.4. **V. M. Marković**, A. Stanojević, S. Maćešić, M. Anđelković, Ž. Čupić, V. Vukojević, Lj. Kolar-Anić, Modeling Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Dynamics under Various Forms of Externally and Internally Induced Cholesterol Perturbations, *XXXVII Dynamics Days Europe International Conference*, Faculty of Sciences and Informatics, University of Szeged, June 5-9 2017, Szeged, Hungary, 2017, p. 85.

3.2.5. Ž. Čupić, A. Stanojević, **V. M. Marković**, Lj. Kolar-Anić, L. Terenius, V. Vukojević, Mathematical modeling of ethanol/stress interactions, *Alcohol*, 60 (2017) 238.

3.2.6. A. Stanojević, **V. Marković**, Ž. Čupić, S. Maćešić, V. Vukojević, Lj. Kolar-Anić, "Mathematical Modeling of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Dynamics in Rats", in Book of Abstracts, Belgrade Bioinformatics Conference 2016, N. Mitić (ed.), Faculty of Mathematics, University of Belgrade, Belgrade, 2016, p. 98. ISBN:978-86-7589-108-6

3.2.7. A. Stanojević, Ž. Čupić, **V. M. Marković**, S. Macešić, V. Vukojević, Lj. Kolar-Anić, "Modeling the effects of stress on adrenal progesterone dynamics", *2nd International Symposium on Advances in PCOS and Women's Health*, Serbian Society for Reproductive Endocrinology, Belgrade, Serbia, 2016, p. 47. ISBN: 978-86-919843-0-4

3.2.8. A. Stanojevic, Z. Cupic, **V. M. Markovic**, S. Macesic, Lj. Kolar-Anic, V. Vukojević V. Vukojevic, "Modelling Ethanol Influence on the Dynamics of the Hypothalamic Pituitary-Adrenal (HPA) Axis", *EMBO/EMBL Symposium: Biological Oscillators: Design, Mechanism, Function*, EMBO/EMBL, Heidelberg, Germany, 2015, p. 106.

3.2.9. A. Stanojević, S. Maćešić, Ž. Čupić, **V. M. Marković**, V. Vukojević, Lj. Kolar Anić, "Modelling perturbations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis with cholesterol pulses in the form of a normal distribution", *International WE-Heraeus Physics School on "Model systems for understanding biological processes"*, Wilhelm und Else Heraeus-Stiftung, Bad Honnef, Germany, 2015, p. 27.

3.2.10. A. Stanojević, Lj. KolarAnić, Ž. Čupić, **V. M. Marković**, V. Vukojević, "Mathematical modelling of the influence of distribution of cholesterol concentration on the perturbations of hypothalamic-pituitary-adrenal axis", *3rd Congress of physiological sciences of Serbia with international participation - Molecular, Cellular and Integrative Basis of Health and Disease: Transdisciplinary Approach*, Serbian Physiological Society, Belgrade, Serbia, 2014, p. 192.

3.2.11. **V. M. Marković**, Ž. Čupić, A. Stanojević, S. Maćešić, V. Vukojević, Lj. Kolar-Anić, Modeling hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis as an open reaction network system, SysChem 2014, Cost Action CM 1304 "Emergence and Evolution of Complex Chemical Systmes", Cost Action CM 1304, Donostia (San Sebastian), Spain, 2014, pp. 22-23.

3.2.12. A. Stanojević, **V. M. Marković**, S. Maćešić, , V. Vukojević, Ž. Čupić and Lj. Kolar-Anić, "Bifurcation Analysis of HPA Axis Dynamic States under Cholesterol Regulation", in Book of Abstracts, Theoretical Approaches to Bioinformation Systems, B. Dragovich (ed.), Institute of Physics, University of Belgrade, Belgrade, 2013, p. 30. ISBN:978-86-82441-37-3

3.2.13. S. Maćešić, **V. M. Marković**, A. Ivanović-Šašić, Ž. Čupić and Lj. Kolar-Anić, "Bifurcation analysis of the oscillatory region of a hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis model", in Booklet of Abstracts, Symposium on Nonlinear Dynamics Milutin Milanković-Multidisciplinary and Interdisciplinary Applications, K. R. (Stevanović) Hedrih and Ž. Mijajlović (eds.), Serbian Scientific Society, Belgrade, 2012, pp. 121-122. ISBN: 978-86-7746-344-1

3.2.14. A. Ivanović-Šašić, **V. Marković**, Ž. Čupić, Lj. Kolar-Anić and S. Anić, "A new structure of chaos in the Bray-Liebhafsky oscillatory reaction", in Booklet of Abstracts, Symposium on Nonlinear Dynamics Milutin Milanković-Multidisciplinary and Interdisciplinary Applications, K. R. (Stevanović) Hedrih and Ž. Mijajlović (eds.), Serbian Scientific Society, Belgrade, 2012, pp. 123-124. ISBN: 978-86-7746-344-1

3.2.15. Lj. Kolar-Anić, Ž. Čupić, S. Jelić, **V. Marković**, S. Maćešić and V. Vukojević, "Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis as nonlinear system with feedback", in Booklet of Abstracts, Symposium on Nonlinear Dynamics Milutin Milanković-Multidisciplinary and Interdisciplinary Applications, K. R. (Stevanović) Hedrih and Ž. Mijajlović (eds.), Serbian Scientific Society, Belgrade, 2012, pp. 129-130. ISBN: 978-86-7746-344-1

3.2.16. **V. M. Marković**, Ž. Čupić, Lj. Kolar-Anić, “Modeling the time-delay between cortisol and ACTH in HPA axis under glucocorticoid perturbations“, in *Book of Abstracts, Regional Biophysics Conference 2012*, J. Zakrzewska, M. Živić and P. Andus (eds.), Biophysical Society of Serbia, Kladovo, 2012, p. 113. ISBN: 978-86-904161-2-7

3.2.17. Ž. D. Čupić, A. Z. Ivanović, S. R. Anić, G. Schmitz, **V. M. Marković**, Lj. Z. Kolar-Anić, “Critical manifold of an oscillatory reaction model with more than one fast variable”, in *Chaos 2011 Book of Abstracts*, C. H. Skiadas (ed.), 4th Chaotic Modeling and Simulation International Conference, Agios Nikolaos, Crete, Greece, 2011, pp. 30-31.

3.2.18. **V. M. Marković**, A. Z. Ivanović, S. R. Anić, Ž. D. Čupić, Lj. Z. Kolar-Anić, “ ‘Structures’ of deterministic chaos”, in *Chaos 2011 Book of Abstracts*, C. H. Skiadas (ed.), in *Chaos 2011 Book of Abstracts*, , 4th Chaotic Modeling and Simulation International Conference, C. H. Skiadas (ed.), Agios Nikolaos, Crete, Greece, 2011, pp. 84-85.

3.3 Саопштења са скупа националног значаја штампана у изводу (M64)

1×0,2 = 0,2

3.3.1. M. Anđelković, A. Stanojević, **V. M. Marković**, Lj. Kolar-Anić, "Modelling of cholesterol and ethanol cumulative effect on hypothalamic-pituitary-adrenal axis", in Sixth Conference of Young Chemists of Serbia, Belgrade, Serbia, 27th October 2018, Serbian Young Chemists' Club and Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, 2018, p. 106. ISBN 978-86-7132-072-6

4. Одбрањена докторска дисертација (M70)

V. M. Marković, „Modeliranje dinamičkih stanja hipotalamo-hipofizno-adrenalnog sistema i koncentracije kortizola“, Fakultet za fizičku hemiju, Univerzitet u Beogradu, 2013.

На основу критеријума за процену научне компетентности кандидата у групацији природно-математичких наука, кандидат је остварио следеће квантитативно изражене резултате:

Укупно: M = 53,28 (за научног сарадника потребно 16)

M10+M20+M31+M32+M33+M41+M42 = 1 × 10+1 × 8,33 + 1 × 7,14 + 1 × 8 + 1 × 4,17 + 2 × 3 + 4 × 1 + 1 × 0,83 = 48,47 (потребно 10)

$M11+M12+M21+M22+M23+M24 = 1 \times 10 + 1 \times 8,33 + 1 \times 7,14 + 1 \times 8 + 1 \times 4,17 + 2 \times 3 = 43,64$ (потребно 5).

ТАБЕЛА СА КВАНТИТАТИВНОМ ОЦЕНОМ НАУЧНИХ РЕЗУЛТАТА

За природно-математичке и медицинске науке

Диференцијални услов - Од првог избора у претходно звање до избора у звање потребно је да кандидат има најмање XX поена, који треба да припадају следећим категијама:			
		Неопходно XX=	Остварено (од претходног избора у звање научни сарадник)
Научни сарадник	Укупно	16	53,28
	$M10+M20+M31+M32+M33+M41+M42 \geq$	10	48,47
	$M11+M12+M21+M22+M23+M24 \geq$	5	43,64

В. Квалитативна оцена научног доприноса

1. Показатељи успеха у научном раду

У току свог научноистраживачког рада кандидат др Владимир Марковић бавио се моделирањем механизма и анализом динамике и кинетике сложених нелинеарних процеса у биолошким и физичкохемијским системима под неравнотежним условима. Главнина кандидатовог истраживања односила се на моделирање реакционих механизма, постављањем кинетичких модела, и нумеричке симулације различитих динамичких стања која се јављају у неуроендокрином хипоталамо-хипофизно-адrenalном (*енг. hypothalamic-*

pituitary-adrenal, HPA) систему, под физиолошким условима, као и под условима различитих облика пулсних и хроничних пертурбација.

Публикације приказане у оквиру поглавља Б овог извештаја а квантитативно превазилазе минималне критеријуме потребне за избор у звање научни сарадник и јасно показују да се кандидат успешно бавио научноистраживачким радом у протеклом периоду. Од претходног избора у звање научни сарадник, кандидат је публиковао 7 научних радова у међународним часописима, од којих су 3 рада публикована у међународним часописима изетних вредности (категорија M21a), а 1 рад у врхунском међународном часопису (категорија M21).

Кандидат је члан Друштва физикохемичара Србије и Друштва биофизичара Србије. Био је члан локалног извршног одбора X, XI, XII, XIII и XIV међународне конференције International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, у организацији Друштва физикохемичара Србије, 2010, 2012, 2014, 2016. и 2018. године, редом.

Свој научни рад кандидат је презентовао на већем броју (12) међународних конференција, при чему је одржао 7 усмених излагања. У оквиру циклуса предавања *Улога физичке хемије макромолекула у научним дисциплинама које долозе*, у организацији Секције за физичку хемију макромолекула Друштва физикохемичара Србије и Музеја науке и технике САНУ, кандидат је 2017. године по позиву одржао предавање „Системска хемија и полимери“ на Факултету за физичку хемију, у Београду.

Кандидат је био рецензент радова публикованим у зборницима радова следећих међународних конференција: *14th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, Belgrade, Serbia, 24-28 September 2018* и *13th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry, Belgrade, Serbia, 26-30 September 2016*.

2. Ангажованост у развоју услова за научни рад, образовању и формирању научних кадрова

Научноистраживачки допринос кандидата огледа се у истраживањима у области моделирања сложених нелинеарних реакционих процеса у биолошким и физикохемијским системима под неравнотежним условима. Фокус научноистраживачке активности кандидата био је усмерен на моделирање механизма и нумеричке симулације нелинеарних динамичких стања неуроендокриног хипоталамо-хипофизно-адrenalног (HPA, од енгл. hypothalamic-pituitary-adrenal axis) система која се јављају у условима регуларне физиологије овог система, као и под дејством различитих пертурбатора. На бази предложених стехиометријских

биофизичкохемијских модела НРА система, кандидат је дао допринос у систематском испитивању и предвиђању различитих динамичких стања овог система, како под физиолошким условима, тако и при условима акутног и хроничног стреса (проузрокованог деловањом холестерола, глукокортикоида, етанола, тестостерона, или CRH (скр. од *енг.* Corticotropin- Releasing Hormone)). Посебан допринос остварен је у испитивању динамичких стања концентрације холестерола и хормона кортизола која настају под дејством пулсних пертурбација различитих интензитета и у различитим унутардневним и дневним фазама осциловања.

Кандидат је дао допринос при реализацији једног дипломског рада урађеног на Факултету за физичку хемију ("Рад Михаила Петровића Аласа везан за развој физичкохемијске теорије", кандидат Владимир Алексић, Факултет за физичку хемију, Универзитета у Београду, Београд, 2018. године). Такође, био је члан комисије за оцену и одбрану једне докторске дисертације ("Моделирање механизма утицаја етанола на нелинеарна динамичка стања хипоталамо-хипофизно-адреналног система", Ана. Д. Станојевић, Факултет за физичку хемију, Универзитета у Београду, Београд, 2017. године).

Кандидат је учествовао у већем броју манифестација које популаризују физичкохемијске науке и науку уопште: "Наука око нас" (у оквиру које је одржао и предавање "У ритму са природом - физичкохемијски аспект на биолошке осцилације" 2014. године), Фестивал науке, Ноћ истраживача, семинар из хемије у Истраживачкој станици Петница, промоција физичке хемије и Факултета за физичку хемију у београдским средњим школама, промоција физичке хемије поводом обележавања 110 година наставе физичке хемије на Универзитету у Београду 2013. године, где је био члан организационог одбора и сарадник на припреми материјала за пратећу публикацију поводом тог јубилеја ("110 godina fizičke hemije", eds. V. Dondup, M. Kuzmanović, Univerzitet u Beogradu, Fakultet za fizičku hemiju, Beograd, 2013. ISBN: 978-86-82139-42-3). У оквиру пројекта PERFORM (Performing and Responsive Social Sciences) кандидат је учествовао на радионици намењеној унапређењу положаја младих истраживача у Србији "National workshop, Serbia - Junior Scientists' Opinion in the Frame of the Joint Science Conference of the Western Balkans Process", одржаној у Београду, априла 2016. године.

3. Организација научног рада

Кандидат као истраживач учествује у раду једног националног научног пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја бр. ОИ172015 „Динамика нелинеарних

физичкохемијских и биохемијских система са моделирањем и предвиђањем њихових понашања под неравнотежним условима" (руководилац др Љиљана Колар-Анић, професор емеритус). Претходно, у периоду 2009 – 2010. године, био је ангажован на националном пројекту Министарства науке и технолошког развоја бр. ОИ142025 „Физичка хемија динамичких стања и структура неравнотежних система – од монотоне до осцилаторне еволуције и хаоса" (руководилац др Љиљана Колар-Анић). Кандидат је учествовао и у међународним научним пројекатима: у периоду 2016-2019. године био је учесник на пројекту *EPSRC Healthcare Technologies Impact Fellowships EP/N033655/1 "Personalised Pulsatile Materials (PPM)"*, под руководством проф. Катарине Новаковић са Њукасл универзитета у Уједињеном Краљевству.

У периоду 2013 – 2017. године кандидат је био члан менаџмент комитета и учесник пројекта *COST Action CM1304 "Emergence and Evolution of Complex Chemical Systems"*, под руководством проф. Сијбрена Отоа (Sijbren Otto) са *Универзитета у Гронингену*, а у оквиру радне групе *Far-from-equilibrium self-assembly (WG1)*.

Кандидат је остварио неколико истраживачких боравака на иностраним универзитетима. У периоду од 5 недеља (август-септембар 2017. године) кандидат се усавршавао на Факултету за инжењерство (School of Engineering) Универзитета у Њукаслу (Newcastle University), у Њукаслу на Тајну, у Уједињеном Краљевству. У периоду од месец дана (фебруар – март 2017. године) кандидат се усавршавао на Одсеку за хемијски и физички инжењеринг (Department of Chemical and Physical Engineering) на Универзитету у Шефилду (University of Sheffield), у Шефилду, у Уједињеном Краљевству. Такође, кандидат се усавршавао у периоду од 10 месеци (март-децембар 2015. године) на Националном институту за здравље (Istituto Superiore di Sanità) у Риму, у Италији. У периоду од 4 месеца (новембар 2011 – фебруар 2012. године) кандидат је боравио на стручном усавршавању у Центру за молекуларну медицину (Centrum för Molekylär Medicin), Институт за клиничке неуронауке (Institutionen för klinisk neurovetenskap), на Каролинска институту (Karolinska Institutet), у Стокхолму, у Шведској.

4. Квалитет научних резултата

Кандидат је публикувао 12 радова у међународним часописима и тематским зборницима (од тога, 7 радова од претходног избора у звање): 3 рада у међународним часописима изузетних вредности M21a (од тога, 3 рада од претходног избора у звање), 2 рада у врхунском међународном часопису M21 (1 рад од претходног избора у звање), 1 рад у истакнутом међународном часопису M22, 5 радова у међународним часописима M23 (2 рада

од претходног избора у звање), и 1 рад у тематском зборнику водећег међународног значаја M13. Кандидат је публикувао и 31 саопштење на међународним и домаћим конференцијама: 11 саопштења на међународним скуповима штампана у целини M33 (од тога, 5 саопштења од претходног избора у звање), 19 саопштења на међународним скуповима штампана у изводу M34 (од тога, 12 од претходног избора у звање), и 1 саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу M64 (1 саопштење од претходног избора у звање).

Кандидат је учествовао у свим фазама израде радова: дизајнирање истраживања, реализација нумеричких симулација, реализација експерименталног рада, израда слика и табела, писање текста. Кандидат је први аутор у 4 рада у међународним часописима (од тога, у 2 рада од претходног избора у звање научни сарадник). Према Scopus бази података, резултати кандидата су цитирани у научној литератури 104 пута, и то 78 пута без аутоцитата. Вредност h-индекса кандидата је 6 (одн. 5 без аутоцитата).

Г. Кратак приказ радова

У раду 1.1.1 дат је критички приказ анализе стехиометријских мрежа (скр. *SNA* од *енг. Stoichiometric Network Analysis*), опште математичке методе која омогућује испитивање стабилности сложених реакционих система произвољне димензионалности. На различитим примерима реакционих система (физичкохемијски, биолошки) детаљно је изложен поступак методе. Посебно су приказана скорашња унапређења методе која су омогућила налажење услова нестабилности преко реакционих брзина, уместо стандардним обликом изражавања услова нестабилности у *SNA* помоћу брзина екстремних струја, величина које у општем случају не морају имати дефинисане вредности. Такође, приказане су и предности таквог изражавања услова нестабилности за једноставније упоређивање теоријских предвиђања *SNA* методе и нумеричких и експерименталних резултата.

У раду 2.1.1 испитиван је утицај конвекције проузроковане хемијским реакцијама на феномен сигнализације на бази кворума (*енг. quorum sensing*) у систему агарозних зрна испуњених ензимом. Сигнализације на бази кворума је феномен који се односи на појаву синхронизованих концентрационих осцилација када број или густина честица (овде агарозна зрна) пређу одговарајући критични праг. Испитивања су изведена на систему агарозних зрна милиметарске величине испуњених ензимом уреазом, уроњених у раствор урее, при чему је праћена промена рН вредности раствора урее. Динамичко понашање рН вредности раствора је зависило од броја агарозних зрна постављених у раствор; додатно, појава конвекције услед рН градијента у раствору довела је до кретања агарозних зрна утичући на својства динамичких стања која се реализују при сигнализацији на бази кворума. Нумеричке

симулације поједностављеног модела овог система су такође потврдиле значајан утицај конвекције при одвијању сигнализације на бази кворума. Резултати експеримената и нумеричких симулација добијених у датом раду указују на значај конвекције у растворима реакционих система који испољавају сложено динамичко понашање сигнализације на бази кворума, пружајући могућност за боље разумевање механизма одговорних за појаву тог динамичког феномена у биолошким системима, као и могућност његове потенцијалну примене у дизајнирању рН сензора.

Стрес и употреба алкохола су међусобно повезани - стрес доприноси започињању и одржавању употребе алкохола, а употреба алкохола мења начин на који доживљавамо и реагујемо на стрес. Хипоталамо-хипофизно-адrenalна оса (скр. НРА од *енг.* hypothalamic-pituitary-adrenal) чини један од кључних система за одржавање хомеостазе и дефинисање одговара организма на стресоре. У раду 2.1.2. развијен је стехиометријски модел како би се сажето описале биохемијске трансформације у основи НРА осе. Коришћене су нумеричке симулације за моделирање ефекта етанола на сложене дневне промене нивоа холестерола, 6 пептидних и 8 стероидних хормона у хуманој крви. Моделирање сугерише да етанол мења динамичку регулацију активности НРА осе тако што утиче на величину амплитуде ултрадијалних (унутардневних) осцилација хормона НРА осе, што дефинише праг одговора на стрес. Ови ефекти су сложени: етанол, у зависности од примењене дозе и фазе унутардневне и дневне осцилације кортизола, може смањити, оставити неизмењене или повећати амплитуде ултрадијалних осцилација кортизола, што доводи до сложеног одговора на нивоу организма. Добијени резултати нуде и потенцијално објашњење због чега су наизглед неусаглашени резултати уочени у експерименталним истраживањима. Нумеричке симулације приказане у овом раду су потврдиле да хронична изложеност етанолу квалитативно мења динамику НРА осе.

У раду 2.1.3 систематски су испитивана динамичка својства нелинеарног петодимензионалног стехиометријског модела НРА осе. Независним мењањем вредности константи брзина свих реакција које чине модел одређени су услови под којима се појављују квалитативни прелази између динамичких стања. Идентификовани су региони бистабилности, као и услови проласка кроз суперкритичну Андроноу-Хопф бифуркациону тачку и кроз седласту петљу. Анализа динамичког стања је предвидела да НРА оса под базалним (здравим) физиолошким условима функционише близу Андроноу-Хопф бифуркационе тачке. Моделирање указује на то да близина суперкритичне Андроноу-Хопф бифуркационе тачке може дати НРА оси флексибилност да реагује на екстерне стимулусе и прилагођава се новим условима, односно, даје јој способност да се након тога враћа у изворно динамично стање, што је неопходно за одржавање хомеостазе. Приказана анализа

одражава особине нискодимензионалног модела који сажето описује биохемијске трансформације у основи НРА осе. Међутим, модел правилно објашњава бројне експериментално опажене особине НРА осе, као и њен одговор на стрес. Представљена анализа је значајна јер показује и како *in silico* истраживања могу допринети разумевању промене активност НРА осе у хроничним болестима и/или приликом специфичних фармаколошких манипулација.

У раду 2.2.1 анализиран је допринос теорије и метода нелинеарне динамике и математичког моделирања у проучавању саморегулације и динамичких стања које се дешавају у оквиру НРА осе као одговор на различите факторе стреса. Анализом резултата добијених на бази биофизичкохемијских модела механизма процеса, применом метода за анализу сложених реакционих система, као што је SNA, и нумеричких симулација НРА осе у условима регуларне физиологије и различитих пертурбатора истакнут је значај осцилаторних динамичких стања НРА осе за одржавање хомеостазе организма. У раду су дискутоване предности и ограничења таквог приступа у циљу квантитивнијег разумевању самоорганизације реакционих мрежа хормона и других метаболичких врста укључених у реализацију одговара организма на спољашње и унутрашње пертурбаторе, и могућност његове примена у оптимизацији третмана поремећаја НРА осе проузрокованих различитим пертурбаторима овог система (етанол, холестерол, психогени стресори).

У раду 2.2.2 испитиване су и окарактерисане различите „структуре” хаотичних динамичких стања које настају детерминистички у нумеричким симулацијама Брау-Лиџхафску осцилаторне хомогене хемијске реакције (разлагање водоникпероксида у присуству водоничних и јодидних јона) симулиране при условима отвореног реактора, при примени протока као контролног параметра. Установљено је да се у области постојања мешаних модела осцилација, између свака два суседна периодична стања јавља хаос чији облик и временска еволуција одговарају суседним периодичним динамичким стањима. Анализа уочених хаотичних стања извршена је упоредном применом неколико метода за карактеризацију хаоса: анализа изгледа временских серија, атрактора у фазном простору, одговарајућих Пуанкареових (Poincaré) мапа и спектра снаге. Таквим присутвом омогућено је разликовање и опис неколико различитих типова хаоса: хаос „периода удвајања”, хаос „мешаних модела” и „неструктурирани” хаос.

У раду 2.3.1 Предложен је математички модел НРА осе са холестеролом као динамичком променљивом у циљу испитивање ефеката холестерола, примарног прекурсора свих стероидних хормона, на ултрадијалну (унутардневну) и циркадијалну (дневну) активност НРА осе. Да би се развио модел, параметарски простор је систематски испитиван

стехиометријском мрежном анализом како би се идентификовали услови појаве унутардневних осцилација, одредили услови под којима се појављују динамички прелази, тј. бифуркације и идентификују врсте бифуркација. Бифуркације су затим карактерисане помоћу нумеричких симулација. Предвиђања модела се добро слажу са емпиријским резултатима доступним литератури, што указује на то да ниво холестерола може критично утицати на глобалну динамику НРА осе. Предложени модел пружа основу за боље разумевање експерименталних резултата, може се користити као алат за дизајнирање експеримената и нуди корисне увиде у карактеристике основних динамичких регулаторних механизма који, уколико су поремећени, могу довести до развоја болести.

Полни хормон тестостерон и НРА оса међусобно контролишу своје активности у људском организму, при чему тестостерон редукује активност кортикотропин ослобађајућег хормона који стимулише активност НРА осе, док активација НРА осе има инхибиторни ефекат на лучење тестостерона. Са намером да објасни ове појаве, у раду 2.4.1 је развијен стехиометријски модел са циљем моделирања утицаја тестостерона на одзив НРА осе на стрес. Способност модела да подражава утицај тестостерона на динамику НРА осе и њен одговор на акутни стрес испитивани су помоћу нумеричких симулација. Предвиђања модела су упоређана са експериментално добијеним резултатима доступним у литератури. Кинетичко испитивање нелинеарних биохемијских трансформација које чине основу НРА осе, укључујући и инхибиторни утицај тестостерона на НРА осу, потврђује експериментално познату чињеницу да тестостерон гуши базалну (физиолошку) активност НРА осе, смањивањем и нивоа кортизола и амплитуде унутардневних осцилација кортизола. Модел такође успешно репродукује инхибиторни утицај тестостерона на одговор НРА осе на акутни стрес изазван појачаним лучењем кортикотропног ослобађајућег хормона. Поред тога, кинетичко моделирање је показало да тестостерон смањује амплитуде унутардневних осцилација кортизола, јер се систем креће према суперкритичној Андроно-Хопфовој бифуркационој тачки када се концентрација тестостерона у крви повећава.

У раду 2.4.2 развијен је модел који се може користити за проучавање утицаја постепеног уноса холестерола из хране на динамику НРА осе. Добро дефинисана осцилаторна динамика НРА осе је неопходна за одржавање организма у базалном физиолошком стању, као и за одговарајући одговор организма на стрес. Холестерол, као прекурсор свих стероидних хормона, може да промени динамику НРА осе. Да би се анализирао специфичан утицај холестерола на динамику НРА осе, коришћен је стехиометријски модел активности НРА осе и симулиране су пертурбације система холестеролом у облику пулсева коначног трајања, са асиметрично распоређеним концентрационим профилем. Нумеричке симулације су показале да постоји комплексна,

нелинеарна зависност између реактивности НРА осе и различитих облика примењених холестеролских пулсева, што указује на значај кинетичког моделирања и примену теорије динамичких система за разумевање саморегулаторних и хомеостатичких процеса унутар овог неуроендокриног система.

У раду 2.4.3 моделиран је утицај акутног и хроничног стреса на динамичко понашање неуроендокриног хипоталамо-хипофизно-адреналног НРА система помоћу четвородимензионалног стехиометријског модела. Систематски је приказан ефекат различитих пулсних пертурбација помоћу кортизола (комбинације различите концентрације кортизола при различитим фазама (унутардневне и дневне) сложене осцилаторне динамике НРА система) на динамичка стања НРА система. Бифуркационом анализом су утврђене нелинеарне промене динамике НРА система у условима хроничног стреса. Добијени резултати су упоређени са познатим литературним подацима, и дискутована је њихова примена за оптимизацију терапије помоћу глукокортикоидних лекова.

У раду 2.4.4 испитана је стабилност проширеног модела неуроендокриног хипоталамо-хипофизно-адреналног (НРА) система применом унапређеног облика методе анализе стехиометријских мрежа (SNA), у којем су сви изрази за нестабилност изражени преко реакционих брзина. Изведени су екстремни услови при којима систем испољава периодична осцилаторна стања при проласку кроз Андроново-Хопфову бифуркациону тачку. Добијена предвиђања помоћу унапређеног SNA поступка била су у доброј сагласности са резултатима нумеричких симулација.

У раду 2.4.5 применом стандардне Гибсове (Gibbs) процедуре одређена је статистичка сума система који са својом околним истовремено размењује енергију, запремину и број честица, при константној температури, хемијском потенцијалу и притиску. Утврђене су средње вредности основних термодинамичких величина система: енергије, запремине, броја честица и ентропије, као и други термодинамички параметри као што је хемијски потенцијал.

Д. Оцена комисије о научном доприносу кандидата са образложењем

На основу приложене и прикупљене документације о кандидату, биографских података и прегледа научно-истраживачког рада, Комисија закључује да кандидат Владимир Марковић, доктор физичкохемијских наука, запослен као асистент на Факултету за физичку хемију Универзитета у Београду, од претходног избора у звање научни сарадник има: 7 радова у међународним часописима (од тога, 3 рада у међународним часописима изузетних вредности M21a, 1 рад у врхунском међународном часопису M21, 1 рад у истакнутом

међународном часопису M22, и 2 рада у међународним часописима M23); 16 саопштења на међународним конференцијама (од којих је 5 штампано у целини, а 11 у изводу); и 1 саопштење са скупа националног значаја штампано у изводу. Резултати кандидата су цитирани у научној литератури 104 пута, од чега 78 пута од стране других аутора.

Према свему наведеном може се закључити да је др Владимир Марковић у области физичкохемијских наука остварио резултате који га, у складу са Правилником о поступку и начину вредновања и квантитативном исказивању научноистраживачких резултата истраживача Националног савета за научни и технолошки развој Републике Србије, квалификују за реизбор у звање научни сарадник.

Комисија стога сматра да су испуњени сви услови на основу којих Наставно-научно веће Факултета за физичку хемију Универзитета у Београду може да утврди предлог да **др Владимир Марковић** буде реизабран у звање **научни сарадник**.

У Београду, 23.9.2019. године

КОМИСИЈА:

др Драгомир Станисављевић, редовни професор
Универзитет у Београду, Факултет за физичку хемију

др Љиљана Колар-Анић, професор емеритус
Универзитет у Београду, Факултет за физичку хемију

др Жељко Чупић, научни саветник
Универзитет у Београду, Институт за хемију, технологију и металургију