

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовao комисију 12.05.2016. Сенат Универзитета у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Доц. Др Александар Клашња, доцент, физиологија, 8.7.2014. Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду - Проф. Др Оливера Клисурић, ванредни професор, медицинска физика, 17.1.2013. Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду - Доц. Др Деа Караба-Јаковљевић, доцент, физиологија, 8.7.2014. Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Милан Предраг Младеновић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 10.03.1978. Врање, Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Медицински факултет, Београд, 2004. година, доктор медицине</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2009.</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: /</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: /</p>
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Полне разлике у механизмима вегетативне регулације срчане фреквенције
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.
Докторску дисертацију чини 9 поглавља, написаних на 116 страна, са освртом на 171 библиографску јединицу, са 15 табела, 8 графикона, 15 слика. Структура дисертације је коректно избалансирана.

Гонадни стероиди испољавају не само репродуктивне функције већ имају и неуроактивне ефекте. Утичу на структурну организацију нервног система сисара у критичним периодима развоја, пре рођења, и доводе до перманентних разлика у способности јединке да учествује у многим сексуално диморфним облицима понашања. Постоје докази да флукуације полних хормона код одраслих имају значајан утицај на различите функције једне особе. Промене у нивоима полних хормона у току менструалног циклуса одговорне су за промене расположења, когнитивних и моторних способности. Поставља се питање да ли ове промене доводе и до флукуације у функцији вегетативног нервног система (ВНС) у току менструалног циклуса.

У уводном делу докторске дисертације, са литературним прегледом, аутор упућује у комплексност проблематике којом ће се бавити током истраживања дајући јасан преглед до сада познатих чињеница о полним разликама у механизмима вегетативне регулације срчане фреквенције. За праћење вегетативне регулације коришћени су математички модели варијабилности срчане фреквенције (*Heart rate variability, HRV*) - Линеарне методе временског и фреквенцијског домена и неколико модела опоравка срчане фреквенције (*Heart rate recovery, HRR*) - линеарна регресија, експоненцијални модел, којима аутор описује парасимпатичку реактивацију након супрамаксималног оптерећења.

Укупни узорак чинило је 45 испитаника женског пола и 45 испитаника мушког пола. Код испитаника женског пола хормоске осцилације током менструалног циклуса утичу и на промене различитих функција и регулаторних механизма у разним фазама циклуса. Поред утврђивања полних разлика, задатак овог истраживања био је и утврђивање разлика у вегетативној регулацији кардиоваскуларног система у зависности од нивоа естрогена и прогестерона. Из тог разлога, кандидат је пажљиво одабрао три тачке за испитивање у току циклуса: фазу менструалног крварења, рана фоликуларна фаза (најнижи ниво естрогена и прогестерона), касну фоликулару фазу (пик естрогена) и средњу лутеалну фазу (пик прогестерона). Варијабилност срчане фреквенције је одређиван у мировању и након опоравка а опоравак срчане фреквенције одмах након супрамаксималног оптерећења према Вингејт протоколу. Ово оптерећење је довољно велико да изазове велике пертурбације у кардиоваскуларној регулацији те да омогући утврђивање разлика између полова и унутар појединих фаза менструалног циклуса.

Кандидат је успешно утврдио постојање полне разлике у механизмима вегетативне регулације срчане функције у мировању, као и у парасимпатичкој реактивацији након супрамаксималног оптерећења. Према временским и фреквенцијским доменима варијабилности срчане фреквенције нису се показале разлике у вегетативној регулацији рада срца у појединим фазама менструалног циклуса. Ни један од регистрованих параметара опоравка срчане фреквенције се није показао довољно осетљивим за утврђивање зависности парасимпатичке реактивације од фазе менструалног циклуса.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов: Наслов докторске дисертације је јасно формулисан и у потпуности приказује садржај рада.

Увод: Написан је јасно, систематизовано и пружа свеобухватан увид у изучавану проблематику. Аутор је уводни дело поделио на области помоћу којих нас на систематичан начин упознаје са проблематиком. У првом делу даје детаљан осврт на физиолошке механизме регулације кардиоваскуларног система, са посебним освртом на вегетативну регулацију. У наставку нас упућује на владајуће ставове о сексуалном диморфизму и упоређује разлике у физиологији и патологији кардиоваскуларног система мушкараца и жена. Посебан део посвећује опису менструалног циклуса и методолошким проблемима који се појављују код оваквог типа истраживања. У делу о

електрокардиографији кандидат детаљно описује методе којима се данас могу регистровати промене срчаног ритма и даје критички осврт на математичке моделе помоћу којих се може проценити вегетативна регулација срчаног рада. На основу изнетих информација истакнута је потреба за даљим истраживањима у овој области са циљем да се пронађу још осетљивије методе процене вегетативног нервног система.

Циљеви истраживања: Циљеви истраживања и хипотезе су јасно изложени, добро формулисани и заснивају се на досадашњим истраживањима спроведеним по научно признатим методама и принципима закључивања.

Истраживање се базира на радној хипотези да постоје полне разлике у вегетативним механизмима регулације срчане фреквенције, да су оне различите у различитим фазама менструалног циклуса. Ове разлике ће се манифестовати и у фази опоравка након супрамаксималног оптерећења. Полна зависност парасимпатичке реактивације ће се потврдити математичким моделима опоравка срчане фреквенције.

Материјал и методе истраживања: Садрже детаљан опис критеријума за укључивање и искључивање из студије, односно правилно формирање узорка испитаника. Имајући у виду постављене циљеве и хипотезу, експериментални део докторске дисертације подразумевао је правилно изведене методолошке задатке: регистровање срчане фреквенције у мировању, током супрамаксималног оптерећења и током петоминутног опоравка. Мерење у групи мушкараца је било једнократно, а за групу жена исти модел снимања примењен је у три наврата:

1. у фази менструалног крварења, рана фоликуларна фаза (најнижи нивои естрогена и прогестерона)
2. у касној фоликуларној фази (пик естрогена)
3. у средњој лутеалној фази (пик прогестерона).

Добијене вредности трајања срчаних интервала су подвргнути математичком моделовању и добијени су параметри варијабилности и опоравка срчане фреквенције. Добијени подаци су нумерички обрађени стандардним процедурама дескриптивне и компаративне статистике. Статистичка обрада добијених података је спроведена у складу са методом и циљем рада.

Резултати истраживања су уверљиво, прегледно и стручно приказани табеларно и графички. Подељени су у више целина због разумљивости и јасно приказују претходно текстуално објашњене елементе.

Дискусија: Аутор је систематично, јасно и стручно образложио добијене резултате и поредио их са доступном литературом. Коментари сопствених резултата су адекватни.

Закључци: На одговарајући и јасан начин се наводе сазнања проистекла из обављеног истраживања.

Литература: Цитирани литературни подаци су критички одабрани, актуелни у односу на тему истраживања, па у значајној мери доприносе расветљавању проблематике којом се аутор бави.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01. јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

Mladenović M, Klačnja A, Karan V, Ovcin Z. On and off responses of heart rate to supramaximal exercise in non-athletes. *Medicina Dello Sport* 2016. (Прихваћен за штампу)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Испитивањем варијабилности срчаног ритма код мушкараца и код жена у три различите фазе менструалног циклуса, у миру и у опоравку после краткотрајног супрамаксималног физичког оптерећења, као и одређивањем параметара опоравка срчане фреквенције код истих испитаника утврђено је да:

- Мушкарци показују већи пик снаге као и просечну снагу при супрамаксималном оптерећењу у односу на групу жена без обзира на за фазу менструалног циклуса; док су базална и максимална срчана фреквенција биле исте у обе групе.
- Постоје полне разлике у механизмима вегетативне регулације срчане функције у мировању. Најбоље су видљиве кроз параметре фреквенцијског домена HRV-а (lnLF и lnHF). Статистички значајне разлике у вредностима параметара фреквенцијског домена HRV-а између групе мушкараца и групе жена у све три фазе менструалног циклуса постоје и у фази опоравка после супрамаксималног оптерећења.
- Постоје полне разлике у парасимпатичкој реактивацији после супрамаксималног оптерећења која је значајно бржа код мушкараца. Она се најбоље може проценити кроз математичке моделе опоравка срчане фреквенције и временску константу опадања срчане фреквенције у првих 30 секунди опоравка - T30.
- Не постоје разлике у механизмима вегетативне регулације срчане функције у миру по фазама менструалног циклуса процењено кроз параметре временског и фреквенцијског домена HRV-а.
- У току петоминутног одмора после супрамаксималног оптерећења не долази до потпуног опоравка вагусног тонуса што се региструје као значајно снижење свих са парасимпатикусом повезаних параметара HRV-а. Мерењем параметара HRV-а у току последњег 3-минутног сегмента 5-минутног одмора добијају се изразито нехомогене вредности.
- Параметри временског и фреквенцијског домена HRV-а регистровани у мировању и у фази одмора после супрамаксималног оптерећења нису довољно осетљиви за утврђивање разлика у вегетативној регулацији срчане функције код жена по фазама менструалног циклуса.
- Ни један од регистрованих параметара опоравка срчане фреквенције (HRmax, HRR60, HRопоравак, T i T30) није се показао довољно осетљивим за утврђивање зависности парасимпатичке реактивације од фазе менструалног циклуса.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Мишљење Комисије је да су резултати истраживања систематично, јасно и прикладно приказани и интерпретирани. Тумачење резултата се заснива на најновијим доступним научним сазнањима, те се начин приказа и тумачења резултата истраживања оцењује позитивно.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме
Дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе
Дисертација садржи све битне елементе на основу којих би истраживање могло бити поновљено и проверено у обиму који је у науци могућ када се раде истраживања *in vivo*.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци
Данас се не зна пуно о разлици у механизмима вегетативне регулације срчане функције код мушкараца и жена, али су зато уочена бројне разлике у крајњем ефекту, односно у самој функцији. Између мушкараца и жена (као и код жена у различитим животним добима или фазама менструалног циклуса) постоје разлике у укупном кардиоваскуларном морталитету и морбидитету, као и различита учесталост појединих ирегуларних ритмова, што индиректно говори у прилог постојања полних разлика у механизмима вегетативне регулације срчане функције. Радови у којима је покушано прецизније одређивање ових разлика, праћењем *HRV*-а или *HRR*-а, су малобројни и доносе опречне резултате. Неки истичу појачану аутономну активност код мушкараца у односу на жене са смањењем ове разлике у току старења. Други наглашавају појачану симпатичку модулацију код мушкараца, док је улога парасимпатикуса (вагус) контраверзна – нека испитивања нису показала значајну разлику у вагалној модулацији, док је на другом месту она појачана код жена. Истиче се и чињеница да додатна испитивања полних разлика у аутономном, метаболичком и кардиоваскуларном одговору, тек треба да буду спроведена. Управо овде видимо место овом истраживању, које доноси реevaluацију досадашњих стновишта, доказивање и прецизније одређивање поменутих разлика. Уз то, представља и ново истраживање на пољу, за науку данас интересантних, *HRV*-а и *HRR*-а. Надовезује се и допуњава ово шире истраживачко поље. Интерферира и са испитивањем хормон риплејсмент терапије у менопаузи.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања
Недостаци дисертације нису уочени.

X ПРЕДЛОГ:
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
- да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана На основу укупне позитивне оцене докторске дисертације др Милана Младеновића, Комисија са задовољством предлаже Сенату Универзитета у Новом Саду да се докторска дисертација под насловом: "Полне разлике у механизмима вегетативне регулације срчане фреквенције" прихвати и стави у даљи поступак, а кандидату одобри одбрана докторске дисертације.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Доц. др Александар Клашња

Проф. др Оливера Клисурић

Доц. др Деа Караба-Јакобвљевић

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.