

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЛ. БР.	31.07.2019
СЛОБ.	
05	9093/2-1

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-584/39 од 10.07.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Дениела Пешића под називом:

“Утицај аеробних и анаеробних физичких активности на метаболичке процесе и параметре кондиције у различитим климатским условима“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. Проф. др Владимир Живковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. Проф. др Виолета Ирић Ђупић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
3. Проф. др Драган Радовановић, редовни професор Факултета физичке културе и спорта Универзитета у Нишу за ужу научну област *Физиологија*, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат Дениел Пешић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Дениел Пешић рођен је 28.08.1976. у Мостару. Специјалиста је медицине спорта, стално запослен на Војномедицинској академији у Београду као начелник одељења за медицину спорта. Завршио је основну школу и основну музичку школу у Мостару. Средњу школу, Гимназију "Слободан Шкеровић", у Подгорици, општи смер. Затим, Медицински факултет у Београду, где је завршио стаж, а потом и Санитетску официрску школу. Након полагања државног испита запослио се у Министарству одбране, у специјалним јединицама Војске Србије. Након шест година рада у наведеној институцији, започео је специјализацију медицине спорта. Одмах након овог усавршавања уписао је докторске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, смер Експериментална и примењена физиологија у медицини спорта. Тренутно ради на Војномедицинској академији, члан је лекарске комисије олимпијског комитета Републике Србије, и председник лекарске комисије Цудо савеза Србије. Предавач је на домаћим и интернационалним конгресима, објавио је научни рад и један је од коаутора првог Уџбеника Медицина Спорта у Србији.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: "Утицај аеробних и анаеробних физичких активности на метаболичке процесе и параметре кондиције у различитим климатским условима"

Предмет: Испитивање утицаја различитих облика физичке активности, различитог интензитета на метаболичке процесе у организму у зависности од различитих климатских фактора.

Хипотезе:

Различити температурни услови у напору имају утицај на физичке перформансе, али имају и директан утицај на метаболичке процесе. Вредности испитиваних метаболичких параметара у напору ће се повећавати или смањивати, у зависности од спољних фактора.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Дениел Пешић, је објавила рад у целини у часопису категорије М51, у коме је први аутор, чиме је стекао услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. Pesic D, Srejovic I, Stefanovic Dj, Djordjevic D, Cubrilo D, Zivkovic V. Ten marathons in ten days: effects on biochemical parameters and redox balance – case report. Ser J Exp Clin Res. 2017; doi: 10.2478/SJECR-2018-0060. M51

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Досадашња сазнања о утицају температуре и спољашњих фактора на метаболичке процесе, самим тим и на кондиционе перформансе су многобројна. Многи аутори су указивали на повезаност између спољних фактора (температуре пре свега), и нивоа остварених резултата у спорту, односно било каквог физичког рада. Познато је да се готово 75% енергије троши на одржавање температурне хомеостазе. Температурна хомеостаза јесте један од основних чинилаца опште хомеостазе организма, чији је задатак одржати температурну осцилацију унутар $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$.

Може се рећи да је тело подељено на температурне компартмане, где се практично разликује „језгро“, односно централни део у који спадају температура унутрашњих органа и крв, и „омогач“ или периферни део где се мисли првасходно на кожу и периферне делове тела који су више изложени утицајем амбијенталне температуре. Постоје сложени механизми који учествују у одржавању температурне хомеостазе, и то физичким радом и физиолошком регулацијом.

Приликом физичког рада у високој или ниској амбијенталној температури дешавају се промене у самом организму, на које тело бројним механизмима одговора адаптацијом на „температурни стрес“. Типичан стресни одговор при високим температурама је праћен хормонским променама (повећање нивоа катехоламина, кортизола, пролактина, и смањење концентрације тестостерона). Без обзира на чињеницу да се велики број истраживања бавио и бави суплементацијом антиоксиданса током физичке активности, као и улози слободних радикала у адаптивном одговору на физичку активност, постоји велики број недоумица и опречних мишљења. Учинак антиоксиданса на физичке перформансе и одговор организма на физичку активност зависи од великог броја фактора, попут: времена узимања антиоксиданса у односу на физичку активност, степена физичког оптерећења, амбијенталног окружења. Такође, измењени су и енергетски супстратни извори. У условима рада при вишим температурама средине смањује се

искоришћење масти, као и глукозе из крви, а повећава искоришћавање мишићног гликогена аеробним, а нарочито анаеробним путем. Губитак Na^+ и Cl^- се повећава, при чему губитак наведених минерала зависи од степена утренираности код особа оба пола, тако да је битно утврдити и кондициони статус испитаника.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања се огледа у потенцијално новим сазнањима о метаболичким последицама физичке активности различитог интензитета при различитим климатским условима.

Општи циљ истраживања подразумева процењивање ефеката ниских и високих температура средине на метаболичке процесе у условима физичког напора. На основу општег циља формиран су следећи специфични циљеви:

1. утврдити кондициони статус пре извођења физичких активности и испитивања;
2. испитати утицај ниских и високих температура на лучење лактата, у теренским условима;
3. утврдити динамику промене параметара аеробно-анаеробних капацитета, максималну (директну) кисеоничну потрошњу (ml/kg/минут) у контролисаним условима, пре и после обуке у летњем периоду и зимском периоду (испитивање на теренским условима);
4. узорковати лактате из периферне крви (капиларне), у контролисаним условима, пре и после обуке у летњем периоду и зимском периоду (испитивање на теренским условима);
5. одредити ниво хормона стреса (кортизол, инсулин, пролактин, IGF1, тестостерон) у контролисаним условима, пре и после обуке у летњем периоду и зимском периоду (испитивање на теренским условима);
6. утврдити промене оксидо-редукционог стања организма у контролисаним условима, пре и после обуке у летњем периоду и зимском периоду (испитивање на теренским условима).

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

У условима претежно анаеробног метаболизма, у току физичког напора у топлој средини долази до нагомилавања лактата и амонијака у плазми. Топлотни стрес изазива повећање концентрације серумских ензима, и то трансминаза, лактатне дехидрогеназе и креатин киназе. Битно је навести и да су физичке перформансе умањене, а замор се брже јавља.

При ниским температурним вредностима, адаптација је, као при високим, реакција на стрес. Активацијом терморегулаторног центра у хипоталамусу, покреће се каскадна реакција која захвата кардиоваскуларни систем и метабиличке процесе. Постоји одговор симпатичког система и повећање потрошње кисеоника. Вазоконстрикција на периферији редукује периферну циркулацију, усмерава крв ка виталним органима, чиме се индукује локално повећање волумена, а последица је смањење лучења АДН (антидиуретског хормона) и повећање диурезе. У анаеробном раду или продуженом аеробном раду луче се лактати, као продукт анаеробне гликолизе, што узрокује смањење рН вредности, које је директно сразмерно количини ослобођених лактата. Ако се рН вредност у мишићу смањи на рН=6,9, долази до инхибиције фосфофруктокиназе, важног гликолитичког ензима, успоравајући генезу АТФ-а. У случају да се ова вредност снижава и даље, метаболички процеси укључени у стварање енергије су снижени до минимума. Недовољно су проучени ефекти амбијенталне температуре на лучење лактата, као и који извори енергије се користе, и да ли то утиче на рН вредност у мишићима. Кисеоник се у условима ниских температура „теже предаје“ миоглобину, и самим тим имамо ситуацију у којој је очекиван настанак лактата (важна концентрација кисеоника), у различитим амбијенталним условима и различито луче, а од изузетног значаја за даља испитивања у овој области. При ниским температурама (нижим од -2°C), убрзана је потрошња глукозе, али је повишен и ниво слободних масних киселина у плазми.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Лонгитудална, проспективна, интервенцијска студија.

2.7.2. Популација која се истражује

Истраживање би обухватило 60 испитаника. Сви испитаници налазе се у распону од 20-43 године са демографском сликом распрострањеном у једној држави, али по опису посла и активности врло хомогене структуре. Сви испитаници су унапред обавештени о испитивању, плану тестирања, као и о временској дужини пројекта. Испитаници су здрави, без терапије и суплементације, са оптималним индексом телесне масе (*body mass index*), без посебних навика и ограничења у исхрани, без злоупотреба алкохола и дрога. Испитаници су свакодневно на обуци, која се састоји из богате палете планираних физичких напора у различитим временским условима, различитом добу дана, и амбијенту околине. Међутим, за ову прилику обука ће се извести у летњем и зимском периоду.

У оквиру иницијалног прегледа извршили би антропометријска мерења, мерење телесног састава, узорковали венску и капиларну крв, урадили прогресиван континуиран тест максималног оптерећења (спироергометрија), у току кога би се узорковали лактати (лактатне кривуље). На крају и узорак венске крви за оксидативни стрес и стрес хормоне. Наведена мерења би се извршила прогресивним тестом, и то у току теста (лактати би се узорковали у миру и на свака три минута у току теста, затим у максималном напору, петом и десетом минутом). После наведених претрага би се извршило тестирање на терену. Након неколико дана лабораторијских претрага, тестирање би се састојало од узорковања венске и капиларне крви, затим би испитаници испунили дневни планирани задатак, односно физичку обуку, након које би се непосредно по завршетку поново узорковала венска и капиларна крв, и то одмах по престанку активности. Укупно 60 испитаника би било тестирано у контролисаним лабораторијским условима, као и на терену. На крају тромесечног тренажног програма урадиће се преглед по протоколу идентичан иницијалном спортско-медицинском прегледу, и то у контролисаним лабораторијским условима и на терену. Лабораторијска испитивања би се извршила на Војномедицинској академији, на одељењу за медицину спорта и одсеку за дијететику, у Београду. Теренско испитивање би се извело у Београду и Новом Саду (Фрушка Гора).

2.7.3. Узорковање

Као први задатак урадиле би се претраге:

- висина и тежина;
- обим надлакти, струка и натколенице, као и телесни састав;
- хематолошки и биохемијски профил (за потребе анализа, за узорковање се узима 10 ml крви по испитанику);
- спироергометрија;
- лактати из капиларне крви (први пут у миру пре теста, на сваких 2 минута у току теста, у максималном напору, и петом и десетом минутом по завршетку истог), сваки пут је прикупљено 0,1 ml крви;
- оксидативни стрес у миру, максималном напору и у петом у десетом минутом;

Затим, уследило би седмодневно праћење на терену где се изводи свакодневна физичка обука (састоји се из редовног кондиционирања, а подразумева трчање, разгибавање, вежбе снаге и слични елементи), маршевања до 20 km, кратки интензивни маршеви до 5 km, специјални задаци као што су узбуне (дневне и ноћне). Принцип тренинга је да се стартује са загревањем (углавном трчање и разгибавање), затим специфичним вежбама које одговарају карактеристикама за тај дан обуке, а затим се прелази на главни део обуке у зависности од планираних активности.

Након три месеца би се поновиле претраге као на почетку испитивања. Сви испитаници су доброг општег здравља, добре и сличне остеомиокулаторне грађе, добро ухрањени и добром кондиционим статусу. Популација је хомогена, сличне дневне динамике у погледу исхране и физичке активности.

2.7.4. Варијабле

1. Телесна висина и тежина.
2. Анализа телесног састава (биоимпенданца) (*InBody 720-Body Composition Analyzer*).
3. Хематолошки профил крви (основни хематолошки профил, леукоцити, леукоцитарна формула, гвожђе (Fe), триглицериди, HDL, LDL, холестерол, глюкоза, уреа, креатинин, протеини, албумини, билирубин-укупни, билирубин-директни, AST, ALT, LDH, гама-GT, алфа-амилаза, CRP). Крв би се узимала из кубиталне вене ујутру, пре доручка, у стању мировања. Узорци крви би се узимали у три наврата: 1. (базално стање), 2. у току, и 3. на крају теста.

4. Спироергометрија би се вршила на уређају *MEDGRAPHICS Cardiorespiratory Diagnostics Ultima Series*, и на ергометру *Lode*.

Испитаници би се тестирали у контролисаним лабораторијским условима, при чему ће се пратити:

1. Електрокардиографски запис (EKG) током теста,
 2. Крвни притисак,
 3. Гасне анализе (PO_2 , PCO_2),
 4. Лактати из капиларне крви,
 5. VO_{2max} (максимална потрошња кисеоника),
 6. Дисајни капацитети (плућна резерва),
 7. Динамика енергетске потрошње,
 8. Аеробни праг (LT),
 9. Анаеробни праг (LAT),
 10. Апсолутна и релативна потрошња VO_{2max} ,
 11. VO_{2max} и однос анаеробног прага,
 12. Максимална вредност срчане фреквенције (HRmax),
 13. Вредности срчане фреквенције током опоравка,
 14. HR зоне,
 15. VE/VCO_2 однос.
5. Лактати би се одређивали из узорака капиларне крви на уређају *BIOSSEN C line EKF Diagnostics*. Прво узорковање би се изводило у мировању пре почетка теста, затим на свака три минута до завршетка теста (планирано је два пута), једном у максималном напору, и током периода опоравка (у петом и десетом минути од завршетка теста, а време трајања самог теста је око 12 минута). У теренским условима, вредност лактата би се одређивала пре почетка обуке и на крају обуке.
 6. Хормони стреса (кортизол, инсулин, IGF1, тестостерон, адреналин) би се одређивали на почетку теста, при максималном оптерећењу, и током периода опоравка, у петом и десетом минути од завршетка теста. У теренским условима, вредности наведених хормона би се одређивале пре почетка обуке и на крају обуке.
 7. Вредности биомаркера оксидационог стреса би се одређивале из узорака крви узетих на почетку теста, при максималном оптерећењу, и током периода опоравка,

у петом и десетом минути од завршетка теста. У теренским условима, вредности наведених хормона би се одређивале пре почетка обуке и на крају обуке. У прикупљеним узорцима све анализе оксидативног стреса ће се одређивати спектрофотометријским методама:

1. индекс липидне пероксидације – мерен као TBARS,
2. азот моноксид у форми нитрита (NO_2^-),
3. супероксид анјон радикал (O_2^-), и
4. водоник пероксид (H_2O_2).

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно публикованих студија. За прорачун је коришћен Т-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0.05 и снаге студије 0.8 (бета грешка 0.2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма. Узимањем у обзир резултата наведене студије, укупан број испитаника је прорачунат на 60.

2.7.6. Статистичка обрада података

Статистичка обрада експерименталних података вршиће се на следећи начин:

- 1) За опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, користиће се: фреквенција, проценти, узорачка средња вредност, узорачка медијана, узорачка стандардна девијација, ранг и 95% интервали поверења.
- 2) За испитивање нормалности расподеле користиће се тестови *Kolmogorov Smirnov* и *Shapiro Wilk*, и графици: хистограм и *normal QQ plot*.
- 3) За тестирање разлика између параметара, у зависности од њихове природе, користиће се Студентов т-тест, *Mann-Whitney* тест, Фишеров тест апсолутне вероватноће, једнофакторска или двофакторска анализа варијансе. Приликом тестирања разлика између параметара, у случају постојања више подгрупа, користиће се *Bonferroni* тест.
- 4) Статистичка обрада података ће се радити у статистичком пакету *SPSS 10.0 for Windows*.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Резултати овог истраживања би омогућили боље разумевање, планирање и примену тренинга, у условима различитих температурних и других спољних фактора, нарочито када су у питању особе код којих је овај процес од кључног значаја за побољшање перформанси, као и заштитних механизма по питању здравственог биланса. Резултати се могу користити и за процену ефикасности тренажних процеса, који подразумевају и проналажење модела за превазилажење раног настанка умора, а на који може да утиче и нагла промена средине, као што је на пример пут из топлих у хладније крајеве.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Максимална кисеонична потрошња је параметар који пружа јасан увид у кондициони статус, односно директан параметар који значајно говори о капацитету опоравка, а може се довести и у блиску везу са концентрацијом лактата у плазми.

Анализа вредности лактата кроз „лактатну кривуљу“ показаће тенденцију смањења или повећања толеранције напора, као и кондиционе перформансе у погледу капацитета акумулације лактата, потентност пуферског система и капацитета опоравка.

3. Предлог ментора

За коменторе ове докторске дисертације се предлажу проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, и проф. др Соња Радаковић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хигијена.

Проф. др Владимир Јаковљевић и проф. др Соња Радаковић поседују стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 Компетентност ментора

Радови проф. др Владимира Јаковљевића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Petkovic AM, **Jakovljevic VL**, Bradic JV, Jeremic JN, Jeremic NS, Nikolic Turnic TR, Jovicic NU, Rosic VZ, Srejovic IM, Zivkovic VI. The effects of potassium cyanide on the functional recovery of isolated rat hearts after ischemia and reperfusion: the role of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:5979721.
2. Simonovic N, **Jakovljevic V**, Jeremic J, Finderle Z, Srejovic I, Nikolic Turnic T, Milosavljevic I, Zivkovic V. Comparative effects of calcium and potassium channel modulators on ischemia/reperfusion injury in the isolated rat heart. *Mol Cell Biochem*. 2018 Jun 19. doi: 10.1007/s11010-018-3384-y.
3. Radoman K, Živković V, Nikolić T, Stojić I, Raičević D, Jeremić J, Srejović I, **Jakovljević V**. Differences between α -linolenic and linoleic acid supplementation on the redox status and cardiodynamic parameters of male and female Wistar albino rats. *Arch Biol Sci*. 2018;70(2):223-31.
4. Kornjača K, Živković V, Krstić D, Čolović M, Đurić M, Stanković S, Mutavdžin S, **Jakovljević V**, Đurić D. The effects of acute hyperhomocysteinemia induced by DL-homocysteine or DL-homocysteine thiolactone on serum biochemical parameters, plasma antioxidant enzyme and cardiac acetylcholinesterase activities in the rat. *Arch Biol Sci*. 2018;70(2):241-48.
5. Mijailovic N, Selakovic D, Joksimovic J, Mihailovic V, Katanic J, **Jakovljevic V**, Nikolic T, Bolevich S, Zivkovic V, Pantic M, Rosic G. The anxiolytic effects of atorvastatin and simvastatin on dietary-induced increase in homocysteine levels in rats. *Mol Cell Biochem*. 2018; doi: 10.1007/s11010-018-3425-6.

Радови проф. др Соње Радаковић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Jovanovic DB, Karkalic RM, Tomic LjI, Velickovic ZM, **Radakovic SS**. Efficacy of novel phase change material for microclimate body cooling. *Thermal Science* 2014;18(2):657-65

2. Tomic LjD, Jovanovic DB, Karkalic RM, Damnjanovic VM, Kovacevic BV, Filipovic DD, Radakovic SS. Application of pulsed flash thermography method for specific defect estimation in aluminum. Thermal Science 2015; DOI:10.2298/TSCII130216129J
3. Zeba S, Surbatović M, Marjanović M, Jevdjić J, Hajduković Z, Karkalić R, Jovanović D, Radaković S. Efficacy of external warming in attenuation of hypothermia in surgical patients. Vojnosanit Pregl. 2016 Jun;73(6):566-71.
4. Djordjevic D, Pejovic J, Surbatovic M, Jevdjic J, Radakovic S, Veljovic M, et al. Prognostic value and daily trend of interleukin-6, neutrophil CD64 expression, C-reactive protein and lipopolysaccharide-binding protein in critically ill patients: reliable predictors of outcome or not? J Med Biochem. 2015;34(4):431-439.
5. Radaković SS, Marjanović M, Šurbatović M, Vukčević G, Jovašević-Stojanović M, Ristanović E. Biological pollutants in indoor air. Vojnosanit Pregl. 2014;71(12):1147-50.
6. Jovanović D, Karkalić R, Zeba S, Pavlović M, Radaković SS. Physiological tolerance to uncompensated heat stress in soldiers: effects of various types of body cooling systems. Vojnosanit Pregl. 2014 Mar;71(3):259-64.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална физиологија са спортском медицином

5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Владимир Живковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. Проф. др Виолета Ирић Ђупић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;
3. Проф. др Драган Радовановић, редовни професор Факултета физичке културе и спорта Универзитета у Нишу за ужу научну област *Физиологија*, члан.

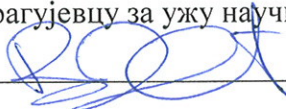
ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Дениел Пешић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

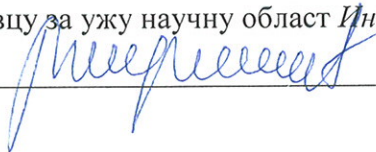
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Дениела Пешића, под називом “Утицај аеробних и анаеробних физичких активности на метаболичке процесе и параметре кондиције у различитим климатским условима“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

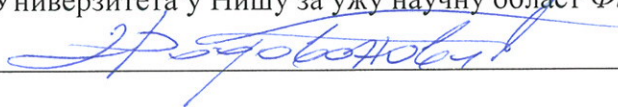
Проф. др Владимир Живковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник



Проф. др Виолета Ирић Ђупић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Интерна медицина*, члан



Проф. др Драган Радовановић, редовни професор Факултета физичке културе и спорта Универзитета у Нишу за ужу научну област *Физиологија*, члан



У Крагујевцу, 19.07.2019. године