

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Наставно-научног већа:

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-4869/3-5 од 29. 05. 2013. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **мр Јелице Стојановић Тошић** под називом:

**„УТИЦАЈ ПРЕТРЕНИРАНОСТИ НА КАРДИОДИНАМИКУ И ПАРАМЕТРЕ
ОКСИДАТИВНОГ СТРЕСА У ИЗОЛОВАНОМ СРЦУ ПАЦОВА“**

На основу одлуке Научно-наставног већа формирана је Комисија у саставу:

- 1) **проф. др Владимир Јаковљевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник;
- 2) **проф. др Драган Радовановић**, ванредни професор Факултет спорта и физичког васпитања Универзитета у Нишу за ужу научну област Физиологија, члан;
- 3) **доц. др Душица Ђорђевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Методологија антропологије, члан.

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

Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат **мр Јелица Стојановић Тошић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Рођена 18. 02. 1981. године у Крагујевцу, Србија. Основну школу „21. октобар“ завршила је 1996. године у Крагујевцу као носилац Вукове дипломе. Средњу школу „Прва техничка школа“ завршила је 2000. године, такође у Крагујевцу. На Факултету физичке културе, Универзитет у Нишу, дипломирала је као студент генерације 2005. године и награђена повељом Универзитета у Нишу. Исте године је уписала последипломске (магистарске) студије на Факултету спорта и физичког васпитања, Универзитет у Нишу, а магистарску тезу одбранила априла 2010. године. Током магистарских студија, 2007. године, била је стипендиста студентске мреже СЕЕРУС на Факултету спортских студија, Масариков Универзитет у Брну, Чешка, похађајући сертификовани, једносеместрални програм адаптивних физичких активности.

Од 2005. године је радила као инструктор пливања у ПК „Делфин“ из Крагујевца, а од 2008. године и у ПК „Пират“ из Крагујевца. Од 2005. године ради као инструктор аеробика и фитнеса. Као професор физичког васпитања, радила је на замени у средњој школи „Прва техничка школа“ из Крагујевца од октобра 2008 до краја 2012. Као волонтер сарадник у настави физичког васпитања на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, спроводила тренинге пливања и аеробика за школску 2012/2013. Тренутно је запослена у ПК „Академија Милорад Чавић“ на пословима инструктора пливања.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе:

Предложени **наслов** докторске тезе је „Утицај претренираности на кардиодинамику и параметре оксидативног стреса у изолованом срцу пацова“. Комисија прихвата предложени наслов.

Сваки тренажни процес се састоји од понављајућег преоптерећења, међутим, акумулација тренажног стреса може довести до пада спортске форме, који је повезан са низом физиолошких и психолошких знакова и симптома маладаптације, за чију обнову су потребне недеље, месеци, па и године. Ово стање, познато под називом претренираност, интензивно се истражује, међутим централни патолошки механизми повезани са падом спортског извођења још увек нису разјашњени. Стога је **предмет** ове студије разјашњавање ефеката претренираности на функцију срца пацова, у смислу одређивања кардиодинамских параметара изолованог срца претренираних пацова и расветљавања улоге прооксидантних молекула у срчаној функцији, као и у самом феномену претренираности.

Радне **хипотезе** студије су:

- Основна хипотеза студије је да ће неадекватно дозирана физичка активност имати штетан ефекат на кардиодинамске параметре изолованог срца пацова.
- Ова негативна дејства тренинга биће у корелацији са промењеним редокс статусом претренираних пацова.

- Код пацова изложеним неадекватно дозираном физичком оптерећењу долазиће до постепеног пада уместо раста физичких способности.
- У експерименталној групи пацова доћи ће до пада телесне масе.

2.3. Подобност кандидата:

Кандидат мр Јелица Стојановић Тошић је као први аутор објавила један рад у целини у научном часопису националног значаја, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

1. **Stojanovic-Tosic J, Kostic R and Djordjevic D. Effects of kick aerobic on fitness abilities of female high school students. Facta Univ Phys Educ Sport 2011; 9(2): 113-120. M52 - 1,5 бод**

Поред овог рада, кандидаткиња је објавила још 3 рада у часописима са рецензијом и 7 радова на националним конгресима са међународним учешћем.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања:

Према савременим концептима, добро планиран и програмиран тренажни процес одликује се степенастим повећањем интензитета и обима вежбања, са довољним периодима одмора између тренажних сесија како би се обезбедила регенерација односно постигла суперкомпензација. Дакле, сваки тренажни процес се састоји од понављајућег преоптерећења, међутим, акумулација тренажног стреса може довести до пада спортске форме, који је повезан са низом физиолошких и психолошких знакова и симптома маладаптације, за чију обнову су потребне недеље, месеци, па и године. Ово стање, познато под називом претренираност, интензивно се истражује, међутим централни патолошки механизми повезани са падом спортског извођења још увек нису разјашњени. Посебна пажња тренера, лекара и научно-истраживачких тимова усмерена је ка детекцији релевантних знакова и симптома за рану дијагнозу претренираности. Тренутно је у употреби неколико маркера (хормони, биохемијски и имунолошки маркери, психолошки тестови, тестови спортског извођења), али ниједан од њих не испуњава све критеријуме како би био опште прихваћен.

Опште је познато да редовни аеробни тренинг има низ корисних ефеката на здравље, укључујући побољшање функције скелетне и срчане мускулатуре, како у здрављу, тако и у и болести. Механизми одговорни за побољшање мишићне функције леже у повећаној синтези протеина што води хипертрофији, промењеном изоензимском профилу контрактилних протеина и стимулацији биогенезе и функционалних параметара митохондрија. Међутим, вежбање није увек повољно; оно такође може оштетити мишићне ћелије. озбиљни тренинг издржљивости може такође довести до повећане продукције реактивних кисеоничних и азотних врста у

срчаном мишићу. Показано је да супероксид анјон радикал и водоник пероксид индукују апоптозу повећавајући пермеабилност транзиционих пора и активирајући ослобађање проапоптичних протеина у левој комори. Студије ултраиздржљивих активности су истакле постојање срчаних ризика, као што је пролазни губитак вентрикуларне функције, повећање оштећења срчаног ткива и последично појављивање биомаркера оштећења срца у крви. На улогу радикалских врста у настанку и прогресији претренираности указано је пре више од деценије, међутим у расветљавању ове везе, посебно у срчаном мишићу, није се далеко одмакло.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одеђеној научној области

Горња граница људских способности још увек није позната. Да би физичке способности и спортску форму довели до максимума, тренери и спортисти манипулишу тренажним оптерећењем кроз регулисање обима, интензитета и учесталости тренинга, или редукцијом регенеративних периода. Међутим, кумулативна неуравнотеженост између тренажног оптерећења и опоравка може довести до пада спортске форме и низа физиолошких знакова маладаптације. Из очигледних разлога, не постоје студије које су истраживале морфолошке модификације или промене редокс статуса у срчаном ткиву на спортистима којима је дијагностикована претренираност, што би могло да разјасни корелацију између структуре и функције срчаног ткива и пада нивоа спортског извођења. За разлику од скелетних мишића, погоршање функције срчаног мишића услед озбиљних промена структуре срчаног ткива не само да би могло да доведе до пада спортске успешности, већ и до фаталних исхода. Стога је потреба за разјашњавањем ефеката претренираности на функцију срца, као циљ овог истраживања, од изузетног значаја за разумевање овог феномена, као и превенцију нежељених догађаја.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Феномен претренираности интензивно се истражује, међутим централни патолошки механизми повезани са падом спортског извођења још увек нису разјашњени. Посебна пажња тренера, лекара и научно-истраживачких тимова усмерена је ка детекцији релевантних знакова и симптома за рану дијагнозу претренираности. Тренутно је у употреби неколико маркера (хормони, биохемијски и имунолошки маркери, психолошки тестови, тестови спортског извођења), али ниједан од њих не испуњава све критеријуме како би био опште прихваћен. Претходна истраживања су истакла постојање срчаних ризика током ултрадугих физичких напора, као што је пролазни губитак вентрикуларне функције, повећање оштећења срчаног ткива и последично појављивање биомаркера оштећења срца у крви. Показано је да прооксиданти, супероксид анјон радикал и водоник пероксид, индукују апоптозу повећавајући пермеабилност транзиционих пора и активирајући

ослобађање проапоптичних протеина у левој комори. Пар студија бавило се везом између претренираности и нивоа срчане фреквенце у миру, као и варијабилности срчаног ритма. Из очигледних разлога, не постоје студије које су истраживале морфолошке модификације или промене редокс статуса у срчаном ткиву на спортистима којима је дијагностикована претренираност. Стога је циљ овог истраживања да на експерименталном моделу синдрома претренираности код пацова испита ефекте неадекватно дозирањег тренажног оптерећења на редокс статус и кардиодинамске параметре изолованог срца пацова.

2.7. Методе истраживања

Студија је експерименталног карактера. Први део студије спроводи се на животињама *in vivo*, а други на материјалу анималног порекла *in vitro*.

Пацови (n=42, Вистар албино сој, мушки пол, старости 8 недеља, телесне масе 250±50г) би током 12 недеља били подвргнути тренингу пливања (5 дана у недељи) у специјално конструисаном базену за експерименталне животиње. Прве недеље тренинга била би извршена адаптација на воду и тренинг, постепеним повећањем времена пливања од 5 до 15 минута. Током преосталих 11 недеља контролна група пацова би била стављана у базен дневно по 3 минута, ради изазивања стреса који сама водена средина чини на пацове. Експериментална група би плувала по протоколу приказаном у табели, док би тренажна контролна група пацова и након 9. недеље наставила са тренингом једном дневно по 60 минута (најучесталији протокол тренинга у литератури).

Недеља тренинга	Трајање тренинга	Број тренинга дневно	Опоравак између тренинга	Тест оптерећења
1	5-15min	1	24h	T1
2	20min	1	24h	-
3	30min	1	24h	-
4	45min	1	24h	-
5	60min	1	24h	T2
6	60min	1	24h	-
7	60min	1	24h	-
8	60min	1	24h	-
9	60min	1	24h	T3
10	60min	2	4h	T4
11	60min	3	3h	T5
12	60min	4	2h	T6

У току тромесечног тренажног процеса биће спроведено 6 тестова оптерећења са циљем евалуације ефеката тренажног програма на физичке

перформансе пацова, обзиром да је погоршање спортског извођења једини сигуран знак претренираности. Тест ће се састојати од пливања до отказа са оптерећењем 10% телесне масе пацова.

Након 9. недеље, пре наглог повећања тренажног оптерећења, биће жртвована прва група пацова: 7 пацова из контролне групе и 7 из групе вежбача. Након 12. недеље биће жртвоване преостале животиње.

Срце жртвованих пацова биће измерено, а затим изоловано и перфундовано методом ретроградне перфузије по Лангендорфу (Langendorff apparatus, Experimetria Ltd, 1062 Budapest, Hungary) при константном коронарном перфузионом притиску од 70 cmH₂O.

Вредност коронарног протока биће одређивана флоуметријски. Након успостављања стабилног срчаног рада, уклањањем леве преткоморе и прокидањем митралне валвуле омогућило би се убацивање сензора (transducer BS4 73-0184, Experimetria Ltd, Budapest, Hungary) у леву комору ради директног и континуираног праћења параметара функције леве коморе:

- а) dp/dt max - максимална стопа промене притиска у левој комори,
- б) dp/dt min - минимална стопа промене притиска у левој комори,
- в) SLVP - систолни притисак леве коморе,
- г) DLVP - дијастолни притисак леве коморе,
- ђ) HR - срчана фреквенца и
- е) MBP - средњи перфузиони притисак.

У прикупљеним узорцима коронарног венског ефлуента спектрофотометријским методама ће се одређивати следећи параметри оксидационог стреса: индекс липидне пероксидације – мерен као TBARS, азот моноксид у форми нитрита (NO₂⁻), супероксид анјон радикал (O₂⁻) и водоник пероксид (H₂O₂).

Међу испитиваним параметрима наћи ће се и телесна маса пацова, која ће бити мерена пре сваког теста оптерећења, не само због потребе за одређивањем тежине баласта са којим ће пацови пливати на тесту, већ због претпоставке да је пад телесне масе још један од симптома настанка претренираности.

Снага студије: Прорачун величине узорка је заснован на резултатима претходно публикованог релевантног истраживања (Ferraresso et al, 2012), у ком су аутори испитивали ефекат протокола претренираности идентичном нашем на оксидативни стрес и апоптозу кардиомиоцита пацова. За прорачун је коришћена једнофакторска АНОВА, уз претпоставку алфа грешке од 0.05 и снаге студије 0.8 (бета грешка 0.2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма (Faul et al, 2007). Узимањем у обзир резултате ове студије укупан број експерименталних животиња је прорачунат на 21. Узимајући у обзир да је у нашој студији планирано да одређени број животиња буде жртвован 3 недеље пре краја студије, као и

могућност искључења појединих експерименталних животиња из завршне анализе, укупан број потребних животиња одређен је на најмање 42 пацова.

Статистичка обрада података: Статистичка обрада података биће обављена у статистичком пакету *SPSS 20.0*. За опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, биће коришћене методе дескриптивне статистике, графичко и табеларно приказивање. У зависности од расподеле, за анализу података користиће се одговарајући параметријски или непараметријски тестови: т-тест (Mann Whitney), упарени т-тест (Wilcoxon), анализа варијансе (Kruskal Wallis), анализа варијансе са поновљеним мерењима (Friedman). Статистичка значајност разлике била би постављена на нивоу од $p < 0.05$. За мерење јачине линеарног односа између две варијабле користиће се Пирсонов тест линеарне корелације.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекивани резултати студије огледају се у потврди хипотеза: пад физичких перформанси и телесне масе пацова подвргнутих експерименталном (неадекватно дозираном) физичком оптерећењу биће у вези са поремећеном кардиодинамиком срца и промењеним редокс статусом претренираних пацова.

2.9. Оквирни садржај дисертације

У овом истраживању пацови ће током три месеца бити подвргнути тренингу пливања у специјално конструисаном базену за експерименталне животиње. Након тога животиње ће бити жртвоване, и њихово срце изоловано. Ефекти неадекватно дозираног тренажног оптерећења (повећана учесталост и обим тренинга, а смањен периода опоравка) на функцију срца биће евалуирани кроз праћење кардиодинамских карактеристика изолованог срца (максималне и минималне стопе промене притиска у левој комори, систолног и дијастолног притиска леве коморе, средњег перфузионог притиска, фреквенције и коронарног протока). Такође ће бити праћени параметри оксидационог стреса који учествују у одржавању нормалне функције и структуре кардиоваскуларног система, а чији ниво продукције може бити знатно измењен услед акутног и хроничног вежбања. Након девете недеље тренинга, биће жртвована прва група животиња, док ће преостале животиње наставити са тренингом до краја дванаесте недеље (по различитом протоколу). На тај начин ће бити прецизније евалуиран ефекат претренираности, јер ће се статистичка значајност разлике у испитиваним параметрима вршити не само између између три групе на крају студије, већ и упоређивањем резултата добијених пре почетка и на крају тронедељног протокола који би у експерименталној групи требало да доведе до претренираности.

2.10. Предлог ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже **доц. др Душицу Ђорђевић**, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Методологија антропометрије. Доц. др Душица Ђорђевић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом.

2.11. Научна област дисертације

Медицина, изборно подручје: Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином

2.12. Научна област чланова комисије

- 1) проф. др Владимир Јаковљевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија.
- 2) проф. др Драган Радовановић, ванредни професор Факултет спорта и физичког васпитања Универзитета у Нишу за ужу научну област Физиологија.
- 3) доц. др Душица Ђорђевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Методологија антропометрије.

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научног рада и публикованих радова **мр Јелица Стојановић Тошић** испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу као и Законом о Универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу где се на експерименталном моделу синдрома претренираности код пацова испитују ефекти неадекватно дозирањег тренажног оптерећења на редокс статус и кардиодинамске параметре изолованог срца пацова.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза бити од научног и практичног значаја за разјашњавање ефеката претренираности на структуру и функцију срца, што ће допринети разумевању овог феномена, као и превенцији нежељених догађаја.
4. Комисија предлаже Наставно научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **мр Јелице Стојановић Тошић** под називом: „Утицај претренираности на кардиодинамику и параметре оксидативног стреса у изолованом срцу пацова“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1) проф. др Владимир Јаковљевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник

2) проф. др Драган Радовановић, ванредни професор Факултет спорта и физичког васпитања Универзитета у Нишу за ужу научну област Физиологија, члан

3) доц. др Душица Ђорђевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Методологија антропометрије, члан.

У Крагујевцу, _____ 2013. године

