

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У
КРАГУЈЕВЦУ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 13. 04. 2016. године, одлуком бр. IV-03-268/37 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом "Параметри оксидативног стреса и инфламације у крви пацова изложених експерименталном моделу претренираности" кандидата мр Дејана Станојевића, у следећем саставу:

1. Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник;
2. Доц. др Владимир Живковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан;
3. Проф. др Драган Радовановић, редовни професор Факултета спорта и физичког васпитања Универзитета у Нишу за ужу научну област Физиологија, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију мр Дејана Станојевића и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у
одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата мр Дејана Станојевића под насловом "Параметри оксидативног стреса и инфламације у крви пацова изложених експерименталном моделу претренираности" је једна од ретких студија које су покушале да расветле везу између претренираности, оксидативног стреса и инфламације.

Етиологија синдрома претренираности ни после три деценије истраживања није јасно утврђена. Већи број недавно објављених прегледних чланака фокусирао се на хипотетичка објашњења механизма који стоје иза претренираности (гликогенска, глутаминска, цитокинска, хипоталамичка хипотеза, хипотеза оксидативног стреса, централног замора, аутономног нервног система), међутим, закључено је да, иако ове теорије имају потенцијал, док се не изведе већи број проспективних студија у којима би се вршило лонгитудинално праћење спортиста, ове теорије подложне су шпекулацијама. Главни разлог зашто је расветљавање механизма настанка претренираности отежано јесте немогућност извођења лонгитудиналних студија у хуманој популацији, услед етичких норми, те новија истраживања покушавају да развију анимални експериментални модел претренираности. Један од доприноса студије под називом "Параметри оксидативног стреса и инфламације у крви пацова изложених експерименталном моделу претренираности" јесте управо на пољу развоја експерименталних тренажних протокола за развој претренираности код животиња.

Новија истраживања указују на то да теорија оксидативног стреса и цитокинска теорија имају највећи потенцијал да објасне овај неразјашњени синдром. Међутим, број спроведених истраживања, а посебно број истраживања која су доказала теоретске претпоставке о значају ових теорија у настанку и развоју претренираности има веома мало и из њих се не могу извући једнообразни закључци. Посебно је интересантна међузависност параметара инфламације и оксидативног стреса, обзиром да реактивне кисеоничне врсте, као и азот моноксид, утичу на све фазе настанка инфламације, а њихово повећано стварање у условима исцрпљујућег вежбања је опште познато. Стога је анализа промена нивоа инфламаторних и про/антиоксидативних параметара код пацова подвргнутих различитим тренажним процесима, а посебно неадекватно дозираном тренажном процесу, од посебног интереса и значаја за ову област физиологије напора.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података "Medline" и "Cochrane database of systematic reviews" помоћу следећих кључних речи: „overtraining“, „oxidative stress“, „inflammation“, и њиховом комбинацијом, утврђено је да до сада објављено свега пар студија у којима је испитивана веза између синдрома претренираности, редокс статуса вежбача и улоге инфламаторних медијатора у настанку и развоју овог синдрома. Обзиром да ниједна од публикованих студија није по форми и садржини идентична студији спроведеној од стране мр Дејана Станојевића,

Комисија констатује да докторска дисертација под називом „Параметри оксидативног стреса и инфламације у крви пацова изложених експерименталном моделу претренираности“ представља резултат оригиналног научног рада на пољу истраживања у области физиологије напора односно физиологије кардиоваскуларног система.

2.3.Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Мр Дејан Станојевић, магистар специјалиста доктор медицине спорта и директор специјалне болнице Меркур у Врњачкој Бањи, аутор је или коаутор три научна рада објављена у међународним часописима, од чега су два у директној вези са докторском дисертацијом под називом „Параметри оксидативног стреса и инфламације у крви пацова изложених експерименталном моделу претренираности“.

У студији под називом „Overtraining does not induce oxidative stress and inflammation in blood and heart of rats“, у којој је кандидат први аутор, представљени су резултати саме докторске дисертације. Аутори су показали да је умерени тренажни протокол довео до снижења TBARS у плазми, док су и умерени и претерано чест тренажни протокол (експериментални протокол за индуковање претренираности) индуковали снижење нивоа супероксид анјон радикала и водоник пероксида у коронарном ефлуенту. Примењени тренажни протоколи нису значајно утицали на нивое цитокина у крви пацова. Ова студија објављена је у часопису M23 категорије (Physiol Res 2016; 65:81-90).

У студији под називом „Effects of the direct renin inhibitor aliskiren on oxidative stress in isolated rat heart“ аутори су показали да акутна администрација алискирена, при највишим вредностима коронарног перфузионог притиска, не стимулише производњу слободних радикала, односно остварује извесна дозно-зависна кардиопротективна својства. Ова студија је објављена у часопису категорије M52 (Ser J Exp Clin Res 2015; 16 (3): 193-199).

У прегледном раду под називом „Heart rate modulations in overtraining syndrome“ аутори су сумирали резултате студија које су се бавиле ефектима тренинга и претренираности на срчану фреквенцу у миру и раду субмаксималног/максималног интензитета, брзину опоравка срчане фреквенце након рада и варијабилност срчане фреквенце. Аутори су закључили да брадикардија у миру, нижа срчана фреквенца током вежбања субмаксималним интензитетом, бржи опоравак срчане реквенце након вежбања и повећање варијабилности срчане фреквенце представљају знакове побољшања аеробног фитнеса, док се промене ових параметара у супротном смеру сматрају индикаторима нетренираности, хроничног умора, нефункционалног преоптерећења и претренираности. Ова студија је објављена у часопису категорије M52 (Ser J Exp Clin Res 2013; 14(3): 125-133).

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

[1] Stanojevic D, Jakovljevic V, Barudzic N, Zivkovic V, Srejsovic I, Parezanovic Ilic K, Cubrilo D, Ahmetovic Z, Peric D, Rosic M, Radovanovic D, Djordjevic D. Overtraining does not induce oxidative stress and inflammation in blood and heart of rats. *Physiol Res* 2016, 65:81-90.

M23 – 3 бода

[2] Plecevic S, Pechanova O, Barta A, Vranic A, Jeremic J, Arsenijevic Lj, Jeremic N, Jakovljevic V, Jevdjevic M, Stanojevic D. Effects of the direct renin inhibitor aliskiren on oxidative stress in isolated rat heart. *Ser J Exp Clin Res* 2015; 16 (3): 193-199. M52 – 1.5 бод

[3] Stanojevic D, Stojanovic Tomic J, Djordjevic D. Heart rate modulations in overtraining syndrome. *Ser J Exp Clin Res* 2013; 14(3): 125-133. M52 – 1.5 бод

2.4.Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају.

Докторска дисертација мр Дејана Станојевића, написана је на 163 странице и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеве истраживања, Методе рада, Резултате, Дискусију, Закључке и Литературу. Рад садржи 9 табела, 34 слике и 13 графикана, док је у поглављу "Литература" цитирано 366 библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

У уводном делу кандидат је, цитирајући релевантну литературу, детаљно изложио знања о улози одабраних про- и анти оксидативних параметара у настанку оксидативног стреса, као и цитокина у настанку инфламације. Посебна пажња посвећена је приказу резултата студија које су се бавиле везом између тренинга и оксидативног стреса, односно инфламације. Након детаљног излагања знања везаних за тренажне факторе који учествују у етиологији синдрома претренираности, као и потенцијалних механизма настанка овог синдрома, кандидат је предочио и резултате студија које су обрађивале проблем улоге оксидативног стреса и инфламације у овом неразјашњеном синдрому.

Након јасно дефинисаних циљева истраживања и хипотеза студије, који се поклапају са онима одобреним приликом пријаве тезе, кандидат је детаљно описао методологију извођења истраживања. Материјал и методе рада детаљно су и прецизно написани, и поклапају се са подацима изнетим у пријави тезе. Ово поглавље реализовано је кроз следеће делове: 1) „Испитаници“, 2) „Протокол“ у оквиру ког је описан протокол вежбања, начин извођења теста оптерећења, начин жртвовања животиња, начин извођења биохемијских анализа, као и етички аспекти извођења студије 3) „Статистичка обрада података“. У студији су коришћени пацови Вистар албино соја (n=42), који су подељени на три групе: 1) контроле (n=21), 2) умерено тренирани пацови (n=14) и 3) претерано често тренирани (претренирани)

пацови (n=7). Студија је трајала 12 недеља, током којих су пацови пивали у специјално конструисаном базену по различитом тренажном протоколу. Умерено тренирани и претерано често тренирани пацови су до девете недеље тренирали по идентичном протоколу, а тренажно оптерећење је у трећој групи пацова у последње три недеље вишеструко порасло и представљало стимулус за развој претренираности. Стога је жртвовање животиња вршено на почетку студије (n=7), након девет недеља (n=14) и на крају студије (n=21). Утицај примењених тренажних протокола на физичку способност пацова евалуиран је тестом оптерећења до отказа са теретом од 10% од телесне масе пацова, а морфометријске карактеристике пацова праћене су мерењем телесне масе, масе срца и индексом хипертрофије срца. У крви жртвованих пацова спектрофотометријски су мерени параметри оксидативног стреса (супероксид анјон радикал (O_2^-), водоник пероксид (H_2O_2), азот моноксид (NO), индекс липидне пероксидације (TBARS), супероксид дисмутаза (SOD), каталаза (CAT), редуковани глутатион (GSH)), док су нивои цитокина (IL-6 и TNF- α) одређени уз помоћ ELISA китова специфичних за цитокине пацова.

Резултати студије приказани су табеларно (n=5) и графички (n=13), праћени адекватним текстуалним објашњењима. У првом делу овог поглавља приказани су резултати које су пацови постигли на тестовима опетерећења, потом морфометријске карактеристике пацова, а затим разлике у нивоу испитиваних параметара оксидативног стреса и инфламације у крви пацова подвргнутих различитом тренажном процесу, односно жртвованих у различитом периоду.

Дискусија резултата изведена у је у оквиру три подпоглавља: 1) „Дијагностиковање претренираности пацова“, 2) „Оксидативни стрес у крви пацова“ и 3) Проинфламаторни медијатори у крви пацова. На основу добијених резултата закључено је да примењени експериментални протокол пливања није индуковао претренираност код пацова, као и да примењени протоколи тренинга нису довели до поремећаја редокс равнотеже у крви пацова, већ до смањења нивоа прооксидативних параметара у плазми (код умерено тренираних пацова) односно усходну регулацију антиоксидативног система (код претерано често тренираних пацова). Такође, примењени протоколи тренинга нису довели до значајних промена нивоа проинфламаторних медијатора у плазми пацова. Овакви резултати анализирани су из угла досадашњих сазнања из науке и праксе, упоређени са резултатима других сличних студија, предложени разлози сагласности односно неусаглашености са резултатима других студија, односно очекиваним резултатима, указано је на недостатке студије, као и на могуће правце истраживања у наредном периоду.

Након сумирања главних резултата и закључака студије, кандидат је прецизно навео све референце коришћене у припреми и реализацији дисертације.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата мр Дејана Станојевића под насловом "Параметри оксидативног стреса и инфламације у крви пацова изложених експерименталном моделу претренираности", по обиму и квалитету израде у одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Резултати истраживања показују да примењени протокол тренинга, базиран на повећању учесталости тренинга и смањењу времена за опоравак, није био успешан у изазивању претренираности (*overtraining*) код пацова. Разлог за овакав резултат може бити недовољан интензитет појединачних тренинга, карактеристике пливања као одабране физичке активности, или недовољно дуго трајање експерименталног дела тренажног протокола. Стање у ком су се претерано често тренирани пацови налазили на крају студије може се дефинисати као период функционалног преоптерећења (*overreaching*), односно почетни стадијум континуума синдрома претренираности, који може, али не мора довести до овог синдрома.
2. Однос масе срца и телесне масе (индекс хипертрофије срца) претерано често тренираних пацова није био статистички значајно другачији у односу на нетрениране и умерено трениране пацове, што указује на то да је тренажно оптерећење примењено у експерименталном тренажном протоколу било недовољно. Ипак, обзиром на недовољну прецизност овог индекса хипертрофије срца, у одсуству детаљније морфохистолошке анализе срца, ове резултате треба узети са резервом.
3. Резултати истраживања показују да примењени протоколи тренинга нису довели до поремећаја редокс равнотеже у крви пацова, већ до смањења нивоа прооксидативних параметара у плазми (код умерено тренираних пацова) односно усходну регулацију антиоксидативног система (код претерано често тренираних пацова). Овакви резултати свакако потврђују у великом броју студија показане ефекте тренажног процеса на редокс баланс спортиста, односно адаптацију која омогућава ефикасну борбу против вежбањем-индуковане повећане продукције RONS.
4. Резултати истраживања показују да примењени протоколи тренинга нису довели до значајних промена нивоа проинфламаторних медијатора у плазми пацова. Овакви резултати показују да пливање умереним интензитетом није проинфламаторна активност, те

је стога, због низа позитивних здравствених ефеката које има, примењиво у различитим програмима превенције кардиоваскуларних и других обољења.

2.6.Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Обзиром на изостанак дијагнозе претренираности, студија не доприноси значајно расветљавању улоге оксидативног стреса и инфламације у овом синдрому, међутим, она даје важне смернице за дизајнирање будућих пливачких тренажних протокола, посебно оних који за циљ имају индуковање претренираности. С друге стране студија доприноси сазнањима о ефектима различитих тренажних протокола на редокс и инфламаторни статус вежбача. Резултати студије примењиви су не само у планирању тренинга спортиста, већ и у примени физичке активности као превентивне и терапијске методе у области кардиоваскуларних обољења.

2.7.Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати истраживања публиковани су у часопису са СЦИ листе, као и на међународним конгресима.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата мр Дејана Станојевића под насловом "Параметри оксидативног стреса и инфламације у крви пацова изложених експерименталном моделу претренираности" на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно замишљеној методологији, и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро продискутовани и дају значајан допринос у решавању актуелне и недовољно проучаване и третиране проблематике.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата мр Дејана Станојевића, урађена под менторством доц. др Душице Ђорђевић, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја за разумевање ефеката различитог тренажног оптерећења на редокс и инфламаторни статус вежбача. Студија такође значајно доприноси дизајнирању будућих анималних модела за индукцију претренираности, и последично расветљавање овог синдрома.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом "Параметри оксидативног стреса и инфламације у крви пацова изложених експерименталном моделу претренираности" кандидата мр Дејана Станојевића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник

-
2. Доц. др Владимир Живковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан;

-
3. Проф. др Драган Радовановић, редовни професор Факултета спорта и физичког васпитања Универзитета у Нишу за ужу научну област Физиологија, члан.

Крагујевац, 20. 04. 2016.