

## NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U

### BEOGRADU

Nau no ve e Medicinskog fakulteta u Beogradu na sednici održanoj 25.12.2014. godine odredilo je članove Komisije za ocenu završene doktorske disertacije kandidata dr Slobodanke Pejovi Nikoli , mr sci med, pod nazivom „**Efekti produženog spavanja na pospanost i psihobiološke parametre posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja**“.

Mentor za izradu doktorske disertacije je Prof. dr Miroslava Jašovi Gaši . Komentor za izradu doktorske disertacije je Prof. Alexandros N. Vgontzas.

Imenovana je Komisija u sastavu:

1. Akademik prof. Vladimir Kosti , Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Akademik prof. Dušica Le i Toševski, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Miodrag Vuk evi , Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
4. Akademik prof. Veselinka Šušić , Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
5. Prof. dr Vera Popovi -Brki , Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi Komisije su detaljno proučili ili priloženu doktorsku disertaciju i podnose Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

## IZVEŠTAJ

### A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija „**Efekti produženog spavanja na pospanost i psihobiološke parametre posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja**“ napisana je na 106 strana i podeljena na sledeće poglavlja: uvod, ciljevi i hipoteze istraživanja, metode, rezultati, diskusija, zaključci i spisak literature. Doktorska disertacija sadrži podatke o komisiji, sažetak na srpskom i engleskom jeziku, spisak skraćenica i biografiju kandidata.

U **uvodu** su predstavljena osnovna saznanja o karakteristikama normalnog spavanja, funkcijama spavanja i mehanizmima regulacije spavanja. Opisana je metoda deprivacije spavanja koja predstavlja jedan od osnovnih pristupa u eksperimentalnim istraživanjima neurofiziologije spavanja. Detaljno su prikazana dosadašnja saznanja o efektima deprivacije spavanja na pospanost, neurobihevioralnu performansu i raspoloženje. Opisani su odnosi spavanja i stres sistema (hipotalamo-hipofizno-adrenalna osovina), spavanja i imunog sistema (proinflamatorni citokini IL-6 i TNF $\alpha$ ), i spavanja i regulacije apetita (leptin). Prikazani su efekti deprivacije spavanja na sekreciju kortizola, proinflamatornih citokina i leptina. Opisana su dosadašnja saznanja o efektima produženog spavanja posle deprivacije spavanja na pospanost, neurobihevioralnu performansu, raspoloženje, sekreciju kortizola, IL-6 i leptina i energetski unos.

**Ciljevi istraživanja** su jasno definisani, i to su: procena efekata dnevno i produženog spavanja posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja na pospanost merenu objektivnim Testom višestrukog uspavlivanja [Multiple Sleep Latency Test (MSLT)] i subjektivnom Stenfordskom skalom pospanosti [Stanford Sleepiness Scale (SSS)], neurobihevioralnu performansu merenu Testom psihomotorne vigilanosti [Psychomotor Vigilance Task (PVT)], raspoloženje mereno subjektivnim Profilom stanja raspoloženja [Profile of Mood States (POMS)], stepen gladi i apetit merenih subjektivnom Skalom za procenu gladi i apetita, energetski unos izražen u kilokalorijama (kcal), proinflamatorne citokine (IL-6), neuroendokrinu osovinu stresa (kortizol) i endokrinu regulaciju apetita (leptin).

**Metode** sadrže detaljan opis istraživačkog protokola, svih istraživačkih postupaka, korišćenih instrumenata, načina obrade podataka i tumačenja rezultata. Istraživanje predstavlja prospektivnu eksperimentalnu studiju koja je obuhvatila 30 zdravih, mladih osoba (16 muškaraca i 14 žena), starosti od 18 do 24 godine. Jasno i precizno su opisani kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz istraživanja. Detaljno je opisan metod registrowanja spavanja i analize dobijenih parametara. Dat je pregled instrumenata i testova korišćenih za procenu objektivne i subjektivne pospanosti, neurobihevioralne performanse, raspoloženja i apetita. Detaljno je prikazana procedura analize kortizola, interleukina-6 i leptina u krvi. Prikazan je metod evaluacije energetskog unosa. Detaljno su navedene i adekvatno obrazložene statističke metode koje su korišćene u dobijanju rezultata, a navedena su i odobrenja svih etičkih odbora ustanova u kojima je istraživanje sprovedeno. Ovom poglavlju pripadaju jedna tabela u kojoj je detaljno prikazan protokol istraživanja.

**Rezultati** obuhvataju detaljan prikaz nalaza dobijenih u sprovedenom istraživanju. Rezultati istraživanja su izloženi jasno, pregledno i sistematično u 3 tabele i 4 grafikona.

U **diskusiji** su navedeni rezultati jasno i detaljno obrađeni, a zatim su poređeni sa savremenim i značajnim ispitivanjima iz ove oblasti. U diskusiji su prikazana i ograničenja istraživanja.

Na osnovu iznetih i diskutovanih rezultata uobličeni su **zaključci** koji predstavljaju jasne odgovore na postavljene ciljeve.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 307 referenci.

## **B. Kratak opis postignutih rezultata**

Dvadeset etvorosovni serijski nivoi proinlatorsnog citokina IL-6 u plazmi su značajno porasli u toku restrikcije spavanja, dok su se posle produženog spavanja vratili na bazalne nivoe. Dvadeset etvorosovni serijski nivoi hormona stresa kortizola ostali su nepromenjeni tokom restrikcije spavanja u poređenju sa bazalnim nivoima, ali

su bili značajno niži posle produženog spavanja. Subjektivna i objektivna pospanost bile su značajno povećane posle restrikcije spavanja, dok su se posle produženog spavanja vratile na bazalni nivo. Nasuprot tome, neurobihevioralna performansa pogoršala se značajno posle restrikcije spavanja i nije se vratila na bazalni nivo posle produženog spavanja. Osećaj gladi se nije značajno promenio ni posle restrikcije niti posle produženog spavanja, dok je energetska potrošnja bio značajno povećana posle restrikcije spavanja i nije se vratio na bazalni nivo posle produženog spavanja. Serijski dvadeset etvoročlani nivoi leptina se nisu značajno promenili ni tokom restrikcije spavanja niti tokom produženog spavanja. Zbirno, rezultati studije su pokazali da produženo spavanje tokom vikenda eliminiše efekte jedne nedelje blage deprivacije spavanja na dnevnu pospanost, umor, raspoloženje, i nivo IL-6 i snižava nivo kortizola, ali, sa druge strane, ne koriguje deficite psihomotorne performanse. Dodatno, rezultati studije ukazuju na to da produženo spavanje tokom vikenda ne dovodi do smanjenja energetske potrošnje, značajno povećano posle pet uzastopnih dana blage restrikcije spavanja.

### **C. Uporedna analiza sa rezultatima iz literature**

Rezultati istraživanja pokazuju da jedna nedelja blage restrikcije spavanja rezultira značajnim povećanjem dvadeset etvoročlanih nivoa IL-6 u plazmi u odnosu na bazalne vrednosti. U ranijim studijama je pokazano značajno povećanje nivoa IL-6 u plazmi posle blage, srednje i teške restrikcije spavanja (Vgontzas i sar., 2004; Haack i sar., 2007). Dodatno, u ovom istraživanju je pokazano da dva dana produženog spavanja poništavaju negativne efekte kratkotrajnog skraćivanja spavanja na sekreciju IL-6. Nemogućnost detekcije pozitivnih efekata produženog spavanja na povećanu sekreciju IL-6 od strane aktiviranih perifernih mononuklearnih krvnih ćelija posle restrikcije spavanja u nedavno objavljenoj studiji, može da se objasni metodološkim razlikama: jedno vađenje krvi i 8 sati spavanja u okviru produženog spavanja u navedenoj studiji (Van Leeuwen i sar., 2009) prema dvadeset etvoročlanom vađenju krvi na svakih sat vremena i 10 sati spavanja dnevno tokom dva dana produženog spavanja u ovoj studiji. Ovo istraživanje je pokazalo da produženo spavanje posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja u manjoj meri smanjuje nivo kortizola u odnosu na bazalne vrednosti. Izostanak aktivacije HPA ose u skladu je sa rezultatima većine studija koje su pokazale da je sekrecija kortizola ostala ista ili se smanjila posle

manje stresne, potpune ili delimične deprivacije spavanja (Faraut i sar., 2010; Nedeltcheva i sar., 2009; Omsade i sar., 2010, Schmid i sar., 2011; Vgontzas i sar., 2004, Vgontzas i sar., 1999, Wu i sar., 2008 ), a u suprotnosti je sa efektima stresnije paradigme deprivacije spavanja, koja može da dovede do povećane sekrecije kortizola (Leproult i sar., 1997, Spiegel i sar., 2004). Još jedan značajan zaključak je taj da dnevno i produženog spavanja nisu doprinele poboljšanju psihomotorne performanse. Navedeni rezultati su u skladu sa većinom nedavnih studija u kojima je detektovan nepotpuni oporavak deficita psihomotorne performanse, čak i posle dve ili tri noći uobičajenog ili produženog spavanja, a posle blage ili teške restrikcije spavanja (Axelsson i sar., 2008; Banks i sar., 2010; Belenky i sar., 2003; Dinges i sar., 1997; Van Dongen i sar., 2003). U ovoj studiji je detektovano povećanje umora i konfuznosti uz smanjenje energičnosti, što je u skladu sa rezultatima prethodnih studija koje su evaluirale navedena stanja raspoloženja, posle deprivacije spavanja (Reynolds i sar., 1986; Brendel i sar., 1990; Dinges i sar., 1997; Caldwell i sar., 1998). Ispitanici nisu pokazali veću stepen napetosti-anksioznosti, što je u suprotnosti sa rezultatima Dinges-a i autora. Mogući razlog za to su metodološke razlike, odnosno teži stepen deprivacije (4 sata dnevno tokom dve nedelje) u studiji Dinges-a i saradnika (Dinges i sar., 1997). Primećene promene u arhitektonici spavanja tokom restrikcije i produženog spavanja u ovom istraživanju su u skladu sa rezultatima ranijih studija (Akerstedt i sar., 2009; Belenky i sar., 2003; Brunner i sar., 1993; Vgontzas i sar., 2004). Energetski unos je bio značajno povećan posle jedne nedelje blage restrikcije spavanja, što je u skladu sa rezultatima većine eksperimentalnih studija, koje su pokazale povećanu konzumaciju hrane posle blage ili umerene parcijalne deprivacije spavanja kod ispitanika oba pola (Bosy-Westphal i sar., 2008; Nedeltcheva i sar., 2009; St-Onge i sar., 2012; Calvin i sar., 2013; Spaeth i sar., 2013, Markwald i sar., 2013; Brondel i sar., 2010; Schmid i sar., 2009). Osim toga, posle dnevno i produženog spavanja, energetski unos je neznatno smanjen u poređenju sa energetskim unosom posle blage restrikcije spavanja i nije vraćen na bazalni nivo, što je u skladu sa nedavnim istraživanjem Calvina i sar. (Calvin i sar., 2013). Posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja nije došlo do promene dvadesetčetvoročasovne sekrecije leptina i apetita, čime su potvrđeni rezultati većine novijih eksperimentalnih studija (Bosy-Westphal i sar., 2008; Schmidt i sar., 2009; Simpson i sar., 2010; Nedeltcheva i sar., 2009; St-Onge i sar., 2012; Calvin i sar., 2013; Klingenberg i sar., 2012; Reynolds i sar., 2012, Omsade i sar., 2010). Nasuprot tome, dve eksperimentalne studije su pokazale smanjenje nivoa leptina i povećanje

stepena gladi posle deprivacije spavanja u trajanju od etiri sata u periodu od dva do šest dana (Spiegel i sar., 2004; Spiegel i sar. 2004), što je, izgleda, povezano sa neuroendokrinim odgovorom na kalorijsku restrikciju tokom studije, a nije povezano sa restrikcijom spavanja, per se (Penev, 2012). Dalje, produženo spavanja tokom dva dana, posle blage deprivacije spavanja, nije bilo povezano sa promenom sekrecije leptina, što je u skladu sa rezultatima nedavne studije koja je, tako e, ispitala efekte produženog spavanja posle blage restrikcije spavanja na dvadeset etvoro asovnu sekreciju leptina (Calvin i sar., 2013). Ovi podaci, zbirno, ukazuju na to da skra eno ili produženo spavanje nema zna ajan efekat na apetit i sekreciju leptina, hormona koji u estvuje u regulaciji apetita.

#### **D. Objavljeni rezultati koji ine deo teze**

Radovi objavljeni u asopisu indeksiranom u SCI/CC bazi:

1. Pejovic S, Basta M, Vgontzas AN, Kritikou I, Shaffer ML, Tsaoussoglou M, Stiffler D, Stefanakis Z, Bixler EO, Chrousos GP. Effects of recovery sleep after one work week of mild sleep restriction on interleukin-6 and cortisol secretion and daytime sleepiness and performance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;305(7):E890-6.

#### **E. Zaključak (obrazloženje nau nog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Efekti produženog spavanja na pospanost i psihobiološke parametre posle jedne radne nedelje blage restrikcije spavanja“ kandidata dr Slobodanke Pejovi Nikoli predstavlja originalan nau ni doprinos jer je prva studija koja na integrativan i sistemati an na in evaluira efekte produženog spavanja posle jedne nedelje blage restrikcije spavanja na dvadeset etvoro asovno lu enje horomona stresa kortizola i proinflamatornog citokina IL-6 paralelno sa evaluacijom efekata produženog spavanja posle jedne nedelje blage restrikcije spavanja na pospanost, neurobihejvioralnu performansu i raspoloženje kod mladih muškaraca i žena. Dodatno, ispitivani su efekti produženog spavanja posle jedne nedelje blage restrikcije spavanja na dvadeset etvoro asovnu sekreciju leptina, apetit i energetski unos.

Navedena evaluacija bioloških i neurobihejvioralnih faktora posle skra enog i produženog spavanja je važna, imaju i u vidu da uobičajeni obrazac spavanja većine profesionalno aktivnih osoba obuhvata restrikciju spavanja tokom radne nedelje i produženo spavanje tokom vikenda. Čak i blaga restrikcija spavanja dovodi kako do povećanja pospanosti i umora, i opadanja performanse i koncentracije koje negativno utiču na javnu bezbednost, tako i do povećanja sekrecije proinflammatoryh citokina (IL-6) koji se smatraju medijatorima patološke ili eksperimentalno izazvane pospanosti i faktorima rizika za kardiovaskularne poremećaje i skraćivanje životnog veka. Znanstveni doprinos ove disertacije predstavlja nalaz da dva dana produženog spavanja poništavaju negativne efekte kratkotrajnog skraćivanja spavanja na pospanost, raspoloženje, sekreciju IL-6, i dovode do smanjenja sekrecije kortizola. Nasuprot tome, dve noći produženog spavanja nisu bile dovoljne da bi se prevazišli deficiti u neurobihejvioralnoj performansi izazvani blagom restrikcijom spavanja. Ovaj zaključak ima značajne implikacije za ljude koji se bave profesijama u oblastima bezbednosti, kao što su zdravstveni radnici ili radnici u transportnim sistemima (vozači, piloti, itd.).

Naučni doprinos ove studije je u nalazu da je restrikcija spavanja dovela do značajnih promena u sekreciji hormona/citokina i neurobihejvioralnih deficita, uprkos povećanju sporotalasnog spavanja što predstavlja argument protiv stava da je spavanje (na primer, faza 2 ili REM spavanje), osim sporotalasnog, opciono i nepotrebno. Takođe, važan je i nalaz o stabilnosti sporotalasnog spavanja tokom celog eksperimenta, a smanjenju REM-a tokom restrikcije spavanja i njegovoj nadoknadi tokom produženog spavanja, što ukazuje na fiziološki i biološki uticaj da se pre održi duboko spavanje nego REM.

Konačno, rezultati o povećanju energetske potrošnje posle restrikcije spavanja koje nije bilo smanjeno produženim spavanjem, kao i nedostatku efekta skraćivanja i produženog spavanja na apetit i hormon koji ga reguliše (leptin), ukazuju na mogućnost da skraćeno spavanje dovodi do aktivacije "nehomeostatskih" (unos hrane pod dejstvom centra za "nagradu") mehanizama regulacije energetske potrošnje, koji zatim dovode do povećanog uzimanja hrane kao posledice skraćivanja spavanja.

Dodatno, naučni doprinos ove doktorske disertacije je u tome što ukazuje na potrebu za budućim vremenski dužim naturalističkim studijama koje bi ispitale efekte ponovljenih ciklusa restrikcije/produženog spavanja na markere inflamacije, neurobihejvioralnu performansu, potrošnju energije i regulaciju telesne težine.

Doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnoistraživačkog rada, sa precizno definisanim ciljevima, originalnim naučnim pristupom, savremenom metodologijom rada, adekvatno prikazanim i diskutovanim rezultatima i jasno uobličeni zaključci.

Uzevši u obzir gore navedeno, kao i dosadašnji naučni rad kandidata, Komisija predlaže Naučnom veštanstvu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati pozitivnu ocenu predložene doktorske disertacije dr Slobodanke Pejović Nikolić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Beograd, 19.02.2016. godine

Članovi Komisije:

Akademik prof. dr Vladimir S. Kostić

---

Akademik prof. dr Dušica Lečić Toševski

---

Prof. dr Miodrag Vuković

---

Akademik prof. dr Veselinka Šušić

---

Prof. dr Vera Popović Brkić

---

Mentor:

Prof. dr Miroslava Jašović -Gašić

---

Komentor:

Prof. dr Alexandros N. Vgontzas

---