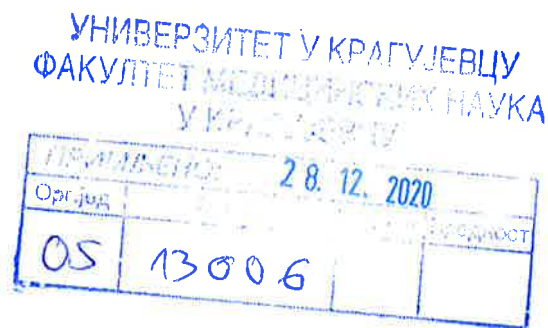


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-918/34 од 10.12.2020. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Емилије Стојановић** под називом:

„Процена утицаја суплементације витамином D на коштани метаболизам и опоравак мишића кошаркашица“

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

1. **Доц. др Иван Срејовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **Доц. др Илија Јефтић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, 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 приложени документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Емилија Стојановић** 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

Емилија Стојановић је рођена у Нишу 02.09.1992. године. Факултет физичке културе и спорта Универзитета у Нишу уписала је 2011. а завршила 2014. године са просечном оценом 9,89. Мастер на истом факултету је завршила 2015. године са просечном оценом 10. На Факултету физичке културе и спорта Универзитета у Нишу докторирала је 2020. године, а 2018. године је уписала докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Процена утицаја суплементације витамином D на коштани метаболизам и опоравак мишића кошаркашица“

Предмет: Испитивање ефеката употребе витамина D у суплементацији кошаркашица на коштани метаболизам и опоравак мишића.

Хипотезе:

1. Суплементација витамином D доводи до промена бихемијских маркера коштаног метаболизма, ниво витамина D у серуму, и опоравка мишићна кошаркашица и ефекат варира у зависности од узраста.
2. Суплементација витамином D доводи до промена биохемијских маркера коштаног метаболизма и утицај варира у зависности од узраста;
3. Суплементација витамином D доводи до повећања нивоа витамина D у серуму и утицај варира у зависности од узраста;

4. Суплементација витамином D доводи до побољшања мишићног опоравка, смањујући СК и LDH, и утицај варира у зависности од узраста.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Емилија Стојановић, је објавила рад у целини у часопису категорије M22, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.

Stojanović E, Radovanović D, Dalbo VJ, Jakovljević V, Ponorac N, Agostinete RR, Svoboda Z, Scanlan AT. Basketball players possess a higher bone mineral density than matched non-athletes, swimming, soccer, and volleyball athletes: a systematic review and meta-analysis. Arch Osteoporos. 2020;15(1):123. M22

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Кост је метаболички активно ткиво које подлеже сталном ремоделовању кроз процесе формирања (изградње и осификације) и ресорпције (разградње). Равнотежа између процеса формирања и ресорпције је веома важна за одржавање коштане густине (енгл. *Bone Mineral Density* – BMD). Повећана активност остеобласта и смањена активност остеокласта доводи до повећања BMD, чиме се смањује ризик фрактури костију и остеопорозе. Оваква адаптација тј. минерализација јавља се под утицајем вежбања током којег долази до већег механичког оптерећења кроз силе реакције подлоге (енгл. *ground reaction forces*) и мишићне контракције. Кошарка обилује оптерећењем које намеће високе силе реакције подлоге (кроз скокове, бочна кретања, убрзања и нагла заустављања), и недавна мета-анализа је указала на већу BMD кошаркаша у односу на пливаче, фудбалере, и одбојкаше.

Поред утицаја кошарке, важну улогу у коштаном минерализацији и апсорпцији калцијума има витамин D. Активна форма витамина D, 1,25 дихидрокси витамин D₃ [1.25(OH)₂D₃] стимулише интестиналну апсорпцију калцијума и фосфата, поспешујући осификацију (окоштавање). Поред коштаног здравља, позитивни ефекти витамина D огледају се у оптимизацији мишићне функције, мишићном опоравку и регенерацији, као и минимизирању ризика инфекције. На другу страну, код дефицита витамина D

(концентрација 25-хидрокси витамин D [25(OH)D] испод 50-nmol/L) примећује се пораст циркулишућег паратхормона, што резултира секундарним хиперпаратироидизмом, праћеним смањењем активне форме витамина D и повећањем ресорпције кости. Дефицит витамина D је повезан са повећаним коштаном прометом (енгл. *bone turnover*), што у дужем периоду доводи до смањења BMD, и повећања ризика настанка остепорозе.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања се огледа у процени ефеката суплементације витамином D на биохемијске маркере коштаног метаболизма, ниво витамина D и опоравак мишића кошаркашица узимајући у обзир потенцијални утицај узраста као и чињеницу да у популацији углавном постоји недовољан унос витамина D.

Општи циљ истраживања подразумева процену ефекта суплементације витамином D на биохемијске маркере коштаног метаболизма, ниво витамина D и опоравак мишића кошаркашица узимајући у обзир потенцијални утицај узраста. На основу општег циља формулисани су специфични задаци истраживања:

1. Одређивање нивоа остеокалцина (енгл. Osteocalcin - OC) и карбокси-терминалног телопептида колагена типа I (енгл. Carboxyterminal cross-linking telopeptide of type I collagen - CTx) на почетку и на крају шестонедељног периода у групи која узима суплементацију витамином D и у плацебо групи.
2. Одређивање концентрације серумског 25(OH)D на почетку и на крају шестонедељног периода у групи која узима суплементацију витамином D и у плацебо групи.
3. Одређивање нивоа креатин киназе (енгл. creatine kinase - CK) и лактат дехидрогеназе (енгл. lactate dehydrogenase - LDH) на почетку и на крају шестонедељног периода у групи која узима суплементацију витамином D и у плацебо групи.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Неколико студија забележило је високу учесталост (> 50%) инсуфицијенције витамина D [25(OH)D < 75-nmol/L] код кошаркаша. Овакви резултати указали су на потребу суплементације витамином D, чији је ефекат истражен на концентрацију витамина D у крви, перформансе, BMD, као и ризик настанка стрес фрактура кошаркаша. Упркос високој учесталости инсуфицијенције и важности витамина D за скелетно-мишићни систем, само једна студија истражила је утицај суплементације витамином D у трајању од осам недеља на BMD кошаркашица, не указујући на побољшање. Иако се BMD стандардно користи за процену коштаног статуса, промене биохемијских маркера коштаног промета/метаболизма се одвијају брже, и могу бити сензитивније за утврђивање динамичких промена метаболичког статуса костију. До сада, ни једна студија није испитивала утицај суплементације витамином D на биохемијске маркере коштаног метаболизма и опоравак мишића кошаркашица. Осим тога, у недавном систематском прегледу истакнут је нејасан ефекат суплементације витамином D у зависности од узраста.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Истраживање је дизајнирано као случај-контрола студија.

2.7.2. Популација која се истражује

Планирано је да истраживањем буде обухваћено 24 испитаница са нивоом витамина D <75-nmol/L (<30 ng/mL (17)). Испитанице би биле кошаркашице које су укључене у редован тренажни процес (5 x 90 min/недељно), и такмиче су у највишем сениорском рангу (18 до 35 година) или у кадетској/јуниорском категорији (14 до 18 година). Све истраживачке процедуре ће се радити у складу са Хелсиншком декларацијом и принципима етичности. Такође, пре почетка студије ће се обезбедити дозвола Етичког одбора Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

2.7.3. Узорковање

Испитанице би биле насумично сврстане у две групе, при чему би обе групе биле подељене у две подгрупе према узрасту:

1. n = 12 витамин D група [n = 6 узраста <18 год, n = 6 узраста >18 год];
2. n = 12 плацебо група [n = 6 узраста <18 год, n = 6 узраста >18 год].

Користиће се следећи критеријуми за искључивање: ниво витамина D у серуму >75-pmol/L, историја болести јетре и бубрега, употреба лекова који утичу на коштани метаболизам: глукокортикостероиди, хормонална контрацепција; употреба калцијум и витамин D суплемената у последњих 6 месеци; нерегуларни менструални циклус: дужина циклуса <21 дан или >35 дана; крварење >7 дана; обилно менструално крварење (исказано као учестала промена уложака/тампона на свака три сата у данима најобимнијег крварења); акутни запаљенски процеси, организовани кошаркашки тренинг < 2 године, узраста <14 и >35 година.

Протокол истраживања

Доза уноса витамина D (D₃ холекалциферол) оралним путем биће 4000 IU дневно (28000 IU недељно - стандардни горњи лимит) у трајању од 6 недеља (18, 19) у зимском периоду (новембар и децембар). Плацебо група уносиће капсуле идентичног изгледа оралним путем, пуњене декстрозом. Испитанице неће имати физичку активност 24 h пре узорковања, како би се избегао акутни ефекат физичког оптерећења на активност маркера.

2.7.4. Варијабле

1. Вредности концентрације ОС, СТх, 25(OH)D, СК и LDH биће одређене пре и након шестонедељног периода у обе групе. Ове анализе биће рађене узимањем крви наше у периоду од 8 до 10:00 h. С обзиром на биолошку варијабилност маркера лабораторијске анализе биће рађене када су испитанице у фоликуларној фази менструалног циклуса (средња вредност ± стандардна девијација).
2. Подаци о учесталости и обиму тренажног оптерећења. Ови подаци биће добијени од стране главног тренера.

Узорак крви ће се узимати венепункцијом антекубиталне вене. Након венепункције и периода потребног за коагулацију (око 45 минута), серум ће бити издвојен центрифугирањем и замрзнут на $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до анализирања. Серумски ОС, СТх, 25(OH)D, СК и LDH биће мерени имунском методом ECLIA (енгл. *electro-chemiluminescence immunoassay*) на анализатору Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Снага студије и величина узорка израчуната коришћењем програма *G*Power* (*G*Power* (version 3.1.9.4; Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany), уз анализу истраживања сличног дизајна, препоручила је величину узорка од укупно 24 испитаница [$\alpha = 0.05$; effect size (ES) = 0.30; and power = 0.80].

2.7.6. Статистичка обрада података

За обраду података биће коришћен софтвер SPSS (version 25; IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Нормалност дистрибуције биће проверена применом Шапиро Вилк теста. За процену разлика између група и унутар групе биће примењена трофакторска (стање: витамин D или плацебо; време: иницијално и финално мерење; узраст: < 18 год. и > 18 год.) анализа варијансе (2x2x2 АНОВА) или коваријансе (ако има разлике на иницијалном мерењу). Разлике између и унутар групе биће интерпретиране ефектом (*Cohen's d*) као: тривијална (0-0.20), мала (0.20-0.60), умерена (0.60-1.20), велика (1.20-2.00) и веома велика (> 2).

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

С обзиром да инсуфицијенција витамина D представља све учесталију појаву код кошаркаша, ово истраживање би допунило сазнања о ефектима витамин Д суплементације на коштаног-скелетни систем. Ова студија обезбедила би увид у стопу и правац коштаног промета као одговор на суплементацију витамином D. Поред тога, допринела би бољем разумевању утицаја суплементације на ниво витамина D, СК и LDH.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Евентуално установљене алтерације коштаног промета, нивоа витамина D у серуму, СК и LDH услед примене суплементације витамином D имаће практичне и клиничке импликације које се огледају у побољшању опоравка мишића и смањењу ризика настанка скелетно-мишићних повреда кошаркашица.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија.

Проф. др Владимир Јаковљевић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњавају 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. Bradic J, Dragojlovic Ruzicic R, Jeremic J, Petkovic A, Stojic I, Nikolic T, Zivkovic V, **Srejovic I**, Radovanovic D, Jakovljevic VL. Comparison of training and detraining on redox state of rats: gender specific differences. *Gen Physiol Biophys.* 2018;37(3):285-297.
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; doi: 10.1007/s11010-018-3384-y.
3. Tepić S, Petković A, Srejović I, Jeremić N, Zivković V, Loncarević S, Bradić J, **Jakovljević V**, Zivković M. Impact of hyperbaric oxygenation on oxidative stress in diabetic patients. *Undersea Hyperb Med.* 2018;45(1):9-17.

4. Veselinovic M, Vasiljevic D, Vucic V, Arsic A, Petrovic S, Tomic-Lucic A, Savic M, Zivanovic S, Stojic V, **Jakovljevic V**. Clinical Benefits of n-3 PUFA and α -Linolenic Acid in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Nutrients*. 2017;9(4). pii: E325.
5. Koprivica Z, Djordjevic D, Vuletic M, Zivkovic V, Barudzic N, Andjelkovic N, Djuric D, Iric-Cupic V, Krkeljic J, **Jakovljevic V**. Von Willebrand factor and oxidative stress parameters in acute coronary syndromes. *Oxid Med Cell Longev*. 2011;2011:918312.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином

5. Научна област чланова комисије

1. **Доц. др Иван Срејовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. **Доц. др Илија Јефтић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан;
3. **Проф. др Драган Радовановић**, редовни професор Факултета физичке културе и спорта Универзитета у Нишу за ужу научну област *Физиологија*, члан.

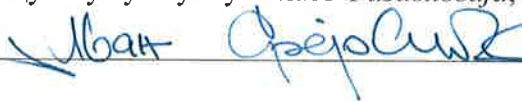
ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Емилија Стојановић, 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.

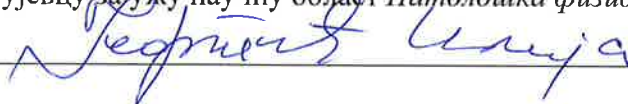
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Емилије Стојановић, под називом „Процена утицаја суплементације витамином D на коштани метаболизам и опоравак мишића кошаркашица“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

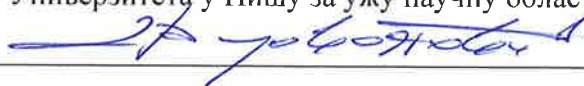
Доц. др Иван Срејовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник



Доц. др Илија Јефтић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан



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



У Крагујевцу, 22.12.2020. године