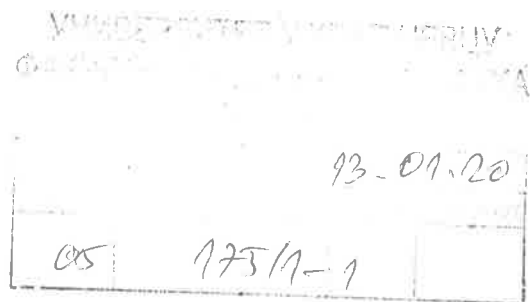


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-910/40 од 13.11.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Вељка Прокића** под називом:

**„Ефекти модулације метаболизма креатина на функцију срца пацова изложених интервалном тренингу високог интензитета“**

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. Доц. др Јована Јоксимовић Јовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *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 приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

## ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Вељко Прокић** 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

Вељко Прокић је рођен 18.04.1989. године у Туприји. Завршио је основну школу „Момчило Поповић Озрен“ и Гимназију у Параћину са одличним успехом. Факултету медицинских наука у Крагујевцу је уписао 2008. године, а завршио 2016. године са просеком 7,71. Приправнички стаж обавио у Дому здравља „Врачар“ и Клиничком центру Србије. Био је сарадник у настави у Високој спортској и здравственој школи у Београду од 2016. до 2017. године, а потом и асистент на предмету „Анатомија“ до 2018, године. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу уписао је 2016. године, смер Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Од 2017. године је на специјализацији из радиологије у Клиничком центру Србије.

### 2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

**Наслов:** “Ефекти модулације метаболизма креатина на функцију срца пацова изложених интервалном тренингу високог интензитета“

**Предмет:** Испитивање утицаја модулације метаболизма креатина на кардиодинамске параметре изолованог срца пацова који су били изложени интервалном тренингу високог интензитета.

**Хипотезе:**

- Испитивана ергогена средства (кретаин монохидрата, анхидровани бетаин и гванидиноацетата) у комбинацији са интервалним тренингом високим интензитетом побољшаће функцију и коронарну циркулацију изолованог срца пацова.

- Комбинацијом више ергогенних средстава ефекти на функцију и коронарну циркулацију изолованог срца пацова биће повољнији.
- Комбинација физичке активности са споменутим суплементима имаће позитиван ефекат на редокс статус пацова.
- Комбинација физичке активности са споменутим суплементима биће повезана са мањим променама на органима од интереса (срце, јетра, бубрези, квадрицепс).

### 2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Вељко Прокић, је објавио рад у целини у часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је стекао услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Prokic V, Plecevic S, Bradic J, Petkovic A, Srejovic I, Bolevich S, Jeremic J, Bolevich S, Jakovljevic V, Zivkovic V.** The impact of 9 weeks swimming exercise on heart function in hypertensive and normotensive rats: role of cardiac oxidative stress. *J Sports Med Phys Fitness.* 2019; doi: 10.23736/S0022-4707.19.09798-6. **M23**

### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Физичка активност представља контролисано и планирано вежбање које има за циљ да одржи, односно побољша једну или више компоненти физичке спремности, моторичких способности и здравља. Редовна физичка активност сматра се незаобилазним фактором правилног начина живота, а постоји и велики број доказа који сведоче о томе да има благотворне ефекте на поједина хронична обољења.

Узимајући у обзир да је највећа препрека за редовну физичку активност недостатак времена, интервални тренинг високог интензитета (енгл. *High Intensity Interval Training* - НИТ), последњих неколико година је све више распрострањен модалитет физичке активности, јер у просеку траје 25 минута. НИТ се састоји од поновљених интервала вежбања високог интензитета испрекиданих периодима опоравка који подразумевају пасивни одмор или вежбе ниског интензитета. Овај модалитет вежбања базира се на серијама вежби и/или трчања током којих се енергија, неопходна за поновну синтезу АТФ-а, добија анаеробним метаболизмом.

## **2.5. Значај и циљ истраживања**

Значај истраживања се огледа у испитивању ефеката модулације метаболизма креатина, као једног од највише коришћених суплемената у спорту, у комбинацији са интервалним тренингом високог интензитета на функцију кардиоваскуларног система.

Циљеви истраживања су:

1. Испитивање ефеката ергогених средстава (кретин монохидрата, анхидрованог бетаина и гванидиноацетата) и интервалног тренинга високог интензитета на функцију и коронарну циркулацију изолованог срца пацова.
2. Компарација ефеката комбиноване примене интервалног тренинга високог интензитета и суплементације једним или више од испитиваних ергогених средстава на миокард и коронарну циркулацију изолованог срца пацова.
3. Одређивање различитих биомаркера оксидационог оштећења у коронарном венском ефлуенту изолованих срца пацова који су били подвргнути интервалном тренингу високог интензитета у комбинацији са суплементацијом једним или више од испитиваних ергогених средстава.
4. Одређивање и упоређивање вредности системских антиоксидационих и прооксидационих параметара код испитиваних група пацова.
5. Стандардним хистолошким методама утврдити и упоредити оштећења квадрицепса, срца, јетре и бубрега настала након хроничног експерименталног протокола.

## **2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима**

Током интензивне физичке активности, фосфокреатин игра важну улогу у надокнади АТФ-а, услед чега долази до његове повећане потрошње која резултира смањењем јачине контракције скелетних мишића, али и исцрпљености читавог организма. Суплементацијом креатина, повећавају се залихе фосфокреатина у мишићима, чиме се побољшава снага, издржљивост и атлетске перформансе, смањује периферни умор, а постоје и студије у којима се наводи да доводи до смањења оксидационог стреса. Креатин монохидрат је најпознатији и најчешће примењиван облик креатина, који се најчешће примењује ујутру или непосредно

након тренинга да би се попуниле његове резерве. Поред креатина, често се примењују и друга ергогена средства, самостално или у комбинацији. Гванидиноацетат (гликоцијамин) повећава производњу креатина и подстиче инсулинску осетљивост, чији је циљ да повећа апсорпцију хранљивих материја у мишићне ћелије. Са друге стране, анхидровани бетаин (триметилгликол) је метаболит холина, за који се сматра да делује синергистички са гликоцијамином у циљу повећавања синтезе креатина. Међутим, иако се ова ергогена средства у пракси често користе код професионалних спортиста и рекреативаца, још увек није познато који су њихови ефекти након комбиноване примене на функцију миокарда, јетру, бубреге, квадрицепс и редокс статус.

## **2.7. Методе истраживања**

### **2.7.1. Врста студије**

Експериментална студија на материјалу анималног порекла *in vivo* и *ex vivo*.

### **2.7.2. Популација која се истражује**

Планирано истраживање би обухватило 72 пацова (*Wistar albino* сој, телесне масе  $200 \pm 20$  g, почетне старости 6 недеља) мушког пола. Све експерименталне процедуре ће се радити у складу са прописаним актима (*EU Directive for the Protection of the Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes 86/609/EEC*) и принципима етике. Такође, пре почетка студије ће се обезбедити дозвола Етичке комисије за заштиту добробити огледних животиња Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

### **2.7.3. Узорковање**

Животиње ће бити разврстане у једну контролну и осам експерименталних група (по 8 животиња у свакој групи). Пацови из експерименталних група ће бити подвргнути интервалном тренингу високог интензитета (НИТ) у трајању од 6 недеља.

- Прва група – контролна група; седентарни пацови;
- Друга група – пацови који тренирају;
- Трећа група – пацови који тренирају уз суплементацију креатин монохидратом;

- Четврта група – пацови који тренирају уз суплементацију анхидрованим бетаином;
- Пета група – пацови који тренирају уз суплементацију гванидиноацетатом;
- Шеста група – пацови који тренирају уз суплементацију креатин монохидратом и анхидрованим бетаином;
- Седма група – пацови који тренирају уз суплементацију анхидрованим бетаином и гванидиноацетатом;
- Осма група – пацови који тренирају уз суплементацију креатин монохидратом и гванидиноацетатом;
- Девета група – пацови који тренирају уз суплементацију креатин монохидратом, анхидрованим бетаином и гванидиноацетатом.

#### *Протокол интервалног тренинга високог интензитета (НИТ)*

Првих седам дана пацови ће се прилагођавати на тредмил траку (30 минута/дан при брзини од 8 m/min). Друге недеље трчаће интензитетом од 45 m/min током 30 секунди, при чему би се након одмора од 3 минута овај поступак понављао у још четири циклуса. Током наредне три недеље би се постепено повећавала и брзина, али и дужина трајања трчања, да би последње недеље пацови трчали брзином од 55 m/min у трајању од 90 секунди у пет циклуса (10). Пацови ће тренирати 5 дана у недељи, а викендима ће одмарати.

#### *Суплементација ергогеним средствима*

Свим пацовим из експерименталних група, ће се непосредно након тренинга, *per os* давати одговарајућа ергогена супстанца током 4 недеље. Суплементација креатином подразумева администрацију креатин монохидрата у дози од 300 mg/kg (11, 12), бетаин ће се давати у дози 280 mg/kg (13), а гванидиноацетат у дози од 300 mg/kg (12).

#### *Ex vivo протокол на изолованом срцу*

Након хроничног протокола, животиње ће се жртвовати, а изолована срца пацова ће бити перфундована методом ретроградне перфузије по *Langendorff*-у (*Langendorff apparatus, Experimetria Ltd, 1062 Budapest, Hungary*). Да би се детаљније испитао ефекат ергогених средства у комбинацији са НИТ-ом, изолована срца ће *ex vivo* бити подвргнута протоколу

ауторегулације, који подразумева постепено излагање срца различитим вредностима коронарног перфузионог притиска (од 60 до 120 cmH<sub>2</sub>O, па затим 40 cmH<sub>2</sub>O), а потом поновним излагањем срца растућим вредностима коронарног перфузионог притиска (од 40 до 120 cmH<sub>2</sub>O).

#### 2.7.4. Варијабле које се мере у студији

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: *dp/dt max* - максимална стопа промене притиска у левој комори, *dp/dt min* - минимална стопа промене притиска у левој комори, *SLVP* - систолни притисак леве коморе, *DLVP* - дијастолни притисак леве коморе и *HR* - срчана фреквенца. Вредности коронарног протока би се одређивале флоуметријски.

Коронарни венски ефлуент ће бити прикупљан у на сваком коронарном перфузионом притиску, а у наведеним интервалима биће бележени и сви претходно наведени кардиодинамски параметри. У прикупљеним узорцима коронарног венског ефлуента, спектрофотометријским методама ће се одређивати следећи биомаркери оксидационог стреса: индекс липидне пероксидације - мерен као TBARS, азот моноксид у форми нитрита (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>), супероксид анјон радикал (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) и водоник пероксид (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

Такође, свим животињама би се узимала венска крв из које би се одређивале вредности антиоксидационих ензима и слободних радикала у циљу испитивања потенцијалних разлика између група као и између група као и одређивање СК, СК-МВ, СК-ММ коришћењем комерцијалних китова ELISA методом. Након центрифугирања, из плазме би се одређивале вредности оксидационог стреса: TBARS, NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, O<sub>2</sub><sup>-</sup> и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, док би се из еритроцита одређивале вредности антиоксидационих параметара: каталаза (CAT), супероксид дисмутаза (SOD), редуковани глутатион (GSH).

Поред срца, за хистолошку анализу би се користила и јетра, бубрези и квадрицепс. Узорци поменутих органа би се фиксирани у пуферизованом формалину и уградили у парафинске калупе, а потом секли и бојили хематоксилин/еозином.

### 2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на литературним подацима. За прорачун је коришћен *t*-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.

Узимајући у обзир резултате ове студије, укупан број експерименталних животиња је прорачунат на 54 (по 6 у свакој групи). Међутим, због могућности искључења експерименталних животиња из завршне анализе (некомплетни подаци), укупни студијски узорак је утврђен на најмање 72 експерименталне животиње.

### 2.7.6. Статистичка обрада података

Статистичка анализа резултата ће се спровести коришћењем статистичког програма *SPSS 22.0* за *Windows*. Параметри од значаја ће се у зависности од њихове природе изражавати као: фреквенција, проценти, узорачка средња вредност, узорачка медијана, узорачка стандардна девијација, ранг и 95% интервали поверења. У циљу процене нормалности расподеле употребљаваће се *Kolmogorov Smirnov* и *Shapir Wilk* тест, и графици: хистограм и *normal QQ plot*. За тестирање разлика између параметара, у зависности од њихове природе, користиће се Студентов *t*-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.

## 2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Ово би била једна од ретких студија која би испитивала и упоредила комбиновану примену тренинга високог интензитета у интервалима, уз суплементацију креатин монохидратом, анхидрованим бетаином и гванидиноацетатом. Резултати ове студије могли би да омогуће боље разумевање, до сада нерасветљених ефеката различитих облика физичке активности и наведене суплементације, а самим тим и да буду значајна основа за будућа клиничка испитивања из ове области.



## 2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Узимајући у обзир да је један од механизма морфолошких и функционалних промена могу да буду измене у редокс статусу, процењивање оксидационих и антиоксидационих параметара у овом истраживању је од суштинског значаја. Такође, хистолошком анализом утврдили би се ефекти комбиноване примене ергогених средстава и физичке активности високог интензитета на органима од интереса (срце, јетра, бубрези, квадрицепс).

## 3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже проф. др Сузана Пантовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија.

Проф. др Сузана Пантовић поседује 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 Сузане Пантовић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Selakovic D, Joksimovic J, Jovicic N, Mitrovic S, Mihailovic V, Katanic J, Milovanovic D, **Pantovic S**, Mijailovic N, Rosic G. The Impact of Hippocampal Sex Hormones Receptors in Modulation of Depressive-Like Behavior Following Chronic Anabolic Androgenic Steroids and Exercise Protocols in Rats. *Front Behav Neurosci.* 2019;13:19. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00019
2. Colic M, **Pantovic S**, Jeremic M, Jokovic V, Obradovic Z, Rosic M. Transport of Low-Density Lipoprotein Into the Blood Vessel Wall During Atherogenic Diet in the Isolated Rabbit Carotid Artery. *Circ J.* 2015; 79(8):1846-1852.

3. Veljković DŽ, Ranković VJ, **Pantović SB**, Rosić MA, Kojić MR. Hyperelastic behavior of porcine aorta segment under extension-inflation tests fitted with various phenomenological models. *Acta Bioeng Biomech* 2014; 16(3):37-45
4. Rosic M, Parodi O, Jakovljevic V, Colic M, Zivkovic V, Jokovic V, **Pantovic S**. Glucagon effects on 3H-histamine uptake by the isolated guinea-pig heart during anaphylaxis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:782709.
5. Tomic-Lucic A, Petrovic R, Radak-Perovic M, Milovanovic D, Milovanovic J, Zivanovic S, **Pantovic S**, Veselinovic M. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course, and prognosis. *Clin Rheumatol.* 2013;32(7):1053-8.
6. Rosic M, Ilic V, Obradovic Z, **Pantovic S**, Rosic G. The mathematical analysis of the heart rate and blood lactate curves during incremental exercise testing. *Acta Physiol Hung.* 2011;98(4):456-64.

#### 4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Експериментална и примењена 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. Доц. др Јована Јоксимовић Јовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *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, Вељко Прокић, 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 Вељка Прокића, под називом „Ефекти модулације метаболизма креатина на функцију срца пацова изложених интервалном тренингу високог интензитета“ и одобри њену израду.

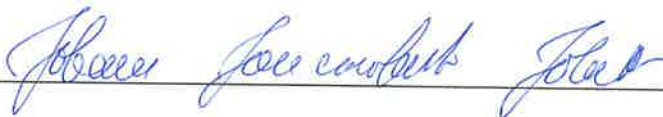
### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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



---

**Доц. др Јована Јоксимовић Јовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан



---

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



---

У Крагујевцу, 24.11.2019. године