

## **1. Одлука Наставно-научног већа**

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

### **„Испитивање утицаја аклиматизације на промену концентрације стресних хормона и чинилаца хемостазе у серуму војника изложених топлотном стресу у физичком напору“**

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Гвозден Росић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
2. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
3. **Проф. др Соња Радаковић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хигијена

## **2. Извештај комисије о подобности теме**

### **2.1. Кратка биографија кандидата**

Др Зоран Весић је рођен 19. 05. 1971. године у Крушевцу. Медицински факултет Универзитета у Београду је уписао 1991. године и завршио 1998 године. На Медицинском факултету Универзитета у Београду од 2001 – 2005. године је похађао, специјалистичке студије из физикалне медицине и рехабилитације и положио специјалистички испит 2005. године.

Радио је као саветник директора Републичког фонда за здравствено осигурање (2001 – 2002. године), експерт за реформу финансирања здравствене заштите на пројекту Унапређења здравства Црне Горе финансираног од стране Светске банке (2004 – 2007. године), национални координатор на пројекту Изградње капацитета Републичког фонда за здравствено осигурање Републике Србије финансираног од стране Европске Уније (2005 – 2008. године), саветник покрајинског секретара за здравство и социјалну политику АП Војводина (2005 – 2008. године) и државни секретар задужен за здравствену заштиту и здравствено осигурање у Министарству одбране Републике Србије (2008 – 2012. године).

## 2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

**Наслов:** „Испитивање утицаја аклиматизације на промену концентрације стресних хормона и чинилаца хемостазе у серуму војника изложених топлотном стресу у физичком напору“

**Предмет:** Испитивање утицај аклиматизације на физичку способност и функције хормонског, ензимског и хемостатског система војника

**Хипотеза:** Код неаклиматизованих особа, приликом излагања топлотном стресу услед физичког напора, долази до статистички значајних промена концентрације стресних хормона, ензима и чинилаца хемостазе у односу на особе изложене физичком напору у комфорним условима, без додатног топлотног оптерећења, као о да претходна аклиматизација повећава толеранцију на топлотни стрес услед физичког напора, мерену параметрима терморегулације, кардиоваскуларне функције, функције хормонског, ензимског и хемостатског система, с тим што је то повећање толеранције веће након активне у односу на пасивну аклиматизацију.

## 2.3. Подобност кандидата

Кандидату је објављен један рад у целини за штампу у рецензираном часопису, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

**Весић З,** Вукашиновић-Весић М, Динчић Д, Шурбатовић М, Радаковић С. Утицај аклиматизације на показатеље хемостазе у топлотном стресу услед физичког напора. Војносанитетски преглед 2013; DOI: 10.2298/VSP120630013V **M23=3 бода**

## 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Одржање константне унутрашње телесне температуре је један од основних хомеостатских захтева свих топлокрвних бића. У случајевима када је особа изложена екстремно високој спољашњој температури, или када у већој мери продукује унутрашњу топлоту физичком активношћу, организам покреће адаптацијске механизме за одржање унутрашње температуре. Ефикасност физиолошке адаптације зависи од количине топлоте произведене у активним мишићима, интензитета изведеног спољашњег рада и нивоа биофизичке размене топлоте са окружењем. Када производња топлоте у организму превазиђе његову способност да је елиминише, долази до развоја тзв. *топлотне болести*. Пошто је основни начин одавања вишка топлоте знојење, до топлотне болести ће доћи нарочито када је испаравање зноја угрожено, односно у условима повећане влажности средине или ношења одела од непропусног материјала.

Топлотни стрес погађа људе у радним срединама од рудника до спољашњег свемира, па тако и посебне категорије као што су неки спортисти и војници. Они осим изложености спољашњој топлоти, они трпе још тежи стрес, пошто су додатно подвргнути и физичком напору. Комбинација топлотног стреса, дехидрације и физичког напора намеће људском организму екстреман физиолошки изазов. Физичка активност по врућини захтева од организма да се симултано прилагоди растућим захтевима кардиоваскуларне хомеостазе, контроле терморегулације и одржања мишићне енергетике. Када се још на то надогради и дехидрација, што је чест случај, последице могу бити веома озбиљне и по здравље и по физичку способност.

Физичка способност је смањена при порасту температуре. Унутрашња телесна температура током напорне активности по врућини може достићи 40-41°C. *Хипертермија* која се развија током активности по врућини представља основни лимитирајући фактор физичке способности. Воља за физичком активношћу бива умањена, а повећање температуре унутар контрахованог скелетног мишића ремети дистрибуцију електролита, што значајно компромитује способност мишића да одржи снагу током активности. Веома топли услови заједно са физичким напором изазивају типичан стресни одговор, са секрецијом катехоламина и кортизола и леукоцитозом, као и променом концентрације стресних хормона: инсулина, кортизола и пролактина. Мења се и енергетски метаболизам у смислу повећања искоришћења гликогена (нарочито анаеробним путем) услед појачања симпато-адреналног одговора и повишења интрамускуларне температуре, а такође долази до повећања концентрације јетриних ензима (ALT, AST) и креатин-киназе. Настају озбиљни кардиоваскуларни поремећаји (поремећаји ритма, спровођења и исхемије), коагулопатије услед активације хемостазе, тешке и перзистирајуће метаболичке ацидозе и рабдомиолизе са развојем акутне миоглобинуријске бубрежне инсуфицијенције и хепатитиса. Ефикасне превентивне мере и адекватно образовање особа које су у ризику чини основу за контролу овог поремећаја.

*Аклиматизација на топлоту* представља ефикасну тактику за побољшање толеранције на топлотни стрес у условима када појединци морају да бораве, раде или се такмиче по врућини. *Пасивна аклиматизација* представља адаптацију коју организам постиже као одговор на понављану изложеност датој комбинацији услова: висока температура са или без повећане влажности. Аклиматизација доводи до снижења телесне температуре у миру, што омогућава већу акумулацију топлоте, а са друге стране побољшава ослобађање топлоте услед појачања знојења, које уз то започиње раније и при нижој унутрашњој температури организма, а зној садржи мање натријума, тј. натријум се чува од губитка. *Активна аклиматизација* се изводи са физичким тренингом, који додатно повећава кардиоваскуларну резерву, смањује потрошњу енергије, смањује кардиоваскуларни стрес услед промена на аутономном нервном систему, доводи до експанзије крвног волумена и/или смањења периферног пула крви и побољшања субјективне толеранције услед смањења физиолошког напрезања и/или навикавања на топлотни стрес. Аклиматизација је релативно брз процес и може се постићи за око 8-15 дана. Неки видови адаптације, као што је смањење срчане фреквенце достижу се раније, између 3-6 дана. Интензитет знојења ће се вероватно оптимално повећати за 10-15 дана, упоредо са смањењем концентрације натријума у зноју. Снижење телесне температуре под овим условима догађа се отприлике у истом интервалу кад и смањење срчане фреквенце. Аклиматизација се може постићи природним путем, када појединац борави и ради у датом окружењу и адаптира се, или у вештачким условима, када те услове симулира климатска комора. Физиолошки гледано, организам не прави разлику између ова два процеса. Стога је апсолутно могуће да је особа која је прошла вештачку аклиматизацију једнако добро адаптирана на физичку активност у топлом окружењу као и природно аклиматизована особа.

Утицај топлотног стреса на чиниоце хемостазе до сада је испитиван искључиво у пацијената који су оболели од класичног топлотног удара, док контролисана испитивања промене концентрације хормона и чинилаца хемостазе у условима активне хипертермије, када је топлотни стрес повезан са физичком активношћу (што је случај у војсци и при спортским такмичењима) до сада нису спроведена

## **2.5. Значај и циљ истраживања**

### *Значај студије*

Топлотни стрес представља значајан фактор ризика за оштећење здравља војника, а свакако за смањење њихове физичке способности. Могућност бихејвиоралне терморегулације (прекидање физичке активности, скидање одеће и опреме са себе, склањање у хлад) у ситуацијама везаним за војну службу често не постоји, тако да се одржање константне унутрашње температуре врши компензацијским физиолошким механизмима, који намећу додатно напрезање кардиоваскуларном, имунском, хормонском систему, што се, између осталог, одражава на концентрацију стресних хормона и чинилаца хемостазе у серуму, односно плазми. Зато се у свету, а и у нашој земљи (у ВМА), примењује аклиматизација на топлоту у вештачким условима, за коју су студије показале да значајно ублажава неповољан утицај топлотног стреса како на физичку, тако и на когнитивну способност.

Утицај топлотног стреса на чиниоце хемостазе до сада је испитиван искључиво у пацијената који су оболели од класичног топлотног удара, док контролисана испитивања промене концентрације хормона и чинилаца хемостазе у условима активне хипертермије, када је топлотни стрес повезан са физичком активношћу (што је случај у војсци и при спортским такмичењима) до сада нису спроведена

### *Циљ и хипотезе студије*

Главни циљ истраживања је да се испита толеранција на топлотни стрес услед физичког напора у групама испитаника подвргнутих физичком напору у комфорним условима и у топлој средини, даље да се испита толеранција на топлотни стрес услед физичког напора у групама испитаника који су претходно изложени пасивној, односно активној аклиматизацији, као и да се упореде параметра толеранције на топлотни стрес у свим испитиваним групама и на основу тога донети закључак о утицају аклиматизације на физичку способност и функције хормонског, ензимског и хемостатског система.

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

Топлотни стрес представља значајан фактор ризика за оштећење здравља војника, а свакако за смањење њихове физичке способности. Контролисана испитивања промене концентрације хормона стреса и чинилаца хемостазе у условима активне хипертермије, када је топлотни стрес повезан са физичком активношћу (што је случај у војсци и при спортским такмичењима), до сада нису спроведена. Имајући у виду резултате досадашњих истраживања, као и неистражене аспекте уоченог проблема, циљ овог истраживања је да испита утицај аклиматизације на физичку способност и функције хормонског, ензимског и хемостатског система свих испитиваних група војника.

Утицај топлотног стреса на чиниоце хемостазе до сада је испитиван искључиво у пацијената који су оболели од класичног топлотног удара, док контролисана испитивања промене концентрације хормона и чинилаца хемостазе у условима активне хипертермије, када је топлотни стрес повезан са физичком активношћу (што је случај у војсци и при спортским такмичењима) до сада нису спроведена

## 2.7. Методе истраживања

### *Врста студије*

Клиничка експериментална студија.

### *Популација која се истражује*

Испитивањем ће бити обухваћено укупно 80 мушкараца, кадета Војне Академије у Београду, старости од 20-22 године. Евиденција добијених резултата биће вођена под шифром за сваког испитаника, а кључ шифре имаће само руководилац пројекта и његов заменик. Испитаници ће писмено дати сагласност за учешће (информисана сагласност). У току излагања топлотном стресу у потпуности ће се применити медицински мониторинг и мере сигурности које су за овакве потребе регулисане стандардима *ISO 12894:2001(E) Ergonomics of thermal environment – Medical supervision of individuals exposed to extreme hot or cold environments* и *ISO 9886:2004(E) Evaluation of thermal strain by physiological measurements*.

Етички одбор Војномедицинске академије (ВМА) је на својој седници одржаној 25.02.2010. године размотрио етичност медицинских процедура које су планиране да се спроведу у оквиру овог истраживања и дао је сагласност за извођење истих.

### *Материјал и методе*

Испитаници ће бити подељени у 4 (четири) групе по 20 (двадесет) испитаника: *К група*: контролна, излаже се физичком напору у комфорним условима; *0 група*: излаже се физичком напору у топлој средини; *II група*: излаже се пасивној аклиматизацији на топлоту у току 10 дана; *A група*: излаже се активној аклиматизацији на топлоту у току 10 дана.

Испитаници из **К групе** подвргавају се тесту термотолеранције (подношљивости топлотног стреса) у комфорним условима (20°C, РВ=60%), уз субмаксимално физичко оптерећење (80% од његовог претходно израчунатог  $VO_{2max}$ ). Испитаници из **0 групе** подвргавају се истом тесту у условима топле средине (35°C, РВ=60%), **II група** се претходно излаже пасивној 10-дневној аклиматизацији, а **A група** активној аклиматизацији истог трајања. Након истека периода аклиматизације, испитаници из обе аклиматизоване групе подвргавају се истом тесту термотолеранције у топлим условима.

Испитивање антропометријских и ергометријских карактеристика обухвата: мерење телесне висине (cm), телесне масе (kg), ухрањености (израчунавањем индекса телесне масе по формули  $TM/TB^2$  -  $kg/m^2$ ) и садржаја телесне масти (израчунавањем из збира кожних набора на 4 тачке - методом по Дурнингу и Вомерслију). Ергометријске карактеристике, односно максимална потрошња кисеоника ( $VO_{2max}$ ) испитује се индиректно, преко пулса, методом по Брусу, уз коришћење покретне траке. Антропометријска и ергометријска испитивања, као и сва испитивања у климатској комори (укључујући и спровођење аклиматизације) извешће се у Институту за хигијену СПМ ВМА, у Одељењу за физиологију напора и дијететику. Сваком испитанику ће се у два наврата (пре и после теста топлотног стреса) узети узорак венске крви. Биохемијски параметри топлотног стреса мериће се стандардним методама у Институту за медицинску биохемију ВМА из крви, односно серума и то: број леукоцита и тромбоцита, протромбинско време, антиромбин III, глукоза, амонијак и BUN и следећих ензима: AST, ALT, LDH, креатин-

киназе. У институту за нуклеарну медицину ВМА мериће се концентрација следећих хормона: FT4, TSH, кортизола, пролактина, тестостерона и инсулина.

Методологија испитивања у климатској комори подразумева континуисано мерење микроклиматских услова и то: температуре ( $^{\circ}\text{C}$ ), релативне влажности ваздуха (%), и израчунавање индекса топлотног оптерећења WBGT (по формули:  $\text{WBGT} = 0.7t_v + 0.2t_g + 0.1t_s$ ). Протокол теста топлотног стреса услед физичког напора изводи се тако што испитаник хода на покретној траци у климатској комори брзином 5,5 km/h, на температури од 40  $^{\circ}\text{C}$ , максимално 90 минута, или до достизања критеријума за прекид (тимпанична температура 39,5  $^{\circ}\text{C}$ , или срчана фреквенца 180 удара/мин, или субјективно неподношење даљег напора). У контролним условима, тест се изводи на исти начин, само при температури од 20  $^{\circ}\text{C}$ . Унос воде је *ad libitum*. Испитаници су обучени у радну летњу војну униформу и додатно оптерећени тежином која симулира тежину опреме и личног наоружања (ранац на леђима, напуњен врећицама са песком, укупне масе 20 kg). Испитаницима ће се континуирано мерити температура коже са четири референтне тачке (задња страна врата, десна лопатица, лева надланица, предња страна десне потколенице), из којих ће се, према тежинским факторима, израчунавати вредност средње температуре коже. Унутрашња температура ће се мерити дисконтинуирано, на сваких 5 минута са бубне опне (тимпанична температура). Сва мерења вршиће се термометријским системом MP100SSWSW, Biopac Systems, Inc, уз коришћење контактних термоелементата са брзим одзивом. Срчани рад пратиће се континуисано, преко холтер ЕКГ апарата (Raynolds Medical Ltd.), а додатно ће се фреквенца пратити телеметријски.

Претходна аклиматизација на топлоту спроводи се у две групе испитаника и то у климатској комори у трајању од 10 дана, свакодневним излагањем температури од 35  $^{\circ}\text{C}$  у трајању од по 3 сата. У једној групи ће се аклиматизација спроводити пасивно, боравком у топлим условима без додатне физичке активности, а у другој групи активно, тако што ће испитаници за време боравка у климатској комори у току једног сата ходати на покретној траци брзином од 5 km/h.

Подаци ће се представити аритметичком средином ( $X$ ), као мером централне тенденције, а стандардном девијацијом (SD) и стандардном грешком (SE) као мерама варијабилитета у групама. Међугрупно варирање, односно значајност разлике између група тестираће се Студентовим t-тестом (независни узорци). Уколико подаци не покажу нормалну расподелу, или се појави превелико унутаргрупно варирање, користиће се одговарајући непараметарски тестови. Статистичку значајност ће бити усвојена на нивоу вероватноће од  $p < 0.05$ .

## **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Очекује се да ће добијени резултати допринети бољем разумевању покретања одговора стресних хормона и хемостатског система у војној популацији која је физички активна и у условима екстремно топле спољашње средине, а који може утицати на борбену способност у условима амбијенталног стреса. Анализа утицаја изабраних показатеља на способност адаптације омогућила би сврсисходнију припрему за боравак и рад у климатској средини друкчијој од наше, уз адекватно спроведену аклиматизацију у климатској комори.

## 2.9. Оквирни садржај дисертације

Топлотни стрес представља значајан фактор ризика за оштећење здравља војника, а свакако за смањење њихове физичке способности. Могућност бихејвиоралне терморегулације (прекидање физичке активности, скидање одеће и опреме са себе, склањање у хлад) у ситуацијама везаним за војну службу често не постоји, тако да се одржање константне унутрашње температуре врши компензацијским физиолошким механизмима, који намећу додатно напрезање кардиоваскуларном, имунском, хормонском систему, што се, између осталог, одражава на концентрацију стресних хормона и чинилаца хемостазе у серуму, односно плазми. Зато се у свету, а и у нашој земљи (у ВМА), примењује аклиматизација на топлоту у вештачким условима, за коју су студије показале да значајно ублажава неповољан утицај топлотног стреса како на физичку, тако и на когнитивну способност.

Главна хипотеза овог истраживања је да код неаклиматизованих особа, приликом излагања топлотном стресу услед физичког напора, долази до статистички значајних промена концентрације стресних хормона, ензима и чинилаца хемостазе у односу на особе изложене физичком напору у комфорним условима, без додатног топлотног оптерећења, као и да претходна аклиматизација повећава толеранцију на топлотни стрес услед физичког напора, мерену параметрима терморегулације, кардиоваскуларне функције, функције хормонског, ензимског и хемостатског система, с тим што је то повећање толеранције веће након активне у односу на пасивну аклиматизацију.

## 2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Владимир Јаковљевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија.

## 2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Примењена физиологија.

## 2.12. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Гвозден Росић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
2. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
3. **Проф. др Соња Радаковић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хигијена

## Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Др Зорана Весића комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да развије нов приступ изучавању топлотног стреса са аспекта комплексне интеракције концентрације стресних хормона и чинилаца хемостазе у серуму војника изложених топлотном стресу у физичком напору.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза Др Зорана Весића бити од великог научног и практичног значаја у смислу проучавања топлотног стреса и, поготову, пасивне и активне аклиматизације на њега.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Др Зорана Весића под називом „**Испитивање утицаја аклиматизације на промену концентрације стресних хормона и чинилаца хемостазе у серуму војника изложених топлотном стресу у физичком напору**“ и одобри њену израду.

**Проф. др Гвозден Росић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија

---

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

---

**Проф. др Соња Радаковић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета  
Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хигијена

---

У Крагујевцу, 04. 06. 2013.