

Prof. dr. sc. Janoš Terzić, predsjednik

Prof. dr. sc. Damir Fabijanić

Prof. dr. sc. Stjepan Gamulin

**FAKULTETSKOM VIJEĆU
MEDICINSKOGA FAKULTETA U SPLITU**

OCJENA DOKTORSKE DISERTACIJE

Predmet: Izvješće o ocjeni doktorske disertacije pristupnice Jasenke Kraljević, dr.med.

Poslijediplomski studij: Klinička medicina utemeljena na dokazima, Medicinski fakultet u Splitu

FAKULTETSKOM VIJEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA

Fakultetsko vijeće Medicinskog fakulteta na svojoj redovitoj sjednici dana _____ 2013. godine izabralo je Stručno povjerenstvo za ocjenu doktorske disertacije pristupnice Jasenke Kraljević, dr.med. pod naslovom: „*Učinak aerobnog intervalnog treninga na patološko remodeliranje i mitohondrijsku disfunkciju u štakora s poslijefarktnim zatajenjem srca*“ u sastavu:

prof. dr. sc. Janoš Terzić, predsjednik

prof. dr. sc. Damir Fabijanić

prof. dr. sc. Stjepan Gamulin

Podaci o pristupnici:

Jasenska Kraljević, dr.med., rođena je 10. veljače 1984. godine u Splitu. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu 2008. godine. Nakon staža u Kliničkom bolničkom centru Split bila je znanstvena novakinja na Zavodu za integrativnu fiziologiju Medicinskog fakulteta u Splitu. Radila je na projektima *Exercise-induced improvement of chronic heart failure: the role of KATP channels and mitochondria* i *Physiology of SCUBA diving* fondacije *Unity Through Knowledge Fund*. Dio istraživanja za svoju doktorsku disertaciju pristupnica je provela u Norveškoj u suradnji s *Norwegian University of Science and Technology* u Trondheimu. Od svibnja 2013. godine je na specijalizaciji iz abdominalne kirurgije na Klinici za kirurgiju KBC-a Split. Pohađala je poslijediplomski doktorski studij

„Klinička medicina utemeljena na dokazima“ na Medicinskom fakultetu u Splitu na kojem je položila sve propisane ispite. Do sada je objavila pet znanstvenih radova u časopisima indeksiranim u CC-u. Rad koji je proizišao iz doktorata, a u kojem je pristupnica prva autorica objavljen je u časopisu *Cardiovascular Research* (IF 5.8).

Prema Pravilniku o stjecanju doktorata znanosti udovoljava uvjetima za obranu doktorske disertacije.

IZVJEŠĆE

1. OPIS RADA

Doktorska disertacija pod naslovom „*Effect of aerobic interval training on pathological remodelling and mitochondrial dysfunction in the post-infarction failing rat heart*“ napisana je na engleskom jeziku uz prijevod naslova i sažetka rada na hrvatski jezik („*Učinak aerobnog intervalnog treninga na patološko remodeliranje i mitohondrijsku disfunkciju u štakora s poslijehinfarktnim zatajenjem srca*“).

Disertacija je podijeljena na sljedeća poglavlja: introduction, aims of the study, materials and methods, results, discussion, main conclusions, summary, sažetak, references and curriculum vitae. Popis literature sadrži 127 navoda.

2. OCJENA POJEDINIH DIJELOVA RADA

Uvod je pregledan i informativan, pozadina i problematika istraživanja su jasno prezentirani uz navođenje relevantne literature, s detaljnim opisom mehanizama uključenih u procese srčanog remodeliranja nakon infarkta miokarda te učinaka aerobne tjeleovježbe na te procese, osobito mitohondrijsku funkciju. Izdvajamo sljedeće:

Navedeni su ključni podaci o etiologiji ishemičnog srčanog zatajenja. Detaljno su objašnjeni procesi patološkog remodeliranja srčanog mišića nakon infarkta miokarda te način na koji dolazi do pogoršanja srčane funkcije i razvoja kroničnog zatajenja srca. Analizirane su hemodinamske i neurohormonske promjene te procesi remodeliranja na staničnoj i molekularnoj razini. Posebno je razmatrana uloga mitohondrija u energetsom metabolizmu kardiomiocita kod zatajenja srca s detaljnim navođenjem promjena njihove strukture, funkcije i uloge u programiranoj staničnoj smrti. Jednako su detaljno opisani učinci tjeleovježbe na sve razine stanične organizacije. Navedeni su dokazi da je poremećaj mitohondrijske funkcije

ključna karika u procesima srčanog zatajenja nakon infarkta miokarda i da aerobna tjeleovježba ostvaruje povoljne učinke na srčanu funkciju upravo djelujući na mitohondrije i stanične energetske puteve. U tom je kontekstu opisan klinički aspekt povoljnog učinka tjeleovježbe na mitohondrijsku funkciju. Primjenom različitih metoda za ispitivanje mitohondrijske funkcije istražen je nedovoljno poznati učinak aerobne tjeleovježbe na mitohondrijsku funkciju kod poslijeinfarktne srčanog zatajenja.

Ciljevi istraživanja jasno su navedeni i logički izvedeni iz prikaza pozadine istraživanja. Specifični ciljevi istraživanja su sljedeći:

1. Korištenje pouzdanog životinjskog modela zatajenja srca na kojem će se vidjeti patološke promjene karakteristične za poslijeinfarktne remodeliranje te prikladni eksperimentalni model aerobne tjeleovježbe koji će imati mjerljive kardiovaskularne učinke u životinja s poslijeinfarktne zatajenjem srca
2. Ispitivanje učinka tjeleovježbe na srčanu morfologiju i funkcionalne parametre kod poslijeinfarktne zatajenja srca
3. Ispitivanje uloge mitohondrija u učincima koje tjeleovježba ima na patološko remodeliranje srca nakon infarkta miokarda

Metode istraživanja detaljno su opisane i popraćene slikovnim i shematskim prikazima, te su primjerene cilju istraživanja.

Rezultati su izraženi kao aritmetička sredina sa standardnom devijacijom. Razlike između trenirane i ne-trenirane (sedentarne, životinje koje su se bavile uobičajenim aktivnostima) skupine životinja s infarktom miokarda te kontrolne skupine testirane su Kruskal-Wallis testom uz *a posteriori* usporedbu Mann-Whitney testom. Razlike u ehokardiografskim parametrima između štakora s infarktom miokarda i kontrolne skupine štakora 4 tjedna nakon kirurškog zahvata testirane su Mann-Whitney testom za nezavisne uzorke. Razlike u ehokardiografskim parametrima 4. i 12. tjedana nakon kirurškog zahvata unutar iste grupe ispitane su Wilcoxonovim testom za sparane uzorke. Rezultati su jasno opisani u tekstu te su grafički prikazani. Ne-trenirane životinje imale su značajno nižu frakciju skraćenja lijevog ventrikula u usporedbi s treniranim životinjama 12 tjedana nakon kirurškog zahvata kojim je induciran infarkt miokarda. U mitohondrijima izoliranim iz lijevog ventrikula respiracija preko kompleksa I bila je 37% manja u sedentarnih i 17% manja u treniranih životinja ($p < 0.05$) u usporedbi s kontrolnom skupinom (Sham štakori). Uz ove promjene u sedentarnih

je životinja dokazana i smanjena proizvodnja ATP-a uz povećanu oksidaciju proteina. Enzimaska aktivnost kompleksa I respiracijskog lanca elektrona bila je značajno smanjena u ne-treniranih u usporedbi s treniranim životinjama, bez razlike u ekspresiji proteina kompleksa I. Nije dokazana statistički značajna razlika između grupa kada je respiracija ispitivana uz supstrate za respiraciju preko kompleksa II.

U raspravi pristupnica kritički tumači rezultate u svjetlu do sada poznatih činjenica i logično izvodi zaključke.

Zaključci su jasno izneseni i ne prelaze obim postignutih rezultata.

Sažetci na hrvatskom i engleskom jeziku vjerno prikazuju rad.

Literatura je točno navedena.

Disertacija je u potpunosti izrađena u skladu s prijavom.

3. ZNANSTVENI DOPRINOS RADA

U ovom je istraživanju analiziran učinak tjelovježbe na srčanu funkciju kod poslijeinfarktne zatajenja srca i uloge mitohondrija u tim procesima. Do sada nisu potpuno poznati zaštitni mehanizmi tjelovježbe kod zatajenja srca niti učinak na mitohondrijsku funkciju u bolesnom miokardu. U ovom je radu po prvi put ispitana mitohondrijska funkcija u patološkom remodeliranju nakon infarkta miokarda, te učinak tjelovježbe na mitohondrijske parametre tijekom spomenutih procesa. Dokazan je povoljan učinak tjelovježbe na srčanu funkciju kod poslijeinfarktne zatajenja s posebnom analizom mitohondrijske funkcije i stanične energetike. Ovo istraživanje daje originalan doprinos znanju o patofiziologiji srčanog zatajenja i staničnim mehanizmima koji stoje iza protektivnog učinka tjelovježbe na srčanu funkciju nakon infarkta miokarda. Bolje razumijevanje tih procesa može potaknuti dodatna istraživanja i dugoročno pomoći u razvoju boljih metoda prevencije i liječenja bolesnika s poslijeinfarktne zatajenjem srca.

4. MIŠLJENJE I PRIJEDLOG

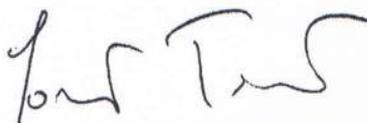
Doktorska disertacija pristupnice Jasenke Kraljević, dr.med. pod naslovom „*Effect of aerobic interval training on pathological remodelling and mitochondrial dysfunction in the post-infarction failing rat heart*“ predstavlja originalni znanstveni doprinos u poznavanju staničnih mehanizma srčanog zatajenja i protektivnog učinka tjelovježbe na srčanu funkciju nakon

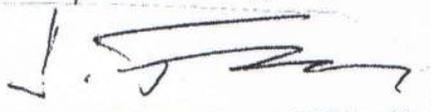
infarkta miokarda s mogućom primjenom u razvoju boljih metoda prevencije i liječenja bolesnika s poslijeinfarktним zatajenjem srca. Posebno pozitivno gledamo na objavljivanje istraživanja u časopisu *Cardiovascular Research* s čimbenikom odjeka od 5,8. Zaključno predlažemo da se disertacija

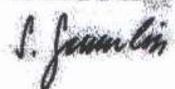
PRIHVATI.

Split, 6. lipnja 2015.

Članovi stručnog povjerenstva:


Prof. dr. sc. Janoš Terzić, predsjednik


Prof. dr. sc. Damir Fabijanić


Prof. dr. sc. Stjepan Gamulin