

Датум:	11.07.19
Број:	05 8454/1-1

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 14.06.2019. године, одлуком број IV-03-483/25 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Имунохистохемијске карактеристике и редокс статус хипофизно-гонадалног система након апликације анаболичког стероида перипуберталним и адултним мужјацима пацова” кандидата Јасмине Сретеновић, у следећем саставу:

1. Проф. др Сузана Пантовић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник;
2. Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан;
3. НС Верица Милошевић, научни саветник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ Универзитета у Београду, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Јасмине Сретеновић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата Јасмине Сретеновић под називом „Имунохистохемијске карактеристике и редокс статус хипофизно-гонадалног система након апликације анаболичког стероида перипуберталним и адултним мужјацима пацова“, урађена под менторством проф. др Зорана Милосављевића, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, представља оригиналну научну студију која се бави истраживањем утицаја примене анаболичких стероида на хипофизно-гонадалну осовину код перипуберталних и одраслих пацова.

Анаболички стероиди (познати и као андрогени стероиди) су синтетички деривати тестостерона. У последњих неколико деценија незаконита употреба анаболичких стероида, постаје све популарнија поготово у спорту. Нандролон фенпропионат је C18 андрогени анаболички стероид и био је један од првих анаболичких стероида који се користе као допинг агент професионалних спортиста. Нажалост, иако се зна да и у Србији велики број како професионалних тако и рекреативних спортиста користи анаболичке стероиде, ми за сада немамо тачан податак колики проценат становништва злоупотребљава ову врсту „лекова“. Начин администрације анаболичких андрогених стероида је различит. Могу бити апликовани оралним путем, парентералним путем у виду интрамускуларних инјекција и трансдермално у виду фластера и површинских гелова. Већина истраживања показала је да је најчешћи временски период узимања анаболичких андрогених стероида ААС у периоду од 4-12 недеља (што представља један стероидни циклус). Након завршетка једног циклуса следи период „чишћења“ у трајању од 4-6 недеља.

Анаболички андрогени стероиди и вежбе издржљивости могу изазвати промене у хипоталамо-хипофизно-гонадалној осовини. Промене које настају, укључују првенствено смањење вредности укупних и слободних нивоа циркулишућег тестостерона као и лутеинизирајућег и фоликулостимулишућег хормона. Овакви ефекти настали су као резултат дејства негативне повратне спреге андрогена на хипоталамо-хипофизно-гонадалној осовину. Одређени литературни подаци показују да примена нандролона доводи до смањења тестостерона, андростендиона и FSH као и односа тестостерон/естрадиол. Претпоставља се да долази до инхибиторног ефекта апликованог

нандролонa на секрецију тестостерона из Лејдигових ћелија тестиса. Смањен ниво андростендиона настаје услед смањене секреције тестостерона, док је пораст нивоа естрогена настаје као последица периферне ароматизације нандролонa до естрогена.

Резултати овог истраживања показују да хронична примена нандролон деканота и тренинга пливањем, самостално или њихова комбинована примена, смањује имунохистоморфометријске параметре LH и FSH ћелија, повећава серумске нивое FSH у перипуберталној популацији, али снижава секрецију LH у овом експерименталном моделу.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*“ и „*KoBSON*“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*nandrolone*“, „*physical activity*“, „*quadriceps*“, „*anabolic androgenic steroids*“, „*pituitary function*“ и „*hypothalamus*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Јасмине Сретеновић под називом „Имунохистохемијске карактеристике и редокс статус хипофизно-гонадалног система након апликације анаболичког стероида перипуберталним и адултним мужјацима пацова“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Јасмина Сретеновић је рођена 1985. године у Краљеву, где је завршила основну школу и средњу медицинску школу. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу је уписала 2004. године, а завршила 2012. године. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу је уписала 2012 године, изборно подручје: Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Школске 2016/2017 поново је уписала 3 годину докторских академских студија на Факултету Медицинских Наука у Крагујевцу, положила је усмени докторски испит. Током студија била је студент демонстратор 5. година на предмету Хистологија и ембриологија од школске 2005/2006. до 2009/2010. године. Учествовала је на студентским конгресима. Међународну

професионалну праксу у оквиру размене студената у трајању од месец дана обавила је на клиници за дерматовенерологију „А. Сигрос“ у Атини, септембра 2008.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираним на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

У истраживању под називом „Nandrolone decanoate and physical activity affect quadriceps in peripubertal rats“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ ове студије је био да се испита утицај физичке активности, самостално и комбиновано са супрафизиолошким дозама нандролона на функционалну морфологију квадрицепса пацова. Резултати показују да примена нандролона, самостално или уз физичку активност, изазива хипертрофију и знатне структурне промене у мишићном ткиву. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (*Acta Histochemica*. 2018;120:429–437).

У студији под називом „Cardioprotective effects of Galium verum L. extract against myocardial ischemia-reperfusion injury“ циљ је био испитивање хемијског састава метанолног екстракта биљке *Galium verum*, као и испитивање утицаја овог екстракта на функционални опоравак миокарда након исхемије, при чему је показано протективно дејство испитиваног екстракта. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (*Arch Physiol Biochem*. 2019; doi: 10.1080/13813455.2018.1551904.)

У истраживању под називом „An evaluation of the redox state in professional scuba divers“ анализиран је редокс статус професионалних ронилаца пре и након зарона, при чему је показано да постоји благ поремећај о редокс равнотежи изазван роњењем. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (*Undersea Hyperb Med*. 2015;42(5):409-16).

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Sretenovic J**, Ajdzanovic V, Zivkovic V, Srejovic I, Corbic M, Milosevic V, Jakovljevic V, Milosavljevic Z. Nandrolone decanoate and physical activity affect quadriceps in peripubertal rats. *Acta Histochem.* 2018;120(5):429-437. **M23**
2. Bradic J, Jeremic N, Petkovic A, Jeremic J, Zivkovic V, Srejovic I, **Sretenovic J**, Matic S, Jakovljevic V, Tomovic M. Cardioprotective effects of Galium verum L. extract against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Arch Physiol Biochem.* 2019; doi: 10.1080/13813455.2018.1551904. **M23**
3. Radojevic-Popovic R, Zivkovic V, Jeremic N, **Sretenovic J**, Velicanin N, Bradic J, Jakovljevic V. An evaluation of the redox state in professional scuba divers. *Undersea Hyperb Med.* 2015;42(5):409-16. **M23**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Јасмине Сретеновић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 205 страна и има 41 графикон, 11 табела и 23 слике. Поглавље Литература садржи 240 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о анаболичким стероидима, њиховој структури, индикацијама за клиничку употребу, последицама злоупотребе, ефектима злоупотребе на поједина ткива и органе, интеракцији примене анаболичких стероида и физичке активности, ефектима примене анаболичких стероида и физичке активности на хипоталамо-хипофизно-гонадалну осовину и лучење полних хормона.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да анализира морфолошке промене које настају током адаптације хипоталамо-хипофизно-гонадалне осовине услед самосталне или комбиноване примене нандролон-деканата и физичке

активности код мужјака пацова различите старосне доби. У складу са наведеним општим циљем формулисани су специфични циљеви: испитивање морфофункционалних и стереолошких карактеристике FSH, LH ћелија хипофизе и тестиса младих и адултних мужјака пацова; испитивање хистоморфометријских карактеристика скелетног мишића и масног ткива; утврђивање серумских вредности фоликулостимулирајућег, лутеинизирајућег хормона, тестостерона, лептина; испитивање учешћа различитих параметара оксидативног стреса (нитрита (NO_2^-), супероксид анјон радикала (O_2^-), липидних пероксида (TBARS) и водоник пероксида (H_2O_2) као и антиоксидативних ензима типа каталазе (CAT), супероксид-дисмутазе (SOD) и глутатиона (GSH); утврђивање корелације између про-оксидативних и антиоксидативних параметара и хистолошких одлика FSH и LH ћелија; пређење вредности гликемије и инсулинемије наше, као и поређење добијених резултата према старосној доби пацова.

Материјал и методологија рада су прецизно формулисани и подударaju се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као експериментална студија на пацовима *Wistar albino* соја. Животиње су подељене у две старосне групе, перипуберталне старости 5 недеља, просечне телесне масе 100-130 g и адултне старости 10 недеља, просечне телесне масе 200-250 g. Животиње које су тренирале пливање, сваког дана су пливале у 9h ујутру, пет дана у недељи, сат времена дневно. Температура воде била је 37°C. Пливање је спроведено у посебно конструисаном стакленом базену за пацове димензија 120x80x50 cm. Из серума су одређиване вредности тестостерона, FSH, LH и лептина, док су се из узорка плазме одређивале вредности маркера оксидативног стреса (NO_2^- , O_2^- , TBARS, H_2O_2) а из узорака еритроцита вредности антиоксидативних ензима (CAT, SOD, GSH). Изоловане хипофизе, тестиси (леви тестис узет је за хистолошку анализу док је десни тестис узет за одређивање ткивног оксидационог стреса), скелетни мишић (квадрицепс) и масно ткиво пацова прво су измерени а након тога је уследила обрада узетих ткива и органа по специјалним протоколима за хистолошку анализу.

Резултати истраживања су систематично приказани табелама (укупно 8), графиконима (укупно 41) и сликама (укупно 18). Хронична примена нандролон деканота и тренинга пливањем, самостално или њихова комбинована примена, смањује имунохистоморфометријске параметре LH и FSH ћелија, повећава серумске нивое FSH у перипуберталној популацији, али снижава секрецију LH у овом експерименталном моделу.

На ткиво тестиса нандролон самостално делује тако што успорава сперматогенезу, изазива атрофичне промене у семеном епителу уз апоптозу семиниферних ћелија. Комбинација са тренингом само појачава тај ефекат.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што су образложене промене изазване применом анаболичких стероида. Добијени резултати упоређени су и са литературним подацима других аутора из ове области.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Јасмине Сретеновић под називом „Имунохистохемијске карактеристике и редокс статус хипофизно-гонадалног система након апликације анаболичког стероида перипуберталним и адултним мужјацима пацова“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

1. Пролонгирана примена нандролон деканоата и тренинга пливањем, самостално или њихова комбинована примена, изазива знатне промене у LH и FSH ћелијама хипофизе, као и у вредностима LH и FSH у серуму.
2. Смањење масе тестиса, као и смањење дијаметра и површине семних каналића уз повећање интерстицијумског простора тестиса потврђује настанак атрофије тестиса услед примене овог стероида.
3. Супрафизиолошка доза нандролон деканоата примењена самостално изазива благу хипертрофију скелетних мишића. Једино у комбинацији са тренингом, нандролон изазива значајан степен хипертрофије.
4. Злоупотреба ААС, чак и у високим дозама, не даје значајну разлику у пречнику мишићних ћелија у односу на тренинг. С друге стране, повећана акумулација колагена и смањење капиларне мреже као резултат хроничне злоупотребе нандролон у дужем временском периоду, може довести до структурних промена ткива скелетних мишића, до смањења физичких перформанси и укупне снаге.
5. Смањење волумена масних ћелија као и нивоа лептина настаје и након самосталне примене нандролон деканота али највеће смањење примећено је након удружене примене са тренингом што показује њихово синергистичко дејство на липолизу у масном ткиву.

6. Системски редокс статус показао је да тренинг има антиоксидативни ефекат, док нандролон самостално или у удруженој примени имају благ про-оксидативни ефекат. Повећање редокс статуса у ткиву тестиса, може бити један од разлога за настанак поремећаја репродуктивне функције тестиса.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос разумевању нежељених ефеката примене супрафизиолошких доза нандролон деканоата на редокс статус и хипоталамо-хипофизно-гонадалну осовину.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M23).

1. **Sretenovic J, Ajdzanovic V, Zivkovic V, Srejovic I, Corbic M, Milosevic V, Jakovljevic V, Milosavljevic Z.** Nandrolone decanoate and physical activity affect quadriceps in peripubertal rats. *Acta Histochem.* 2018;120(5):429-437. **M23**

ЗАКЉУЧАК

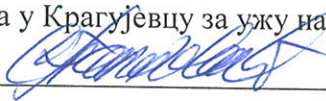
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Јасмине Сретеновић под називом „Имунохистохемијске карактеристике и редокс статус хипофизно-гонадалног система након апликације анаболичког стероида перипуберталним и адултним мужјацима пацова” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Јасмине Сретеновић, под менторством ванредног професора Зорана Милосављевића, представља оригинални научни допринос у разумевању деловања високих доза анаболичких стероида.

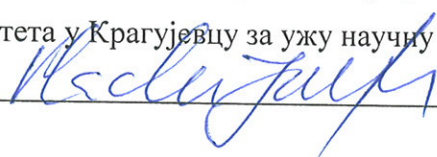
Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Имунохистохемијске карактеристике и редокс статус хипофизно-гонадалног система након апликације анаболичког стероида перипуберталним и адултним мужјацима пацова“, кандидата Јасмине Сретеновић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

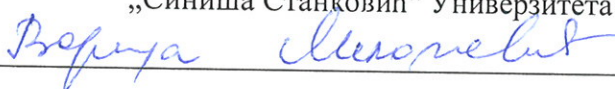
Проф. др Сузана Пантовић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, председник



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



НС Верица Милошевић, научни саветник Института за биолошка истраживања
„Синиша Станковић“ Универзитета у Београду, члан



У Крагујевцу, 24.06.2019. године