

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

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-513/8-2, од 29. 01. 2014. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Др Маје Јевђевић, под називом:

**„Ефекти анаболичких стероида на кардиоваскуларни систем пацова“**

Чланови комисије су:

- 1. проф. др Владимир Јаковљевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник**
- 2. проф. др Драган Радовановић, ванредни професор Факултета спорта и физичког васпитања Универзитета у Нишу за ужу научну област Физиологија члан**
- 3. доц. др Дејан Чубрило, доцент Универзитета Едуконс у Новом Саду за ужу научну област Физиологија, члан**

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

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

Др Маја Јевђевић је рођена 1981. године у Параћину. Основну и средњу школу завршио је у Параћину. Медицински факултет Универзитета у Београду уписала је 1999. године и завршила 2007. Радила је у Дерматовенеролошкој ординацији “Glamour” од јуна до септембра 2009. године, а након тога у Служби хитне медицинске помоћи Здравственог центра у Параћину од 2009-2011. године као лекар опште праксе. Од 01. 11. 2010. године ради на Високој медицинској школи струковних студија на месту наставника вештина за ужу научну област анатомија. Завршила је више едукативних курсева из дерматовенерологије и анти-aging медицине.

Докторске академске студије, смер Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је 2011. године, положила све програмом предвиђене испите, урачунавајући у усмени докторантски испит са оценом 9 (девет).

Говори енглески и италијански језик, познаје рад на рачунарима

## 2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

**Наслов:** „Ефекти анаболичких стероида на кардиоваскуларни систем пацова“

**Предмет:** Процена акутних и хроничних ефеката анаболичких стероида на кардиодинамске параметре и коронарни проток изолованог срца пацова.

**Хипотеза:** Акутна и хронична администрација анаболичких стероида, може имати штетно дејство на срчани мишић и коронарну циркулацију. Евентуални поремећаји кардиодинамичких параметара и коронарног протока у различитим фазама и степенима физичког оптерећења могу бити посредовани оксидативним оштећењем срчаног мишића.

## 2.3. Подобност кандидата

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

Jevdjevic M, Srejovic I, Zivkovic V, Barudzic N, Petkovic A, Bradic J, Djuric D, Jakovljevic V. The effects of cyclooxygenase inhibitors – diclofenac and ibuprofen – on cardiac contractility, coronary flow and oxidative stress markers in isolated rat heart. *Ser J Exp Clin Res (in press)* 2014; vol.15: no.06/13277. **M52-1.5 бод**

## 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Анаболички стероиди су деривати тестостерона, и настали су као покушај да се синтетишу стероиди, који ће, попут тестостерона, имати анаболичко дејство. Циљ је био да такви стероиди имају врло изражено анаболичко деловање, а смањен андрогени ефекат. Анаболички стероиди су предмет злоупотребе од стране рекреативних и професионалних спортиста, који их узимају у циљу повећања мишићне масе, при чему ови медикаменти испољавају значајне (још увек слабо познате) ефекте на многе органе и ткива. Анаболички стероиди се не налазе само у ћелијама скелетних мишића, већ и у кардиомиоцитима, услед чега настаје хипертрофија миокарда. Ранија истраживања су показала да анаболички стероиди поред хипертрофије миокарда могу да доведу и до поремећаја спровођења импулса (срчаног ритма) и контрактилности.

Нандролон је дериват нортестостерона и најчешће се примењује у облику депо-препарата (Deca-Durabolin). Данас је један од најкоришћенијих стероида. Високо је анаболичан и има релативно низак андрогени индекс. Испољава малу токсичност на јетру. Високе дозе могу да изазову изванредан степен тестикуларне атрофије.

У доступним базама података нема великог броја студија које упоређују акутни и хронични утицај нандролонa на кардиоваскуларни систем, као и дејство на кардиодинамске параметре и коронарни проток у зависности од примењене дозе и дужине третмана. Такође је мали број истраживања које се баве изучавањем могуће индукције оксидативног стреса нандролоном и другим анаболичким стероидима као и компарацијом параметара оксидативног стреса код акутне и хроничне администрације нандролонa, а исто тако и поређењем параметара оксидативног стреса у односу на дозу и трајање третмана. Поред тога, нема довољно података о степену тестикуларне атрофије у зависности од дозе и дужине третмана нандролоном, као и о евентуалној корелацији између појаве тестикуларне атрофије и поремећаја функције миокарда.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

### *Значај студије*

Иако постоји мали број студија у којима је упоређиван акутни и хронични утицај нандролоне на кардиоваскуларни систем, као и дејство на кардиодинамске параметре и коронарни проток у зависности од примењене дозе и дужине третмана, мали је број истраживања које се баве изучавањем могуће индукције оксидативног стреса нандролоном и другим анаболичким стероидима као и компарацијом параметара оксидативног стреса код акутне и хроничне администрације нандролоне, а исто тако и поређењем параметара оксидативног стреса у односу на дозу и трајање третмана.

На основу ових скромних претходних сазнања може се поставити питање да ли је за испољавање ефеката анаболичких стероида на кардиоваскуларни систем одговоран бар делом оксидациони стрес

### *Циљ и хипотезе студије*

Основна хипотеза студије је да акутна и хронична администрација нандролоне, може имати штетно дејство на срчани мишић и коронарну циркулацију. Евентуални поремећаји кардиодинамичких параметара и коронарног протока у различитим фазама и степенима физичког оптерећења могу бити посредовани оксидативним оштећењем срчаног мишића.

Генерални циљ истраживања је процена акутних и хроничних ефеката нандролоне на кардиодинамске параметре и коронарни проток изолованог срца пацова

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Анаболички стероиди су деривати тестостерона, и настали су као покушај да се синтетишу стероиди, који ће, попут тестостерона, имати анаболичко дејство. Циљ је био да такви стероиди имају врло изражено анаболичко деловање, а смањен андрогени ефекат. Анаболички стероиди су предмет злоупотребе од стране рекреативних и професионалних спортиста, који их узимају у циљу повећања мишићне масе, при чему ови медикаменти испољавају значајне (још увек слабо познате) ефекте на многе органе и ткива. Анаболички стероиди се не налазе само у ћелијама скелетних мишића, већ и у кардиомиоцитима, услед чега настаје хипертрофија миокарда. Ранија истраживања су показала да анаболички стероиди поред хипертрофије миокарда могу да доведу и до поремећаја спровођења импулса (срчаног ритма) и контрактилности.

Нандролон је дериват нортестостерона и најчешће се примењује у облику депо-препарата (Deca-Durabolin). Данас је један од најкоришћенијих стероида. Високо је анаболичан и има релативно низак андрогени индекс. Испољава малу токсичност на јетру. Високе дозе могу да изазову изванредан степен тестикуларне атрофије.

У доступним базама података нема великог броја студија које упоређују акутни и хронични утицај нандролоне на кардиоваскуларни систем, као и дејство на кардиодинамске параметре и коронарни проток у зависности од примењене дозе и дужине третмана. Такође је мали број истраживања које се баве изучавањем могуће индукције оксидативног стреса нандролоном и другим анаболичким стероидима као и компарацијом параметара оксидативног стреса код акутне и хроничне администрације нандролоне, а

исто тако и поређењем параметара оксидативног стреса у односу на дозу и трајање третмана. Поред тога, нема довољно података о степену тестикуларне атрофије у зависности од дозе и дужине третмана нандролоном, као и о евентуалној корелацији између појаве тестикуларне атрофије и поремећаја функције миокарда.

## 2.7. Методе истраживања

### *Врста студије*

Експериментална студија на животињама и анималном материјалу *in vitro*.

### *Популација која се истражује*

Планирано истраживање би обухватило 240 пацова (Wistar albino сој, мушки пол, старости 10 недеља, просечне телесне масе  $200 \pm 50$ г) којима би се изоловало срце и перфундовало методом ретроградне перфузије по Лангендорфу (Langendorff apparatus, Experimetria Ltd, 1062 Budapest, Hungary) при промени перфузионог притиска у опсегу од 40 до 120 cmH<sub>2</sub>O.

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/ЕЕС) и принципима етичности.

Протокол истраживања је одобрен од стране Етичког одбора за добробит експерименталних животиња Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, као и Етичког савета за добробит експерименталних животиња Републике Србије.

### *Материјал и методе*

Истраживање ће обухватати акутну и хроничну серију експеримената.

У оквиру акутне серије експеримената постојале би четири групе (по 15 животиња у свакој групи): контролна група (перфузија комплексним Krebs-Hensenleit-овим физиолошким раствором); администрација нандролоне у дози 1  $\mu$ M/L; администрација нандролоне у дози 10  $\mu$ M/L; администрација нандролоне у дози 100  $\mu$ M/L;

У оквиру хроничне серије експеримената постојале би четири групе, свака група би била подељена на три подгрупе (по 15 животиња у свакој подгрупи): животиње које се не тренирају и не примају нандролон; животиње које се тренирају пливањем у трајању од 1 сата дневно и не примају нандролон; животиње које се не тренирају и примају нандролон у виду депо препарата (nandrolone decanoate - 20 mg/kg, s.c., у трајању од 4 недеље) (7); животиње које се тренирају пливањем у трајању од 1 сата дневно и примају нандролон у виду депо препарата (nandrolone decanoate - 20 mg/kg, s.c., у трајању од 4 недеље) (7);

У оквиру сваке групе по једна подгрупа животиња се жртвује након друге, треће и четврте недеље од почетка експеримента, како би се пратио утицај нандролоне и тренинга пливањем на кардиоваскуларни систем пацова после одређених временских интервала.

Вредност коронарног протока би се одређивала флоуметријски. 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, HR - срчана фреквенца и MBP - средњи перфузиони притисак.

Испитиване супстанце, у оквиру акутне серије експеримената, ће се администрирати континуираном перфузијом при промени перфузионог притиска, почев од притиска од 60 cmH<sub>2</sub>O, затим 80 cmH<sub>2</sub>O, 100 cmH<sub>2</sub>O, 120 cmH<sub>2</sub>O и на крају 40 cmH<sub>2</sub>O, и за сваку вредност перфузионог притиска ће се регистровати параметри функције леве коморе

У оквиру хроничне серије експеримената пратиће се наведени кардиодинамски параметри при перфузији комплексним Krebs-Hensenleit-овим физиолошким раствором на различитим вредностима промени перфузионог притиска, почев од притиска од 60 cmH<sub>2</sub>O, затим 80 cmH<sub>2</sub>O, 100 cmH<sub>2</sub>O, 120 cmH<sub>2</sub>O и на крају 40 cmH<sub>2</sub>O, и за сваку вредност перфузионог притиска ће се регистровати параметри функције леве коморе.

У прикупљеним узорцима коронарног венског ефлуента, за сваку вредност перфузионог притиска и у акутној и у хроничној серији експеримената, спектрофотометријским методама ће се одређивати следећи биомаркери оксидативног 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>), водоник пероксид (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

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

Уколико се потврди радна хипотеза очекује се да евентуални поремећаји кардиодинамичких параметара и коронарног протока у различитим фазама и степенима физичког оптерећења могу бити посредовани оксидативним оштећењем срчаног мишића.

## **2.9. Оквирни садржај дисертације**

Анаболички стероиди су деривати тестостерона, и настали су као покушај да се синтетишу стероиди, који ће, попут тестостерона, имати анаболичко дејство. Циљ је био да такви стероиди имају врло изражено анаболичко деловање, а смањен андрогени ефекат. Анаболички стероиди су предмет злоупотребе од стране рекреативних и професионалних спортиста, који их узимају у циљу повећања мишићне масе, при чему ови медикаменти испољавају значајне (још увек слабо познате) ефекте на многе органе и ткива. Анаболички стероиди се не налазе само у ћелијама скелетних мишића, већ и у кардиомиоцитима, услед чега настаје хипертрофија миокарда. Ранија истраживања су показала да анаболички стероиди поред хипертрофије миокарда могу да доведу и до поремећаја спровођења импулса (срчаног ритма) и контрактилности.

С друге стране, у доступним базама података нема великог броја студија које упоређују акутни и хронични утицај нандролонa на кардиоваскуларни систем, као и дејство на кардиодинамске параметре и коронарни проток у зависности од примењене дозе и дужине третмана. Такође је мали број истраживања које се баве изучавањем могуће индукције оксидативног стреса нандролоном и другим анаболичким стероидима као и компарацијом параметара оксидативног стреса код акутне и хроничне администрације нандролонa, а исто тако и поређењем параметара оксидативног стреса у односу на дозу и трајање третмана. Поред тога, нема довољно података о степену тестикуларне атрофије у зависности од дозе и дужине третмана нандролоном, као и о евентуалној корелацији између појаве тестикуларне атрофије и поремећаја функције миокарда.

Основна хипотеза студије је да акутна и хронична администрација нандролоне, може имати штетно дејство на срчани мишић и коронарну циркулацију. Евентуални поремећаји кардиодинамичких параметара и коронарног протока у различитим фазама и степенима физичког оптерећења могу бити посредовани оксидативним оштећењем срчаног мишића.

#### **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: Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином.

#### **2.12. Научна област чланова комисије**

1. проф. др Владимир Јаковљевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, председник
2. проф. др Драган Радовановић, ванредни професор Факултета спорта и физичког васпитања Универзитета у Нишу за ужу научну област Физиологија члан
3. доц. др Дејан Чубрило, доцент Универзитета Едуконс у Новом Саду за ужу научну област Физиологија, члан

## **Закључак и предлог комисије**

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Др Маје Јевђевић 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 утицаја анаболичких стероида на кардиоваскуларни систем.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза Др Маје Јевђевић бити од великог научног значаја у смислу утврђивања потенцијалних нових механизма дејства анаболичких стероида на кардиоваскуларни систем.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Др Маје Јевђевић под називом „Ефекти анаболичких стероида на кардиоваскуларни систем пацова“ и одобри њену израду.

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

---

**Проф. др Драган Радовановић**, ванредни професор Факултета спорта и физичког  
васпитања Универзитета у Нишу за ужу научну област Физиологија, члан

---

**Доц. др Дејан Чубрило**, доцент Универзитета Едуконс у Новом Саду за ужу научну  
област Физиологија, члан

---

У Крагујевцу, 04. 03. 2014.