

Биолошки факултет
Број захтева: 50/175-1
Датум: 14. 9. 2026.

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ВЕЋУ НАУЧНИХ ОБЛАСТИ ПРИРОДНИХ НАУКА

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације и о одређивању ментора

Молимо да, сходно чл. 48 ст. 5 тач. 3) Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“ бр. 201/2018, 207/2019, 213/2020, 214/2020, 217/2020, 230/21, 232/22, 233/22 и 236/22), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

„Ефекти примене трипторелина и естрадиола током пубертета на хипоталамо-хипофизно-гонадну осу и метаболичку хомеостазу мужјака пацова”

НАУЧНА ОБЛАСТ: Биолошке науке.

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име, име једног родитеља и презиме кандидата:

Дуња М. Димитријевић

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

Универзитет у Београду - Биолошки факултет.

3. Година дипломирања: 2022.

4. Година уписа на докторске студије: 2023/2024.

Универзитет у Београду - Биолошки факултет

5. Назив студијског програма докторских студија: Молекуларна биологија, модул: Транслациона истраживања у неуробиологији и биомедицини.

6. Датум подношења пријаве теме докторске дисертације: 1. 7. 2026.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ

A:

Име и презиме ментора: **др Ивана Бјелобаба,**

Звање: научни саветник, Универзитет у Београду - Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ - Институт од националног значаја за Републику Србију.

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Bjelobaba I, Janjic MM, Tavcar JS, Kucka M, Tomić M, Stojilkovic SS. The relationship between basal and regulated Gnhr expression in rodent pituitary gonadotrophs. *Mol Cell Endocrinol.* 2016 Dec 5;437:302-311. doi: 10.1016/j.mce.2016.08.040. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27569529; PMCID: PMC6364298.
2. Bjelobaba I, Janjic MM, Prévide RM, Abebe D, Kucka M, Stojilkovic SS. Distinct Expression Patterns of Osteopontin and Dentin Matrix Protein 1 Genes in Pituitary Gonadotrophs. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Apr 17;10:248. doi: 10.3389/fendo.2019.00248. PMID: 31057484; PMCID: PMC6478748.
3. Janjic MM, Prévide RM, Fletcher PA, Sherman A, Smiljanic K, Abebe D, Bjelobaba I, Stojilkovic SS. Divergent expression patterns of pituitary gonadotropin subunit and GnRH receptor genes to continuous GnRH in vitro and in vivo. *Sci Rep.* 2019 Dec 27;9(1):20098. doi: 10.1038/s41598-019-56480-1. PMID: 31882740; PMCID: PMC6934515.
4. Milosevic A, Janjic MM, Lavnja I, Savic D, Bozic ID, Tesovic K, Jakovljevic M, Pekovic S, Stojilkovic SS, Bjelobaba I. The sex-specific patterns of changes in hypothalamic-pituitary-gonadal axis during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Behav Immun.* 2020 Oct;89:233-244. doi: 10.1016/j.bbi.2020.06.025. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32592862; PMCID: PMC12284714.
5. Milosevic A, Bjelobaba I, Bozic ID, Lavnja I, Savic D, Tesovic K, Jakovljevic M, Stojilkovic SS, Janjic MM. Testicular steroidogenesis is suppressed during experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. *Sci Rep.* 2021 Apr 26;11(1):8996. doi: 10.1038/s41598-021-88305-5. PMID: 33903635; PMCID: PMC8076254.

Б:

Име и презиме ментора: **др Данијела Лакета,**

Звање: ванредни професор, Универзитет у Београду - Биолошки факултет.

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Zivkovic A, Lazarević M, Stevanovic I, Laketa D, Miljković Đ, Lavrnja I. Growth hormone restrains inflammatory activity of microglia/macrophages in CNS autoimmunity. *Front Cell Neurosci.* 2026 Aug 4;20:1828468. doi: 10.3389/fncel.2026.1828468. PMID: 42614138; PMCID: PMC13481192.
2. Adzic Bukvic M, Laketa D, Dragic M, Lavrnja I, Nedeljkovic N. Expression of functionally distinct ecto-5'-nucleotidase/CD73 glycovariants in reactive astrocytes in experimental autoimmune encephalomyelitis and neuroinflammatory conditions in vitro. *Glia.* 2024 Jan;72(1):19-33. doi: 10.1002/glia.24459. Epub 2023 Aug 30. PMID: 37646205.
3. Manojlovic-Stojanoski M, Lavrnja I, Stevanovic I, Trifunovic S, Ristic N, Nestorovic N, Sévigny J, Nedeljkovic N, Laketa D. Antenatal Dexamethasone Treatment Induces Sex-dependent Upregulation of NTPDase1/CD39 and Ecto-5'-nucleotidase/CD73 in the Rat Fetal Brain. *Cell Mol Neurobiol.* 2022 Aug;42(6):1965-1981. doi: 10.1007/s10571-021-01081-8. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33761054; PMCID: PMC11421702.
4. Trifunovic S, Stevanovic I, Milosevic A, Ristic N, Janjic M, Bjelobaba I, Savic D, Bozic I, Jakovljevic M, Tesovic K, Laketa D, Lavrnja I. The Function of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis During Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: Involvement of Oxidative Stress Mediators. *Front Neurosci.* 2021 Jun 17;15:649485. doi: 10.3389/fnins.2021.649485. PMID: 34220419; PMCID: PMC8248369.
5. Jakovljevic M, Lavrnja I, Bozic I, Milosevic A, Bjelobaba I, Savic D, Sévigny J, Pekovic S, Nedeljkovic N, Laketa D. Induction of NTPDase1/CD39 by Reactive Microglia and Macrophages Is Associated With the Functional State During EAE. *Front Neurosci.* 2019 Apr 26;13:410. doi: 10.3389/fnins.2019.00410. PMID: 31105520; PMCID: PMC6498900.

Обавештамо вас да је Наставно-научно веће Универзитета у Београду-Биолошког факултета, на седници одржаној 14. 9. 2026. год. размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Љубиша Станисављевић

Прилог:

1. Предлог теме докторске дисертације са образложењем.
2. Акт надлежног тела факултета о подобности теме за израду докторске дисертације.
3. Електронска верзија
4. Потврда Етичке комисије



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
БИОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Студентски трг 16
11000 БЕОГРАД
Република СРБИЈА
Тел: +381 11 2186 635
Факс: +381 11 2638 500
Е-пошта: dekanat@bio.bg.ac.rs

50/175 - 14. 9. 2026.

На основу члана 96. Закона о високом образовању, члана 62. став 1. тачка 12. Статута Универзитета у Београду-Биолошког факултета и члана 29. Правилника о докторским студијама на Универзитету у Београду-Биолошком факултету, бр: 15/276 од 7. 9. 2018; 15/122 од 14. 6. 2019.; 15/132 од 11. 9. 2020. године, Наставно-научно веће Факултета, на Х редовној седници одржаној 14. 9. 2026. године, донело је

О Д Л У К У

о прихватању теме докторске дисертације и одређивању ментора

На основу Извештаја Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације прихвата се тема докторске дисертације и одређује ментор кандидату:

Дуњи М. Димитријевић, мастер биолог, студијског програма докторских студија: Молекуларна биологија, модул: Транслациона истраживања у неуробиологији и биомедицини, под називом:

„Ефекти примене трипторелина и естрадиола током пубертета на хипоталамо-хипофизно-гонадну осу и метаболичку хомеостазу мужјака пацова”

За ментора се одређује:

1. др Ивана Бјелобаба, научни саветник, Универзитет у Београду - Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ - Институт од националног значаја за Републику Србију,
2. др Данијела Лакета, ванредни професор, Универзитет у Београду - Биолошки факултет.

Декан Биолошког факултета

Проф. др Љубиша Станисављевић

Доставити:

- Универзитету у Београду,
- докторанту,
- ментору;
- Стручној служби Факултета

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ БИОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На IX редовној седници Наставно-научног већа Биолошког факултета Универзитета у Београду одржаној 15.7.2026. године, одређени смо у Комисију за оцену испуњености услова и научне заснованости предложене теме за израду докторске дисертације **Дуње М. Димитријевић**, под насловом: **„Ефекти примене трипторелина и естрадиола током пубертета на хипоталамо-хипофизно-гонадну осу и метаболичку хомеостазу мужјака пацова”**.

На основу поднете документације и увида у досадашњи рад **Дуње М. Димитријевић**, Комисија подноси Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду следећи:

ИЗВЕШТАЈ

А. Биографија:

Општи подаци:

Име, средње слово и презиме: Дуња М. Димитријевић

Датум и место рођења: 29. септембар 1999. године

Образовање:

2023 – Докторске академске студије: Универзитет у Београду, Биолошки факултет, студијски програм Молекуларна биологија, модул Физиологија, подмодул Транслациона истраживања у неуронаукама и биомедицини

2022-2023. Мастер академске студије:

Мастер биолог, Универзитет у Београду, Биолошки факултет, студијски програм Молекуларна биологија и физиологија, модул Неуробиологија.

2018-2022. Основне академске студије:

Дипломирани биолог, Универзитет у Београду, Биолошки факултет, модул Молекуларна биологија и физиологија.

Запослење:

2024. Истраживач-приправник, Универзитет у Београду, Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“- Институт од националног значаја за Републику Србију, Одељење за неуробиологију, Лабораторија за неурохемију.

Пројекти:

Пројекат по Уговору о реализацији и финансирању научно-истраживачког рада Института за биолошка „Синиша Станковић", Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду, (евиденциони број пројекта 451-03-33/2026-03/200007)

Чланство у научним друштвима:

Друштво за неуронауке Србије (ДНС)

Федерација европских друштава за неуронауке (ФЕНС)

Страни језици:

Енглески језик – напредни ниво (IELTS C1)

Француски језик – виши почетни ниво

Б) Библиографија:

Б1. Радови у часописима међународног значаја

1. **Dimitrijevic D**, Milosevic A, Bogicevic N, Tesovic K, Pavkovic Z, Janjic M, Savic D, Bjelobaba I. Pubertal Triptorelin Exposure Alters Hypothalamic Reproductive–Metabolic Integration in a Sex-Specific Manner. *Biology*. 2026; 15(16):1376.
<https://doi.org/10.3390/biology15161376>

Б4. Конгресна саопштења на скуповима међународног значаја штампана у изводу

Dimitrijević D, Lavrња I, Adžić M, Dragić M, Stekić A, Mihajlović K, Milenković I, Laketa D. The developmental effects of repeated antenatal dexamethasone treatment on ADP-mediated and adenosinergic signaling system in the auditory brainstem of C57BL/6 mice. FENS Forum 2024, Vienna, Austria, June 25 – 29, 2024. [PS06-28PM-086].

Dimitrijevic D, Boranijasevic S, Lavrња I, Adzic M, Dragic M, Stekic A, Mihajlovic K, Milenkovic I, Laketa D. Developmental effects of repeated antenatal synthetic glucocorticoid treatment on purinergic signaling in the auditory brainstem. 8th Congress of Serbian Neuroscience Society with international participation; 2023 May 31 - Jun 2; Belgrade, Serbia. Belgrade: Serbian Neuroscience Society; 2023. p. 64.

Dimitrijevic D, Milosevic A, Savic D, Tesovic K, Janjic M, Bjelobaba I. Mimicking the Dutch protocol in rats: Model characterization and effects on the hippocampal gene expression and dendritic spine architecture. 9th Congress of Serbian Neuroscience Society; 2025 Oct 6-8; Belgrade, Serbia. Belgrade: Serbian Neuroscience Society; 2025.

В. Тема докторске дисертације:

Наслов дисертације:

„Ефекти примене трипторелина и естрадиола током пубертета на хипоталамо-хипофизно-гонадну осу и метаболичку хомеостазу мужјака пацова ”

Полазне основе:

Пубертет је сложен развојни процес који обухвата активацију репродуктивног система и успостављање функционалне зрелости хипоталамо-хипофизно-гонадне (HPG) осе. Централни догађај у овом процесу је појачано пулсно лучење гонадотропин-ослобађајућег хормона (GnRH) из хипоталамуса, што доводи до секреције лутеинизирајућег (LH) и фоликулостимулишућег хормона (FSH) из хипофизе и последичне активације гонада. Код мужјака, ова активација резултира продукцијом тестостерона и покретањем сперматогенезе, што омогућава успостављање репродуктивне функције.

Регулација пубертета није ограничена само на репродуктивни систем, већ подразумева тесну интеракцију са метаболичким сигнаlima. Хипоталамус интегрише информације о енергетском статусу организма путем неуропептида који учествују у контроли уноса хране и енергетске равнотеже (као што су неуропептид Y (NPY), агоути-сродан пептид (AgRP) и проопиомеланокортин (POMC)). Ови системи су функционално повезани са регулацијом GnRH неурона, те енергетски статус организма значајно утиче на време и ток пубертетског развоја. Поред тога, показано је да периферни метаболички фактори (као што су лептин, грелин, инсулину-сличан фактор раста (IGF-1)) учествују у регулацији глијско-неуронских интеракција и активности неуронских мрежа укључених у контролу пубертетског развоја HPG осе (1, 2).

Фармаколошка модулација HPG осе, посебно применом аналога гонадотропин-ослобађајућег хормона (GnRH аналози - GnRHa), важан је алат у експерименталним и клиничким истраживањима. Наиме, континуирана примена GnRHa доводи до десензитизације GnRH рецептора у хипофизи и смањене секреције гонадотропина, што резултира супресијом гонадне функције (3).

Од раних 1990-их година, GnRHa представљају терапију избора за лечење централног превременог пубертета (ЦПП). Често се називају „блокатори пубертета“, јер одлажу појаву секундарних полних карактеристика и спречавају прерану активацију HPG осе. Поред тога, показано је да позитивно утичу на коначну телесну висину код девојчица са ЦПП. Због тога се користе и у другим педијатријским стањима повезаним са смањеним растом, укључујући дефицит хормона раста и идиопатски низак раст. У новије време, примена GnRHa проширена је и на адолесценте у контексту родно афирмативне терапије, са циљем супресије развоја секундарних полних карактеристика. Поред ублажавања стања родне дисфорије, ова терапија се често посматра и као средство које омогућава додатно време за доношење одлука о даљем току лечења.

Иако су третмани GnRHa дуго сматрани безбедним, њихова примена код адолесцената постаје предмет све интензивније научне и друштвене дебате. Поједине земље, укључујући Уједињено Краљевство, Шведску и Нови Зеланд, увеле су ограничења у примени блокатора пубертета код особа млађих од 18 година. Насупрот томе, у земљама

као што су Белгија и Холандија, GnRHa и даље представљају део стандардизованих клиничких протокола. Ови различити приступи одражавају постојеће етичке и медицинске недоумице, посебно у погледу недовољно разјашњених краткорочних и дугорочних ефеката ових терапија на функцију и развиће нервног и репродуктивног система (4). Додатно, подаци о ефектима код мушког пола су ограничени, будући да се ЦПП 10-20 пута чешће дијагностикује код девојчица него код дечака (5).

Паралелно са текућим клиничким истраживањима, претклиничка истраживања су све више усмерена на разјашњавање ефеката GnRHa. Већина досадашњих студија на глодарима углавном се бавила статусом и реверзибилношћу промена дуж хипоталамо-хипофизно-гонадне осе, најчешће након примене у препубертетском периоду (6, 7). Међутим, знатно мање пажње посвећено је изложености током самог пубертета - клинички релевантном сценарију у коме се текући пубертетски развој прекида, а не само одлаже.

Естрадиол, као један од кључних полних стероида, има значајну улогу у регулацији репродуктивне функције и повратних механизма у оквиру HPG осе. Код мужјака естрадиол има важне ефекте, укључујући регулацију метаболичке хомеостазе (8). Иако су ефекти GnRHa и полних стероида појединачно релативно добро проучени, мање су познати њихова комбинована деловања, посебно у контексту развојних периода и интеграције неуроендокриних и метаболичких процеса. Додатно, молекуларни механизми који укључују промене у експресији гена у хипоталамусу, хипофизи и тестисима, као и морфолошке и хормонске промене, нису у потпуности разјашњени.

Стога, ово истраживање има за циљ да допринесе бољем разумевању ефеката GnRHa и естрадиола на HPG осу и метаболичку регулацију код мужјака пацова, од пубертета до раног адултног периода, са посебним освртом на молекуларне, хистолошке и хормонске параметре.

Предмет докторске дисертације:

Предмет ове докторске дисертације је испитивање ефеката фармаколошке супресије пубертета трипторелином и примене естрадиола током пубертетског периода на интеграцију репродуктивних и метаболичких механизма код мужјака пацова Wistar соја. Истраживање ће обухватити анализу централних и периферних механизма који повезују активност хипоталамо-хипофизно-гонадне осе са регулацијом енергетске хомеостазе, соматског раста и метаболизма липида. Посебна пажња биће посвећена променама у неуроендокриним сигналним путевима који учествују у контроли уноса хране и енергетског баланса у хипоталамусу, као и адаптивним одговорима периферних метаболичких ткива, пре свега јетре, на промене у концентрацијама полних стероида током критичног развојног периода.

Поред испитивања статуса репродуктивне функције, истраживање ће обухватити процену телесног раста, динамике телесне масе, уноса хране, локомоторне активности, серумских метаболичких параметара и експресије гена укључених у одржавање енергетског баланса и периферну метаболичку регулацију. Поред праћења телесне масе и уноса хране, процена локомоторне активности представља важну компоненту анализе енергетског биланса, јер потрошња енергије не зависи искључиво од метаболичких процеса већ и од нивоа спонтане физичке активности. Полни стероиди, чије се лучење мења током пубертета и након примене GnRHa, учествују у регулацији моторног понашања путем деловања на хипоталамичке и мезолимбичке неуронске путеве. Због тога

промене у локомоторној активности могу представљати један од механизма посредством којих поремећаји пубертетског развоја утичу на енергетску хомеостазу и телесну композицију. Испитивање локомоторне активности омогућава да се утврди да ли су евентуалне промене у телесној маси и метаболичким параметрима последица измена у уносу хране, потрошњи енергије кроз кретање или њихове комбинације. На тај начин биће процењено у којој мери фармаколошка модулација пубертетског развоја ремети физиолошку координацију између репродуктивног система и механизма који регулишу енергетски метаболизам.

Добијени резултати омогућиће боље разумевање улоге полних стероида у обликовању метаболичких функција током пубертета, као и потенцијалних дугорочних последица примене GnRHa на метаболичку хомеостазу и раст.

Научни циљ истраживања: Циљ овог истраживања је да се окарактеришу ефекти примене GnRHa и естрадиола током пубертетског развоја на интеграцију репродуктивних и метаболичких механизма код мужјака пацова. Специфични циљеви укључују:

- **Утврђивање ефеката примене GnRHa и естрадиола на функцију HPG осе.** Ефекти ће бити утврђивани на нивоу експресије гена укључених у регулацију репродуктивне функције у хипоталамусу, хипофизи и тестисима, као и хормонског статуса, хистолошке структуре тестиса и продукције сперматозоида.
- **Процењивање статуса централних механизма метаболичке регулације** путем праћења ефеката третмана на телесну масу, унос хране и локомоторно понашање као и на експресију гена укључених у регулацију енергетског баланса у хипоталамусу.
- **Утврђивање ефеката примене GnRHa и естрадиола на периферне механизме метаболичке регулације.** Ефекти третмана ће бити испитани у јетри на нивоу генске експресије естрогенског рецептора алфа као и фактора повезаних са соматским растом и метаболизмом липида.
- **Процена међузависности параметара репродуктивне и метаболичке регулације.** Биће испитана корелација између промена активности HPG осе, централних метаболичких сигнала и периферних метаболичких параметара изазваних дејством третмана, у циљу расветљавања њихове међусобне интеракције и регулације.

Материјал и методе који се користе:

Материјал:

Експерименти ће бити урађени на пацовима Wistar соја (Wistar IGS Ctrl:Wi,) пубертетске старости. Почетак пубертета код мужјака одређен је препуцијалном сепарацијом (између 35 и 45 постнаталног дана). На дан препуцијалне сепарације, животиње ће бити насумично распоређене у једну од четири групе – контрола (K), трипторелином третирана група (T), естрадиолом третирана група (E) и трипторелином и естрадиолом третирана група (TE). Групе T и TE примиће депо трипторелина са продуженим ослобађањем интрамускуларном инјекцијом у дози за коју је претходно утврђено да доводи до хипогонадизма, 2,9 mg/kg (у 100 µl физиолошког раствора) телесне масе животиње (Diphereline® Ipsen Pharma) (9). Групе K и E ће на дан препуцијалне

сепарације примити 100 μ l физиолошког раствора интрамускуларно. Седам дана након препуцијалне сепарације, животиње у ТЕ и Е групама ће почети да примају 17- β -естрадиол (Sigma). Естрадиол ће бити аплициран у дози од 30 μ g и 60 μ l сусамовог уља помешаног са 1 g Nutella крема по килограму телесне масе животиње, свакодневно. Утврђено је да овај начин администрације осигурава стабилније нивое естрадиола у циркулацији у односу на традиционалне субкутано имплантиране пелете (10). Третман се наставља у трајању од 3 недеље, до уласка у младо адултно доба. Седам дана након уласка у пубертет, К и Т група ће бити свакодневно орално третиране мешавином Nutella крема и сусамовог уља. Животиње ће бити жртвоване након четири недеље од почетка експеримента. Како промене у прирасту телесне масе зависе од уноса хране и активности животиње, пратиће се унос хране и локомоторна активност (у тесту отвореног поља). Експерименти су одобрени од стране Одељења за добробит животиња и ветеринарску делатност, Управа за ветерину, Министарство за пољопривреду, шумарство и водопривреду, број дозволе: 323-07-11135/2022-05

Метод:

1. Тест отвореног поља биће изведен 26. дана од почетка експеримента, помоћу аутоматског уређаја Columbus Auto-Track System (Version 3.0 A, Columbus Institute, ОХ, САД) . Сваки инструмент за праћење (Opto-Varimex) укључује кавез од плексигласа (44,2 цм x 43,2 цм x 20 цм) подељен вертикалним и хоризонталним инфрацрвеним сноповима и омогућава праћење два пацова истовремено. Кавез ће бити смештен у комору у којој су светлост и звук пригушени. У комори ће се вештачки регулисати вентилација и светлост ће се подесити на 100 лх. Врста активности ће бити окарактерисана анализом покрета животиња. Пацови ће бити праћени 30 мин.
2. ELISA метода. Након жртвовања, 28. дана од почетка експеримента животињама ће бити узоркована крв из које ће бити изолован серум за мерење нивоа циркулишућег тестостерона.
3. Одређивање нивоа укупног холестерола, глукозе и триглицерида у серуму заснива се на хемијској активности холестерол оксидазе/пероксидазе, глукоза оксидазе/пероксидазе, односно глицерол фосфат оксидазе/пероксидазе коришћењем аутоматизованог хемијског анализатора (BS-240VET, Mindray Animal Medical, Шенжен, Кина).
4. Ефекти третмана ће бити праћени и на нивоу ткива хипоталамуса праћењем имунореактивности употребом имунохистохемијских бојења за NPY који учествује у контроли енергетског статуса и киспептина 1 (kisspeptin1 - KISS1) који учествује у контроли репродуктивне функције.
5. Ефекти третмана ће бити праћени и на нивоу ткива тестиса - ткиво ће бити изоловано и укалупљено у парафин, исечено на микротому, подвргнуто хистолошким бојењима (хематоксилин-еозин) и затим микроскопирано. Биће праћен статус семиниферних тубула (дијаметар и морфолошке карактеристике герминативних ћелија). Такође ће бити одређен број сперматозоида у епидидимису.
6. Провера експресије гена из ткива хипоталамуса, хипофизе, јетре и тестиса биће вршена на следећи начин: информациона РНК биће изолована из ткива и подвргнута реверзној транскрипцији; тако добијена комплементарна ДНК биће коришћена за анализу експресије гена методом ланчане реакције полимеразе у реалном времену (qRT-PCR).

У хипофизи ће, ради потврде ефикасности третмана трипторелином, бити праћена експресија гена који кодирају GnRH (*Gnrhr*), β субјединицу LH (*Lhb*) и FSH (*Fshb*) и α субјединицу гликопротеинских хормона (LH, FSH, hCG, TSH -, *Cga*). Поред тога, биће процењен и статус других типова секреторних ћелија хипофизе путем експресије гена.

У ткиву тестиса пратиће се експресија гена укључених у стероидогенезу и функцију Лејдигових ћелија.

Ефекти третмана на хипоталамус биће утврђени у ширем панелу гена који су укључени у:

- i) контролу репродуктивне осе
- ii) контролу енергетског метаболизма и уноса хране
- iii) регулацију неуроендокриног одговора и енергетске хомеостазе

Ефекти третмана на периферне механизме метаболичке регулације биће испитани у ткиву јетре, анализом експресије гена укључених у регулацију енергетске равнотеже и метаболизма.

Очекивани резултати и научни допринос:

Очекује се да примена GnRHа и естрадиола током пубертетског развоја доведе до значајних промена у функцији хипоталамо-хипофизно-гонадне (HPG) осе код мужјака пацова, које ће се испратити у раном адултном периоду. На молекуларном нивоу, очекује се промењена експресија гена укључених у регулацију гонадотропне функције (*Gnrhr*, *Lhb*, *Fshb*), са тенденцијом супресије хипофизне активности услед десензитизације GnRH сигнализације. У хипоталамусу се очекују промене у експресији неуропептида укључених у контролу енергетског баланса (*Npy*, *Agrp*, *Pomc*), што би указало на интеграцију репродуктивних и метаболичких сигнала. Очекује се смањење концентрације тестостерона у серуму, као последица инхибиције гонадотропне стимулације тестиса. На морфолошком нивоу, очекују се промене у структури тестиса, укључујући поремећаје у организацији семиниферних тубула, што би указивало на функционалне промене у гонадној активности.

Комбиновано, резултати ове докторске дисертације би требало да расветле ефекте фармаколошке модулација GnRH и естрогенских сигнала током пубертета на репродуктивни и метаболички систем као и механизме у њиховој основи.

Ово истраживање има потенцијал да допринесе бољем разумевању улоге GnRH сигнализације и полних стероида у регулацији развоја хипоталамо-хипофизно-гонадне осе током критичних периода раста и сазревања. Посебан допринос огледа се у расветљавању ефеката изложености GnRH аналозима током самог пубертета, што представља мање истражен, али клинички релевантан сценарио у односу на класичне препубертетске моделе. Додатно, истраживање интегрише репродуктивне и метаболичке аспекте неуроендокрине регулације, пружајући увид у функционалну повезаност централних и периферних система контроле енергетског баланса.

На тај начин, резултати могу допринети бољем разумевању дугорочних последица фармаколошке модулације пубертета, са потенцијалном релевантношћу за клиничку примену GnRHa, укључујући лечење поремећаја пубертетског развоја и хормонску терапију у различитим клиничким контекстима.

Најважнији литературни подаци који подржавају тему (до 10 референци)

1. Ruiz-Cruz M, Torres-Granados C, Tena-Sempere M, Roa J. Central and peripheral mechanisms involved in the control of GnRH neuronal function by metabolic factors. *Current opinion in pharmacology*. 2023;71:102382.
2. Dees WL, Hiney JK, Srivastava VK. IGF-1 Influences Gonadotropin-Releasing Hormone Regulation of Puberty. *Neuroendocrinology*. 2021;111(12):1151-63.
3. Casati L, Ciceri S, Maggi R, Bottai D. Physiological and pharmacological overview of the gonadotropin releasing hormone. *Biochemical pharmacology*. 2023;212:115553.
4. de Vries ALC, Hannema SE. Growing Evidence and Remaining Questions in Adolescent Transgender Care. *The New England journal of medicine*. 2023;388(3):275-7.
5. Robilliard R, Lee PA, Swartz Topor L. Diagnosis, Treatment, and Outcomes of Males with Central Precocious Puberty. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2024;53(2):239-50.
6. Anacker C, Sydnor E, Chen BK, LaGamma CC, McGowan JC, Mastrodonato A, et al. Behavioral and neurobiological effects of GnRH agonist treatment in mice-potential implications for puberty suppression in transgender individuals. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2021;46(5):882-90.
7. Guarraci FA, Davis LK, Henneman EL, Toro E, Odell SE, Le N, et al. Daily GnRH agonist treatment delays the development of reproductive physiology and behavior in male rats. *Hormones and behavior*. 2021;132:104982.
8. Xu Y, Nedungadi Thekkethil P, Zhu L, Sobhani N, Irani Boman G, Davis Kathryn E, et al. Distinct Hypothalamic Neurons Mediate Estrogenic Effects on Energy Homeostasis and Reproduction. *Cell Metabolism*. 2011;14(4):453-65.
9. Andric SA, Janjic MM, Stojkov NJ, Kostic TS. Testosterone-induced modulation of nitric oxide-cGMP signaling pathway and androgenesis in the rat Leydig cells. *Biology of reproduction*. 2010;83(3):434-42.
10. Isaksson IM, Theodorsson A, Theodorsson E, Strom JO. Methods for 17 β -oestradiol administration to rats. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2011;71(7):583-92.

Г. Закључак и предлог:

На основу приложене документације, Комисија сматра да су предмет и циљеви предложене теме докторске дисертације кандидаткиње **Дуње М. Димитријевић** научно засновани, као и да су предложени експериментални модел и методолошки приступи адекватни и научно утемељени, те да ће омогућити остваривање постављених циљева. У оквиру ове докторске дисертације биће испитивани ефекти фармаколошке супресије пубертета применом GnRH аналога трипторелина, самостално и у комбинацији са естрадиолом, на развој и функцију хипоталамо-хипофизно-гонадне осе и метаболичку хомеостазу код мужјака пацова. Посебан фокус биће усмерен на интеграцију репродуктивних и метаболичких механизма током пубертета као критичног периода развоја, кроз анализу централних неуроендокриних механизма и периферних метаболичких одговора. Имајући у виду да су ефекти примене GnRH аналога током самог пубертета, нарочито код мушког пола, недовољно разјашњени, као и значај полних стероида у координацији репродуктивних и метаболичких функција, резултати овог истраживања могу допринети бољем разумевању механизма посредством којих фармаколошка модулација пубертетског развоја утиче на функционалну повезаност репродуктивног система и механизма енергетске хомеостазе.

Имајући све горе наведено у виду, Комисија предлаже Наставно-научном већу Биолошког факултета Универзитета у Београду да Дуњи М. Димитријевић одобри израду докторске дисертације под насловом: **„Ефекти примене трипторелина и естрадиола током пубертета на хипоталамо-хипофизно-гонадну осу и метаболичку хомеостазу мужјака пацова”**.

За ментора се предлаже др Ивана М. Бјелобаба, научни саветник Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“ – Института од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду и др Данијела О. Лакета ванредни професор, Универзитета у Београду - Биолошког факултета.

Београд, 28.8.2026.

Комисија:

др Данијела Лакета, ванредни професор,
Универзитет у Београду - Биолошки факултет

др Данијела Савић, научни саветник,
Института за биолошка истраживања „Синиша Станковић“
Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитета у Београду.

др Ивана Бјелобаба, научни саветник,
Институт за биолошка истраживања „Синиша Станковић“
Институт од националног значаја за Републику Србију, Универзитет у Београду



Република Србија
МИНИСТАРСТВО ПОЉОПРИВРЕДЕ,
ШУМАРСТВА И ВОДОПРИВРЕДЕ
-УПРАВА ЗА ВЕТЕРИНУ-
Број: 002721167 2026
Датум: 02.06.2026. године
Београд

ИНСТИТУТ ЗА БИОЛОШКА ИСТРАЖИВАЊА
„СИНИША СТАНКОВИЋ“
Београд

Примљено: 17.06.2026.			
Орг. јед.	Број	Датум	Број
01	1312		

Решавајући по захтеву Института за биолошка истраживања "Синиша Станковић", ул. Булевар Деспота Стефана 142, Београд за издавање Решења о одобрењу спровођења огледа на животињама, на основу члана 34. Закона о добробити животиња ("Службени гласник РС" бр. 41/09), члана 136. Закона о општем управном поступку ("Службени гласник РС" број 18/2016 и 95/18 - аутентично тумачење и 02/23 - УС), Закључка Владе РС 24 број:119-7514/2025 од 03.07.2025. године, а у вези са чланом 30. став 2. Закона о државној управи ("Службени гласник РС" бр. 79/05, 101/07, 95/10, 99/14, 47/18 и 30/18 др. закони), Државни секретар, Предраг Ројевић, доноси:

РЕШЕЊЕ

УСВАЈА СЕ захтев Института за биолошка истраживања "Синиша Станковић", ул. Булевар Деспота Стефана 142, Београд и издаје се Решење о одобрењу спровођења огледа на животињама под називом:

"Успостављање пацовског модела терапије за корекцију пола код транс адолесцената: ефекат на понашање, генску експресију и структурне промене у мозгу".

Образложење

Институт за биолошка истраживања "Синиша Станковић", ул. Булевар Деспота Стефана 142, Београд, обратио се овом министарству захтевом за издавање Решења о одобрењу спровођења огледа на животињама под називом: "Успостављање пацовског модела терапије за корекцију пола код транс адолесцената: ефекат на понашање, генску експресију и структурне промене у мозгу".

Подносилац пријаве је Министарству, уз захтев, доставио документацију прописану Законом о добробити животиња ("Службени гласник РС" бр. 41/09) и Правилником о условима за упис у регистар за огледе на животињама и садржини и начину вођења тог Регистра, програму обуке о добробити огледних животиња обрасцу захтева за одобрење спровођења огледа на животињама, начину неге, поступања и лишавању живота огледних животиња, као и садржини и начину вођења евиденције о држању, репродукцији, промету, односно спровођењу огледа на животињама ("Службени гласник РС", бр. 39/10). Саставни део документације чини и мишљење Етичке комисије.

Приликом решавања по захтеву, на основу увида у приложену документацију, утврђено је да су се стекли услови за доношење решења као у диспозитиву, сходно одредбама члана 136. Закона о општем управном поступку ("Службени гласник РС" број 18/2016 и 95/18-аутентично тумачење).

Закључком Владе РС 24 број:119-7514/2025 од 03.07.2025. године, државни секретар Предраг Ројевић је одређен да поред својих послова обавља и послове Директора Управе за ветерину.