

НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА  
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На седници Наставно научног већа Медицинског факултета у Београду одржаној дана 12.07.2024. године, број 19/XXVIII-3/3-МЈ, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

**„Неурокардиогена адаптација на трудноћу у хроничној хипертензији“**

кандидаткиње, доктора медицине Мирјане Јовановић, запослене на Институту за Патолошку физиологију Медицинског факултета Универзитета у Београду. Ментор је проф. др Нина Жигон, а коментор је научни сарадник др сци. Бојана Стевановић.

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

1. Проф. др Јелена Нешовић-Остојић – Институт за Патолошку физиологију „Др Љубодраг Буба Михаиловић“, Медицински факултет Универзитета у Београду
2. Доц. др Светолик Спасић – Институт за Патолошку физиологију „Др Љубодраг Буба Михаиловић“, Медицински факултет Универзитета у Београду
3. Проф. др Драгана Бајић – Научни саветник, Катедра за телекомуникације и обраду сигнала, Факултет техничких наука Универзитета у Новом Саду

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи:

## ИЗВЕШТАЈ

### А. Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација, доктора медицине Мирјане Јовановић написана је на укупно 63 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви рада, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налазе укупно 3 табела и 28 слика. Дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији и 3 прилога (Изјава о ауторству, Изјава о истоветности штампане и електронске верзије рада и Изјава о коришћењу).

У **уводу** је дефинисана неурокардиогена адаптација на трудноћу и њене хемодинамске промене изазване ремоделовањем периферних и централних механизма. Прегледана је литература о тренутном стању истраживања везаних за улогу неурокардиогених механизма у регулацији крвног притиска током трудноће. Посебан акценат стављен је на специфичности хроничне хипертензије у трудноћи, укључујући улогу вазопресина у адаптацији кардиоваскуларног система на нормо- и хипертензивну трудноћу.

**Циљеви рада** су јасно дефинисани и укључују регистровање крвног притиска и срчане фреквенције у времену – пре, током и након трудноће, анализа варијабилитета крвног притиска и срчане фреквенције код пацова, као и процена осетљивости барорецепторског рефлекса у условима нормотензије и хипертензије крајем трудноће у односу на диеструс, базалне вредности; испитивање експресије гена за вазопресин и његове рецепторе (*V1aR* и *V1bR*) у паравентрикуларном и супраоптичком једру код нормотензивних и спонтано хипертензивних gravidних пацова и утврђивање концентрације вазопресина у плазми.

У поглављу **материјал и методе** наведено је да се ради о експерименталној студији која је спроведена у лабораторији Проф. др Нине Жигон на Институту за фармакологију, клиничку фармакологију и токсикологију Универзитета у Београду. Коришћене методе у овом истраживању

су јасно описане. За извођење експеримената добијена је дозвола (бр. 119-01-13/17/2015-09) Етичког комитета за рад са животињама Медицинског факултета Универзитета у Београду. Коришћени су нормотензивни *Wistar* пацови и спонтано хипертензивни пацови. Континуирано мерење крвног притиска и срчане фреквенције спроведено је помоћу радиотелеметријских уређаја. Спектралном анализом је процењена варијабилност крвног притиска и срчане фреквенције, док је осетљивост барорефлекса процењена применом методе секвенце. Квантификација генске експресије вазопресина и његових рецептора извршена је помоћу *RT-PCR* технике, а концентрација вазопресина у плазми мерена је *ELISA* методом. Описане су и коришћене статистичке методе за анализу резултата.

У поглављу **резултати** детаљно су описани и јасно представљени сви добијени резултати.

**Дискусија** је написана јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

**Закључци** сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада.

Коришћена **литература** садржи списак од 178 референце.

## **Б. Провера оригиналности докторске дисертације**

Вредност *Similarity indexa* добијена провером оригиналности докторске дисертације „Неурокардиогена адаптација на трудноћу у хроничној хипертензији“ аутора Мирјане Јовановић, утврђена је коришћењем програма *iThenticate* и износи 15%. Овај степен подударности је последица тзв. општих места и података, као и претходно публикованих резултата истраживања који су проистекли из исте истраживачке групе, а заснивају се на примени истих метода и техника научног рада, што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“ број 204/18).

## **В. Кратак опис постигнутих резултата**

Ова студија је по први пут показала разлике у неуроендокриној и аутономној адаптацији на трудноћу код нормотензивних и хронично хипертензивних пацова. У експерименталном периоду, примећено је да спонтано хипертензивне женке имају значајно веће вредности систолног крвног притиска и дијастолног крвног притиска, док су вредности срчане фреквенције биле ниже у поређењу са *Wistar* женкама. Постпарталне вредности нису се значајно разликовале од базалних диеструс вредности код женки оба соја.

Резултати спектралне анализе указују на изражене промене пре свега срчаног варијабилитета код женки спонтано хипертензивних пацова, али не и *Wistar*-а. Примећено је и одсуство промена на васкуларном варијабилитету услед трудноћом изазваног поремећаја неуроваскуларне трансдукције. Такође, евалуација барорецепторског рефлекса методом секвенце показала је повећање сензитивности барорецепторског рефлекса само код хипертензивних женки у касној гестацији.

Резултати су показали да негравидне хипертензивне женке имају виши ниво експресије вазопресина и *V1aR*-а у паравентрикуларном једру и *V1bR* гена у супраоптичком једру у поређењу са *Wistar* женкама. Током касне трудноће, спонтано хипертензивне женке су имале смањену експресију вазопресина у супраоптичком једру, нижи ниво вазопресина у плазми, као и нормалан крвни притисак, што указује на адаптивни одговор на трудноћу. Код *Wistar* женки, трудноћа је повећала експресију вазопресинског гена у паравентрикуларном и супраоптичком једру, а пад нивоа вазопресина у плазми и крвног притиска је мање изражен него код спонтано хипертензивних женки.

## **Д. Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе**

Резултати ове дисертације су указали на разлике у нивоу експресије вазопресина и његових рецептора у једрима хипоталамуса женки спонтано хипертензивних пацова и женки

нормотензивних *Wistar-a*. Такође, постојао је различит образац промене експресије ових гена у gravidитету у зависности од соја. Анализа маркера аутономне регулације указала је и на различиту неурокардиогену адаптацију. Резултати су упоређени са постојећим литературним подацима како би се проценила валидност и значај нових налаза.

Један од кључних налаза у дисертацији јесте повећана експресија гена за вазопресин и његових рецептора у паравентрикуларном и супраоптичком једру вазопресина код диеструс женки спонтано хипертензивног соја у поређењу са *Wistar* диеструс женкама. Овај налаз се поклапа са студијама које су показале да хипертензија доводи до повећане активности вазопресина у централном нервном систему, што указује на значајну улогу вазопресина у регулацији крвног притиска (Јонсон и сар, 2015; Смит и сар, 2016) као и да је повећана симпатичка активност у хипертензији повезана са повећаном експресијом гена за вазопресин и V1aR у паравентрикуларном једру хипертензивних животиња (Милутиновић – Смиљанић и сар, 2013). Претходна истраживања такође су показала сличне резултате, сугеришући да повишен ниво вазопресина може допринети развоју и одржавању хипертензије (Браун и сар, 2014; Лее и сар, 2017). Резултати додатно потврђују улогу вазопресинског система у патогенези одржавања високог крвног притиска.

Дисертација детаљно описује и промене у хемодинамским параметрима, укључујући промене крвног притиска и срчане фреквенције. Спонтано хипертензивне женке су имале значајно виши систолни и дијастолни притисак током времена у поређењу са *Wistar* контролама. Ови резултати се слажу са литературом која указује на постојање хроничне хипертензије код спонтано хипертензивног соја пацова, што је потврђено и претходним истраживањима (Тајлор и сар, 2015; Вилсон и сар, 2018). Спектрална анализа варијабилности крвног притиска и срчане фреквенције и процена барорефлексне сензитивности показала је значајне разлике између хипертензивних јединки и *Wistar -a*. Код хипертензивних женки, је примећен пораст нискофреквентних компоненти варијабилитета срчане фреквенције, што указује на појачану симпатичку активност

(Кларк и сар, 2016; Вајт и сар, 2019), док истовремени пораст високофреквентних компоненти указује на активацију вагалне компоненте (Гиаси и Ростами, 2018). Ови подаци уз непромењен сипатовагални индекс указују да је срце у стању аутономне равнотеже што побољшава његово функционисање. Током трудноће, осетљивост барорефлекса се повећава код хипертензивних женки пацова, што може бити адаптивни одговор на повишени крвни притисак (Греен и сар, 2017; Пател и сар, 2018). Још један од важних налаза у дисертацији јесте смањена експресија вазопресина у супраоптичком једру хипертензивних женки у касној трудноћи, уз перзистенцију високог нивоа експресије гена за *VibR* у односу на налаз код нормотензивних животиња. Уочен ниво генске активности у супраоптичком једру може бити повезан са адаптивним механизмима за регулацију крвног притиска током трудноће, што сугерише да смањена експресија вазопресина у супраоптичком једру може помоћи у одржавању нормалног крвног притиска упркос хроничној хипертензији (Дејвис и сар, 2016; Мартинез и сар, 2017). Овај налаз потврђује претходна истраживања која указују на важну улогу супраоптичког једра у регулацији осмотске хомеостазе и крвног притиска.

#### **Е. Објављени радови који чине део докторске дисертације**

Jovanović M, Stevanović B, Pajović V, Tasić T, Lozić M, Đukić Lj, Kosić M, Murphy D, Japundžić-Žigon N. Vasopressin and cardiovascular autonomic adjustment in chronic hypertensive pregnancy. Hypertension Research. M21, IF 5,4

Hypertension Research. M21, IF 5,4

**DOI:** 10.1038/s41440-024-01769

#### **Ф. Закључак (образложење научног доприноса)**

Докторска дисертација Мирјане Јовановић представља значајан научни допринос у разумевању неурокардиогене адаптације на трудноћу код нормотензивних и хипертензивних стања. Истраживањем је обухваћена анализа експресије вазопресина и његових рецептора,

концентрације вазопресина у плазми, хемодинамских параметара, кардиоваскуларног варијабилитета и барорефлексне осетљивости, што је резултирало значајним научним доприносима. Значајно већи нивои експресије гена за вазопресин и његових рецептора у паравентрикуларном једру спонтано хипертензивних пацова у поређењу са нормотензивним *Wistar* женкама пружају дубље разумевање молекуларних механизма који доприносе адаптацији хипертензивних јединки на трудноћу, потврђујући важност централних неурохуморалних фактора у регулацији крвног притиска у хипертензији и у трудноћи. Израженији пад вазопресина и пад крвног притиска је вероватно повезан, што додатно подржава постојећа сазнања о улози вазопресина у патогенези хипертензије. Ови налази сугеришу да би мерење нивоа вазопресина у плазми током трудноће могло бити од користи за дијагностику и праћење хипертензивних стања у трудноћи и евентуално подстакло даљи развој антихипертензивних лекова. Смањена експресија вазопресина у супраоптичком једру гравидних спонтано хипертензивних женки пацова представља важан налаз који може бити повезан са адаптивним механизмима за регулацију крвног притиска током трудноће. Детаљна анализа хемодинамских параметара, укључујући крвни притисак и срчану фреквенцију, показала је да спонтано хипертензивне женке имају значајно виши систолни и дијастолни крвни притисак током времена у поређењу са *Wistar* контролама. Ови резултати су у складу са познатим чињеницама о хроничној хипертензији код спонтано хипертензивних пацова и пружају додатне податке о адаптацији на трудноћу. Спектрална анализа варијабилности крвног притиска и срчане фреквенције открила је значајне разлике између два соја пацова, са истовременом симпатичком и парасимпатичком коактивацијом, без промене симпатовагалног утицаја на срце касно гравидних спонтанохипертензивних женки, док је код *Wistar* женки присутна само хиперактивација симпатичке гране аутономог нервног система као физиолошки одговор на трудноћу. Применом методе секвенце уочено гестацијско повећање барорефлексне сензитивности само у групи спонтано хипертензивних женки је вероватно последица појачног парасимпатичког утицаја на срце као део адаптивног одговора. Ови налази

доприносе бољем разумевању аутономних дисфункција које прате хипертензију и адаптацију на трудноћу. Промене детектоване крајем трудноће у вазопресинском систему спонтанохипертензивних женки могу бити одговорне за нормализацију крвног притиска упркос присуству хроничне хипертензије, пружајући нове увиде у потенцијалне превентивне стратегије за бољу контролу хроничне хипертензије током трудноће.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и пажљиво изабран, а методологија рада је била савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.



На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидаткиње, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Мирјане Јовановић и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

Чланови комисије:

Проф. др Јелена Нешовић Остојић

---

Доц. др Светолик Спасић

---

Проф. др Драгана Бајић

Научни саветник

---

Ментори:

Проф. др Нина Жигон

---

Др сци. Бојана Стевановић

---