

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 24.06.2019. godine, broj 9700/04-TT, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uticaj stalnog magnetnog polja na neurogenu kontrolu cirkulacije spontano hipertenzivnih pacova i ekspresiju receptora angiotenzina II u jedru solitarnog trakta“
kandidata dr Tatjane Tasić, zaposlene na Stomatološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Mentor Prof. dr Nina Žigon-Japundžić

Komentor Prof. dr Silvio de Luka.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Aleksandar Trbović, vanredni profesor, Institut za patološku fiziologiju, Medicinski fakultet u Beogradu
2. Dragana, Puzović, redovni profesor, Sudska medicina, Stomatološki fakultet u Beogradu
3. Dragana Bajić, redovni profesor, Katedra za telekomunikacije i obradu signala, Fakultet tehničkih nauka Univerziteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Tatjane Tasić napisana je na ukupno 63 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 3 tabele, 12 figura i 4 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i 3

priloga (Izjava o autorstvu, Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije rada i Izjava o korišćenju).

U **uvodu** je definisano šta je to stalno magnetno polje, koji su njegovi izvori i kakvo dejstvo ima na ljudski organizam, naročito na ćelije krvi i hematopoezne organe. Takođe su navedena dosadašnja saznanja o neuroendokrinoj regulaciji cirkulacije sa posebnim osvrtom na ulogu lokalnog moždanog renin angiotenzin sistema na homeostazu cirkulacije.

Ciljevi rada su jasno definisani. Sastoje se od ispitivanja uticaja stalnog magnetnog polja na gensku ekspresiju angiotenzinskih AT_{1a}, AT_{1b} i AT₂ receptora u jedru solitarnog trakta, srednje vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog krvnog pritiska, srčane frekvencije, njihov varijabilitet kao i osetljivost baroreceptorskog refleksa, oštećenje perifernih organa (srce i bubreg) kao i na vrednost hematoloških parametara periferne krvi i celularnost u hematopoetskim organima (slezina i koštana srž) kod spontano hipertenzivnih pacova kontinuirano izloženih dejstvu stalnog magnetnog polja srednjeg intenziteta.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o eksperimentalnoj studiji koja je sprovedena na Institutu za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju Univerziteta u Beogradu. Korišćene metode u ovom istraživanju su jasno opisane. Eksperimentalni protokol je dobio dozvolu (br.323-07-04083/2016-05/3) Etičkog komiteta za životinje Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Eksperimentalni protokol je podrazumevao kontinuiranu 30-dnevnu izloženost sponatno hipertenzivnih pacova stalnom magnetnom polju različite orijentacije (severni i južni pol magneteta). Kontrolna grupa sponatno hipertenzivnih životinja nije bila izložena dejstvu stalnog magnetnog polja. Detaljno je opisana evaluacija genske ekspresije angiotenzinskih AT_{1a}, AT_{1b} i AT₂ receptora u jedru solitarnog trakta spontano hipertenzivnih pacova, spektralna analiza sistolnog, dijastolnog krvnog pritiska i srčane frekvencije kao i metoda sekvence kojom je evaluiran baroreceptorski refleks. Patohistološkim pregledom je analizirano tkivo srca i bubrega, detaljno je opisana i analiza parametara krvne slike i celularnost hematopoetskih organa spontano hipertenzivnih pacova. U ovom poglavlju je takođe objašnjena statistička obrada dobijenih podataka.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 157 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ova studija je po prvi put pokazala da kontinuirano izlaganje spontano hipertenzivnih pacova južnom polu stalnog magnetnog polja, intenziteta 16 mT, dovodi do povećane genske ekspresije AT_{1b} i smanjene genske ekspresije AT₂ angiotenzinskih receptora u jedru solitarnog trakta sa trendom porasta genske ekspresije AT_{1a} receptora. Pokazano je da prolongirana ekspozicija spontano hipertenzivnih pacova stalnog magnetnog polja različite orijentacije, srednjeg intenziteta, dovodi do smanjenja vrednosti arterijskog krvnog pritiska i do povećanja senzitivnosti baroreceptorskog refleksa, menjajući njegovo težište rada na niže vrednosti sistolnog arterijskog krvnog pritiska. Prvi put je u ovom istraživanju pokazano da stalno magnetno polje srednjeg intenziteta različite orijentacije dovodi do smanjenja vrednosti kratkoročnog varijabiliteta sistolnog arterijskog krvnog pritiska, naročito u domenu veoma niskih i niskih frekvencija. Južni pol stalnog magnetnog polja je bio efikasniji u redukovanju sistolnog arterijskog krvnog pritiska, njegovog kratkoročnog varijabiliteta i srčane frekvencije spontano hipertenzivnih pacova koji su mu bili izloženi. Takođe je pokazano da izlaganje spontano hipertenzivnih pacova stalnom magnetnom polju različite orijentacije ne smanjuje hipertenzivnu kardiomiopatiju i glomeruloskleroza, ali da dovodi do poremaćaja hematopoeze i oštećenja ćelija krvi.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Istraživanja na životinjama su pokazala da stalno magnetno polje srednjeg intenziteta utiče na kardiovaskularni sistem tako što moduliše mikrocirkulaciju, neurotransmisiju i brzinu biohemijskih reakcija (Brocklehurst i McLauchlan, 1996). Okano i saradnici (2005) su pokazali da stalno magnetno polje srednjeg intenziteta samnjuje koncentraciju cirkulišućeg angiotenzina II i odlaže razvoj hipertenzije kod spontano hipertenzivnih pacova dok je Gmitov (2010; 2015) pokazao da stalno magnetno polje srednjeg intenziteta povećava osetljivost baroreceptorskog refleksa, glavnog neurogenog regulatora cirkulacije.

Postojeći podaci pokazuju da povećana genska ekspresija angiotenzinskih AT₁ receptora u jedru solitarnog trakta spontano hipertenzivnih pacova dovodi do smanjenja osetljivosti baroreceptorskog refleksa, dok povećanje genske ekspresije AT₂ receptora u jedru solitarnog trakta ostvaruje suprotan efekte na senzitivnost baroreceptorskog refleksa spontano

hipertenzivnih pacova (Gutkind, 1998; Ruchay, 2016). Rezultati ovog istraživanja su pokazali da postoji značajno povećana genska ekspresija angiotenzinskih AT_{1b} receptora, trend porasta genske ekspresije AT_{1a} i smanjena genska ekspresija angiotenzinskih AT_2 receptora u jedru solitarnog trakta spontano hipertenzivnih pacova koji su bili kontinuirano subhronično izloženi dejstvu južnog pola stalnog magnetnog polja srednjeg intenziteta. U ovoj studiji je verovatno do promena genske ekspresije angiotenzinskih receptora u jedru solitarnog trakta došlo zbog kompenzatornog odgovora na povećanje senzitivnosti baroreceptorskog refleksa usled dejstva stalnog magnetnog polja na periferiji, tj. baroreceptore. Ipak ne može se isključiti mogućnost da je do povećanja senzitivnosti baroreceptorskog refleksa došlo usled promena ekspresije angiotenzina II ili njegovih receptora u drugim delovima mozga uključenim u neurogenu kontrolu cirkulacije (Cottrel i Ferguson, 2004; Davern i Head, 2007; Ufnal i Skrzypecki, 2014). Spontano hipertenzivni pacovi izloženi dejstvu severnog pola stalnog magnetnog polja nemaju značajnije promene u genskoj ekspresiji angiotenzinskih AT_{1a} , AT_{1b} i AT_2 receptora, iako imaju povećanu senzitivnost baroreceptorskog refleksa. Ova razlika u nalazima usled izlaganja stalnom magnetnom polju različite orijentacije sugerise da promene ekspresije angiotenzinskih receptora u jedru solitarnog trakta i nisu povezane sa promenom senzitivnosti baroreceptorskog refleksa.

Poznato je da je kratkoročni varijabilitet arterijskog krvnog pritiska faktor rizika u nastanku kardiovaskularnih oboljenja (Mancia i Parati, 2003). Mehanizmi, kao što su simpatička nervna aktivnost, baroreceptorski refleks, miogena aktivnost zida krvnih sudova, vazoaktivni molekuli i peptidi kao što su NO, bradikinin, vazopresin i renin angiotenzin sistem utiču na homeostazu arterijskog krvnog pritiska i na njegov kratkoročni varijabilitet (Japundžić i sar., 1990; Japundžić- Žigon, 1998; Stauss i Persson, 2000, Stauss 2007). Kontinuirana subhronična ekspozicija spontano hipertenzivnih pacova stalnom magnetnom polju različite orijentacije, srednjeg intenziteta, se pokazala efikasna u smanjenju srednje vrednosti arterijskog krvnog pritiska i kratkoročnog varijabiliteta arterijskog krvnog pritiska u domenu veoma niskih frekvencija kao i u povećanju senzitivnosti spontanog baroreceptorskog refleksa. Ovi efekti najverovatnije su posledica dejstva stalnog magnetnog polja na smanjenje perifernog simpatičkog tonusa i sledstveno tome perifernog otpora kao i smanjenog lučenja renina i sinteze angiotenzina II (Okano i sar., 2005). Ranije studije su pokazale da stalno magnetno polje povećava senzitivnost baroreceptorskog refleksa zečeva (Gmitrov, 2010; 2015). U ovom istraživanju je do povećanja senzitivnosti baroreceptorskog refleksa najverovatnije došlo usled dejstva stalnog magnetnog polja na fosfolipide membrane

baroreceptora njihove deformacije i sledstvenog povećanja ulaska kalcijuma u njih (Rosen, 2003; Hughes i sar., 2005).

Kontinuirana subhronična ekspozicija stalnom magnetnom polju različite orijentacije, srednjeg intenziteta, nije imala uticaja na razvoj komplikacija, hipertenzivnu kardiomiopatiju i renalnu sklerozu spontano hipertenzivnih pacova. Manjak efekta bi mogao biti povezan sa nedovoljno dugom ekspozicijom stalnom magnetnom polju. Postojeće studije pokazuju oprečne rezultate vezano za uticaj SMP-a na oštećenje organa (Gorczyńska i Wergzynowicz, 1986; Amara i sar., 2007; Gohdbane i sar., 2013) .

Kontinuirana subhronična ekspozicija stalnom magnetnom polju različite orijentacije, srednjeg intenziteta, je dovela do smanjenja broja trombocita u perifernoj krvi, do smanjenja broja granulocita u slezini i koštanoj srži kao i do povećanja broja eritrocita u slezini spontano hipertenzivnih pacova u ovoj studiji. Takođe je registrovano da kontinuirana ekspozicija spontano hipertenzivnih pacova severnom polu stalnog magnetnog polja dovodi do smanjenja broja limfocita u perifernoj krvi i porasta broja eritrocita u koštanoj srži, dok ekspozicija južnom polu stalnog magnetnog polja dovodi do porasta broja limfocita u koštanoj srži. Ovakav nalaz je verovatno posledica povećane produkcije reaktivnih kiseoničnih radikala, oštećenja DNK i promene ćelijskih struktura pod uticajem stalnog magnetnog polja što je u skladu sa postojećim studijama (Rosen, 2003; Brocklerhurst i McLauchlan, 1996; Hore i Mouritsen 2016).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Tasić T, Djordjević DM, De Luka SR, Trbovich AM, Japundžić-Žigon N. *Static magnetic field reduces blood pressure short-term variability and enhances baro-receptor reflex sensitivity in spontaneously hypertensive rats.* Int J Radiat Biol. 2017, 93(5):527-534. doi: 10.1080/09553002.2017.1276307.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Uticaj stalnog magnetnog polja na neurogenu kontrolu cirkulacije spontano hipertenzivnih pacova i ekspresiju receptora angiotenzina II u jedru solitarnog trakta**“ dr Tatjane Tasić predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja stalnog magnetnog polja na homeostazu cirkulacije, molekularne mehanizme u jedru solitarnog trakta

odgovorne za neurogenu kontrolu kardiovaskularnog sistema kao i uticaj na hematopoezne organe spontano hipertenzivnih pacova.

Pokazano je da stalno magnetno polje ima povoljne efekte na regulaciju pritiska kod spontano hipertenzivnih pacova. Takođe je pokazano da stalno magnetno polje ima štetan uticaj na ćelije krvi i hematopoezu. Navedena saznanja otvaraju mogućnost primene stalnog magnetnog polja lokalno na vratu u predelu iznad karotidnog sinusa kod kardiovaskularnih bolesnika, prevashodno kod bolesnika sa povećanim rizikom, tj. onih sa lošom funkcijom barorefleksa i veoma varijabilnim krvnim pritiskom. Lokalnom primenom stalnog magnetnog polja verovatno bi se izbegao štetan uticaj na krvne ćelije i hematopoezu.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Tatjane Tasić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 01.07.2019.

Članovi Komisije:

Prof. dr Aleksandar Trbović

Prof. dr Dragana Puzović

Prof. dr Dragana Bajić

Mentor:

Prof. dr Nina Žigon-Japundžić

Komentor:

Prof. dr Silvio de Luka
