

Posudek disertační práce

Autor: Mgr. Silvie HOJNÁ

„Změny jednotlivých isoform syntázy oxidu dusnatého u experimentální hypertenze a metabolického syndromu: genetické a molekulárně-biologické aspekty“

Cílem předkládané disertační práce je přispět k objasnění patofyziologické úlohy systému oxidu dusnatého v rozvoji geneticky podmíněné hypertenze a metabolického syndromu.

Práce je napsána srozumitelně, má logické členění a v úvodní části jsou stručně vysvětleny základy patofyziologie a genetiky esenciální hypertenze, je objasněna úloha NO a srozumitelně jsou vysvětleny zvířecí modely experimentální hypertenze.

Nepodařilo se potvrdit polymorfizmy genu pro *iNos* mezi sůl-senzitivními a sůl-rezistentními Dahlovými potkany z pražské kolonie, které byly u těchto zvířat zjištěny u jiných kolonií. Výsledky této části experimentu jsou zajímavé, protože ukazují, že genetická výbava Dahlových potkanů z pražské kolonie je shodná s genetickou výbavou Dahlových potkanů z Brookhavenu.

U mladých SHR a Dahlových potkanů byla zjištěna snížená exprese neuronální a inducibilní NOS v mozковém kmeni a u sůl-senzitivních Dahlových potkanů i v diencefalu. Tyto nálezy mohou souviset s úlohou NO v těchto oblastech mozku při regulaci tonu sympatiku. Snížená exprese *iNos* v diencefalu u Dahlových potkanů dokládá vztah těchto struktur k solné hypertenzi. Snížená tvorba endoteliálního NO v ledvinách by navíc mohla přispívat k poruše renální exkrece sodíku.

V další části experimentu bylo prokázáno, že NO má odlišnou úlohu v mládí při rozvoji spontánní hypertenze a odlišnou úlohu u dospělých SHR potkanů s již rozvinutou hypertenzí. Podávání kaptoprilu SHR potkanům od 4. týdne věku normalizuje krevní tlak převážně i aktivitu NOS spolu s expresí jednotlivých isoform NOS na kontrolní úroveň WKY. Naproti tomu podávání kaptoprilu dospělým SHR potkanům navodí pouze dočasný pokles TK, ale aktivita a exprese NOS zůstává léčbou neovlivněna.

U hypertriglyceridemických potkanů byla ve srovnání s WKY prokázána snížená exprese iNOS v obou mozkových oblastech a výrazně nižší exprese eNOS v ledvině.

Práce zcela nepochybně splňuje všechny požadavky na disertační práci, mám pouze následující připomínky:

3.4. Statistická analýza, s. 44

Statistickým metodám jsou věnovány necelé tři řádky. V řadě experimentů byly hodnoceny rozdíly mezi čtyřmi skupinami, a proto má být použita analýza rozptylu (ANOVA). Pokud je použit t-test, je třeba provést korekci hladiny významnosti (Bonferroni). Stejná výtka se týká i přiložené práce Hojná et. al. Polymorphism in *Nos2* gene is absent in Prague colony of Dahl/Rapp salt-sensitive and salt-resistant rats. *Physiol. Res.* 2005;54:201-206.

Rovněž není zdůvodněno, proč byly použity parametrické testy, když pro malé počty jsou vhodnější testy neparametrické.

Autorka na řadě míst uvádí citaci v textu, která není uvedena v literatuře, (např. s. 8 Horký 2001; Reaven 1997 – v literatuře je uveden rok 1996; s. 14 Pelikánová 2003; s. 14 ATP III; s. 15 Reaven 2005).

Na straně 14 je uvedena chybná definice TK jako součást metabolického syndromu:

TK \geq 130/85 mmHg (nikoliv 130/80 mm Hg jak je uvedeno v disertační práci)

Vzhledem k tomu, že práce je psána česky, měla by být důsledně používána česká terminologie, pokud existuje (např. s. 34 transducer = sonda).

Z výše uvedených námitek je nejdůležitější námitka týkající se statistického zpracování dat, ostatní námítka jsou formálního charakteru.

Disertační práce Mgr. Silvie Hojné a publikace, které jsou součástí této práce, zcela nepochybně prokazuje předpoklady autora k samostatné tvořivé vědecké práci, a proto **doporučuji udělení titulu Ph.D.**

Doc. MUDr. Renata Cífková, CSc
Pracoviště preventivní kardiologie IKEM