

## OPONENTSKÝ POSUDEK

**disertační práce MUDr.Hany Belošovičové(Viškové):“Koncentrace plasmatického cysteinu ve fyziologickém těhotenství a těhotenství s následným rozvojem preeklampsie“**

předkládá:Prof.MUDr.J.Hyánek,DrSc.

Dizertační práce MUDrBelošovičové představuje 85 stránek strojopisu včetně 155 recentních literárních citací, 1 tabulky používaných zkratk v disertaci,11 tabulek a 5 doplňujících vyobrazení a konečně výčet autorčiných publikací(11) a spolupublikací(9). Celá práce představuje solidní ucelený obraz současné úrovně znalostí o zajímavých neesenciálních aminokyselinách-cysteinu(Cys) a jejího analogu homocysteinu(Hcy) v populaci zdravých i nemocných těhotných.. Její kritický pohled na všechny i ty nejnovější poznatky je velice reálný a přísný; z tohoto pohledu hodnotí i vlastní laboratorní výsledky o změnách plasmatického cysteinu a ostatních thiolů z oblasti fyziologické gravidity a gravidity provázené preeklampií.

Úvodní kapitola je recentním přehledem současných obsáhlých .znalostí o „modním“ homocysteinu z přelomu století, které vyvolávaly a stále vyvolávají veliké diagnostické i terapeutické naděje nejenom u KVO, embryopathií,deficitů neurální trubice(NTD), tromboembolických mutací(TEM),vybraných nádorů,ale také v reprodukční patologii (abrupce placenty, gestozy,eklampsie a preeklampsie). Poruchy remethylace, deficit vitaminů skupiny B a enzymopathie MTHFR a CBS neurotizují nejenom minulou ale i současnou generaci porodníků, hematologů a flebologů, pediatrů a neonatologů, vitaminologů a výživářů, internistů, neurologů a dalších a dalších protože stále není jasno zda Hcy je příčinou či následkem těchto pregravidálních či gravidálních změn dosud popsanych, ale

stále nespolehlivě vysvětlených. Znalosti a hypotézy o významu Cys jsou jen vzácné nejsou tak rozsáhlé- unikající pozornosti odborníků. Proto nejsou zatím ani četné etiologické spekulace o jeho potenciální negativním vlivu jako tomu bylo při explozi pozitivních sdělení u patologických stavů provázených hyperhomocysteinemií (HHC). Přehled literatury je dostatečný, rovněž její interpretace dosačující, aby disertantka mohla odpovědně posoudit své výsledky vlastních normálů (referenčních hodnot) Cys a ostatních významných thiolů u zdravých těhotných tak, aby bylo možno odlišit a posoudit význam nalezené patologické odchylky u preeklampsie.

Metodicky práce spočívá na analýzy 65 párových vzorků plasmy gravidních ve II. a III. trimestru chromatografickou metodou (TCEP na HPLC) dovolující přesně stanovit z jednoho vzorku tHcy, tCys, tCys-Gly a glutathion za použití činidla tris(2-carboxyethyl)phosphinu (TCEP) jako šetrného redukčního činidla disulfidických vazeb podle Krijta (2001). Převažuje soubor fyziologické populace těhotných jen u 3 pacientek se sklonem a rozvojem preeklampsie. Poprvé v naší slovanské populaci disertantka určila podle všech klin. chemických požadavků referenční hodnoty t-Cys a dalších thiolů, kde mediány hodnot Cys byly ve III. trim. statisticky nižší než v trimestru II. Stejně tomu bylo i u tHcy, tCys-Gly a glutathionu. O významnosti těchto nalezených hodnot změn vede solidní diskusi přestože dosud takové údaje v písemnictví nebyly nalezeny.

Práce je stylisticky dobře připravená, konkrétní a věcná i přes velkou složitost tematiky pro kliniku srozumitelná; tabulky a grafy pečlivě připravené; v textu celé práce jsem sice našel i několik překlepů a drobných stylistických chyb, prázdné stránky, což nesnižuje odbornou hodnotu disertace. Práce pochází z pracoviště s tradičně vysokou odbornou úrovní a této tradici zůstala MUDr. Bělošovičová věrna.

Moje dotazy na disertantku:

a) nejnižší známé hodnoty tHcy u člověka jsou právě u zdravých gravidních žen, což indukuje domněnku, že zdravá těhotná se potencionálně toxického metabolitu tHcy rychle zbavuje. Je tomu tak i u Cys? Nenalezla jste v literatuře kromě betain-Hcy-methyltransferázy mezi více jak stovkou těchto enzymů ještě některé jiné methyltransferázy, které jsou graviditě placentárními hormony stimulovány?

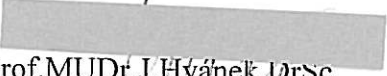
b) podařilo se Vám najít literární údaje o tzv. fetoplacentárním kvocientu pro Cys a další Vámi stanovované thioly event. jejich dalším významu pro perinatální patologii v souvislosti s folátem, kobalaminem či pyridoxinem?

Disertační práce MUDr. Bělošovičové se zabývá novou dosud neznámou problematikou, potřebnou pro lepší pochopení etiologického účinku hyperhomocysteinemie

v porodnické patologii-především u preeklampsie, gestosy ,tromboembolických komplikací, embryopathií a NTD;je proto velice přínosná a užitečná jak pro experiment tak pro kliniku.

Doporučuji komisi pro obhajobu disertačních prací z oboru farmakologie a toxikologie, aby udělila MUDr.Haně Belošovičové titul Ph.D. protože svoji práci dokazuje,že splňuje všechny předepsané podmínky k jeho dosažení.

Praha,3.8.2008.

  
Prof.MUDr.J.Hýánek,DrSc

Metabolická ambulance

Odd.klin.biochemie Nemocnice Na Homolce

150 30 Praha 5,Roentgenova 2.