

## O p o n e n t s k ý p o s u d e k disertační práce

**Název práce:** New iron chelators and antioxidants in a model of acute myocardial infarction and oxidative stress induced by catecholamines – influence on basic biochemical parameters.

(Nové chelátory železa a antioxidantancia u modelu akutního infarktu myokardu a oxidačního stresu navozeného katecholaminy - vliv na základní biochemické parametry).

**Autor práce:** Mgr. Přemysl Mladěnka

**Pracoviště:** Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmakologie a toxikologie

**Obor:** Farmakologie a toxikologie

**Školitel:** doc. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.

**Oponent:** Prof. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové UK v Praze, 500 38 Hradec Králové

Předložená disertační práce Mgr. P. Mladěnky „New iron chelators and antioxidants in a model of acute myocardial infarction and oxidative stress induced by catecholamines – influence on basic biochemical parameters.“ je psána anglicky a je předložena ve formě komentovaného souboru publikací. Po obsahu následuje teoretická část, souhrn v angličtině a češtině a seznam publikovaných prací. Rozsah teoretické části činí 32 stran (včetně šesti obrázků, jedné tabulky, seznamu zkratk a seznamu použité literatury – celkem 118 citací /cca ¼ z nich z posledních 5 let/). Následují čtyřstránkové souhrny a seznam publikovaných prací včetně prezentací na odborných sjezdech.

Soubor publikací tvoří 5 vědeckých sdělení, publikovaných v recenzovaných časopisech (z toho 4 v časopisech s IF).

V teoretické části se autor věnuje problematice akutního infarktu myokardu (včetně intracelulárních změn během ischemie a změnám při reperfusi), rolí katecholaminů při IM (otázka hypoxie, vztahu ROS a katecholaminů a problematice tzv. calcium overload/u/), laboratorní diagnostice akutního IM ve srovnání s experimentálním modelem (změnám EKG a biochemických markerů), charakterizuje studované substance (chelátory železa - DFO, aroylhydrazony i laktoferiny a flavonoid rutin). Následuje seznam zkratk a použité literatury. Lze konstatovat, že v této kapitole shrnul autor přiměřeně a zasvěceně literární zkušenosti z výše uvedených oblastí.

Následuje souhrn práce, který je poměrně obsáhlý a obsahuje podkapitoly úvod, cíle a metodologie, výsledky, diskuse a závěr.

Je třeba konstatovat, že studium možnosti ovlivnění dějů probíhajících při AIM (na validovaném isoprenalinovém modelu u potkanů) pomocí látek s železo chelatující aktivitou lze považovat za přínosné z hlediska možnosti ovlivnění tohoto závažného patofyziologického stavu i z hlediska studování mechanismů dějů, které při tomto stavu probíhají jak v myokardu, tak v organismu. Disertační práce přinesla významné výsledky ukazující na určitý potenciál látek chelatujících železo ovlivnit příznivě (byť parciálně a v závislosti na vlastnostech studované látky) průběh experimentálně navozeného akutního IM a současně i poukázala na komplexnost mechanismů podílejících se na vzniku a vývoji tohoto patologického stavu. Získané poznatky by tak mohly být v budoucnu užity při návrhu nových účinnějších analogů.

Přiloženy jsou publikace z časopisů včetně časopisů s IF, které realizují náročné recenzní řízení, takže role oponenta je ulehčena. V diskusích u těchto publikací se autor vědecky střízlivě vyjadřuje k získaným výsledkům, závěry prací jsou formulovány přiměřeně a vystihují studovanou

problematiku. K vlastním výsledkům nemám zásadní připomínky. Po formální stránce má práce dobrou úroveň.

K předložené práci mám tyto komentáře:

- Pro čtenáře by bylo jasnější deklarovat uceleně a odděleně cíle práce, souhrnnou diskusi a závěr, což by po faktické, strukturální i formální stránce lépe ozřejmilo tyto body. Jistě by potom práce byla přehlednější a čtivější.

- Patrně by též bylo vhodné, kdyby se autor v souhrnu při konstatování faktů a úvah odvolával na své jednotlivé publikace z komentovaného souboru.

Tyto připomínky oponenta však nejsou zásadního rázu a nedotýkají se podstatných stránek celé práce.

K předložené práci a sledované problematice mám tyto otázky (jako podklad pro diskusi), které jsou motivované zejména zájmem o sledovanou problematiku:

- Může autor uvést, které další mechanismy (kromě dvou zmiňovaných) jsou zvažovány v patofyziologii katecholaminové kardiotoxicity?

- Isoprenalinový model kardiotoxicity je často užíván. Mohl by autor rozvést a specifikovat případné rozdíly tohoto modelu ve srovnání s IM?

- Hodlá se autor zabývat (nebo se již zabýval) účinky též dalších chelátorů při isoprenalinovém poškození srdce?

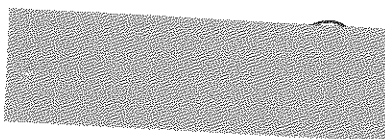
Konstatuji, že disertační práce jednoznačně splnila svůj cíl. Postup řešení problému a výsledky práce ukazují přínos Mgr. Mladěnký k řešení dané problematiky. Téma práce považuji za aktuální a vhodné. V rámci řešené problematiky bylo využito recentních poznatků i adekvátních metod zpracování. Výsledky předložené v disertační práci jsou nové, původní, jejich interpretace je vědecky střízlivá i věcná. Soubor publikací je velmi kvalitní.

Autor svojí disertační práci dokazuje, že je schopen se dobře orientovat v dané problematice, jasně formulovat i kriticky rozebírat nálezy jiných autorů i vlastní pozorování, a že je schopen samostatně vědecké práce. Disertační práce tak jednoznačně splnila zamýšlený cíl.

#### **Z á v ě r :**

Disertační práce přináší nové původní výsledky, které považuji za kvalitní a přínosné jak z hlediska rozvoje celého oboru, tak v řešené oblasti výzkumu. Na základě předložené práce jsem jednoznačně dospěl k názoru, že Mgr. Přemysl Mladěnký prokázal schopnost samostatně vědecky pracovat.

Dle mého názoru autor zcela splnil požadavky, které jsou kladeny na disertační práci a doporučuji, aby byla přijata jako podklad pro další řízení.



Prof. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.  
Ústav farmakologie  
Lékařská fakulta v Hradci Králové UK v Praze  
Šimkova 870  
500 38 Hradec Králové

Hradec Králové, 1. 12. 2008