



ředitel  
Doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.



vedoucí  
MUDr. Petr Velebil, CSc.



vedoucí  
Doc. MUDr. Jaroslav Feyereisl, CSc.

V Praze dne 28.9.2009

## Referát postgraduálních studentů

Děkanát UK 2.LF a FN Motol

V Úvalu 85

150 06 Praha 5

### Věc: Oponenský posudek disertační práce MUDr. Víta Jakoubka: **Mechanismus vlivu hypoxie na fetoplacentární cévní řečiště**

Disertační práce (celkem 44 stran a přílohy) je koncipována do racionálně a logicky navazujících samostatných celků:

V úvodu je zpracován literární přehled hlavních funkcí lidské placenty (zvláště ve vztahu k výměně krevních plynů a zajištění dostatečné oxygenace fetální krve), hlavní příčiny hypoxie placenty a význam hypoxie v regulaci a patofyziologii placentární perfúze. Autor dále popisuje mechanismy vzniku akutní hypoxické fetoplacentární vazokonstrikce (HFPV), úlohu napěťově řízených draslíkových kanálů v patofyziologii HFPV, nomenklaturu draslíkových a vápníkových kanálů a možnosti jejich blokády.

V další části je uveden literární přehled regulace a patofyziologie chronické hypoxie (regulační pochody závislé na parciálním tlaku kyslíku v trofoblastu, procesy placentace, angiogeneze, erytropoézy, migrace a diferenciací). Samostatná část je věnována důležité klinické entitě – preeklampsii (onemocnění, které pravděpodobně vzniká již v době invaze trofoblastu do dělohy poruchou spirálních artérií a následnou placentární hypoxií). Dalším klinicky a epidemiologicky významným onemocněním, které souvisí s chronickou placentární hypoxií, je intrauterinní růstová restrikce (IUGR).

V závěru úvodu autor sumarizuje současné poznatky: na akutní hypoxický podnět reagují placentární cévy vazokonstrikcí, která je nepřímě úměrná  $pO_2$ . V mechanismu HFPV hraje zásadní roli depolarizace membrány hladkého svaly placentárních cév, způsobené inhibicí  $K_v$  kanálů. Oxid dusnatý (NO) má vliv na tonus placentárních cév, ale jeho role v patofyziologii HFPV je nejasná. Na regulaci placentárního cévního řečiště se podílí HIF a EDN 1 (v placentách vystavených hypoxii jsou ve zvýšené

miře exprimovány. V placentách žen ve vysoké nadmořské výšce byla zjištěna vyšší vaskularizace, která pravděpodobně slouží jako kompenzatorní mechanismus při sníženém  $pO_2$ . Morfologické změny cév byly nalezeny i v placentách preeklamptických matek (snížení celkové plochy pro fetomaternální výměnu) a změny vlastností vykazují i cévy placent u těhotenství postižených IUGR (zvýšená reaktivita vln za hypoxických podmínek).

**Úvod disertační práce je napsán stručně a logicky, vystihuje podstatu problému a směřuje k definování cílů práce.**

Cílem disertační práce bylo testovat dvě hypotézy: 1) zablokováním  $Ca_v$  kanálů typu L lze zabránit hypoxické fetoplacentární vazokonstrikci v lidské placentě, 2) chronická hypoxie zvyšuje odpor a mění reaktivitu fetoplacentárního cévního řečiště laboratorního potkana.

**Stanovené cíle disertační práce jsou aktuální a originální s potenciálem klinického využití v oblasti reprodukčního zdraví.**

Volba metod, pomocí kterých byly testovány hypotézy disertační práce, odpovídala stanoveným cílům. K experimentům zaměřeným na výzkum placenty za fyziologického stavu byly použity preparáty z lidské placenty. Pro posouzení vlivu chronické hypoxie na placentu byl z etických důvodů použit zvířecí model.

V experimentech byla k vytvoření podmínek chronického nedostatku kyslíku ve fetoplacentárním řečišti použita izobarická hypoxická komora. Metodika použití izobarické komory je historicky známá a dlouhodobě používaná pracovištěm autora. Metodika zpracování izolovaného, dvojité perfundovaného kotyledonu lidské placenty je dlouhodobě používaná pracovištěm autora a publikovaná v renomovaných zahraničních časopisech.

**Protokol pokusů je detailně rozpracován (viz. publikace). Statistická analýza je adekvátní.**

Výsledky:

1. napětově řízené vápníkové kanály zprostředkovávají hypoxickou vasokonstrikci v lidské placentě: pomocí inhibitoru L- kanálů nifedipinu došlo ke kompletnímu zablokování vasokonstrikční odpovědi na hypoxický stimulus. (Jakoubek V et al: Voltage-gated calcium channels mediate hypoxic vasoconstriction in the human placenta. Placenta. 2006 Sep-Oct;27(9-10):1030-3.)
2. chronická hypoxie zvyšuje odpor a reaktivitu k vasokonstrikčním látkám v cévách placenty laboratorního potkana. (Jakoubek V et al: Chronic hypoxia increases fetoplacental vascular resistance and vasoconstrictor reactivity in the rat. Am JPhysiol Heart Circ Physiol. 2008 Apr;294(4):H1638-44.)

**Výsledky byly publikovány v renomovaných zahraničních časopisech a jsou součástí přílohy disertační práce.**

**Shrnutí:**

Autor disertační práce prokázal jednoznačně předpoklady k samostatné tvořivé vědecké práci a publikoval dosažené originální výsledky v renomovaných periodikách s vysokým Impact Factorem.

Prezentované výsledky výzkumu lze potencionálně aplikovat do klinické praxe při řešení chronické fetoplacentární hypoxie a intrauterinní růstové restrikce plodu).

**Disertační práce MUDr. Víta Jakoubka jednoznačně splňuje požadavky k udělení titulu PhD a doporučuji práci k obhajobě před VR 2. LF UK.**

Doc. MUDr. Zbyněk Straňák, CSc., MBA  
Přednosta Novorozeneckého oddělení  
Ústav pro péči o matku a dítě  
Podolské nábřeží 157  
147 00 Praha 4

*Otázky oponenta:*

1. Může autor vysvětlit, proč v experimentu při chronické hypoxii byly hmotnosti plodů i matek po týdnu v hypoxii signifikantně nižší než u normoxických kontrol, ale hmotnosti placent se významně nelišily?
2. Domnívá se autor, že existuje v současné době indikace pro podávání verapamilu při hypoxii plodu?