

O p o n e n t s k ý p o s u d e k **diserta ní práce**

Název práce: Vliv radikálového poškození v asné fázi expozice hypoxie na rozvoj hypoxické plicní hypertenze.

Autor práce: MUDr. Věra Lachmanová

Pracoviště: Univerzita Karlova v Praze, 2. Lékařská fakulta, Praha

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Školitel: Prof. MUDr. Jan Herget, DrSc.

Oponent: Prof. MUDr. Vladimír Geršl, CSc.

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

Předložená disertační práce MUDr. V. Lachmanové „Vliv radikálového poškození v asné fázi expozice hypoxie na rozvoj hypoxické plicní hypertenze“ má rozsah 67 stran a součástí disertační práce je příloha tvořená vodními sděleními v impaktovaných časopisech, ve kterých je dr. Lachmanová členkou autorského kolektivu (z toho jednou je první autorkou).

Po obsahu následuje seznam zkratk, úvod, literární pohled, cíle disertační práce, metody, výsledky, diskuse a závěry, obecné závěry vyplývající z disertace, literatura, seznam vlastních publikací autorky a příloha (publikace). Součástí textu je příloha tabulek, příloha grafy a jeden obrázek. Seznam použité literatury zahrnuje celkem 150 citací (většinou recentních z posledních 5 let).

V literárním pohledu se autorka věnuje mj. problematice hypoxické plicní vasokonstrikce a hypertenze, otázce ROS (například antioxidantů, zdrojů ROS a jejich působení) a oxidu dusnatému. Dále je formulován hlavní cíl práce, kterým bylo objasnit, zda podání antioxidantu N-acetylcysteinu (NAC) v asné fázi expozice hypoxií ovlivní velikost plicní hypertenze více než jeho pozdní podání v období již rozvinuté nemoci. Součástí studie bylo dále i sledování zdroje NO při expozici chronické hypoxií.

Lze konstatovat, že autorka adekvátně shrnula literární zkušenosti z výše uvedených oblastí a formulovala cíle práce.

V části v nované metodikám autorka popisuje základní užívání metodiky po pětidenní hypoxii v isobarické komoře (isolované perfundované plíce potkana s měřením reaktivity a resistance plicních cév), experimentální protokol a měření prováděná po čtyřdenní hypoxii (měření tlaku, srdečního výdeje, váhy srdečních částí) i stanovení produkce NO u potkanů po čtyřdenní hypoxii. Součástí kapitoly je též popis statistického zpracování výsledků.

V kapitole v nované výsledků autorka shrnuje poznatky o vlivu asného podávání NAC na sledované parametry (mj. na odporové vlastnosti plicního krevního řečiště, reaktivitu plicních cév, tlak v a. pulmonalis a další hodnocené parametry) a o produkci NO z plic a horních cest dýchacích.

V diskusi se autorka věnuje zejména otázce úlohy ROS, NO a peroxynitritu v asné fázi expozice hypoxií a změnám tvorby radikálů v asovém prostředí hypoxie. Obecné závěry, které vyplývají z disertace jsou adekvátní a odrážejí nalost problematiky.

Soubor publikací tvořící přílohu sdělení publikovaná v časopisech s IF, která považují za velmi kvalitní. Dále autorka dokládá jednu publikaci v časopise bez IF a jednu abstrakt.

Studium patogeneze hypoxické plicní hypertenze je důležitá téma. Poznatky, že v této patogenezi se uplatňuje zvýšená tvorba ROS, o účinnosti preventivního podávání antioxidantů na rozvoj hypoxického poškození stěn plicních cév, vlivu oxidací poškození v asných fázích expozice hypoxií na rozvoj onemocnění a další považují za přínosné z hlediska možnosti případného příznivého působení antioxidantů u nemocných v asné fázi rozvoje plicního onemocnění i v dalších

nastíných situacích. Disertační práce přinesla významné výsledky ve vztahu ke studovanému patologickému stavu organismu.

Přiložené publikace z časopisů s IF, které realizují náročné recenzní řízení, roli oponenta ulehčí. V diskusích u těchto publikací se autoři vdecky střízlivě vyjadřují k získaným výsledkům, závěry prací jsou formulovány přímě a vystihují studovanou problematiku. K vlastním výsledkům nemám zásadní připomínky. Po formální stránce má práce dobrou úroveň.

K přeložené práci mám následující komentář a otázky (jako podklad pro diskusi), které jsou motivované zejména zájmem o sledovanou problematiku a nedotýkají se podstatných stránek práce.

- Považoval bych za vhodnější, kdyby se autorka v části v nově výsledkům odvolávala na své jednotlivé publikace obsažené v příloze.
- Jaké byly doby zvolených intervalů (přetlenní hypoxie před studiem izolovaných perfundovaných plic resp. čtyř denní hypoxie u studia výdeje NO)?
- Mohla by autorka naznačit, jaké markery oxidačního stresu by případně bylo možné užít v rámci daného experimentálního protokolu?
- Může autorka uvést, jak byla zvolena podávaná dávka NAC, případně zda jsou známy z literatury údaje o účincích dalších antioxidantů ve studované problematice?

Konstatuji, že disertační práce jednoznačně splnila svůj cíl. Postup řešení problému a výsledky práce ukazují přínos MUDr. Lachmanové k řešení dané problematiky. Téma práce považuji za aktuální a vhodné, byly využity adekvátní metody zpracování. Výsledky přeložené v disertační práci jsou přesvědčivé, jejich interpretace je vdecky střízlivá i věcná. Soubor publikací je kvalitní.

Autorka svojí disertační prací dokazuje, že je schopna se dobře orientovat v dané problematice, jasně formulovat i kriticky rozebírat nálezy jiných autorů i vlastní pozorování, a že je schopna samostatně vdecky práce. Disertační práce tak splnila zamýšlený cíl.

Z á v ě r :

Disertační práce přináší přesvědčivé výsledky, které považuji za kvalitní a přínosné jak z hlediska rozvoje celého oboru, tak v řešené oblasti výzkumu. Na základě přeložené práce jsem jednoznačně dospěl k názoru, že MUDr. Věra Lachmanová prokázala schopnost samostatně vdecky pracovat. Dle mého názoru přeložená práce zcela splnila požadavky, které jsou kladeny na disertační práci a doporučuji, aby byla přijata jako podklad pro další řízení a udělení titulu Ph.D.

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

Hradec Králové, 15. 6. 2011