

Oponentský posudek doktorské disertační práce MUDr. Věry Lachmanové:

Vliv radikálového poškození v časně fázi expozice hypoxie na rozvoj hypoxické plicní hypertenze.

Předložená disertační práce MUDr. Věry Lachmanové byla vypracována v Ústavu fyziologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze. Byla vytvořena na základě tří článků publikovaných v impaktovaných mezinárodních časopisech (IF: 2.56; 4.04; 1.90), z nichž v jednom případě je Dr. Lachmanová 1. autorkou. Kopie těchto publikací jsou součástí vlastního díla a tvoří samostatné přílohy. Dále je doktorandka autorkou přehledu o studované problematice, publikovaném v lokálním neimpaktovaném periodiku.

Disertační práce se zabývá úlohou volných kyslíkových radikálů (ROS) v rozvoji hypoxické plicní hypertenze (HPH) a významem podávání antioxidantů v různých fázích vzniku HPH u laboratorního potkana. Za hlavní nálezy práce Dr. Lachmanové považují zjištění, že preventivní podávání antioxidantů na počátku rozvoje HPH vede k utlumení vzniku tohoto onemocnění na rozdíl od neúčinného terapeutického podání při plně vyvinuté HPH.

Práce je klasicky členěna, úvodní část tvoří čtivě napsaný literární přehled (17 stran), ve kterém autorka definuje základní pojmy studované problematiky (hypoxická plicní vazokonstrikce a hypertenze, ROS, význam oxidu dusnatého v plicním řečišti) a který je zakončen cíly disertační práce. Následujících 7 stran seznamuje čtenáře s použitými metodickými postupy. Výsledky tvoří 7 stran a jsou dokumentovány 4 tabulkami a 2 grafy, na které navazuje 6 stran diskuze a souhrn.

Autorka zvolila pro prezentaci dosažených výsledků „úspornou formu“, tj. stručný výčet hlavních dosažených výsledků s diskuzí, nicméně řada dílčích a v diskuzi zmiňovaných výsledků je uvedena pouze v originálních publikacích (viz např. experimenty s inhibitorem iNOS L-NIL, str. 47). Rozhodně nejsem příznivcem mnohastránkových spisů, nicméně ani autorkou zvolená forma disertační práce není ideálním řešením, neboť nutí čtenáře neustále listovat vlastní prací a přílohami. Jinak po formální stránce se v práci nevyskytují závažnější chyby; zmiňují pouze ne vždy striktní používání zavedených zkratk (platí např. pro NO, HPH, ROS apod.). V popisu Tabulky 2 bych místo vyjádření „zvířata, která pila roztok NAC na vzduchu“ raději volil např. „za normoxických podmínek“.

K vlastní práci mám následující dotazy:

- 1) V časných fázích expozice na chronickou hypoxii se ve zvýšené míře tvoří ROS. Jedním z klíčových antioxidačních enzymů v buňce, které ROS eliminují, je superoxiddismutáza (SOD). Jak uvádíte na str. 19, především její mitochondriální izoforma (MnSOD) se může podílet na redukci superoxidu vznikajícího v respiračním řetězci v důsledku chronické hypoxie. Jakou úlohu může hrát v rozvoji hypoxické plicní hypertenze cytosolická forma Cu,ZnSOD a jiné cytosolické antioxidační enzymy?
- 2) Na straně 11 uvádíte, že izolované plicní artérie nebo plíce *in vitro* mají bifázickou vazokonstrikční odpověď na hypoxii, na rozdíl od experimentů *in vivo*, kde bylo pozorováno pouze monofázické reverzibilní zvýšení plicního cévního odporu. Existuje pro tento nálezy racionální vysvětlení?
- 3) Dílčím nálezem jedné ze studií je zjištění, že podávání antioxidantu N-acetylcysteinu (NAC) před expozicí chronické hypoxie vedlo ke snížení systémového arteriálního tlaku. Jedno z vysvětlení by se nabízelo v souvislosti se studií Pechaňové a spol. (2006), kteří ukázali zvýšenou aktivitu endoteliální NO syntázy v důsledku chronického podávání NAC. Co si o tom myslíte?
- 4) Domníváte se, že lze úspěšně klinicky diagnostikovat časně fáze rozvoje HPH a využít tak poznatky Vaší disertační práce v klinické praxi?

Z pohledu oponenta je zřetelné, že výzkumná práce MUDr. Věry Lachmanové vedla k získání důležitých výsledků, které byly publikovány v kvalitních odborných periodikách. Po formální stránce má práce některé drobné nedostatky, nicméně odpovídá, dle mého názoru, požadavkům kladeným na doktorskou disertační práci. Domnívám se, že disertace splňuje kritéria stanovená zákonem, a proto ji doporučuji přijmout k obhajobě a MUDr. Věře Lachmanové udělit příslušný titul.

V Praze dne 15. 6. 2011

RNDr. Jan Neckář, Ph.D.