

## OPONENTSKÝ POSUDEK DOKTORSKÉ DISERTAČNÍ PRÁCE

Název práce: *Modulation of consequences of ischemia and hypoxia*  
*/Možnost ovlivnění důsledků ischemie a hypoxie (role volných radikálů).*

Autor práce: *Kateryna Nohejlová, MD*

Pracoviště: *Univerzita Karlova, 3. Lékařská fakulta, Ústav normální, patologické a klinické fyziologie*

---

Oponentský posudek je zpracován na základě předložené práce a autoreferátu.

Předložená disertační práce má 65 stran textu a zahrnuje 18 obrázků a 2 tabulky. Je uvedena poděkováním, anglickým a českým souhrnem a teprve poté následuje obsah, který ukazuje další části práce členěné podle desetinného třídění do 4 oddílů. Posledními, již dále nečleněnými, jsou oddíly 5 - celková diskuse a 6 - závěry. Na dalších 11 stranách následuje seznam 162 citací použité literatury a vlastních prací autorky. Z nich 3 jsou se vztahem k tématu disertace, kde u jedné je dr. Nohejlová 1. autorem. Tyto a také další 3 práce se vztahem k použitým metodikám, ve kterých je spoluautorkou, jsou publikovány v odborných tzv. impaktovaných časopisech. Posledních 6 prací, ve kterých má dr. Nohejlová spoluautorství, jsou publikace v jiných odborných časopisech již bez IF. Kromě česky psaného souhrnu a překladu názvu je celá disertační práce psána v anglickém jazyce. Zcela na závěr disertační práce jsou připojeny ještě xerokopie 2 prací autorky *in extenso*.

Téma posuzované experimentální práce je aktuální a dotýká se závažné, celosvětově studované medicínské problematiky z oblasti patofyziologie CNS se zaměřením na patogenetické mechanismy, důsledky a možnosti ovlivnění ischemií, epileptických záchvatů a roli hypoxie. Experimentálním objektem byli samci laboratorních potkanů, kteří byli podrobeni sledování ve třech samostatných metodických uspořádáních, zcela na sobě nezávislých, avšak spojených společným ukazatelem. Tím je úloha volných radikálů v uvedených třech typech modelů poškození CNS.

Úvod práce představuje především zasvěcené seznámení s řešenou problematikou, tj. různými typy poškození CNS, možnostmi jejich modelování, neurochemickou podstatou patofyziologie traumatu a především rolí volných radikálů při vzniku a průběhu různých neuropatologických stavů. Jsou zde podrobně popsány animální modely těchto patologií, metodické možnosti studia mechanismů jejich vzniku, rozvoje, ale též různé způsoby jejich ovlivnění tzv. neuroprotekcí.

Oddíl 2, nejkratší, je věnován pracovní hypotéze a cílům disertace. Ty vychází z toho, že kardinální roli u většiny jak akutních, tak chronických postižení CNS hrají volné radikály a nejenak je tomu u zvolených 3 experimentálních modelů, kterými jsou: fokální ischemie, generalizovaný epileptický záchvat a intermitentní normobarická hypoxie. Cílem práce proto bylo na různých metodikách nejen prokázat funkční dopady těchto poruch, ale podáním látek ovlivňujících tvorbu a přítomnost volných radikálů, avšak také přerušovanou hypoxií, působící jako možný preconditioning, prokázat - na standardních testech - možnosti tyto stavy pozitivně ovlivnit.

Oddíl 3 je věnován popisu použitých metodik, které zahrnovaly testy motoriky (udržení rovnováhy na pevné tyči, výdrž na otáčejícím se válci, posouzení schopnosti plavání) a dále pak ohodnocení prostorového učení a paměti v Morrisově vodním bludišti. Ve stejném oddílu je přehled metod použitých při statistické analýze výsledků.

Oddíl 4, stejně obsáhlý, jako úvod práce (20 stran) obsahuje ve 3 pododdílech úvodní, metodickou, výsledkovou a diskusní část každého ze 3 samostatných experimentů. Tato část také obsahuje příslušnou názornou dokumentaci týkající se časového harmonogramu pokusů, metodik i vyjádření výsledků ve formě grafů a tabulek.

Oddíly 5 a 6 obsahují zasvěcenou a věcnou objektivní diskusi včetně závěrů hodnotících celkový přínos výsledků práce.

Moje hodnocení disertační práce předložené k obhajobě je následující:

Jedná se o záslušnou, dobře koncipovanou i experimentálně a posléze, statisticky i v diskusi na velmi dobré úrovni zpracovanou disertační práci, ke které mám některé věcné i formální připomínky a dotazy.

Připomínky věcné:

- 1) V prvním experimentálním uspořádání byla zvířata po skončení behaviorálních testů usmrcena a mozky morfologicky zpracovány. Protože je léze hlavním důvodem ischemie, přičemž její rozsah je také jedním z měřítek účinku neuroprotektorů, proč nebylo provedeno detailnější morfologické vyšetření a vyhodnocení nálezů včetně kvalitnější dokumentace?
- 2) Z důvodu, že hlavním faktorem, hrajícím roli ve všech 3 experimentech, jsou volné radikály, tzn. jejich množství a dynamika, v závislosti na způsobech ovlivnění, je škoda, že po skončení experimentů nebyly mozky zvířat také zpracovány za účelem kvantitativního stanovení těchto radikálů.

Připomínky formální:

k textu

- 1) Přestože je práce psána relativně slušnou angličtinou, je na textu patrné, že nejen nebyl zkontrolován rodilým Angličanem (jsou tam některé zvláštní jazykové konstrukce), ale ani pozorným, angličtiny znalým čtenářem (opakovaně a zbytečně gramaticky i významově chybné výrazy). Příklady: then *místo* than, week *místo* weak, never the less *místo* nevertheless aj.
- 2) Jsou chybně uvedeny některé odborné termíny: např. NO synthetase *místo* synthase, Fluor Jayde B *místo* Fluoro Jade B, někde je Ethics commitee., jinde Ethical Committee...

k dokumentaci

Dokumentace je kvalitní, názorná, přiměřená účelu a srozumitelná. Bohužel i zde jsou některé formální nedostatky a přehlédnutí.

Jedná se např. o záměnu č. obrázku a tabulky (4.2.1), kdy v textu (str. 54) je odkaz na obrázek, který s tímto číslem neexistuje, ale je to tabulka. Dalším formálním nedostatkem, který je pravděpodobně daní za elektronické zpracování, jsou popisy obrázků, kde na konci řádků nejsou slova ukončena, ani řádně rozdělena, takže na jednom řádku je např. pouze 1 písmeno z určitého slova, či naopak slovo bez chybějícího písmena, které je poté až na dalším řádku. Tento jev se pak vyskytuje i v citacích použité literatury.

Důležité ovšem je, že připomínky, a zejména ty formálního rázu, v žádném případě nesnižují kvalitu a odborný přínos disertace. Ta přináší cenné poznatky do problematiky experimentálního výzkumu mechanismů vzniku a rozvoje závažných poruch CNS, včetně

možností je ovlivnit. Zjištěné poznatky mají proto značný význam i pro klinické obory se vztahem nejen k akutním, např. traumatickým a posttraumatickým stavům, ale i k chronickým degenerativním či záchvatovým onemocněním.

#### Závěr

Předložená disertační práce "Modulation of consequences of ischemia and hypoxia" je kvalitní vědecká studie, která vyhovuje požadovaným podmínkám. Kateryna Nohejlová, MD splnila vytčené úkoly a prokázala schopnost samostatné vědecké práce. Její dílo přináší nové poznatky, které logicky skloubila s dosavadním stupněm poznání v dané vědní oblasti.

Doporučuji tedy, aby po úspěšné obhajobě byla na jejím základě, podle § 47 VŠ zákona 111/98 Sb., Kateryně Nohejlové, MD udělena vědecká hodnost Ph.D. v oboru Fyziologie a patologická fyziologie.

V Plzni dne 9. 5. 2012



Doc. MUDr. František Vožeh, CSc.