

OPONENTSKÝ POSUDEK

na doktorskou disertační práci

Vliv polyfenolických látek s železo chelatační aktivitou u modelu akutního infarktu myokardu a oxidačního stresu navozeného katecholaminy.

Autorka práce: Mgr. Libuše Zatloukalová

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

Školitel: Prof. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.

Oponent: Doc. MUDr. Ivan Tilšer, CSc.

Obecná charakteristika práce: Předložená disertační práce je experimentálního charakteru a obvyklého členění. Je napsána na 116 stránkách, z čehož teoretická část zaujímá 24 stran a experimentální část včetně diskuse 51 stran. Grafickou dokumentaci tvoří 41 obrázků. Práce se opírá o 188 recentních, převážně cizojazyčných citací.

Cíle práce jsou jasně formulovány a spočívají v porovnání *in vitro* železo-chelatačních účinků celé řady polyfenolických látek při různých pH, v posouzení vztahu těchto účinků ke struktuře, a také v porovnání těchto účinků se standardním chelátorem deferoxaminem. Cíle v *in vivo* pokusech spočívají v analýze účinků rutinu a dexrazoxanu na modelu stresové kardiomyopatie navozeném vysokými dávkami isoprenalinu.

Teoretická část poskytuje základní informace o kardiovaskulárních chorobách, katecholaminech a jejich vztahu k akutnímu IM a o látkách s potenciálem chelátovat železo.

Experimentální část v *in vitro* pokusech imponuje velkým množstvím sledovaných polyfenolických látek, komplexním přístupem (4 různá pH prostředí, chelatační účinek v poměru 10:1 a 1:1), který umožnil zjištění zajímavých vztahů mezi strukturou a účinkem. Předností *in vivo* pokusů je velká šíře sledovaných parametrů na malém laboratorním zvířeti. Dosažené výsledky odpovídají vytyčeným cílům a přinášejí řadu prioritních poznatků.

Po formální stránce má práce dobrou úroveň, má logické členění, je napsána přehledně, stručně a srozumitelně a má odpovídající grafickou dokumentaci. Diskuse je svým rozsahem a úrovní přiměřená.

Disertační práce přinesla významné výsledky ukazující mj. na potenciál dexrazoxanu částečně příznivě ovlivnit průběh experimentálně navozeného akutního IM, a také poukázala na komplexnost mechanismů podílejících se na vzniku a vývoji tohoto patologického stavu.

K práci mám je **drobné připomínky**, které nejsou zásadního rázu:

- Na str. 37 uvádíte, že v experimentech byly použiti mladí samci potkana vážící přibližně 360 g. Možná by bylo vhodnější uvést jejich hmotnostní rozmezí.

- Na str. 35 (3.řádek) v metodice experimentů v *in vitro* podmínkách - stanovení chelatace železa uvádíte: „**pro stanovení celkového železa** je nejdříve přidán vodný roztok hydroxylaminu“ ... Možná by bylo vhodnější napsat: „**pro stanovení celkového nechelovaného železa** je nejdříve přidán vodný roztok hydroxylaminu“... Pro laiky a nespecialisty by to bylo srozumitelnější.
- Na několika místech ve své práci uvádíte, že pokusná zvířata zemřela, lépe je stále se držet i Vámi jinde užití formulace, že zvířata uhynula.

Dotazy:

- Jsou potkaní samci o hmotnosti 360 g skutečně mladí? Jaké je cca jejich stáří?
- Je známo, jaké krajní hodnoty pH mohou nastat v ischemickém myokardu?
- Jaké bývají molární koncentrace deferoxaminu v *in vivo* pokusech a při terapeutickém použití u lidí?
- Jaký byl dosud obvykle dopad preventivního užití antioxidantů na kardiovaskulární riziko v klinických intervenčních studiích?
- Které z Vámi zkoušených látek v podmínkách *in vitro* se Vám jeví jako nejnadějnější po další případné testování v podmínkách *in vivo*.
- Jaký byl Váš podíl na vzniku tří publikací, které jsou podkladem této disertační práce?

Zhodnocení publikační aktivity autorky:

Předložená disertační práce má základ ve 3 velmi kvalitních původních pracích, které byly publikovány v časopisech s IF 3,317- 3,787. Mgr. Zatloukalová je v těchto studiích vždy spoluautorkou (na 2., 3. a 4. místě), navíc je spoluautorkou přehledového článku s IF 5,707. Kromě toho je Mgr. Zatloukalová 1x první autorkou a 8x spoluautorkou abstraktů z mezinárodních konferencí a 1x první autorkou a 2x spoluautorkou abstraktů z českých a slovenských konferencí. Výsledky své práce také přednesla na Fakultní konferenci FaF v Hradci Králové.

Celkové hodnocení:

Disertační práce splnila svůj cíl, téma práce považuji za aktuální a vhodné. Při řešení dané problematiky bylo využito nových poznatků a adekvátních metod zpracování. Výsledky předložené v disertační práci jsou nové a původní a jejich interpretace je střízlivá a věcná. Autorka svou disertační práci dokazuje schopnost orientace v dané problematice, jasně formulovat a kriticky rozebírat své nálezy s výsledky jiných autorů a je schopna samostatné vědecké práce.

Závěr: Doporučuji práci Mgr. Libuše Zatloukalové k obhajobě a příslušné oborové radě doporučuji práci přijmout jako jeden z podkladů pro uvedení vědeckého titulu Ph.D.

V Hradci Králové dne 13.1.2012

Doc. MUDr. Ivan Tilšer, CSc.
Katedra farmakologie a toxikologie
UK v Praze, FaF v Hradci Králové