

Vyjádření k disertační práci Lesie Dmytrenko, MSc : Changes of the extracellular space diffusion parameters during acute pathological states in the rodent brain and the role of AQP4 channels in cell swelling.

Předložená disertační práce má 157 stran a je doprovázená 36 obrázky a čtyřmi tabulkami. Disertace je členěna tradičním způsobem. Rozsáhlý úvod (67 stran) obsahuje přehled literárních údajů zaměřených na extracelulární prostor (ECS) a jeho strukturu a vlastnosti (difusní charakteristiky, extracelulární matrix). Dále jsou uvedeny recentní názory na strukturu a funkcí astrocytů, na strukturu a funkci aquaporinů a na reakci a na změny astrocytů při ischemii a po status epilepticus. Zvláštní pozornost je věnována objemovým změnám astrocytů v obou patologických situacích a mechanismům, které regulují objem vody v buněčném těle a výběžcích astrocytu. V této kapitole autorka prokázala vynikající orientaci v rozsáhlé literatuře a údaje, které shromáždila o vztazích aquaporinů s dalšími signálními molekulami jsou publikovány poprvé.

Ve druhé kapitole jsou uvedeny hlavní cíle studie. Jsou to - monitoring změn ECS a zejména jeho difusních parametrů u akutního buněčného edému a úloha aquaporinů ve vývoji cytotoxického edému. Změny ECS byly studovány na dvou modelech – tj. Status epilepticus vyvolaný aplikací lithium - pilocarpinu a ischemie mozku po srdeční zástavě.

Dále byla studována úloha α – syntropinu při změnách difusních parametrů ECS in vivo a in vitro.

Ve 3. metodické kapitole jsou popsány všechny metodické postupy používané v publikovaných studiích a v disertaci, (příprava selektivních elektrod, měření difusních parametrů ECS, DWI magnetická sresonance (DW-MRI), mikrodialyza, imunohistochemie astrocytů).

4. kapitola shrnuje výsledky, v 5. kapitole jsou výsledky diskutovány s dalšími

literárními údaji a 6. a 7. kapitola obsahují souhrn a závěry. Seznam literatury obsahuje více než 250 položek.

K disertaci jsou připojeny 3 publikace (u všech časopisů je vysoký IF) a seznam 12ti abstrakt.

Autorka získala řadu velmi zajímavých výsledků, které přispívají k poznání mechanismů, které mění charakteristiky ECS u experimentálních modelů. K nejzávažnějším výsledkům patří zjištění poklesu objemové frakce ECS a ADC. Tyto změny jsou pomalejší po status epilepticus. Redukce objemu ECS a následné změny v koncentraci metabolitů mají pravděpodobně významný vliv na vznik SE a ovlivňují poškození při ischemii mozku.

Delece α – syntrophinu, která mění konfiguraci perivaskulárního oddílu akvaporinu AQP4 redukuje tvorbu edému tkáně zejména v patologických situacích a vždy, kdy dochází ke zvýšení koncentrace kalia. Delece α – syntropinu se projeví i menším stupněm edému astrocytů v hypotonickém roztoku.

K disertaci mám následující otázky a připomínky:

Str. 59 – v excitotoxické kaskádě je jako příčina buněčné smrti uvedena apoptosa. Apoptosa však není jediným mechanismem buněčné smrti, jsou popsány i rozsáhlé neuronální destrukce způsobené nekrosou.

Str. 89 – Změny difusních parametrů po status epilepticus (ADCW) byly měřeny v primární somatosensitivní korové oblasti. Proč byla vybrána k analýze tato oblast, která nepatří k výrazně poškozeným korovým oblastem. Existuje korelace mezi neuropathologickým poškozením jednotlivých struktur CNS a změnami difusních parametrů těchto strukturách ?

V předložené disertaci a v dalších připojených publikacích autorka plně prokázala schopnost samostatné vědecké práce. Vysoká úroveň připojených publikací a text a obrazová dokumentace disertace prozrazují velmi detailní znalost rozsáhlé literatury.

Autorka dokáže exploatovat výsledky získané rozdílnými metodickými přístupy a komplexně popsat změny v CNS, ke kterým došlo v obou experimentálních situacích. Téma, které bylo řešeno je vysoce aktuální a i když má charakter základního výzkumu, je dobrý předpoklad jeho využití v aplikovaném a klinickém výzkumu. Dosažené výsledky mají charakter nových vědeckých poznatků a zcela jistě ovlivní další vývoj oboru.

Na základě předložené disertace a připojených publikací doporučuji aby Lesii Dymitrenko, MSc., byl po úspěšné obhajobě výsledků disertace a po zodpovězení otázek udělen titul „Ph.D.“

V Praze 10. 6. 2014

prof. MUDr. R. Druga, DrSc.
anatomický ústav 2. LF UK v Praze