



Posudek disertační práce

Název práce: *Enterohepatic circulation of bilirubin*

Autor práce: **Ing. Jaroslav Zelenka**

Disertační práce Ing. Zelenky je předložena ve formě komentovaného souboru 4 prací publikovaných v renomovaných zahraničních časopisech s „impact faktorem“ (2,077; 4,931; 2,647; 2,934), u jedné z těchto prací je Ing. Zelenka prvním autorem. Téma práce je vysoce aktuální a je zaměřeno na studium mechanismů, které mohou ovlivnit enterohepatální cirkulaci bilirubinu a tím i jeho koncentraci v plazmě. Téma práce je závažné především s ohledem na možný neurotoxický účinek vysokých koncentrací bilirubinu. Disertační práce je svým rozsahem velmi útlá (celkem 25 stran), standardům běžným pro disertační práce neodpovídá zejména rozsah Úvodu do problematiky a Diskuse.

Cílem první části pokusů bylo studium účinku perorálně podávaných solí zinku na koncentraci bilirubinu u Gunnových potkanů s hyperbilirubinemií způsobenou kongenitálním deficitem bilirubin UDP-glukuronosyl transferázy. Další část pokusů byla věnována studiu dopadu střevní mikroflóry na koncentraci bilirubinu v séru. Následně byly pomocí chromatografických metod detailně analyzovány produkty bakteriální redukce bilirubinu za využití bakteriálního kmene *Clostridium perfringens* izolovaného ze stolice novorozenců. Poslední část práce byla zaměřena na vývoj a validaci vysoce senzitivní a specifické HPLC metody vhodné pro stanovení fyziologických koncentrací bilirubinu v tkáních a tkáňových kulturách.

V literárním přehledu (9 stran) autor shrnuje dosavadní poznatky o metabolismu bilirubinu a dalších žlučových pigmentů, dále se věnuje otázce enterohepatální cirkulace bilirubinu za fyziologických a patologických podmínek. Literární přehled je srozumitelně zpracován a obsahuje 43 literárních odkazů. Vzhledem k tomu, že daná problematika je poměrně intenzivně studována, není přehled vyčerpávající a měl by být zpracován pečlivěji.

K řešení zadaných úkolů byly použity adekvátní moderní metodické postupy odpovídající současným požadavkům. Použité metodické postupy však nejsou v disertační práci shrnuty, je nutné vycházet z údajů v příložených publikacích. To činí práci méně vhodnou jako zdroj metodických informací pro další studenty. Myslím si, že tato skutečnost je závažným nedostatkem, disertační práce na rozdíl o standardních publikací, by měla obsahovat všechny metodické detaily tak, aby byla výchozím bodem pro další začínající studenty.

Práce přináší řadu prioritních poznatků. Významný je nález signifikantního poklesu sérového bilirubinu u potkanů s hyperbilirubinemií po podávání metakrylanu zinečnatého i síranu zinečnatého, zatímco koncentrace zinku v krvi zůstala nezměněná. Tento účinek je především důsledkem inhibice enterohepatální cirkulace bilirubinu. V pokusech, ve kterých byla potkanům s kongenitální hyperbilirubinemií podávána antibiotika, došlo k dramatickému nárůstu koncentrace bilirubinu v krvi, následná kolonizace střeva bakteriálními kmeny rodu *Clostridium* vedla k návratu koncentrace bilirubinu k původním hodnotám. Jak prokázal autor v další studii, bakterie *Clostridium perfringens* byly schopny redukovat celou řadu produktů metabolismu bilirubinu. Významným přínosem je rovněž zavedení vysoce citlivé metody pro stanovení koncentrace bilirubinu v krvi a vzorcích různých tkání. Všechny výsledky byly publikovány v renomovaných odborných časopisech a prošly tak důkladným oponentním řízením. Navíc práce vznikla v rámci vědeckých aktivit významného výzkumného pracoviště. Z tohoto důvodu nepovažuji za vhodné kvalitu dosažených výsledků dále diskutovat. Vzhledem k tomu, že Ing. Zelenka není prvním autorem předložených publikací, prosím o jasné vyjádření jeho podílu na vzniku uvedených publikací.

K předložené práci mám následující připomínky:


1. Postrádám podrobnější obsah disertační práce s uvedením stránek.
2. Vážnější připomínku mám k diskusi. Autor na necelých 3 stranách sumarizuje získaná data, aniž by je diskutoval v souvislosti s výsledky jiných autorů. Diskuse má tak spíše charakter souhrnu.
3. Na str. 9, druhý řádek zezdola ...*canalicular exporter for various and endogenous compounds* - chybí termín exogenous popř. xenobiotics
4. V české verzi Souhrnu v Autoreferátu by namísto pojmu krysa měl být používán termín potkan.

Závěr:

Práce řeší závažné téma, které má nejen teoretickou, ale i praktickou důležitost. Práce přináší řadu prioritních výsledků a prošla přísným oponentním řízením v renomovaných mezinárodních odborných časopisech.

Přes výše uvedené připomínky závěrem konstatuji, že Ing. Jaroslav Zelenka prokázal, že si osvojil základy samostatné vědecké práce a jeho spis splňuje požadavky kladené na disertační práci, a proto komisi d o p o r u č u j i, aby práce byla předložena k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby byl uchazeči udělen titul Ph.D.

V Hradci Králové dne 20. srpna 2008


Doc. MUDr. Zuzana Červinková, CSc.
Ústav fyziologie LFUK
Šimkova 870
500 38 Hradec Králové