

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Téma rigorózní práce:

Hodnocení efektivity oximových reaktivátorů acetylcholinesterázy na základě neurobehaviorálních metod.

Jméno studenta, studentky:

Mgr. Jana Karasová

Jméno oponenta rigorózní práce:

Doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.

I. Posudek oponenta rigorózní práce

Rigorózní práce se zabývá srovnáním terapeutického efektu klasických a nově syntetizovaných reaktivátorů AChE a to v kombinaci s atropinem u intoxikace subletálními dávkami tabunu a somanu. K tomuto účelu použila autorka podle mého názoru vhodný experimentální model FOB, stejně kladně hodnotím vlastní uspořádání experimentů, popis dosažených výsledků a jejich interpretaci v závěrech. Vlastní práce v rozsahu 66 stran je pak v samostatné příloze doplněna třemi publikacemi "in extenso" v angličtině, z toho první v čas. Toxicology. Ve všech třech případech je Mgr. Karasová jejich spoluautorkou. Po formální stránce je text přehledný, vytknul bych pouze některé nepřesnosti, např. psylocibin je psychotomimetikum, nikoliv psychomimetikum (str. 5), o reaktivatelnosti se dá mluvit ve vztahu k cholinesterázám, nikoliv k samotnému tabunu (str. 52), výraz "handlování" zvířat má v češtině poněkud jiný význam apod. V každém případě práce naprosto splňuje všechna požadovaná kritéria a doporučuji její přijetí, z tohoto hlediska je pak nutno pohlížet na několik mých poznámek spíše jako námět obecné toxikologické diskuse, než kritiku jejího vlastního textu (autorka je ostatně čerpala z literatury). Acetylcholinové receptory jsou z hlediska způsobu transdukce buď metabotropní (M-podtypy), nebo ionotropní (N-podtypy), otevírání napěťově řízených kalciových kanálů je obecný děj probíhající na nervových zakončeních a jinde, není tedy spojen toliko s N-podtypem ACh receptoru (str. 14 a 15). Za zcela nejasný pokládám termín "nevazebná interakce" ve vztahu k reverzibilním IACHe (str. 19), jedná se zřejmě o vazebné síly, které - aby vůbec mohl biologický systém existovat - jsou vždy slabší, než kovalentní vazba ireverzibilních IACHe. Příznaky muskarinového typu jsou dány akumulací ACh na neuroefektorových synapsích parasymptiku, nikoliv obecně VNS (str. 20). Neklid a zmatenost jsou spíše projevem anticholinergního, nikoliv parasymptomimetického účinku (s. 21), atropin proniká přes hematoencefalickou bariéru, nepronikají kvarterní deriváty. Za neprokázané pokládám narušení kognitivních funkcí, které by mělo dokonce předcházet vlastním klinickým projevům intoxikace IACHe, totéž platí i o poklesu hippokampové AChE jako indikátoru kognitivní poruchy. Je obecně známo, že kognitivní poruchy jsou naopak spojeny s úbytkem ACh v mozku. K vlastnímu textu mám dva dotazy: jakou modulaci postižení ve spojitosti s n-AChR měla autorka na mysli (str. 15), avisaton (s. 28) je zřejmě název HVLP, jaké generikum obsahuje ?

V Hradci Králové dne: 7. ledna 2007

Pc