



**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE  
JESSENOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE  
MARTINSKÉ CENTRUM PRE BIOMEDICÍNU**

Malá Hora 4D, 036 01 Martin



**B i o M e d**

J L F U K v M a r t i n e

**O p o n e n t s k ý p o s u d o k**

**na habilitačnú prácu**

**Názov práce:** Komplexný účinok blokátorov L-typu vápnikových kanálov na kardiovaskulárny systém u normotenzných potkanov a v experimentálnych modeloch hypertenzie a hypertrofie myokardu.

**A u t o r :** PharmDr. Peter Křenek, PhD.  
Katedra farmakológie a toxikológie FaFUK  
Odbojárov 10  
832 32 Bratislava

**O p o n e n t k a :** Prof. MUDr. Gabriela Nosáľová, DrSc.  
Martinské biomedicínske centrum  
Jesseniovej lekárskej fakulty UK  
Malá Hora 4/D  
036 01 Martin

PharmDr. Peter Křenek, PhD. odborný asistent Katedry farmakológie a toxikológie Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave predložil habilitačnú prácu na tému " Komplexný účinok blokátorov L-typu vápnikových kanálov na kardiovaskulárny systém u normotenzných potkanov a v experimentálnych modeloch hypertenzie a hypertrofie myokardu.

Predložená habilitačná práca PharmDr. Peter Křenek, PhD. je vypracovaná tak, že menovaný po vyčerpávajúcom odbornom úvodnom prehľade a jasných cieľoch práce v častiach metódy a výsledky vhodne využil 5 in extenso vedeckých príspevkov, ktoré vyšli v zahraničných karentovaných a impaktovaných časopisoch. Týmto spôsobom je

dokladované, že príspevky prešli prísnyim recenzným konaním a zodpovedajú odborným požiadavkám doby v tejto oblasti riešenia vedeckých problémov. Z toho dôvodu ako oponentka nemám k tejto najzávažnejšej časti práce žiadne pripomienky ani dotazy.

Podkladom habilitačnej práce je veľmi obsiahly experimentálny materiál, ktorý je určite súčasťou viacerých základných projektov realizovaných na pracovisku habilitanta.

Vo svetle najnovších poznatkov sa ukazuje, že iónové kanály môžu mať výrazný vplyv na bunkovú signalizáciu a funkciu buniek mnohých systémov. V prípade habilitačnej práce ide o reakcie a ovplyvnenie kardiovaskulárneho systému. Poznanie procesov a látok, ktoré môžu modulovať jeho funkciu, či už za fyziologických alebo patofyziologických podmienok je dôležitým predpokladom pre úspešnú liečbu alebo prevenciu závažných, mnohokrát život ohrozujúcich stavov.

Oponentka oceňuje, že autor sa zaoberá vysoko aktuálnou problematikou, ktorá sa týka výskumu blokátorov napäťovo riadených vápnikových kanálov. Predstavitelia tejto skupiny liečiv sú široko používané v liečbe artériovej hypertenzie, ischemickej choroby srdca, ako aj v liečbe rôznych typov dysrytmii už dlhšie obdobie. Napriek tomu odbornej verejnosti sa tu ponúka možnosť sumarizácie, porovnania a obohatenia teoretických vedomostí o pôsobení najmä dihydropyridínových blokátorov vápnikových kanálov, ako sú amlodipín a lacidipín.

Zaujímavé sú zistenia, ktoré poukazujú na prídavné pleitropné vlastnosti lacidipínu, ktoré pravdepodobne nie sú závislé na blokáde vápnikových kanálov, ako aj fakt, že zmeny cievnej štruktúry po aplikácii blokátorov napäťovo riadených vápnikových kanálov sú rýchlejšie ako sa doteraz predpokladalo.

Ako oponentka vysoko kladne hodnotím aktivitu autora najmä pri hodnotení štyroch novosyntetizovaných potenciálnych blokátorov napäťovo riadených vápnikových kanálov, ktorí majú charakter dihydropyridínov. Za originálne zistenie považujem identifikáciu látky, ktorá má selektívnejší účinok na kontrakciu ciev v porovnaní s nifedipínom.

Pri riešení tejto problematiky sa autorovi habilitačnej práce podarilo skĺbiť poznatky, ktoré určite nájdu uplatnenie v širšom vedeckom kontexte a poskytujú teoretické podklady pre zavádzanie nových prístupov v liečbe závažných a častých civilizačných ochorení, akými bezpochyby je hypertenzia, dysrytmie alebo ischemická choroba srdca. Z uvedených dôvodov je tu jasne deklarovaná kvalita vedeckej práce, ktorú Mgr. Křenek vo svojej doterajšej kariére odviedol.

Z predloženého materiálu za významné považujem zistenia, že:

a/ lacidipín a amlodipín majú u SHRSP potkanov dávkovo závislé inhibičné účinky na hypertrofiu myokardu, ktoré pravdepodobne súvisia s ich renoprotektívnymi vlastnosťami,

b/ lacidipín v nízkych dávkach zabránil poruche endotelovej funkcie a expresie endotelínu-1 a zároveň zvýšil expresiu endotelovej NO syntázy,

c/ lacidipín svojimi farmakodynamickými vlastnosťami pozitívne ovplyvňuje orgánové poškodenie a cievne mozgové príhody,

d/ negatívne účinky vysokých dávok nifedipínu môžu súvisieť aj s nadexpresiou endotelínu-1,

e/ nifedipín, verapamil a diltiazem znižujú hrúbku aortálnej steny už po siedmych dňoch od aplikácie, čo je originálny poznatok,

f/zo štyroch novosyntetizovaných látok jedna vykázala selektívnejší efekt na L-typ kanálov ako nifedipín. Pozoruhodné je, že tieto látky nie sú fotosenzitívne,

g/ pozitívny účinok blokátorov napäťovo riadených vápnikových kanálov na artériovú hypertenziu je komplexný a nesúvisí iba s ich vazodilatačným pôsobením.

Z prehľadu publikovaných prác je jasne vidieť, že autor sa prezentovanou problematikou zaoberá dlhodobo, čo mu umožňuje niektoré poznatky zovšeobecňovať tak, aby sa stali podkladom pre ďalšie bádanie resp. ich využitie v klinickej praxi. Okrem toho je tu veľký priestor, ktorý autor určite využíva ako vysokoškolský učiteľ pri svojej pedagogickej činnosti.

Na záver posudku si dovoľím autorovi položiť jednu otázku:

1. Aká je klinická interpretácia resp. praktické využitie predložených experimentálnych výsledkov?

### **Z Á V E R**

Oponentka v závere konštatuje, že predložená habilitačná práca PharmDr. Petra Křeneka, PhD. bola precízne spracovaná so zachytením a zakomponovaním najnovších poznatkov v oblasti riešenej problematiky. Autor preukázal schopnosť dopracovať sa k novému poznatkom, ktoré didakticky správne interpretoval. Použil k tomu primerané metodické postupy s precíznym spracovaním výsledkov a grafickou dokumentáciou. Preukázal, že má rozsiahle odborné vedomosti a praktické zručnosti pre tvorivú vedeckú prácu ako aj trpezlivosť pri interpretácii získaných poznatkov.

Habilitačná práca PharmDr. Petra Křeneka, PhD. „Komplexný účinok blokátorov L-typu vápnikových kanálov na kardiovaskulárny systém u normotenzných potkanov a v experimentálnych modeloch hypertenzie a hypertrofie myokardu“ spĺňa všetky požiadavky kladené na takýto druh práce. Prináša nielen viaceré nové náhľady a poznatky z tejto oblasti farmakológie, ale poukazuje aj na možnosti ich praktického využitia.

Z citačných ohlasov je vidieť, že výsledky práce habilitanta nachádzajú ohlas vo vedeckej a odbornej komunite a preto predloženú prácu jednoznačne odporúčam k obhajobe.

Predložená habilitačná práca vyhovuje podmienkam stanovených v zmysle § 1. ods. 8 a 10 vyhlášky MŠ SR č. 6/2005 Z. z. o postupe získavania vedecko-pedagogických titulov alebo umelecko-pedagogických titulov docent a profesor a dokazuje cieľavedomú schopnosť vedeckej práce. Preto odporúčam, aby habilitačná práca PharmDr. Petra Křeneka, PhD. „Komplexný účinok blokátorov L-typu vápnikových kanálov na kardiovaskulárny systém u normotenzných potkanov a v experimentálnych modeloch hypertenzie a hypertrofie myokardu“ bola uznaná ako podklad pre habilitačné konanie v odbore 7.3.2. Farmakológia

V Martine 5. decembra 2016

Prof. MUDr. Gabriela Nosáľová, DrSc.  
riaditeľka Martinského centra pre biomedicínu

Telefón: 043/2633 612  
E-mail: [nosalova@jfmed.uniba.sk](mailto:nosalova@jfmed.uniba.sk)

IČO: 00397865  
Internet: <http://www.jfmed.uniba.sk>