

Posudek oponenta habilitační práce

Univerzita Komenského v Bratislavě

Fakulta	Lékařská fakulta
Habilitační obor	Normální a patologická fyziologie
Uchazeč	RNDr. Olga Pecháňová, DrSc.
Pracoviště	Ústav normální a patologické fyziologie SAV v Bratislavě
Habilitační práce	Vpliv antihypertenzivných a antioxidantních látok na kardiovaskulárny systém pri experimentálnej hypertenzii

Oponent	Doc. MUDr. František Vožeh, CSc.
Pracoviště	Lékařská fakulta UK v Plzni

Text posudku

Posudek habilitační práce s výše uvedeným názvem a jménem autorky je vypracován na základě prostudování tohoto díla, které oponent, jako člen habilitační komise, k odbornému posouzení dostal.

Téma práce se dotýká celosvětově velmi závažné medicínské problematiky z oblasti komplexně civilizačních chorob, kterou hypertenze, jako samostatná nosologická jednotka anebo průvodní jev obezity či součást např. metabolického syndromu, představuje.

Habilitační práci tvoří komentovaný soubor 29 tematicky skloubených prací. První část díla je uvedena abstrakty, nejprve v anglickém a poté, ve slovenském jazyce. Pak následuje vlastní komentovaná část, která má 5 oddílů. Z nich první je Úvod, který seznamuje čtenáře se zkoumanou problematikou. Poté následuje dostatečně podrobný a srozumitelný Literární přehled. Ten je rozdělený do čtyř na sebe navazujících pododdílů.

Z nich první se týká antihypertenzní léčby – zaměřené na kaptopril, který představuje první terapeuticky použitý inhibitor ACE (angiotensin konvertujících enzymů). Dále jsou zde popsány principy a mechanismy antihypertenzní léčby a také význam a možnosti využití modelů experimentální hypertenze.

Pododdíl druhý je věnován kombinované antihypertenzní léčbě – zaměřené na indapamid. Zde je především zdůvodněna opodstatněnost kombinované léčby hypertenze, která vychází z různých patofyziologických mechanismů tohoto onemocnění. Právě kombinací více synergicky působících antihypertenziv různých tříd lze dosáhnout požadovaného efektu s minimem nežádoucích účinků, jakého monoterapie není schopna.

Pododdíl třetí se týká hypertenze a reaktivních forem kyslíku. Jsou zde zmíněny jak endogenní, tak exogenní faktory podílející se na zvýšení krevního tlaku i významná role tvorby volných kyslíkových radikálů při vzniku hypertenze. V této souvislosti je zde poukázáno na významné působení především superoxidu s dopadem na sníženou produkci

endoteliálního NO, což má za následek zhoršenou dilataci cév. Na druhou stranu je zde zmíněna složitost těchto vasokonstrikčně vasodilatačních mechanismů a nutnost dalšího zkoumání.

Pododdíl čtvrtý navazuje na předchozí a věnuje se hypertenzi a antioxidačním látkám. Je tomu tak proto, že nerovnováha v produkci oxidu dusnatého (NO) a reaktivních forem kyslíku je obecným principem jak v případě experimentálně vyvolané hypertenze, tak u jejích klinických forem. Z toho vyplývá význam podávání antioxidantů v léčbě, eventuálně i v prevenci hypertenze.

Třetí komentovanou částí práce je Stručný přehled výsledků prací a diskuse. Formou postupného rozboru výsledků vycházejících z jednotlivých výše uvedených pododdílů je zde předkládán vědecký přínos autorky doložený souborem 29 prací tvořících přílohu díla (ve 12 z nich je první autorkou, v 17 spoluautorkou a všechny byly publikovány v časopisech s faktorem impaktu).

Předposlední součástí díla jsou Závěry a výsledky výzkumu. Zde jsou, v logicky skloubeném přehledu, vypsány hlavní dosažené výsledky rozsáhlého výzkumu autorky. Z těch zcela prioritních je namístě zmínit vyvinutí nového experimentálního modelu hypertenze, který spočívá ve snížení produkce NO, coby hlavního faktoru zodpovědného za normální tlak krve (TK). Dalším pak bylo zjištění, že vedle hypertenze vede blokáda tvorby NO také k fibróze myokardu a přestavbě cévní stěny s negativním dopadem zejména na glomeruly ledvin. V této souvislosti byly popsány mechanismy zodpovědné za uvedené tkáňové změny v důsledku snížené tvorby NO a to především role zvýšené aktivity podjednotek NADPH oxidázy s dopadem na aktivaci nukleárního faktoru NF-kappaB a následnou zvýšenou expresí genů pro růstové faktory. Navíc byla popsána signální dráha regulace tvorby NO zpětnou vazbou a zde zjištěny některé rozdíly v kardiovaskulárním systému a ostatních tkáních. Pokud jde o léčbu hypertenze, také zde byly objeveny dosud nepopsané mechanismy účinku antihypertensiv a navrženy nové látky, navíc s protektivním účinkem na kardiovaskulární systém a ledviny. Byly též zjištěny rozdílné účinky melatoninu na expresi jednotlivých izoform NO syntázy, aktivitu antioxidačních enzymů a expresi jejich podjednotek v kardiovaskulárním systému.

Poslední částí vlastní práce je Literatura. Jedná se o seznam 80 významných publikací (včetně dalších 7 prací autorky) citovaných v literárním přehledu komentované části.

K předložené habilitační práci je třeba říci, že jde o koncizní dílo vědecky zdatné autorky, v dané problematice velmi dobře orientované. Její vědecký potenciál je enormní a výstupy nesporně cenné. Závěry plynoucí z výsledků prací v jednotlivých sledovaných

oblastech problematiky zejména experimentální hypertenze, z nichž většina je skutečně prioritních, nejen potvrdily správné zaměření základního výzkumu autorky a jejích spolupracovníků, ale ukázaly se být i vysoce užitečné při prevenci i léčbě hypertenze v klinické praxi. Po obsahové stránce, s ohledem na výše uvedené skutečnosti, nemám k předložené práci žádné opodstatněné připomínky. Stran formální stránky díla, jsem toho názoru, že práce je psána kultivovanou slovenštinou a pokud moje malé zkušenosti s tímto jazykem dovolují, také bez chyb a překlepů. S ohledem na výše uvedené skutečnosti lze tedy v závěrečném posouzení ohodnotit habilitační práci RNDr. Olgy Pecháňové, DrSc., jako skutečně vysoce hodnotné vědecké dílo s řadou originálních a veskrze užitečných poznatků. Po obsahové stránce proto považuji práci za příkladnou a ve své podstatě ucelenou vědeckou studii. Věcný dotaz mám pouze jeden a ten je formulován níže.

Dotaz oponenta k obhajobě habilitační práce

Ze získaných poznatků o účincích melatoninu na TK, došla autorka k závěru, že jeho snížení u spontánní hypertenze po podání tohoto antioxidantu není vlivem zvýšené aktivity NO syntázy ani poklesem volných kyslíkových radikálů. Mohla by dr. Pecháňová vyslovit hypotézu o možných dalších mechanismech tohoto účinku anebo sdělit, kam zaměřit výzkum za účelem objasnění tohoto jevu?

Závěr

Habilitační práce RNDr. Olgy Pecháňové, DrSc., "Vliv antihypertenzivních a antioxidačních látek na kardiovaskulární systém při experimentální hypertenzi" **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Normální a patologická fyziologie.



Plzeň, 20. 4. 2015

František Vožeh