

OPONENTNÍ POSUDEK

Disertační práce Mgr. Kateriny Pysanenko "Functional properties and plasticity of the rat auditory cortex" shrnuje výsledky její vědecké práce v Oddělení neurofyzologie sluchu ÚEM AVČR, v.v.i.

Práce, napsaná na 114 stranách, obsahuje výsledky autorky z 2 již opublikovaných impaktovaných publikací a jedné publikace přijaté do tisku (souhrnný IF=9,237). Další publikace s IF=1,461 k uvedenému tématu byla zaslána do tisku. Autorka je rovněž spoluautorkou další publikace s IF=8,38. Anglicky psaná disertace je přehledně členěna na oddíly "Introduction" (25 stran), "Aims of work and hypotheses" (2 strany), "Materials and methods" (17 stran), "Results" (30 stran), "Discussion" (12 stran), „Conclusions“ (2 strany), „Summary“ (3 strany), „Souhrn“ (4 strany), „List of abbreviations“ (5 stran), "References" (10 stran) a "List of author's publications" (1 strana), tento seznam však postrádá podrobné vymezení podílu autorky na každé publikaci. Práce mimo uvedené kapitoly zahrnuje i kapitoly „Abstrakt“ v českém a anglickém jazyce a "Obsah".

Disertační práce je napsaná s minimem pravopisných a gramatických chyb, má logické členění a je srozumitelná i pro neoborníky v daném oboru. Kapitola "Introduction" obsahuje základní údaje o anatomii a funkci sluchového systému, popis aferentních a eferentních drah a popisuje vývoj savčí sluchové kůry.

Kapitola „Aims of work and hypothesis“ obsahuje 3 základní hypotézy disertační práce, každá se specifickými cíli. Základní hypotézy jsou: a) zjištění rozdílů v elektrických vlastnostech pyramidálních neuronů v centrální oblasti a v oblasti periferního pásu sluchové kůry u potkanů; b) jaký je modulační účinek sestupné dráhy ze sluchové kůry na odpovědi neuronů v colliculus inferior; c) jaký je účinek akustické stimulace na zrání sluchové kůry v průběhu vývoje. Kapitola „Materials and methods“ je rozdělena na 10 částí, které blíže specifikují metody použité během samotných pokusů.

Kapitola „Results“ popisuje výsledky autorky, doprovázené množstvím záznamů, grafů a imunohistochemických obrázků. Je rozdělena na 3 části a popisuje výsledky, které jsou vytyčeny 3 základními hypotézami disertační práce:

1. Autorka zjistila, že pyramidové neurony v centrální oblasti AC mají ve srovnání s neurony v oblasti periferního pásu vyšší excitabilitu v klidovém stavu, delší časovou konstantu membrány, větší vstupní odpor a generují akční potenciály s kratšími latencemi při nižší reobázi. Různá excitabilita byla důsledkem zvýšené neselektivní (tzv. shunting) vodivosti v neuronech periferního pásu při klidovém membránovém potenciálu. Jako prostředník pro tuto zvýšenou vodivost byly v pyramidových buňkách identifikovány neselektivní HCN (hyperpolarization activated/cyclic nucleotide-gated; hyperpolarizací aktivované, cyklickými nukleotidy řízené) kanály.

2. Modulační účinek sestupné dráhy ze sluchové kůry na odpovědi neuronů v IC byl u potkana studován s použitím dočasné inaktivace AC, která byla dosažena jejím ochlazením. Autorka zjistila, že vyřazení sluchové kůry neovlivnilo frekvenční ladění ani hodnoty prahů u neuronů v IC, chlazení AC však vedlo k významnému zvýšení jak spontánní aktivity tak i odpovědi vyvolaných zvukovou stimulací u přibližně poloviny neuronů v IC. V rámci časového průběhu evokovaných odpovědí byla aktivita neuronů více ovlivněna v pozdější ustálené (tzv. sustained) fázi a na konci odpovědi (tzv. off reakce) než v počáteční (tzv. onset) části. Změny neuronové aktivity byly pozorovány jak v oblasti dorsální kůry IC, tak v centrálním jádru IC. Vyřazení AC vedlo také k potlačení post-excitační inhibice a k menší adaptaci neuronů, což se

projevilo ve výrazném zvýšení synchronizovaných odpovědí na zvukovou stimulaci řadou rychle se opakujících impulsů.

3. Autorka zjistila, že potkani chovaní v prostředí s komplexní akustickou stimulací vykazují zlepšené charakteristiky odpovědí neuronů sluchové kůry, které přetrvávají do dospělosti. Komplexní akustická stimulace se projevila v nižších sluchových prazích, větší frekvenční selektivitě a v menším zastoupení neuronů s nemonotonní intenzitní funkcí. Komplexní akustická stimulace ovlivnila i reakci neuronů v AC na frekvenčně i amplitudově modulované zvukové podněty. Výsledky autorky prokázaly, že akusticky obohacené prostředí během raného období postnatálního vývoje ovlivňuje jak základní vlastnosti receptivních polí neuronů sluchové kůry, tak náhodnost, reprodukovatelnost a strukturu posloupností AP, což může významně ovlivnit schopnost detekovat a rozlišovat zvuky.

Kapitola „Discussion“ je rozdělená na 3 části a obsahuje 3 oddělené diskuze ke zvoleným experimentálním okruhům. Kapitola „Conclusions“ obsahuje velmi stručné a výstižné závěry disertační práce. Kapitola „Summary“ ve třech bodech shrnuje získané výsledky autorky. Dále následují kapitoly „References“ a „List of publications“ (autorky).

Lze konstatovat, že předkládaná disertační práce přináší nové poznatky, které přispívají k pochopení principů zpracování sluchové informace neuronu sluchové kůry, ukazují roli sluchové kůry při řízení zpracování akustických podnětů v podkorových centrech sluchové dráhy a ukazují důležitost akustické stimulace pro formování sluchového systému během jeho dozrávání.

Vzhledem k tomu, že výsledky autorky již byly publikovány v kvalitních impaktovaných časopisech, je pouze možné konstatovat, že jak aktuálnost řešeného zvoleného tématu, tak i použité metody a postupy a zvláště získané výsledky jsou na vysoké úrovni.

Otázky k autorce disertační práce:

- 1. Jaký byl podíl autorky na publikacích, které jsou podkladem disertační práce?**
- 2. Jaké by mohlo být klinické uplatnění výsledků, získaných v průběhu experimentální části disertační práce autorky?**
- 3. Jaká by mohla být úloha gliových buněk v interpretaci získaných výsledků?**

Možné zapojení gliových buněk v autorkou popsaných procesech ukazuje řada studií. Namátkou: již v r. 1974 Vaughan a Peters zjistili, že celkový počet neurogliálních buněk se ve sluchové kůře s věkem zvyšuje. Zatímco populace astrocytů a oligodendrocytů se u potkanů ve věku od 3 do 27 měsíců měnila jen málo, počet mikroglíi se zvýšil o 65%. (Vaughan DW, Peters A. Neuroglial cells in the cerebral cortex of rats from young adulthood to old age: an electron microscope study. *J Neurocytol.* 1974 Oct;3(4):405-29). Další studie prokázala zapojení astrocytů v metabolismu nervové tkáně v průběhu sluchových podnětů (Cruz NF et al., *Activation of astrocytes in brain of conscious rats during acoustic stimulation: acetate utilization in working brain. J Neurochem.* 2005 Feb;92(4):934-47.). Recentní studie prokázala hypertrofii astrocytů a aktivaci mikroglíi v colliculus inferior vyvolané elektrickou intrakocheární stimulací (Rosskothén-Kuhl N et al., *Astrocyte hypertrophy and microglia activation in the rat auditory midbrain is induced by electrical intracochlear stimulation. Front Cell Neurosci.* 2018 Feb 22;12:43.)

Závěrem lze shrnout, že předkládaná disertační práce dostatečně prokázala předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci. Doporučuji proto udělit Mgr. Kateryně Pysanenko titul "Ph.D."

V Praze dne 7.5.2018

Doc. RNDr. Alexandr Chvátal, DrSc., MBA