

Oponentský posudek doktorské disertační práce Mgr. Anny Vavřínové „Neurální mechanismy patogeneze spontánní hypertenze u potkana“

Doktorská disertační práce Mgr. Vavřínové se zabývá molekulárními, morfologickými a funkčními změnami sympatického nervového systému u spontánně hypertenzních potkanů (SHR) v souvislosti s rozvojem hypertenze. Práce vychází ze čtyř publikovaných článků (2x Hypertens Res – IF 3.217; 2x Physiol Res – IF 1.646), ve třech případech je Mgr. Vavřínová první autorkou. Autorka se ještě spolupodílela na dalších čtyřech publikacích, včetně článku v J Hypertens (IF 5.062), zabývajících se výzkumem patofyziologických mechanismů spojených s rozvojem systémové hypertenze u potkanů.

Práce je klasicky dělena do obvyklých kapitol. Literární přehled (Kapitola 1) tvoří 11 stran (řádkování 1.5), ve kterých autorka kladla důraz na hlavní témata její výzkumné činnosti. Je zde představen animální model, tj. SHR potkan, kterým se zabývala. Detailně jsou popsány jednotlivé komponenty sympatického nervového systému účastnící se mechanismů regulace krevního tlaku. Konečně, třetí část se zaměřuje na vliv stresu na kardiovaskulární systém. Na literárním přehledu je třeba ocenit snahu citovat původní literaturu, která je mnohdy více jak 50 let stará. Je třeba také vyzdvihnout objektivnost autorky, poukazující na kontroverzní nálezy, které lze v původní literatuře dohledat. Positivně také hodnotím snahu jednotlivé podkapitoly, s mnohdy protichůdnými nálezy, stručně shrnout.

Následující Kapitola 2 jasně definuje tři cíle disertační práce, na které se autorka svojí vědeckou prací pokusila najít odpověď. Metodiky (Kapitola 3) jsou pojaty stručnou (11 stran, řádkování 2), nicméně naprosto dostačující formou, vzhledem k jejich detailnímu popisu v již publikovaných článcích.

Výsledky (Kapitola 4) tvoří nejrozsáhlejší část práce (28 stran) a lze zde najít 14 panelů s grafy a 11 tabulek, což samo o sobě napovídá o šíři autorčiny vědecké práce. Výsledková část, stejně jako diskuze (Kapitola 5, 15 stran), jsou přehledně členěny do podkapitol shodujících se s cíli práce. Z rozsahu těchto kapitol je zřejmé, že zde autorka naplno uplatnila výsledky své experimentální práce, jakož i detailní analýzu dostupné odborné literatury.

Za klíčové nálezy výzkumné činnosti Mgr. Vavřínové v oblasti rozvoje hypertenze u SHR potkanů shrnuté v její disertační práci považuji:

1. U prehypertenzních SHR potkanů (stáří 4 týdny) byla zjištěna vyšší sympatická inervace cév a vyšší obsah katecholaminů v porovnání s normotenzními potkany kmene Wistar-Kyoto, což může významně přispívat k pozdějšímu rozvoji hypertenze. S rozvojem hypertenze pak dochází k útlumu biosyntézy katecholaminů. Tento nálezy lze považovat za jeden z kompenzačních mechanismů.
2. Výrazná aktivita sympatického nervového systému byla prokázána u dospělých SHR. Chronická sympatektomie však není efektivním přístupem pro dlouhodobé snížení krevního tlaku u SHR potkanů s rozvinutou hypertenzí.
3. Akutní stres vyvolaný omezením pohybu vyvolal u dospělých SHR potkanů výraznější kardiovaskulární odpověď v porovnání s normotenzními potkany kmene Wistar-Kyoto. Stresovaní SHR potkani vykazovali zvýšenou humorální odpověď na úrovni hypotalamu, hypofýzy a nadledvin.

Po formální stránce má práce jen minimum drobných chyb (jako příklad uvádím záměnu názvu podkapitoly 4.2., str. 46) a lze ji proto považovat za nadstandardní.

K autorce mám následující dotazy související především s odborným zájmem:

1. Jak u potkanů kmene SHR, tak Wistar-Kyoto byl patrný cirkadiální rytmus srdeční frekvence (měřeno telemetricky; viz. Fig. 6). V důsledku chronické sympatektomie došlo k vymizení tohoto rytmu u potkanů kmene Wistar-Kyoto, nikoliv však u SHR. Máte pro tento nálezy nějaké vysvětlení?
2. Chronická sympatektomie neměla dlouhodobý vliv na snížení krevního tlaku u SHR potkanů, což se již dříve ukázalo i u celé řady farmak. To může být dáno relativně rigidní schopností

SHR snížit krevní tlak. Můžete prosím spekulovat, zda by chronická sympatektomie nebyla efektivní formou léčby vysokého krevního tlaku na jiných modelech hypertenze u potkanů?

3. V experimentech, kdy byli sympatektovaní potkani podrobena akutnímu stresu v důsledku omezení pohybu, byly analyzovány změny srdeční frekvence a středního arteriálního tlaku. U normotenzních potkanů kmene Wistar-Kyoto došlo po dvou hodinách od ukončení stresu k normalizaci obou parametrů. Pro SHR potkany se však zdá, že vyšší hodnoty srdeční frekvence i krevního tlaku přetrvávaly i na konci „recovery“ fáze experimentu (viz. Fig. 8). Byl tento rozdíl signifikantní? Za jak dlouhou dobu lze očekávat jejich úplnou normalizaci?

Je zřejmé, že výzkumná práce Mgr. Vavřínové vedla k získání důležitých výsledků, které byly publikovány v kvalitních odborných periodikách. Domnívám se proto, že disertační práce jednoznačně splňuje stanovená kritéria PhD studia a proto ji doporučuji k obhajobě.

V Praze dne 14. 9. 2020

RNDr. Jan Neckář, PhD
Fyziologický ústav AV ČR, Praha