



Posudek disertační práce

Název práce: *Vliv vybraných patologických stavů na funkci mitochondrií v savčích buňkách a tkáních – Mitochondriální dysfunkce v sepsi*

Autor práce: **Mgr. Michaela Kohoutová**

Téma disertační práce Mgr. Michaely Kohoutové je velmi aktuální, a to i z klinického hlediska. Zabývá se otázkou funkce mitochondrií na velkém zvířecím modelu sepse, tedy patologickém, život ohrožujícím stavu, který i v současnosti mívá často fatální důsledky pro pacienta. V této souvislosti upozorňuji na skutečnost, že název disertační práce je pojat velmi široce, ve skutečnosti se jedná o studie zaměřené na jeden patologický stav, a tím je sepse indukovaná fekální peritonitidou. Jako modelové zvíře bylo použito prase domácí, kromě řady hemodynamických parametrů, byla v homogenátu levé srdeční komory měřena respirace mitochondrií metodou vysokoúčinné respirometrie.

Předložená disertační práce je zpracovaná formou komentovaného souboru 4 prací (3 původní a 1 přehledová), u dvou z nich je Mgr. Kohoutová první autorkou. Všechny práce jsou publikovány v renomovaných časopisech s impakt faktorem (kumulativní IF činí 17,355), Uchazečka je první autorkou práce, publikované v časopise *Critical Care Medicine* (IF = 7,414). Všechny předložené práce se týkají tématu disertace.

V literárním přehledu (40 stran) autorka v první části shrnuje poznatky o sepsi, popisuje vývoj definice sepse, patofyziologii septického stavu a s ohledem na zaměření své práce se soustředí na septickou myokardiální depresi. V další části přehledu se věnuje mitochondriím, popisuje jejich strukturu, z funkcí mitochondrií se zabývá především popisem přeměny energie a v poslední části uvádí údaje o mitochondriální dysfunkci v sepsi. Literární přehled je srozumitelný, po formální i odborné stránce je dobře zpracován a je dokumentován 198 citacemi.

Cíle práce jsou jasně formulované a jsou doplněné relevantními hypotézami. K řešení zadaných úkolů autorka použila adekvátní moderní metodické postupy, které jsou podrobně popsány v kapitole Materiál a metody. V poslední části disertace je uveden souhrn výsledků jednotlivých experimentálních prací včetně diskuse. Práce přináší prioritní výsledky. Za nejvýznamnější považuji zavedení modelu sepse a septického šoku vyvolaných fekální

peritonitidou u velkého zvířecího modelu, s ohledem na skutečnost, že většina dosud popisovaných změn buněčných mechanismů deprese myokardu a úloha mitochondrií byla studována na modelech malých laboratorních zvířat, především hlodavců. V práci byly prokázány změny v respiraci mitochondrií, především komplexu II a také pokles aktivity komplexu IV. Dalším významným nálezem je průkaz pozitivního terapeutického účinku stimulace bloudivého nervu na klinicky relevantním prasečím modelu progresivní sepse. Stimulace *n. vagus* se projevila snížením nárůstu přísunu a spotřeby kyslíku v důsledku sepse a potlačením inhibice respirace komplexu II a aktivity komplexu IV v permeabilizovaných vláknech levé srdeční komory.

K autorce mám následující připomínky a dotazy:

1. V práci jsou drobné překlepy, např. str. 30 – *I přsto-* I přesto; str. 31 – *cytopaxické* – cytopatické; str. 36 – *Fúzi vnější mitochondrií membrány* – Fúzí vnější mitochondriální membrány;
2. V literárním přehledu uvádíte kapitolu „Tvorba energie v mitochondriích“, doporučuji používat termín přeměna energie namísto tvorba. V textu je bobtnání mitochondrií popsáno někdy jako bobtnání, na jiných místech jako otok. Doporučuji sjednotit a přikláním se rozhodně k termínu bobtnání.
3. Zaujala mě problematika vagové nervové stimulace. Jaký je předpokládaný mechanismus účinku? Pokles srdeční frekvence při dráždění *n. vagus* je očekávaná odpověď. Uvádíte protizánětlivé efekty, ale koncentrace prozánětlivých cytokinů nebyla VNS ovlivněna. Jsou rozdíly při dráždění levého nebo pravého *n. vagus*? Který vagus jste dráždili ve vaší studii, tento údaj jsem nikde nenašla.
4. V diskusi k článku II na str. 59 uvádíte, že VNS vykazovala příznivé účinky na játra, z jakých ukazatelů na tuto skutečnost usuzujete?
5. Model, který používáte, poskytuje velké množství velmi zajímavého biologického materiálu ke studiu. Zajímalo by mě, zda jste odebírali také vzorky dalších orgánů, které bývají pravidelně při sepsi poškozeny.

Závěr:

Práce řeší závažné téma, které má nejen teoretickou, ale i praktickou důležitost. Zaměření práce, výběr metod, dosažené výsledky i jejich interpretace jsou na vysoké odborné

úrovni. Práce přináší řadu prioritních výsledků, z nichž většina byla publikována a prošla přísným oponentním řízením v renomovaných mezinárodních odborných časopisech.

Závěrem konstatuji, že Mgr. Michaela Kohoutová jednoznačně prokázala, že si osvojila schopnost samostatné vědecké práce a její spis splňuje požadavky kladené na disertační práci, a proto komisi jednoznačně d o p o r u ě j i, aby práce byla předložena k obhajobě a na základě úspěšné obhajoby byl uchazečce udělen titul Ph.D.

V Hradci Králové dne 18. května 2021

Prof. MUDr. Zuzana Červinková, CSc.
Ústav fyziologie LFUK
Šimkova 870
500 03 Hradec Králové