

POSUDEK ŠKOLITELE STUDENTA K OBHAJOBĚ DISERTAČNÍ PRÁCE

Student: Mgr. Aneta Marková
Školitel: doc. PharmDr. Ondřej Soukup, Ph.D.
Školitel-specialista: PharmDr. Jan Marek, Ph.D.
Studijní program: Preventivní medicína a ochrana veřejného zdraví
Forma studia: kombinovaná
Ročník: 4. studující 5. rokem

Název disertační práce: **Sloučeniny s potenciálními antimikrobiálními účinky**

Mgr. Aneta Marková před započítím svého doktorského studia studovala magisterské studium v oboru Farmacie na Farmaceutické fakultě v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze. S těmito vhodnými předpoklady zahájila své doktorské studium na Katedře toxikologie a vojenské farmacie, Fakulty vojenského zdravotnictví, Univerzity obrany (FVZ UO) v roce 2017 v oboru Preventivní medicína a ochrana veřejného zdraví na tématu, který si po dohodě s vedoucím práce sama zvolila. V průběhu kombinované formy studia byla nucena změnit původního školitele (prof. Musílka), který na FVZ UO ukončil činnost. Mgr. Marková získávala své výsledky disertační práce především na pracovišti Centra biomedicínského výzkumu, Fakultní nemocnice Hradec Králové, které formou úvazku významně podpořilo její studium a s FVZ UO dlouhodobě spolupracuje. Rád bych podotkl, že dokázala skloubit své studijní a vědecké povinnosti se svým částečným pracovním vytížením mimo vědeckou oblast jako magistra v lékárně, ale také s povinnostmi mateřskými. Mgr. Aneta Marková se po celou dobu doktorského studia jevila jako nekonfliktní, samostatný a manuálně zručný vědecký pracovník schopný plnit a rozvíjet vědecké záměry svého školícího pracoviště. Zkoušky vždy plnila ve stanovených termínech, nicméně na konci 4. ročníku studia požádala o prodloužení studia z důvodu vyššího pracovního vytížení mimo vědeckou činnost na UO, a především z důvodu absence prvoautorské publikace, která byla zapříčiněna poměrně dlouhým schvalovacím procesem patentové přihlášky na UO (cca 9 měsíců).

Název práce: *Sloučeniny s potenciálními antimikrobiálními účinky* vystihuje náplň její disertační práce bez výraznějšího odklonu od tématu. Přispělo tomu samozřejmě i relativně obecně pojmenované téma disertační práce. K aktuálnosti potřeby nových dezinfekčních látek se v poslední době nelze než pozitivně vyjádřit. I když kvartérní amoniové soli (KAS), kterými se studentka ve své práci plně věnuje, nepatří mezi nejúčinnější skupiny látek používaných v praxi k dezinfekci, jejich použití vzhledem k pozitivním fyzikálně-chemickým a nízkým cytotoxickým vlastnostem, je stále aktuální. Ne zcela specifický mechanismus účinku pak relativně znesnadňuje vznik častých rezistencí, jako je tomu např. u antibiotik s výrazně specifickým mechanismem účinku. Součástí práce je navíc rozšíření použití těchto látek nejen jako látek dezinfekčních, ale také jako látek dekontaminačních, což přináší další potenciál praktického použití např. AČR či IZS jakožto složek polyvalentních dekontaminačních směsí proti chemickým i biologickým hrozbám.

Práce je přehledně členěna dle doporučených osnov. V teoretické části byly přehledně sepsány části týkající se kvartérních amoniových solí a dále část věnovaná dekontaminaci chemických a biologických agens.

V experimentální části jsou na začátku jasně definovány cíle práce a následně podrobně popsána jejich řešení. Nejobsáhlejší a stěžejní částí disertační práce je popis návrhu, přípravy a charakterizace nových látek typu kvartérních amoniových solí. Na základě předešlých výsledků a popsání vztahů mezi strukturou a

aktivitou tak byly navrženy a připraveny látky s očekávaným dezinfekčním či dekontaminačním účinkem. Látky byly připraveny na Centru biomedicínského výzkumu FNHK a zejména v rámci grantu, který byl řešen ve spolupráci s FVZ UO. Všechny látky byly řádně popsány a analyticky identifikovány. U látek byla stanovena minimální inhibiční koncentrace (MIC) a minimální baktericidní koncentrace (MBC) pro široké spektrum druhů bakterií. Některé nadějně látky byly navíc otestovány na schopnost eradikovat bakteriální biofilm jakožto odolnější formu bakterie. Dále byla hodnocena virucidní účinnost některých vybraných látek, a především dekontaminační schopnost na chemické látky (v tomto případě konkrétně schopnost urychlovat rozklad organofosfátu fenitrothionu). V experimentální části je jasně definováno, které experimenty studentka prováděla sama a které byly měřeny jinými spolupracovníky. Studentka však dokázala v diskuzi a závěru zhodnotit vztah mezi strukturálními návrhy látek a jejich účinky. Vhodnou popisnou i obrazovou formou jsou zde zdůrazněny nejvýznamnější výsledky a poznatky.

Shrnutím experimentálního obsahu práce je tedy zřejmé, že Mgr. Marková celkem připravila 52 látek typu kvartérních amoniových solí rozmanitých struktur podle předem stanoveného racionálního designu těchto látek. Struktura látek byla potvrzena pomocí NMR a HRMS analýzy. Antimikrobiální hodnocení simulující dekontaminační vlastnosti biologického charakteru probíhalo na vybraných kmenech bakterií a virů. U nejnadějnějších látek byly navíc provedeny testy na biofilmové formě bakteriálního kmene a také na bakteriálním kmeni *Francisella tularensis*, jakožto zástupci biologických agens. U vybraných 19 látek byla stanovena kritická micelární koncentrace a byly testovány jako micelární katalyzátory urychlující rozklad paranitrofenolátových esterů simulující dekontaminační vlastnosti chemického charakteru.

Dále bych rád zmínil, že Mgr. Marková se měla zúčastnit dlouhodobější zahraniční stáže v rámci programu Erasmus+, kterou si sama zvolila i samostatně zorganizovala. Z důvodu pandemie koronaviru však k ní nakonec nedošlo. Během studia se tak alespoň absolvovala několik zahraničních i tuzemských konferencí s aktivní účastí (2 přednášky, 2 postery). Z vlastní iniciativy se rovněž účastnila několika tuzemských vzdělávacích kurzů, stáží či škol.

Závěrem bych chtěl shrnout, že dle mého názoru Mgr. Aneta Marková přinesla výše popsanému problému mnoho odpovědí a posunula danou problematiku na pracovišti o značný kus dopředu. Danému problému porozuměla a s trpělivostí ho řešila. Významným způsobem se podílela na plnění několika projektů (SV/FVZ201808, AZV-NV18-09-00181). Své výsledky pravidelně a úspěšně publikovala v časopisech s impakt faktorem. K dnešnímu datu je Mgr. Aneta Marková prvním autorem 1 publikace s impakt faktorem a spoluautorem 2 publikací s impakt faktorem, které se úzce týkají tématu její disertační práce a zahrnují některé výsledky uvedené v její závěrečné práci. Průměrný impakt prací je 5,433. Navíc je spoluautorkou 2 patentových přihlášek, na jejichž sepsání se většinou podílela. Na zvoleném tématu stále spolupracuje a je členem týmu v několika dalších projektech (AZV-NV19-09-00198, TAČR-GAMA CTBT-PoC č. 4).

Závěrem lze dodat, že předložená disertační práce je v souladu s vnitřními předpisy Univerzity Obrany (předpis rektora UO č. 3/2018) a proto jí bez námitek **doporučuji k obhajobě**.

Datum:

Podpis školitele: