

## Oponentský posudek na habilitační práci MUDr. Josefa Bešíka, PhD.

### „POHLAVNÍ ROZDÍLY V ODPOVĚDI SRDEČNÍHO SVALU NA NEDOSTATEK KYSLÍKU: EXPERIMENTÁLNÍ A KLINICKÉ ASPEKTY“

**Pracoviště:** Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta

**Obor:** Lékařská fyziologie a patofyziologie

Předložená habilitační práce přináší přehled současných znalostí o odpovědi srdečního svalu na ischemii a reperfúzi s ohledem na pohlaví. Práce shrnuje jak experimentálně získané poznatky, tak poznatky klinické. Takový přístup je velmi cenný, protože – ač po něm často voláme – podobných prací stále není mnoho. Klinik s experimentálními zkušenostmi představuje naději pro žádoucí spojení teoretických a preklinických disciplín s klinickou praxí, kterého dosáhnout se v našich podmínkách prozatím daří jen relativně zřídka.

Habilitační práce dr. Bešíka má 70 stran vlastního textu a je doplněna úctyhodným počtem zhruba 240 citací. Citované práce rovnoměrně zahrnují několik posledních desetiletí, kdy byl a stále je fenomén ischemie a reperfúze intenzivně studován, ovšem nacházíme zde i klíčové práce metodické z dob dávnějších, a to práce jak experimentální, tak i klinické (publikace O. Langendorffa z roku 1895, práce C. N. Barnarda z roku 1967). Samozřejmostí je i citování publikací z pracovišť, na kterých dr. Bešík působil či působí a prací, na kterých se spolupodílel. Z přehledu citované literatury je naprosto zřejmé, že dr. Bešík prostudoval danou problematiku v celé šíři a text jeho habilitační práce je toho důkazem.

Součástí habilitační práce je 6 příloh, které představují práce autora a jeho spolupracovníků na dané téma. Pět prací je v impaktovaných časopisech, u dvou z nich je dr. Bešík první autor a jednou korespondující autor, jedna další práce je prvoautorská v recenzovaném časopise.

Po jazykové i formální stránce je práce na velmi dobré úrovni, sepsaná kultivovanou češtinou, v podstatě bez stylistických či dokonce gramatických chyb, text je čtivý a přehledný. Členění práce do kapitol není zcela typické, ale je logické a práce je doplněna 11 tabulkami, 12 grafy a 7 obrázky, které vhodně ilustrují studovanou problematiku. Je škoda, že autor nezdůraznil – například krátkou samostatnou kapitolou – cíle svých prací, případně metodiky. Samozřejmě je čtenář v textu nalezne, ale takové zdůraznění by práci učinilo více přehlednou.

V **Úvodu** dr. Bešík stručně uvádí čtenáře do problematiky a vysvětluje důvody, které ho vedly ke studiu pohlavních rozdílů v kardiovaskulárním systému. V následující krátké kapitole pak sumarizuje pohlavní odlišnosti kardiovaskulárního systému, jak za fyziologické situace, tak za různých patologických podmínek. Tomuto tématu se věnuje na všech úrovních, které lze

v současnosti studovat a nevynechává žádný z aspektů, které jsou obvykle zohledňovány – úroveň molekulární, celulární, celého orgánu či orgánového systému, rozdíly strukturální (velikost srdce, velikost kardiomyocytů, jejich počet a změny v průběhu stárnutí, přítomnost buněčné smrti, změny v počtu receptorů či transportních systémů pro vápník na membráně kardiomyocytu, atd.) i funkční (elektrická i mechanická aktivita srdeční, cévní systém, regulace, apod.). Vždy je pozornost věnovaná jak experimentálně získaným poznatkům, tak výsledkům klinických studií. Zvláštní pozornost je v části patofyziologické věnována regionální i globální ischemii a dále hypertrofii myokardu.

Habilitační práce je v další části členěna do dvou oddílů: v každém je teoretický úvod doplněný nástinem použitých metodik a přehledem výsledků, které jsou v poslední části kapitoly diskutovány. První kapitola se věnuje pohlavním rozdílům v odpovědi srdečního svalu na nedostatek kyslíku z **experimentálního pohledu**. V teoretickém úvodu této kapitoly dr. Bešík příkladně didakticky předkládá současný pohled na ischemii a hypoxii myokardu, včetně vhodného upozornění na poměrně časté nesprávné používání či zaměňování některých termínů. Dále autor v podkapitole „Pohlavní rozdíly v odolnosti hypertrofického srdečního svalu k ischemii“ shrnuje výsledky z přílohy 1 (Bešík J. et al.: Tolerance to acute ischemia in adult male and female spontaneously hypertensive rats. *Physiological Research* 2007) a v podkapitole „Vliv perinatální hypoxie na odolnost srdečního svalu k ischemii“ shrnuje výsledky z přílohy č. 2 (Netuka I. et al.: Effect of perinatal hypoxia on cardiac tolerance to acute ischemia in adult male and female rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2006). V první části autor popisuje invazivní registraci tlaku krve u potkana a model izolovaného srdce perfundovaného podle Langendorffa, včetně registrace tlaku v levé komoře balonkovou metodou. Předmětem studie byly pohlavní rozdíly v toleranci globální ischemie u spontánně hypertenzních a kontrolních potkanů. V části druhé se dr. Bešík věnuje modelu intermitentní hypobarické hypoxie, který byl aplikován u březích samic Wistar v posledním trimestru gravidity (7 dní před porodem) a později také u jejich potomků. I v této práci byly studovány pohlavní rozdíly v toleranci globální ischemie u izolovaného perfundovaného srdce, tentokrát prostřednictvím hodnocení výskytu arytmií v ischemii a reperfúzi, zatímco v první studii to bylo hodnocením kontraktilních funkcí a jejich zotavení po ischemicko-reperfúzním inzultu. Výsledky obou studií jsou kromě textu prezentovány také ve formě dobře koncipovaných grafů a tabulek.

Další oddíl habilitační práce dr. Bešíka je věnovaný **klinickému pohledu** na pohlavní rozdíly v odpovědi srdečního svalu na nedostatek kyslíku. Autor nejprve podává přehled současných znalostí o klinických korelátech regionální (především infarkt myokardu) a globální (kardiochirurgické zákroky) ischemie myokardu a o biochemických možnostech diagnostiky myokardiální nekrózy a dále diskutuje pohlavní rozdíly v reakci myokardu především u



kardiochirurgických intervencí různého typu. Jeho vlastním přínosem jsou pak výsledky shrnuté v podkapitole věnované pohlavním rozdílu v pooperačním průběhu u pacientů po náhradě aortální chlopně (Bešík J. et al.: Pohlavní rozdíly v perioperačním a pooperačním průběhu léčby u dospělých pacientů po náhradě stenotické aortální chlopně. *Cor et Vasa* 2009). Další studie autora a jeho spolupracovníků jsou pak věnovány vlivu pohlaví na různé aspekty transplantace srdce – po teoretickém úvodu dr. Bešík prezentuje ve dvou podkapitolách jednak data od 64 pacientů, kteří podstoupili transplantaci srdce a u kterých byla hledána případná souvislost primárního selhání štěpu se zvýšením vybraných markerů buněčné smrti (Szárszoi O. et al.: Biomarkers of cellular apoptosis and necrosis in donor myocardium are not predictive of primary graft dysfunction. *Physiological Research* 2016), jednak v další podkapitole přináší výsledky ze studie zaměřené na citlivost mužského a ženského myokardu k ischemii během transplantace srdce (Smetana M.: Sensitivity to perioperative ischemia/reperfusion injury in male and female donor myocardium. *In press.*)

V **Souhrnu** sumarizuje dr. Bešík v pěti bodech nejdůležitější poznatky, které přinesly jeho práce shrnuté v této habilitační práci, a to jak výsledky experimentální, tak klinické části. Autor dále podtrhuje výsledky, které považuje za nejpřínosnější pro rozšíření našich znalostí o rozdílech mezi mužským a ženským myokardem, a to především ve vztahu k ischemicko-reperfučnímu poškození.

### **Celkové hodnocení:**

Předložená habilitační práce MUDr. Josefa Bešíka, Ph.D. se zabývá problematikou pohlavních rozdílů v reakci myokardu na ischemicko-reperfuční poškození za různých situací. Práce splňuje požadovaný standard jak po obsahové, tak po formální stránce, je sepsaná kultivovaným jazykem, čtivá a v zásadě přehledná. Práce má experimentální a klinickou část, které jsou svým rozsahem i obsahem vyvážené. Prezentované výsledky již prošly standardním recenzním řízením v impaktovaných časopisech a jsou v práci vhodně dokumentované také graficky.

K předložené habilitační práci mám jeden komentář a dva dotazy, které ovšem nijak nesnižují její kvalitu. Habilitační práce dr. Bešíka potvrdila jeho schopnost samostatné vědecké práce, přinesla odpovídající výsledky a jejich uplatnění v kontextu naší i světové vědy. Závěrem chci zdůraznit, že u předložené habilitační práce mimořádně oceňuji fakt, že se jedná o vysoce žádoucí – i když stále ne příliš časté – spojení experimentální a klinické práce.

Na základě pečlivého prostudování habilitační práce MUDr. Josefa Bešíka, Ph.D. doporučuji, aby byla přijata jako podklad pro jeho habilitační řízení v oboru Lékařská fyziologie a patofyziologie.

**K textu mám následující dotazy a připomínky:**

1. V poslední době se stále častěji setkáváme s netypicky strukturovanými disertacemi a habilitačními pracemi. Jistě je dobré bořit určité stereotypy a já sama jsem spíše příznivcem takových postupů. Přesto by dle mého soudu předložené habilitační práci prospělo, kdyby autor zpřehlednil kapitoly shrnující experimentální a klinickou část například tím, že by zřetelně oddělil v textu Cíle a Metodiky. Ačkoliv se práce velmi dobře čte v celém svém rozsahu, musí čtenář tyto informace cíleně hledat. A dovolím si také jeden drobný jazykový komentář – termín „hormonálně aktivní jedinci“ (str. 7, Úvod) není úplně šťastný, i když chápu, že v češtině bychom museli danou situaci opsat podstatně větším počtem slov než například v angličtině. Bylo by třeba nalézt vhodnější vyjádření toho, co chtěl autor říci.
2. V úvodu experimentální části habilitační práce autor diskutuje celou škálu mechanismů stojících za ischemicko-reperfučním poškozením myokardu. Na několika místech také zmiňuje mitochondrie, které významným způsobem zasahují nejen do energetického metabolismu buňky, ale hrají také úlohu ve vápníkové homeostáze buňky. Tato úloha je větší, než se v minulosti myslelo. Jak se mění kapacita mitochondrií pro „uskladnění“ vápníku v ischemii, je o tom něco známo?
3. Proč mezi mechanismy buněčné smrti v úvodu experimentální kapitoly není zmíněna nekroptóza?

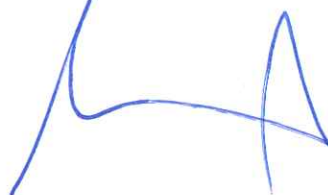
prof. MUDr. Marie Nováková, Ph.D.

Fyziologický ústav

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

Komenského náměstí 2

662 43 Brno



V Brně, dne 27. března 2017