

## Oponentský posudek disertační práce Mgr. Lýdie Mihalčíkové

### Název práce: Paternal methamphetamine exposure – effect on the development of offspring

Tématem disertační práce Mgr. Lýdie Mihalčíkové je výzkum účinků dlouhodobého podávání metamfetaminu samcům potkana na jejich chování, spermatogenezi a hladinu testosteronu a na vývoj a chování jejich potomků. V rámci studie je sledován i účinek jednorázové dávky metamfetaminu. Pozornost je věnována také pohlavním rozdílům ve sledovaných parametrech a v reakci na podávání metamfetaminu. Problematika drogové závislosti a jejích důsledků nejen na uživatele drogy samotného, ale i na jeho potomky je velmi aktuální a výzkum této problematiky je potřebný. Zatímco vlivu maternální expozice se věnuje řada studií, vliv expozice otce se dosud zkoumal minimálně. U člověka bude mít jistě na vývoj a zdravotní stav dítěte negativní dopad výchova drogově závislým otcem, případně její absence, a sociální podmínky drogovou závislostí otce ovlivněné. Pro zjištění, zda se uplatňují také nějaké jiné, kupříkladu biologické faktory, pro které nejsou přímé psychosociální vlivy potřeba, je vhodná experimentální studie na zvířatech, která dovoluje navodit a standardizovat potřebné podmínky. Taková studie je právě základem disertační práce Mgr. Mihalčíkové.

Disertační práce obsahuje předepsané formální deklarace a údaje. Je psána v anglickém jazyce. Součástí je obsah, seznam zkratk, souhrn v českém a anglickém jazyce. Vlastní text pak sestává z 21 stran úvodu, definice hypotéz a cílů práce, 17 stran popisu metod zahrnujícího i obrázky a tabulky, 17 stran popisu výsledků včetně grafů, 16 stran diskuse, závěru a bohatého seznamu 245 položek citované literatury. Následuje seznam publikací a kongresových prezentací autorky a dva články s přímým vztahem k disertační práci.

Disertační práce je zpracována kvalitně, až na drobnosti přehledně a srozumitelně. Jazyková úroveň je dobá, chyby jsou spíše ojedinělé. Nadpisy některých dílčích kapitol mohly být formulovány tak, aby lépe odpovídaly obsahu. Například na straně 36 je nadpis „Methamphetamine administration“. Téměř polovina této krátké části však spíše vysvětluje účel studie. Teprve druhá polovina pak popisuje akutní aplikaci metamfetaminu. Dlouhodobé podávání je uvedeno v kapitole „Laboratory animal breeding.“ Podobně v části nadepsané „Effect of MA exposure on neurotransmission“ bych čekal detailnější vysvětlení propojení změn neurotransmise s popisovanými morfologickými a behaviorálními změnami.

Úvod ukazuje, že se autorka v řešené problematice orientuje. Vytknout lze jen formální drobnosti. Na straně 27 jsou zavedeny zkratky pro neurotransmitery, které byly již zmíněny dříve. Podobně i další zkratky jinde. Zkratky by měly být definovány při prvním použití a pak užívány systematicky. V další části disertační práce autorka jasně definuje 2 základní cíle následované 2 hypotézami. Pak teprve následují 4 podrobněji rozepsané cíle. Kapitola by se tedy mohla nazývat „Aims and hypotheses.“ Cíle následující po hypotézách by mohly být uvedeny jako dílčí, či specifické, což by formálně zdůvodnilo jejich oddělení od základních cílů textem hypotéz.

Metody jsou popsány dostatečně. Nicméně za nejasný považuji popis testu na rotarodu na straně 47. Vyplývá z něj, že se hodnotí počet pádů. Graf na straně 59 však udává latence pádu v jednotlivých pokusech. Vytknout dále lze, že v textu nejsou odkazy na schémata a tabulky. Vzhledem k jejich vhodnému umístění tím ale orientace ztížená není. V každém případě však odpovídají zvolené metody vytýčeným cílům.

Výsledky pokusů jsou popsány textem a znázorněny formou 17 samostatných grafů nebo panelů složených z více grafů. Číslo obrázku 13 je použito dvakrát.

Diskuse je kvalitní a vyvážená. Doktorandka interpretuje výsledky svých pokusů, dává je do souvislostí s publikovanými nálezy jiných autorů. Účinky paternální expozice nikotinu by bylo vhodné doložit citacemi původních prací, případně odkaz na Goldberg and Gould, 2019 uvést „for review“.

Pokusy provedené v rámci této studie představují jistě velký objem práce, který doktorandka vykonala, řadou metod testovala nemalý počet pokusných zvířat, rozsahy souborů jsou proto dostatečné. Zdůraznit je třeba též odborný přínos studie v podobě nových, prioritních poznatků.

#### **Dotazy:**

- 1) Na straně 15 je popsán metabolismus metamfetaminu na amfetamin a pak na další farmakologicky aktivní látky. Jaké jsou jejich účinky ve srovnání s metamfetaminem samotným, respektive s amfetaminem a jaká je konečná eliminace ukončující účinek dávky?
- 2) Na straně 41 je uveden rozsah souboru samců potkana po třicetidenní expozici metamfetaminu  $n=18$ . Kolik bylo kontrolních jedinců?
- 3) Počet mláďat v hnízdě byl upraven na 12. Lišil se počet narozených mláďat podle ovlivnění otce? Obdobné hladiny testosteronu a počtu spermií u samců ovlivněných metamfetaminem a kontrolních nenasvědčují poklesu plodnosti. Pokud by byl přesto počet plodů v děloze rozdílný (kvalita spermií?), nemohlo by to ovlivnit (ať negativně či pozitivně) jejich vývoj a tím pak některé citlivější nervové funkce mláďat?
- 4) V případě maternální expozice metamfetaminu nebo jakýmkoliv jiným drogám si lze snadno představit mechanismy účinku na potomstvo, včetně teratogenního působení či změněné péče matky o potomstvo. Mechanismy účinku expozice otce, který není v přímém kontaktu s potomky (narození po odstavu samce), však budou složitější. Autorka vysvětluje odlišné chování potomků otců dlouhodobě vystavených metamfetaminu možnými změnami v neurotransmiterových systémech. Otázkou však je, jak jsou tyto změny v mozku navozeny a jak se přenášejí na potomstvo. Autorka zmiňuje možný vznik mutací. Co je známo o mutagenitě metamfetaminu? Lze uvažovat i o jiném mechanismu, než jsou změny v sekvenci nukleotidů v DNA spermií?

#### **Závěr**

Disertační práce Mgr. Lýdie Mihalčíkové splnila vytýčený cíl. Má dobrou odbornou úroveň a dosažené výsledky jsou významným přínosem pro rozvoj vědeckého poznání následků drogové závislosti. Výsledky studie, na níž je disertační práce založena, byly publikovány v časopise s impaktním faktorem, čímž již prošly náročnou oponenturou v podobě recenzního řízení. Uchazečka prokázala orientaci v řešené problematice i schopnost samostatné vědecké práce. Doporučuji proto, aby na základě předložené disertační práce byl po úspěšné obhajobě Mgr. Lýdii Mihalčíkové udělen akademický titul Ph.D. za jménem.

3. 5. 2023

Doc. MUDr. Jan Cendelín, Ph.D.

Ústav patofyziologie  
Lékařská fakulta v Plzni  
Univerzita Karlova