

O p o n e n t s k ý p o s u d o k
na dizertačnú prácu

Názov práce: „Studium účinku vybraných látok na respiračný systém potkana metodami *in vivo* a *in vitro*.“

Odbor doktorandského štúdia: farmakológia

A u t o r : Mgr. Martina KOTTOVÁ

Š k o l i t e ľ : PharmDr. Jana Pourová, PhD.

O p o n e n t : Prof. MUDr. Gabriela Nosáľová, DrSc.

Ústav farmakológie

Jesseniova Lekárska fakulta UK

M a r t i n

Predložená písomná dizertačná práca Mgr. Martiny K o t t o v e j je vypracovaná spolu s prílohami na 124 stranách. Reálne je dokumentovaná 16 obrázkami a 9 grafmi. Okrem obrázkovej dokumentácia výsledky sú uvedené aj v 23 tabuľkách. Vedecká a odborná časť práce je podložená okrem vlastných výsledkov aj 193 literárnymi citáciami.

Mgr. Martina K o t t o v á je autorkou 2 prác publikovaných in extenso v recenzovaných časopisoch. Je tiež spoluautorkou 1 publikácie v karentovanom časopise s IF a spoluautorkou 1 práce, ktorá sa nevzťahuje k téme riešenej v dizertačnej práci. Menovaná Mgr. Martina K o t t o v á trikrát aktívne vystúpila na odborných podujatiach (2 krát na domácich a 1 krát na zahraničných podujatiach), čo dokladuje, že menovaná bola aktívna aj v prednáškovej činnosti.

Pri hodnotení tejto časti práce musím konštatovať, že pozitívom je autorkina spoluúčasť na publikácii v karentovanom časopise i keď sa domnievam, že adeptka má v tomto smere ešte rezervy. Vychádzam pri tom z faktu, že získané výsledky majú v mnohých smeroch originálny charakter a zaslúžia si širšiu publicitu v odborných kruhoch tak doma ako aj v zahraničí.

Predložená dizertačná práca je klasicky členená na úvodnú časť (48 strán) v ktorej sa autorka venuje literárnemu prehľadu o súčasnom stave riešenej problematiky. V literárnom prehľade rozobrala otázky etiopatogenézy a patofyziológie astmy bronchiálne, jej prevencie a liečby. Dostatočný priestor venuje a z úrovne doby rozoberá

mechanizmy, ktoré sa podieľajú na vzniku astmy. Pritom sa autorka sústredila na úlohu oxidačného stresu pri iniciácii zápalových procesov sprevádzajúcich astmu bronchiálne. Analyzuje význam antioxidantnej ochrany dýchacieho systému pred vplyvom voľných radikálov. Poukazuje na komplikovanosť týchto procesov v ktorých sú zahrnuté tak enzymatické ako aj neenzymatické antioxidantné systémy. Neopomenula pritom zdôrazniť, že zmeny v rovnováhe oxidačno-antioxidantných dejov majú za následok rozvoj patofyziologických procesov, ktoré v dýchacích cestách podmieňujú vznik astmy bronchiálne. Autorka doktorandského spisu nielen že nadviazala na výsledky, ktoré pracoviisko v tejto oblasti dosiahlo, ale ich aj značne rozšírila o nové fakty.

Oponentka konštatuje, že literárny prehľad je spracovaný na vysokej odbornej úrovni. Autorka tu jasne dokumentuje svoju schopnosť pracovať s literatúrou, abstrahovať podstatné časti a využiť ich pre splnenie svojho cieľa. Konštatujem, že ide o kvalitné odborné spracovanie literárneho prehľadu, ale najmä jeho didakticky správnu interpretáciu. Svedčí to o dobrých pedagogických danostiach menovanej vysvetliť odborný problém tak, aby poslucháč (v tomto prípade čitateľ) získal ucelený pohľad na daný problém, ktorý je predmetom riešenia predloženej práce.

Tak ako pri mnohých iných prácach aj v tomto prípade za jediný rušivý moment považujem používanie množstva skratiek. Pri hľadaní ich významu, ktorý je popísaný v úvode práce na 2 stranách, stráca čitateľ „pôžitok“ z odborného textu. Za negatívum tiež pokladám používanie anglických výrazov a to najmä v tých prípadoch pre ktoré má český jazyk adekvátnu náhradu.

Po literárnom prehľade nasleduje "tradičné" členenie na experimentálnu časť v ktorej sa prelínajú jednak literárne poznatky a jednak autorkine prístupy a názory na riešené odborné a vedecké problémy.

V úvode práce autorka uviedla tézy dizertačnej práce. Jej snahou bolo zhodnotiť antioxidantné vlastnosti α -tokoferolu v podmienkach *in vivo*. Ďalším cieľom bolo zistenie bronchorelaxačných vlastností chinazolínových alkaloidov extrahovaných z *Justicia adhatoda* v podmienkach *in vitro* a porovnať ich s aktivitou syntetických derivátov chinazolínu. Okrem toho u syntetických derivátov chinazolínu sa zamerala aj analýzu vzťahu štruktúra a účinok eventuálne identifikovať mechanizmy, ktoré by mohli byť za to zodpovedné.

Predložená téma je vysoko aktuálna, nakoľko širokej lekárskej verejnosti sú známe problémy súvisiace s hyperreaktivitou dýchacích ciest, ktorá sprevádza tak závažné ochorenie akým v skutočnosti je astma bronchiálne.

Z tohto pohľadu je vítaná autorkina aktivita priniesť nové poznatky o možných mechanizmoch, ktoré sú priamo alebo nepriamo zapojené v týchto procesoch.

Využila k tomu experimentálne metódy sledujúce aktivity v podmienkach *in vivo* a *in vitro*.

Konštatujem, že k štatistickému spracovaniu boli použité účelu primerané štatistické metódy.

Zistené údaje autorka konfrontovala s literárnymi poznatkami, pričom nezabudla na analytický pohľad s prípadným teoreticko-praktickým využitím získaných poznatkov.

Do určitej miery je prekvapivé zistenie, že suplementácia α -tokoferolom neovplyvnila ani hyperreaktivitu ani infiltráciu zápalových buniek v dýchacích cestách experimentálnych zvierat.

Pozoruhodný je autorkin záver z druhej časti experimentov v ktorých poukázala, že štandardizovaný extrakt z *Justicia adhatoda a vasicin* majú výraznejší bronchorelaxačný efekt ako teofylín. Podobný efekt pozorovala aj u niektorých syntetických derivátov chinazolínu. Poukázala, že najvýznamnejší relaxačný efekt zo syntetických derivátov chinazolínu majú deriváty, ktoré majú v bočnom reťazci bázičné centrum viazané na atóm dusíka, síry alebo kyslíka v polohe 4 chinazolínového jadra.

Za výsledkami tejto práce je vidieť cieľavedomá snaha autorky získať nové poznatky týkajúce sa vysoko aktuálnej problematiky biologických vied.

Napriek mnohým pozitívam, „zraniteľným“ bodom predloženej dizertačnej práce je v niektorých častiach malý počet zvierat, čoho si je však autorka určite vedomá. Z tohto pohľadu je potrebné aj pristupovať k reálnej hodnote daných výsledkov.

Oponent konštatuje, že autorka preukázala schopnosť dopracovať sa k novým poznatkom, ktoré sa snažila didakticky správne interpretovať. Použila k tomu primerané metodické postupy, ktoré iste kládli nemalé nároky na ich technické zvládnutie.

Pri celkovom hodnotení dizertačnej práce Mgr. Martiny K o t t o v e j konštatujem, že práca má charakter originálnej vedeckej práce a spĺňa všetky kritéria ustanovené predennú formu doktorandského štúdia podľa príslušných zákonných noriem platných v Českej republike.

Na autorku mám niekoľko otázok, ktoré majú iba diskusný charakter a neznižujú významnosť dosiahnutých výsledkov.

1. Je autorka presvedčená, že senzibilizácia ovalbumínom počas troch po sebe nasledujúcich dní je dostatočná pre vyvolanie hyperreaktivity dýchacích ciest? Nie je to krátky interval? V poslednej dobe sa objavili práce poukazujúce, že na senzibilizáciu ovalbumínom je potrebná jeho aplikácia v dlhšom časovom intervale. Aký je Váš názor?
2. Zistili ste, že extrakt z *Justicia adhatoda*, vasicín a niektoré syntetické deriváty chinazolínu vykazujú bronchorelaxačnú aktivitu a to v závislosti na chemickej štruktúre. Akými mechanizmami dosahujú tohto biologického efektu? Ktoré štruktúry podľa Vás sú v týchto procesoch zapojené? Sú to receptory, iónové kanály, enzýmy, NO alebo ďalšie?
3. Čo autorka považovala za koniec experimentu po ktorom aplikovala teofylín – to už nebol experiment?
4. Z práce jasne nevyplývalo aký bol celkový počet zvierat, na ktorých získala výsledky prezentované v dizertačnom spise?
5. Nebola príčinou „neúčinnosti“ tokoferolu u senzibilizovaných zvierat realizácia pokusov na potkanoch? Overili ste si to aj na inom druhu zvierat?

Pri celkovom hodnotení dizertačnej práce Mgr. Martiny K o t t o v e j konštatujem, že práca má charakter originálnej vedeckej práce a spĺňa všetky kritéria ustanovené pre internú formu doktorandského štúdia stanovených zákonom o vysokých školách a diktie príslušných predpisov MŠ ČR ako aj vnútornými predpismi Farmaceutickej fakulty UK o d p o r ú ě a m j u k obhajobe.

Súčasne o d p o r ú ě a m , aby po úspešnej obhajobe bola

Mgr. Martine K o t t o v e j

udelená vedecko-akademická hodnosť philosophiae doctor (PhD) vo vednom odbore doktorandského štúdia „Farmakológia“.

V Martine 29.V. 2009

Prof. MUDr. Gabriela Nosál'ová, DrSc.
Farmakologický ústav JLF UK