

Oponentský posudek

Autor: Mgr. Jakub Velík
Název práce: K biotransformačním aspektům albendazolu u hospodářských a volně žijících zvířat
Oponent: MVDr. PharmDr. Radmila Zavadilová, CSc.

Předložená disertační práce Mgr. Jakuba Velíka „K biotransformačním aspektům albendazolu u hospodářských a volně žijících zvířat“ prezentuje 98 stran strojopisu (z toho 11 stran literárních citací) včetně tabulek a grafů a 62 strany příloh, jež jsou kopiemi autorem publikovaných časopisových článků. Práce je členěna do 9 kapitol, rozsáhlejší z nich pak dále do logicky navazujících a vyvážených podkapitol.

V „Úvodu“ autor specifikuje parazitologickou problematiku v historickém kontextu i v současnosti, roli antiparazitik, zvláště benzimidazolových anthelmintik. Dále se zaměřuje na albendazol a bílá místa ve znalosti jeho farmakokinetiky u volně žijících zvířat.

V jednotlivých podkapitolách kapitoly „Teorie“ je podrobně rozebrán současný stav publikovaných údajů o benzimidazolových anthelminticích, pozornost je věnována zvláště albendazolu, jeho farmakokinetice a využití jak v humánní tak ve veterinární farmakoterapii. Následně autor uvádí postupy a metodiky, používané ke studiu biotransformace léčiv a dále ke studiu indukce a inhibice jaterních enzymů. Kapitola je doplněna přehledy, grafy a obrázky.

Autor si ve své disertační práci stanovuje čtyři velmi náročné cíle:

- charakterizovat jaterní biotransformaci albendazolu včetně chirálních aspektů u muflona a potkana in vitro s využitím izolovaných hepatocytů ukotvených na kolagenové membráně
- charakterizovat in vitro biotransformaci albendazolu včetně chirálních aspektů izolovanými hepatocyty laboratorních a volně žijících zvířat
- popsat a porovnat in vitro jaterní mikrosomální biotransformaci albendazolu včetně chirálních aspektů u intaktních samců a kastrátů hospodářských zvířat a volně žijících zvířat
- prověřit modulační účinky albendazolu na aktivity CYP450 1A a CYP450 3A a biotransformaci albendazolu u muflona in vitro a in vivo. Během a po ukončení podávání albendazolu sledovat koncentrace albendazolu v plazmě, žluči a předžaludku. Ověřit vliv parazitózy s lokalizací v játrech na aktivitu jaterních biotransformačních enzymů.

Pro splnění vytyčených cílů byly použity metody sledování biotransformačních pochodů jednak na kulturách izolovaných hepatocytů, jednak na mikrosomální frakci z homogenátu jaterní tkáně.

V rozsáhlé kapitole „Experimentální část – výsledky“ autor předkládá komplexní údaje o dosažených výsledcích a o postupech, použitých při jejich získávání. Jednotlivé části jsou vhodně doplněny řadou přehledných grafů.

V rámci diskuse je autorem provedeno vyhodnocení získaných výsledků a jejich dopadu na praktické veterinární využití albendazolu, zvláště u vysoké zvěře. Diskuse je vedena zvláště ke každému ze stanovených cílů.

V „Závěru“ jsou dosažené výsledky přehledně shrnuty a jsou vysloveny předpoklady pro jejich klinické zhodnocení.

Doporučení oponenta:

Pro další vědeckou práci bych autorovi doporučila uvádět v rámci popisu použité metodiky i počty zvířat, od nichž byly odebírány vzorky pro experimenty a statistické metody, použité při hodnocení výsledků. V kapitole výsledky bych pak doporučila uvádění konkrétních získaných hodnot sledovaných parametrů pro lepší orientaci čtenáře.

Náměty pro diskusi:

-od kolika jedinců sledovaných druhů domácích zvířat a kastrátů respektive lovné zvěře byly odebírány vzorky pro sledování oxidativní biotransformace albendazolu izolovanými hepatocyty

- jaká je dle Vašeho názoru výpovědní hodnota získaných výsledků vzhledem k poměrně malému počtu sledovaných jedinců

- zvažovali jste možnost ovlivnění aktivity jaterních biotransformačních enzymů i jinými jaterními onemocněními

- máte v úmyslu pokračovat ve Vaší práci zjišťováním vlivu převahy (-)-albendazol sulfoxidu v plazmě jelenovitých na antiparazitární účinek albendazolu u těchto zvířat?

Celkové hodnocení práce:

Disertační práce **Mgr. Jakuba Velíka „K biotransformačním aspektům albendazolu u hospodářských a volně žijících zvířat“** řeší významnou problematiku farmakokinetických parametrů u tohoto důležitého anthelmintika s ohledem na jeho využití v terapii volně žijících zvířat. Je možno konstatovat, že stanovené cíle byly splněny v celém rozsahu. Práce byla provedena na vysoké vědecké i metodologické úrovni. Dosažené výsledky lze považovat za velmi přínosné jak pro správné použití albendazolu v praxi u lovné zvěře, tak v naznačení

přístupu k případným dalším látkám, jež by měly být používány u druhů zvířat, která stojí mimo druhové spektrum jejich registračního vymezení.

Předložená disertační práce splňuje po formální i obsahové stránce požadavky kladené na disertační práci. Předloženou práci **doporučuji** přijmout k obhajobě. V případě úspěšného průběhu obhajoby **doporučuji** udělení titulu „Ph.D.“.

V Brně 20. 2. 2006

MVDr. PharmDr. Radmila Zavadilová, CSc.

