

OPONENTSKÝ POSUDEK

na disertační práci Mgr. Evy Macúchové:

DOES PRENATAL METHAMPHETAMINE EXPOSURE INDUCE CROSS-SENSITISATION TO DRUGS IN ADULT MALE AND FEMALE RATS?

Předložený disertační spis je kromě dvoustránkového abstraktu v češtině uveden v anglickém jazyce, který byl zřejmě volen i vzhledem k tomu, že součástí je v závěru příloha ("Author's publications in extenso") kopií originálů dvou publikací *in extenso* s prvoautorstvím, které dokládají, že valná část prezentovaných experimentálních výsledků spolu s popisy použitých metod, a diskusemi s dostupnými relevantními studiemi jiných autorů byla již opublikována v renomovaných odborných časopisech a prošla tedy významnou kladnou, i mezinárodní, oponenturou.

Vlastní disertační spis (bez uvedených požadovaných formálních náležitostí jako jsou "Author's Disclosure", "Identification Record", "Acknowledgements" "Abstrakt", český "Abstrakt" a "Content") je opatřen seznamem použitých zkratk ("List of Abbreviations") vyskytujících se dále v textech a jejich vysvětlením (tento obsažený list je vtipně a velmi účelně přiložen zároveň též jako volná záložka, která je pro čitatele spisu velmi příjemným pomocníkem). Vlastní text disertační práce je vzorně členěný dle zaužívaných pravidel do sekcí: "Introduction" (33 stran) s aktuálním popisem farmakologických mechanismů ve studii sledovaných látek s potenciálem závislosti a fenomenu behaviorální sensitizace, kterou mohou vyvolávat. Následuje popis vlastních experimentálních studií v klasickém členění: "Hypothesis and Aims"; "Materials and Methods"; "Results"; "Discussion"; "General Discussion" (82 stran). V části "Reference" je poté citováno 264 prací ze světového odborného písemnictví + 8 relevantních odkazů z internetových zdrojů. Závěr ("Author's Publications") je věnován přehledu dosavadních odborných publikací autorky z let 2012-2015:

a) *in extenso* v časopisech s Impakt Faktorem rozříděných podle témat týkajících se bezprostředně experimentálních disertačních studií (8, z toho 2 s prvoautorstvím žadatelky: "Behavioural Brain Research, 2014, 270: 8-17 – IF: 3.028; "Physiological Research", Suppl. 1, 2013, S89-S98 – IF: 1.487)

b) s tématy metodologickými (2)

c) publikace *in extenso* (2) se **spoluautorstvím** v časopisu Prague Medical Report (bez IF)

d) **abstrakta** prezentací s **prvoautorstvím** na konferencích domácích (15) i zahraničních (5).

Písemnou informaci, která by uváděla potvrzení spoluautorů o procentuálním podílu žadatelky na publikacích, kde není první autorkou nebo korespondující autorkou jsem neobdržela.

Podle současných údajů “Web of Science“ má autorka již přidělen H-index: 2; (“Sum of Times Cited without self-citations: 6“).

V úvodních teoretických statích a diskusních podkapitolách vlastních publikací autorka prokázala znalosti studované neurovědní oblasti funkčních behaviorálních a neurobiochemických mechanismů, týkajících se závažného problému adiktologie, jakým jsou predispozice k nadužívání látek s potenciálem závislosti, jejich genderových rozdílů a možných vlivů neurobiologických změn získaných opakovaným vlivem drogy prenatalně nebo navozením známého fenoménu tzv. behaviorální senzitivace.

Disertační spis představuje značný objem vykonané práce experimentální a při zpracování výsledků. Její úspěšné diskusní vystupování v češtině i angličtině na některých z nich jsem mohla sama sledovat na řadě odborných konferencí, kterých jsme se obě zúčastnily. Je patrné, že výtčených cílů zadání bylo dosaženo a publikace autorky ukazují na to, že zjištěné poznatky jsou pro odborná fóra významné a svědčí také pro to, jak je studovaná oblast závislostí na v práci posuzovaných behaviorálních účincích metamfetaminu, amfetaminu, kokainu, MDMA, morfinu, THC je odborně a společensky stále velmi významná v podmínkách České republiky i celosvětově.

Výsledky uskutečněných experimentálních studií využívajících dobře volenou širokou paletu validovaných behaviorálních testů přinesly další pádné doklady o genderových rozdílech v účinku testovaných drog na kognitivní funkce s větší citlivostí samic a podíl vlivu hladin pohlavních hormonů na nich. Vcelku překvapivě, ale povzbudivě působí výsledky studie, ve které prenatalní vliv metamfetaminu známého působením změn navozujících behaviorální senzitivaci k účinkům jak této drogy tak i k řadě jiných látek s potenciálem závislosti nezvyšoval v experimentu aktivní vyhledávání této drogy u potkanů prenatalně vystavených jejím vlivům a nevykazoval ani změny v parametrech učení.

K odbornému obsahu disertační práce nemám žádné otázky, neboť byly-li případné nesrovnalosti, byly již jistě vyřešeny při recenzních řízeních přiložených časopiseckých publikací *in extenso*, a to i na mezinárodní úrovni.

Jediný více méně formální dotaz, který může být obzvláště na půdě české akademické půdy vznesen, je ověření, proč autorka dosud neuvedla v: "V. REFERENCES" žádné z prací jiných českých autorů majících do značné míry vztah k tématu disertace, jež jsou opublikovány v časopisech s Impakt Faktory, dostupnými v nejrůznějších databázích, včetně Web of Science, a citovaných jinými i zahraničními autory (např., a další:

- Ruda-Kucerova J et al. Sex differences in the reinstatement of methamphetamine seeking after forced abstinence in Sprague-Dawley rats. *Frontiers in Psychiatry* 2015, 6, Article Number: 91, DOI: 10.3389/fpsy.2015.00091
- Landa, L et al. Implication of NMDA receptors in behavioural sensitization to psychostimulants: A short review *EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY* 2014, 730, 77-81, IF = 2.532
- Kucerova, J et al. The effects of methamphetamine self-administration on behavioural sensitization in the olfactory bulbectomy rat model of depression *INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY*, 2012, 15, (10), 1503-1511, IF = 5.641
- Kucerova, J et al. Impact of repeated methamphetamine pretreatment on intravenous self-administration of the drug in males and estrogenized or non-estrogenized ovariectomized female rats *NEUROENDOCRINOLOGY LETTERS*, 2009, 30 (5), 663-670, IF = 1.047
- Kucerova, J et al. Is behavioral sensitization to methamphetamine able to enhance the acquisition of IV self-administration of the drug? *BEHAVIOURAL PHARMACOLOGY* 2007, 18 (Suppl.1), S63-S64 Published: SEP 2007, IF = 2.389
- Landa, L et al., Impact of cannabinoid receptor ligands on behavioural sensitization to antiaggressive methamphetamine effects in the model of mouse agonistic behaviour *NEUROENDOCRINOLOGY LETTERS*, 2006, 27 (6), 703-710, IF = 0.924).

Závěrem lze konstatovat, že uchazečka nabyla odpovídající teoretické znalosti, rozvinula tvůrčí schopnosti a prokázala, že ovládá metody vědecké práce, která jednoznačně přinesla pro studovaný obor nové poznatky, které jsou předmětem zájmu domácí i mezinárodní odborné veřejnosti. **Proto po prostudování předložené disertace Mgr. Evy Macúchové ji (podle § 47 zákona 111/98 Sb) Oborové radě postgraduálního studijního programu Fyziologie a patofyziologie člověka na 3. LF UK v Praze doporučuji k obhajobě.**

15. 2. 2016

Prof. MUDr. Alexandra Šulcová, CSc., FCMA, FECNP, FCINP

CEITEC (Středoevropský technologický institut) Masarykova univerzita,
Kamenice 5
625 00 Brno