

Souhrn

Remodelace myokardu je jedním z nosných témat současného kardiologického výzkumu, což souvisí se stále stoupající incidencí srdečního selhání v naší populaci. Změny, které charakterizují srdeční remodelaci, zahrnují především apoptózu/nekrózu kardiomyocytů, nerovnováhu mezi syntézou a degradací extracelulární matrix a reindukci fetálních genů.

Cílem této disertační práce byly: studium antracyklíny indukované kardiomyopatie u králíka a studium remodelace myokardu na modelu L-NAME indukované hypertenze u potkama a možnosti jejího farmakologického ovlivnění melatoninem a látkami zasahujícími do systému renin-angiotenzin-aldosteron.

Metodický důraz disertační práce je kladen na stanovení bílkovinného profilu myokardu, stanovení hydroxyprolinu jako markeru fibrózy, detekci metaloproteináz pomocí zymografie a sledování změn srdečních troponinů cTnT a cTnI jako markerů nekrotického poškození kardiomyocytů za použití ELISA metod a Western blotu.

Naše studie prokázala, že při preventivním podávání melatoninu v dávce 10 mg/g u L-NAME indukované hypertenze nedošlo k statisticky významným změnám bílkovinného profilu myokardu. Rovněž koncentrace hydroxyprolinu jako markeru fibrózy byla srovnatelná s kontrolní skupinou. Tyto výsledky, spolu se statisticky významným poklesem krevního tlaku, se zdají být povzbuzující pro další výzkum možného využití melatoninu při terapii kardiovaskulárních onemocnění.

Vzhledem k technické náročnosti jsou farmakologické studie prováděné v regresním uspořádání experimentu v literatuře téměř ojedinělé, přestože snaha o regresi již vyvinuté hypertrofie se více blíží klinické praxi. Podávání spironolaktonu nemělo pozitivní vliv na úpravu proteinového profilu. Při podávání spironolaktonu sice došlo ke snížení hmotnosti levé komory, ale také k nárůstu nekolagenních a kolagenních proteinů. Lze předpokládat, že regrese levokomorové hypertrofie v počátečním stádiu spironolaktonové léčby je právě spojena s výraznou redukcí objemu cirkulující tekutiny.

Dále bylo prokázáno, že daunorubicinová dilatační kardiomyopatie, charakterizovaná úbytkem metabolických a kontraktilních proteinů a signifikantním nárůstem kolagenu, je doprovázena časově závislou změnou želatinázy A (MMP-2). Předpokládá se, že MMP jsou zodpovědné za významné změny ve struktuře kolagenní sítě, podmiňující rozvoj fibrózy.

Pro stanovení dávkové a časové závislosti uvolňování srdečních troponinů po expozici daunorubicinu byl využit model neonatálních ventrikulárních kardiomyocytů. Naše práce ukázala, že stanovení srdečního troponinu je vhodnějším biochemickým markerem hodnocení kardiotoxicity *in vitro* než laktátdehydrogenáza. Navíc byla prokázána velmi úzká korelace mezi cTnT (Roche) a cTnI stanoveným novou generací setů ADV AxSYM troponin I (Abbott) a to v experimentálních studiích *in vitro* i *in vivo*.