

Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biochemických věd

Titul, jméno, příjmení kandidáta: Martina Štěpničková

Titul, jméno, příjmení školitele: Doc. Ing. Barbora Szotáková, Ph.D.

Název diplomové práce: Vliv opakovaného podávání flubendazolu na biotransformační enzymy ovce domácí

Flubendazol je benzimidazolové anthelmintikum používané k léčbě a prevenci helmintóz hospodářských i volně žijících zvířat. V dnešní době je velkým problémem vznik rezistence různých druhů červů na dostupná anthelmintika. Teprve detailní znalost mechanismů helmintorezistence povede k úspěšné terapii parazitóz zvířat. V této práci byly zkoumány vlivy opakovaného podání flubendazolu na vybrané isoformy cytochromů P450, flavinové monooxygenasy, některé redukční enzymy karbonylové skupiny, glutathion-S-transferasy a UDP-glukuronosyltransferasy ovce domácí. Aktivity enzymů byly měřeny v subcelulárních frakcích připravených z jater a mukózy tenkého střeva kontrolních ovcí, flubendazolem léčených ovcí a *Haemonchus contortus* infikovaných, následně flubendazolem léčených ovcí. Flubendazol byl ovcím podáván ve třech dávkách a to 15mg/kg živé váhy. Výsledky ukázaly, že podávání flubendazolu neovlivňuje aktivitu CYP 2B, CYP 3A, a glutathion S-transferasy. U CYP 2E po podání flubendazolu byla pozorována inhibice. U CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2C9, flavinových monooxygenas a UDP-glukuronosyltransferasy se výsledky lišily v závislosti na pohlaví sledovaných zvířat a nakažení zvířete parazitem. Z redukčních enzymů byla nejvíce ovlivněna 11 β -HSD a karbonylreduktasa. Zvláště indukce oxidačních, redukčních nebo konjugačních enzymů ovlivňuje léčebný výsledek jak flubendazolu samotného, tak i ostatních současně podávaných léčiv. Indukcí biotransformačních enzymů je léčivo rychleji metabolizováno a vylučováno, tudíž jsou v organismu hostitele přítomny nižší koncentrace než terapeutické. Helminth tak může aplikaci léčiva přežít a vytvářet si obranné mechanismy.