

ve tkáni infikovaných zvířat. Změna biotransformační aktivity není výrazná, její projev v praktické terapii nelze očekávat.

V. ZÁVĚR

Hlavním tématem předloženého souboru experimentů bylo studium a porovnání biotransformace albandazolu v laboratorních, hospodářských a volně žijících zvířat. Studované druhy patří mezi mono- i polygastriká zvířata hospodářského i mimohospodářského využití. Zvolené metodiky nám umožnily nacházet shodné znaky i rozdíly biotransformačních reakcí u druhů diametrálně se odlišujících svou hmotností, charakterem ohnovu, pohlavím i zdravotním stavem. Byla popsána biotransformace na úrovni celého organismu, tedy *in vivo*, ale též *in vitro* v kulturách jaterních buněk i za účasti pouze vybraného funkčního segmentu jaterní buňky-mikrosomu. Prokázali jsme, že právě mikrosomální enzymy se velkou měrou účastní prvních fází metabolismu albandazolu, tedy vzniku aktivního metabolitu-albandazol sulfoxidu a jeho následné deaktivace na albandazol sulfon.

V předložené práci je zaznamenán soubor studií popisujících jaterní biotransformaci antiparazitika albandazolu včetně jeho chirálních aspektů ve velmi širokém zvířecím spektru zahrnujícím druhy laboratorních zvířat, celosvětově nejběžnějších zástupců hospodářských zvířat a skupinu zvířat volně žijících. Naše studie uspořádané se zájmem navzájem porovnat jednotlivé druhy a skupiny zvířat odhalily mezdruhové rozdíly v parametrech oxidativních přeměn albandazolu *in vitro*. Některé tyto rozdíly byly již dokumentovány *in vivo* před započítím této studie, nebylo však jasné, zda za původem rozdílu je odlišnost zažívacích traktů jednotlivých zvířecích druhů nebo rozdíly v aktivitě jejich jaterních mikrosomálních enzymů. Právě naše studie prokázala, že obzvláště za první metabolickou přeměnu albandazolu, tedy vznik albandazol sulfoxidu ve dvou optických formách, je ve velké míře odpovědná jaterní tkáň, přesněji mikrosomální monoxygenázy. U druhů jelenovitých, u kterých byla biotransformace a to nejen albandazolu velkou neznámou, jsme našli velmi odlišné parametry, u jiných druhů nepoznané a v jistém smyslu i neočekávané. Nizká mikrosomální aktivita se projevila jak při využití izolovaných hepatocytů, tak ve studii s jaterními mikrosomy. Podle našich výsledků lze u jelenovitých druhů očekávat velmi nízkou aktivitu FMO v porovnání s běžnými druhy hospodářských zvířat. Z hlediska terapie předpokládáme u těchto druhů odlišnou farmakokinetiku albandazolu, ale i dalších léčiv. U ostatních druhů fauny volně přírody, muflona a divokého prasete, jsme potvrdili vysokou podobnost biotransformace albandazolu s odpovídajícími druhy hospodářských zvířat, tj. s ovci a domácím prasetem.

Část experimentů byla věnována studiu průkazu možného *in vivo* podávání albandazolu na aktivitu jaterních enzymů. Zprvu nesourodé výsledky *in vitro* studii potvrdily mezdruhové rozdíly ve schopnostech indukce a inhibice jaterních mikrosomálních enzymů. Nadto byla prokázána i inhibiční schopnost albandazolu a opět byla pozorována druhově specifická míra a povaha tohoto děje. Z výsledků *in vitro* studii nebylo jednoznačné vyslovit předpoklady pro klinické důsledky pozorovaných dějů a tak rozhodné výsledky přinesla až *in vivo* studie. V té jsme jednoznačně prokázali indukci mikrosomálních enzymů po opakovaném podání albandazolu v terapeutických dávkách. Navíc jsme prokázali, že k urychlení biotransformace dochází nejen v játrech, ale i ve tkáni tenkého střeva. Zároveň jsme potvrdili, že aktivita jaterních enzymů může být pozmeněna nejen v souvislosti s přítomností xenobiotika, ale i v souvislosti s probíhajícím parazitárním onemocněním lokalizovaným do jater.