

## ABSTRAKT

Dlouhou dobu je pozornost upírána k popsání mechanismu vzniku tolerance a závislosti v souvislosti s klinickým podáváním morfinu při léčbě těžkých bolestí, jeho znalost by umožnila syntézu nových, přesně cílených farmak. Tato diplomová práce pojednává o problematice opioidních receptorů se zaměřením na vliv dlouhodobého podávání morfinu, který byl sledován pomocí vazebných pokusů s radioaktivně značeným neselektivním antagonistou [<sup>3</sup>H]Diprenorphine. Jedním z cílů této diplomové práce bylo zavedení a optimalizace metody pro přípravu preparátu plazmatických membrán z mozkové kůry potkana pomocí percollového gradientu. Celkem bylo sledováno pět skupin potkanů, které se lišily dobou podávání morfinu: deset dní (M-10), dvacet osm dní (M-28), deset dní se sedmidenní regresí (RM-10), dvacet osm dní se sedmidenní regresí (RM-28) a skupina kontrolní (K). Podávání morfinu vedlo k poklesu celkového množství opioidních receptorů, který byl výrazně patrný již po deseti dnech aplikace, při dalším podávání morfinu došlo k dalšímu, ale již mírnějšímu poklesu počtu vazebných míst. Tento počet se dále snižoval i v době regrese, kdy se od sebe skupiny výrazně nelišily. Celkový úbytek odpovídal přibližně 30 % vazby v kontrolním vzorku. Rovnovážná disociační konstanta ( $K_d$ ) a tedy afinita [<sup>3</sup>H]Diprenorphine k opioidním receptorům se mezi skupinami nelišila. Morfin působí prostřednictvím  $\mu$ -receptoru, proto byla zvláštní pozornost věnována zkoumání vlivu morfinu na tento podtyp, a to pomocí kompetičních vazebných pokusů. Jako kompetitor byl použit selektivní agonista  $\mu$ -receptorů DAMGO. Výsledky ukázaly, že po deseti a dvaceti osmi dnech podávání morfinu dochází ke zvýšení procentuálního zastoupení  $\mu$ -receptorů, v období po regresi se poměr opioidních receptorů vrací na hodnoty kontroly. Afinita DAMGO k  $\mu$ -receptorům vyjádřená rovnovážnou inhibiční konstantou ( $K_i$ ) zůstávala neměnná u všech skupin. Dlouhodobé podávání morfinu snižuje celkové množství opioidních receptorů ve vzorku plazmatických membrán z mozkové kůry potkana. Při vysazení morfinu po sedm dní dochází k jejich dalšímu poklesu. V průběhu aplikace morfinu dochází též ke změnám v poměru jednotlivých typů opioidních receptorů.