

## SOUHRN

**Zdůvodnění a cíle:** Oxidační stres a apoptóza jsou navrhovanými mechanismy buněčného poškození v studiích hepatotoxicity vyvolané cizorodými látkami. Cílem této práce bylo nalézt časné signální markery jaterního poškození cizorodými látkami soustředěním na vybrané antioxidační/oxidační a apoptotické geny. Cílem mé práce dále bylo oslovit vztah mezi obvyklými markery jaterní dysfunkce a mRNA a proteinovou expresí v modelech hepatotoxicity s D-galaktózamin/lipopolysacharidem a tertbutylhydroperoxidem.

Kromě toho, byly vyhodnocené hepatoprotekční možnosti antioxidačních polyfenolů quercetinu a kurkuminu v souvislosti s jejich modulacemi oxidačního stresu a apoptotických parametrů v stanovených modelech hepatotoxicity způsobené cizorodými látkami.

**Metody:** Biochemické markery zkoumající jaterní funkce zahrnují aminotransferázy a bilirubin. Pomocí 'real-time PCR' byly analyzovány mRNA exprese indukibilní syntázy oxidu dusnatého (NOS-2), hemoxygenázy-1 (HO-1), superoxiddismutázy (SOD-1), glutathionperoxidázy (Gpx-1), kaspázy 3 (Casp3), BH3 interacting domain death agonist (Bid) and Bcl-2 -associated X protein (Bax), a tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ )mRNAs. Proteinové exprese HO-1 a NOS-2 byly stanoveny pomocí metody Western blot. Morfometrické hodnocení hepatocytů použitím světelného mikroskopu bylo uděláno na poloténkách segmentech, které byly obarveny toluidinovou modří. Pro tento účel byl použit Leica IM 500 program pro digitální záznamy a měření. Statistická analýza byla udělána pomocí ANOVA a post hoc Bonferroni, Tukey- Kramer porovnávacího testu nebo nepárového T-testu s Welch korekcí.

**Výsledky:** Výsledky této studie nám odhalují časnou aktivaci oxidačního stresu a apoptózy v daných modelech hepatotoxicity, což je vidět z příslušných změn měřených parametrů. Hepatoprotekční účinky kurkuminu a quercetinu byly prokázány, přičemž indukce antioxidačního enzymu HO-1 a jejich produkty hrály nejdůležitější cytoprotekční roli. V případě kurkuminu, paralelně s tímto účinkem, jsme pozorovali i průvodní redukci NOS-2 a TNF- $\alpha$  exprese.

**Závěr:** Porozumění vzájemných regulačních mechanismů testovaných parametrů při poškození hepatocytů by mělo poskytnout důležité stopy k diagnóze a léčbě jaterní nemoci. Data vyplývající z této studie připravují cestu pro ty, kteří mají zájem o další výzkum těchto dietních polyfenolů, kurkuminu a quercetinu, neboť dávají přehled potenciálních cytoprotekčních mechanismů a účinných dávek v daných modelech.

**Klíčová slova:** játra, cizorodé látky, hepatotoxicita, D-galactozamin, lipopolysacharid, tert-butylhydroperoxid, hepatoprotekce, kurkumin, quercetin, hemoxygenáza 1, syntáza oxidu dusnatého 2, kataláza, superoxiddismutáza 1, glutathionperoxidáza, tumor necrosis factor-alfa, Bid, Bax, kaspáza 3.