ABSTRAKT

Ischemická choroba srdeční představuje hlavní příčinu mortality v České republice a v dalších ekonomicky vyspělých zemích světa. Účinky ischemické choroby srdeční bývají připisovány patologickým změnám vyvolaným její akutní formou, infarktem myokardu. Tato disertační práce se pokusila přispět k celosvětové snaze o hlubší porozumění mechanismů, které by dokázaly ochránit srdce před důsledky ischemicko/reperfuzního (I/R) poškození.

Disertační práce je založena na čtyřech publikacích - zatímco první tři jsou přijaté do tisku, čtvrtá se nachází v recenzním řízení. V první studii jsme prokázali úlohu oxidu dusnatého (NO) v mechanismu účinku chronické hypoxie (CH). Zjistili jsme, že exogenně zvýšená dostupnost NO stejně jako inhibice fosfodiesterázy typu 5 vede ke zvýšené ischemické toleranci srdcí normoxických i chronicky hypoxických potkanů. Účinky obou zásahů nebyly aditivní, což napovídá o zapojení signalizace spojené s NO v kardioprotektivním účinku CH. Druhá studie pokračovala ve studiu molekulárních mechanismů spojených s kardioprotekcí vyvolanou CH. Ukázali jsme, že protektivní efekt CH na velikost infarktu je spojen se zvýšenou koncentrací tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-α) a TNF-α receptoru R2. Ve třetí studii jsme sledovali účinek dexrazoxanu (DEX), dosud jediného klinicky schváleného léku k prevenci poškození myokardu vyvolaného chronickým podáváním antracyklinů, na I/R poškození. Ukázali jsme úzkou škálu dávek, které byly schopné potlačit ischemické a reperfuzní arytmie na modelu izolovaného perfundovaného srdce. Na druhou stranu pouze nejvyšší dávka snížila velikost infarktu na modelu I/R poškození srdce *in situ*. Kardioprotekce vyvolaná DEX nebyla spojena se sníženým oxidačním stresem, který byl považován za hlavní příčinu kardiotoxicity vyvolané působením antracyklinů a I/R poškození. Ve čtvrté studii jsme neprokázali vliv analogu epoxyeikosatrienových kyselin na krevní tlak ani velikost infarktu u potkanů s Goldblattovskou hypertenzí - modelu lidské renovaskulární hypertenze. Hypertenzní potkani však neočekávaně prokázali menší velikost infarktu.

Závěrem lze říci, že jsme prostudovali komponenty molekulární signalizace vedoucí ke kardioprotekci vyvolané CH. Dále jsme popsali účinky exogenních látek s potenciálním prospěšným dopadem na ischemický myokard. Všechny tyto nálezy mohou být užitečné při vývoji nových terapeutických strategií, které by dokázaly ochránit srdce před důsledky akutního I/R poškozením.