

Abstrakt

V posledních dekádách dochází k výraznému nárůstu diabetu mellitu a chronické stresové zátěže, které mají značný negativní dopad na tělesné i psychické zdraví jedince. Opakované a dlouhodobé působení zvýšené hladiny glukózy, vystupňovaná aktivita sympatického nervového systému a vzestup plazmatické hladiny stresových hormonů ovlivňuje většinu orgánů v těle, včetně srdce a cév. Činnost kardiovaskulárního systému je regulována značným množstvím neurotransmiterů, hormonů i neuropeptidů a změny v inervaci kardiovaskulárního systému v důsledku obou nemocí mohou vést k poškození jeho funkce.

Předložená dizertační práce se zaměřuje nejen na roli klasické, ale především peptidergní inervace srdce. Cílem bylo přispět k objasnění podílu neuropeptidů a jejich receptorových systémů na vzniku a vývoji poškození srdce - vlivem diabetu mellitu a působením stresoru. Poznání fyziologických vlastností neuropeptidů a jejich účasti na patogenezi obou onemocnění a s nimi spojených komplikací by mohlo pomoci ve stanovení optimálních terapeutických postupů řady onemocnění, popř. využití kardioprotektivního účinku neuropeptidů.

První oddíl práce je zaměřen na studium vlivu streptozotocinového diabetu na senzoryckou část srdeční inervace laboratorního potkana, která se podílí na přenosu bolestivých podnětů. Stanovili jsme expresi genů signálního systému adrenomedulin/peptid odvozený od genu pro kalcitonin (AM/CGRP). Naše výsledky naznačují, že porucha přenosu senzorycké informace ze srdce není pravděpodobně způsobena poruchou funkce signálního systému CGRP, protože jsme neprokázali, že by chronický diabetes u potkana způsobil pokles exprese zúčastněných mRNA. Senzorycká vlákna v srdci kromě CGRP uvolňují substanci P, proto jsme se zaměřili na studium exprese genu substance P a NK1 receptoru. Z našich výsledků je patrné, že v síních se nachází významně vyšší množství mRNA i proteinu tohoto receptoru ve srovnání s komorami. Důvodem může být jeho přítomnost v některých tělech neuronů intrakardiálních ganglií, což naznačuje, že SP se může podílet na aktivitě intrakardiálního nervového systému.

Druhá část práce se věnuje ovlivnění srdeční inervace laboratorního potkana různými typy stresu. Při experimentální práci jsme využili dva kmeny potkanů: kontrolní Sprague-Dowley (SD) a Lewis (LE), kmen s geneticky podmíněnou sníženou reaktivitou HPA osy. Sledovali vliv rozdílných typů stresu na expresi a případně i distribuci genů enzymů tyrozin hydroxylázy (TH) a cholin acetyl transferázy (ChAT) zároveň s M₂ receptory. Zjistili jsme, že úroveň exprese genů

enzymů zodpovědných za syntézu klasických přenašečů noradrenalinu a acetylcholinu se u jedinců obou kmenů významně liší. Vyšší expresi mRNA pro TH jsme zaznamenali u jedinců kmene LE v srdečních síních, kde jsou u potkana lokalizována těla neuronů intrakardiálního nervového systému. Totéž platí i pro cholinergní receptory typu M₂. Výjimkou je exprese mRNA pro ChAT v pravých srdečních síních, která je vyšší u jedinců kmene SD než u potkanů LE.

Dalším významným peptidem, který se tvoří a uvolňuje v srdci a uplatňuje se v regulaci kardiovaskulárního systému, je atriální natriuretický peptid. Rovněž jeho exprese je u jedinců kmene LE významně vyšší než u potkanů kmene SD. Při studiu exprese genu oxytocinového receptoru, jsme zaznamenali v pravé srdeční síni významný rozdíl mezi jedinci obou kmenů v reakci na akutní stres. Zatímco u kmene SD se relativní exprese genu zvýšila, u LE jsme zjistili signifikantní pokles. Analogické výsledky jsme v pravé síni zaznamenali i při stanovení exprese mRNA pro ANP. Tyto výsledky ukazují, že úroveň aktivity HPA osy při stresu ovlivňuje expresi zkoumaných genů v srdci.