

Abstrakt

Předkládaná disertační práce je zaměřena na studium glykosfingolipidů v jaterní tkáni potkana u různých typů cholestatického onemocnění a vlivu oxidačního stresu na změny ve složení a lokalizaci gangliosidů.

Nejprve byly optimalizovány metodické podmínky pro imunochemickou detekci GM1 gangliosidu (zástupce glykosfingolipidové rodiny). Zjistili jsme, že zcela klíčovým faktorem při fixaci histologických řezů je minimalizace obsahu vody ve fixačním činidle. Optimalizovanou metodiku jsme poté využili při *in vivo* experimentech.

Na modelu cholestázy indukované estrogeny jsme prokázali, že působením vysoké koncentrace žlučových kyselin a oxidačního stresu dochází ke změnám v syntéze a distribuci gangliosidů v játrech. Pokud u experimentálních zvířat indukujeme antioxidantní enzym hemoxygenázu a snížíme tak oxidační stres, dojde k posunu glykosfingolipidového spektra zpět ke kontrolním hodnotám.

Analogickým experimentem na potkanech s mikrochirurgickým podvazem segmentálních jaterních žlučových vodů jsme zjistili, že změny v lokalizaci a syntéze gangliosidů nejsou přísně specifické pro určitý typ cholestatického poškození, ale pravděpodobně se jedná o obecnější mechanismus hepatoprotekce. Rovněž jsme potvrdili významnou roli bilirubinu, vznikajícího z hemu účinkem hemoxygenázy, v ochraně hepatocytů před oxidačním poškozením vysokými koncentracemi žlučových kyselin při obstrukční cholestáze.

Výsledky předkládané disertační práce dokazují, že za podmínek retence žlučových kyselin a zvýšeného oxidačního stresu v játrech dochází ke změnám v syntéze a distribuci glykosfingolipidů, které hrají díky svým fyzikálně-chemickým vlastnostem důležitou roli v ochraně hepatocytů. Indukcí HMOX lze docílit snížení oxidačního stresu a ovlivnit tak metabolismus gangliosidů.

Klíčová slova: GM1 gangliosid, hemoxygenáza, cholestáza, oxidační stres