

## ABSTRAKT

Sympatický nervový systém a dřeň nadledvin se účastní regulace arteriálního krevního tlaku a hrají významnou úlohu v patogenezi hypertenze. Spontánně hypertenzní potkani (SHR), kteří jsou nejvíce používaný model genetické hypertenze, se vyznačují mnoha molekulárními, morfologickými i funkčními změnami sympatického nervového systému a dřeně nadledvin. Cílem této disertační práce bylo popsat tyto abnormality u SHR potkanů za různých podmínek. Zaprvé byly zkoumány ontogenetické rozdíly, které mohou přispívat k rozvoji hypertenze. Zadruhé byly studovány účinky chemické sympatektomie (indukované guanetidinem podávaným v dospělosti) na kardiovaskulární parametry a zapojení kompenzačních mechanismů, které působí proti snížení krevního tlaku. Zatřetí jsme u dospělých SHR popsali stresovou kardiovaskulární odpověď a stresem indukované změny v sympatickém nervovém systému a dřeni nadledvin. Moje disertační práce přinesla několik důležitých nálezů. Zvýšený obsah katecholaminů v nadledvině a vyšší hustota sympatické inervace cév pozorované u prehypertenzních SHR v porovnání se stejně starými normotenzními WKY potkany mohou přispívat k patogenezi hypertenze. Snížená mRNA exprese genů zapojených do biosyntézy katecholaminů (*Th*, *Ddc*, *Dbh*, *Pnmt*) je pravděpodobně kompenzační mechanismus působící proti zvýšené aktivitě sympatického nervového systému. Útlum biosyntézy katecholaminů se u SHR rozvíjí souběžně s rozvojem hypertenze. Důsledkem je snížení obsahu katecholaminů v nadledvině, ale ne v sympatické inervaci cév dospělých SHR. Výraznější úloha sympatického nervového systému při udržování krevního tlaku byla prokázána u dospělých SHR v porovnání s WKY potkany. Nicméně chronická sympatektomie guanetidinem není efektivní metodou pro dlouhodobé snížení krevního tlaku u dospělých SHR s rozvinutou hypertenzí. Vysvětlením může být zapojení kompenzačních mechanismů u sympatektomovaných zvířat jako jsou zvýšená citlivost odpovědi krevního tlaku na katecholaminy a vyšší plazmatické hladiny adrenalinu. Ve srovnání s WKY potkany měli dospělí SHR výraznější kardiovaskulární

odpověď a nadměrnou aktivaci sympatického nervového systému a dřeně nadledvin během stresu vyvolaného akutním omezením pohybu (restraint). Stresovaní SHR potkani navíc vykazovali větší aktivaci osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny, což může vést k dalšímu zesílení sympaticky řízené periferní vasokonstrikce a tedy i stresem indukované kardiovaskulární odpovědi. V souladu s hyperaktivitou sympatického nervového systému bylo ve dřeni nadledvin stresovaných SHR potkanů pozorováno výraznější zvýšení exprese *Th* genu v porovnání s WKY potkany. Naopak exprese ostatních genů účastnících se biosyntézy katecholaminů (*Ddc*, *Dbh*, *Pnmt*) byla nižší ve dřeni nadledvin nestresovaných i stresovaných SHR v porovnání s WKY potkany. Tento náález naznačuje, že regulace zmíněných enzymů se účastní jiné mechanismy. Možnou příčinou může být menší stimulace chromafinních buněk dřeně nadledvin angiotensinem II, která je způsobena utlumenou aktivitou reninu v plasmě a sníženou mRNA expresí receptorů pro angiotensin II u SHR potkanů. Závěrem, data v mé disertační práci potvrzují, že sympatický nervový systém přispívá k rozvoji a udržování vysokého krevního tlaku u SHR potkanů. Jeho vliv na kardiovaskulární systém může být potencován nadměrnou aktivací osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny, kterou jsme také pozorovali u tohoto kmene. Protože podobné mechanismy se podílejí na vzniku a udržování vysokého krevního tlaku u lidí, jejich výzkum u SHR mohou přispět k lepšímu porozumění a léčbě lidské esenciální hypertenze. Odolnost dospělých SHR potkanů k léčbě zaměřené na periferní sympatický nervový systém upozorňuje na existenci kompenzačních mechanismů, které působí proti efektivní léčbě vysokého krevního tlaku. Pro efektivní snížení krevního tlaku tedy mohou být lepší volbou léky působící na centrální regulaci kardiovaskulárního systému, např. ACE inhibitory nebo blokátory angiotensinových receptorů.