

## Abstrakt

Sepse neboli život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená deregulovanou odpovědí hostitelského organismu na přítomnost infekce je celosvětově jednou z hlavních příčin úmrtí na infekční choroby. Ročně sepsí onemocní přibližně 31,5 milionu pacientů a z toho 5,3 milionu zemře. Pro sepsi je charakteristická homeostatická dysbalance, která se může rozvinout v septický šok či dokonce může vést ke smrti. Vlivem sepse dochází také k rozvoji multiorgánové dysfunkce neboli poškození několika orgánů současně. Mezi orgány poškozené sepsí patří především srdce, ledviny, játra, plíce, centrální nervový systém a krevní elementy. Jedním z často postižených orgánů je srdce, jehož poškození je doprovázené rozvojem deprese myokardu, která přispívá k nárůstu úmrtnosti na sepsi. Přesné mechanismy vedoucí k septické myokardiální depresi doposud nejsou zcela objasněny, ale ukazuje se, že důležitou roli v tomto procesu nejspíše sehrávají mitochondrie. Vlivem sepse dochází totiž k narušení mnoha mitochondriálních funkcí, které se následně projeví vyčerpáním buněčných energetických zdrojů, což posléze vede až k depresi myokardu.

V našich laboratořích se podařilo vytvořit klinicky relevantní velký zvířecí model sepse a septického šoku, konkrétně sepsi vyvolanou fekální peritonitidou u prasete domácího, což následně umožnilo studovat buněčné mechanismy sepse, septické myokardiální deprese, a především roli mitochondrií v těchto procesech se zaměřením na změny mitochondriální respirace. V rámci našeho výzkumu bylo prokázáno, že sepsi způsobuje v permeabilizovaných vláknech levé srdeční komory pokles mitochondriální respirace, a to zejména na úrovni komplexů II a IV. Na stejném experimentálním modelu byl následně zkoumán účinek dvou terapeutických přístupů, konkrétně vliv stimulace bloudivého nervu a aplikace mezenchymálních kmenových buněk na hemodynamické parametry, orgánové a mitochondriální funkce. V rámci výzkumu se nám podařilo jako prvním prokázat, že stimulace bloudivého nervu má řadu příznivých účinků na průběh sepse u prasat, a to především na funkce kardiovaskulárního systému a na energetický metabolismus. Stimulace bloudivého nervu částečně či zcela zabránila rozvoji hyperlaktátemie, hyperdynamické cirkulace, buněčné deprese myokardu, vedla k výraznému poklesu SOFA skóre (sekvenční skóre hodnocení selhání orgánů) a také odvrátila pokles mitochondriální respirace permeabilizovaných vláken levokomorové srdeční svaloviny způsobené sepsí. Získaná data proto poukazují na slibný terapeutický potenciál stimulace

bloudivého nervu u sepse či septického šoku. Na našem prasečím modelu sepse se však nepodařilo prokázat žádné příznivé účinky aplikace mezenchymálních kmenových buněk na depresi myokardu vyvolanou sepsí, deregulovanou imunitní a zánětlivou odpověď ani dysfunkci mitochondrií. Aplikace mezenchymálních kmenových buněk nedokázala zvrátit inhibici mitochondriální respirace komplexu II ani pokles aktivity komplexu IV permeabilizovaných vláken levokomorové srdeční svaloviny vyvolanou sepsí. Nelze však vyloučit příznivý účinek aplikace těchto buněk v některém z jiných orgánů případně na jiné mitochondriální parametry, které nebyly předmětem našeho výzkumu.

**Klíčová slova:** sepe, septická myokardiální deprese, mitochondrie, mitochondriální dysfunkce, vysoceúčinná respirometrie, bloudivý nerv, mezenchymální kmenové buňky